






ХҒТАР 34.27.17

<https://doi.org//10.32523/2616-7034-2024-148-3-108-125>

Әдеби шолу

***Bacteroides fragilis* бактериясының карбапенемге төзімділіктің молекулалық механизмдері**

Д.С. Баянбек*¹ , Е.В. Жолдыбаева² , О.З. Ильдербаев¹ 

¹А.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

²Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан

*Байланыс үшін автор: aubakirova.dina28@gmail.com

Аңдатпа. Карбапенемдер көп жағдайда кең спектрлі белсенділікпен үйлесу, жылдам бактерицидтік әсері арқасында, антибактериялық препараттардың басқа класымен салыстырғанда төзімді штамдарды селекциялауда біршама потенциалға және жақсы төзімділікпен антибактериялық препараттардың ішінде ең сәтті тобы болып табылады. Карбапенемдер грам-оң, сонымен бірге грам-теріс бактерияларға да қарсы тұратын, кең спектрлі антимиқробтық құрал болып келеді. *Bacteroides fragilis* - моно- және полимикробтық инфекция кезінде клиникалық зертханаларда жиі бөлініп алынатын және өте маңызды бактериялардың бірі болып табылады. *Bacteroides fragilis* макролидтер, бета-лактамадар, метронидазол мен кейбір жаңа фторхинолондарға да төзімділік танытады. Карбапенемге төзімділік - емдік шарада шамадан тыс көп қолданылу нәтижесінде қарқынды дамып келе жатқан мәселе ретінде қарастырылады. Карбапенемге бактериялық төзімділіктің дамуының молекулалық механизмдері бірнеше факторларды қамтиды. Бірінші механизм эффузионды жүйе арқылы препараттарды экспорттау нәтижесінде микроорганизмдердің мульти-дәрілік төзімділіктің туындауымен байланысты. Бұл процесс бактерияларға антибиотиктік теріс әсерінен аулақ болуға мүмкіндік береді. Екінші механизм - бета-лактамаз синтезімен *B. fragilis*-тің бета-лактамады қосылыстарға төзімділік орнатуы. Бұл ферменттер бета-лактамады антибиотик сақинасын гидролиздеп, оның белсенділігін төмендетеді. Үшінші механизм - пенициллин байланыстыратын ақуыздардағы (ПБА) өзгеріс кейбір бактерия түрінде карбапенемге деген төзімділік танытады. ПБА кодтайтын гендердегі мутациялар карбапенемдердің осы ақуыздарға жақындығын өзгерте алады, бұл олардың антибиотиктің әсеріне сезімталдығын азайтады. Төзімділік таныту кезінде *sfIA* генінің маңыздылығы зор, әсіресе *B. fragilis* үшін. Олр карбапенемдерге және басқа бета-лактамады антибиотиктерге төзімділік тудыратын ақуыздарды кодтайды. Бұл ген әртүрлі бактериялар арасында көлденең тасымалдануы мүмкін, бұл төзімділіктің таралу қаупін жоғарылатады. Антимиқробтық препараттарға төзімділік механизмін түсінудің маңыздылығы ол, асқынған ауыр инфекцияларды емдеуде және алдын ала болдырмау мақсатында альтернативті антимиқробтық препараттарды таңдау кезінде қателік жасамау болып табылады. Берілген мақалада, *B. fragilis* штамдарының карбапенемге төзімділік танытуына әсер ететін бірнеше механизмдері қарастырылған. Бета-лактамазға тәуелді карбапенемдердің төзімділігі тасымалданатын генетикалық элементтермен сезімтал штамдармен пайда болуы мүмкін ең жиі таралған және клиникалық маңызды төзімділік механизмі болып табылады.

Түйін сөздер: төзімділік, *Bacteroides fragilis*, бета-лактамаза, карбапенем, ген, ингибитор, анаэроб, антимиқробтық препарат.

Түсті: 11.04.2024; Мақұлданды: 10.07.2024; Онлайн қолжетімді: 27.09.2024

Кіріспе

Жалпы биологиялық тұрғыдан алатын болсақ, төзімділік құбылысын микроорганизмдердің қоршаған ортаның қолайсыз жағдайларына бейімделу қабілетінің бір көрінісі ретінде қарастыру қажет. Инфекциялық ауру қоздырғыштарының барлығы (бактерия, вирус, қарапайымдылар) емдік препараттарға төзімділікті қалыптастыра алады. Бұл құбылысты анықтау үшін «антимикробтық төзімділік» (АМТ) термині айрықша қолданылады. Әртүрлі емдік препараттарға инфекциялық аурулардың бактериялық қоздырғыштардың төзімділігі «антибактериалдық төзімділік», ал олардың биологиялық текті немесе жартылай синтетикалық түрде туындаған антибиотиктерге (бета-лактамы, аминогликозид, макролид тетрациклин және т.б.) төзімділік «антибиотикке төзімділік» ретінде анықталынады.

Bacteroides fragilis, адам ағзасының тоқ ішектің қалыпты микрофлорасын құрайтыны белгілі, сонымен бірге басқада аэробты және факультативті анаэробты бактериялармен қатар моно- және полимикробтық инфекция кезінде клиникалық зертханаларда жиі бөлініп алынатын және өте маңызды бактериялардың бірі болып табылады. *B. fragilis* асқазан-ішек жолдарының микрофлорасының тек 5%-ын ғана алып жатыр, бірақ инфекциялық деңгейі 60-тан 80% аралығындағы *Bacteroides* тұқымдастығының аса жиі кездесетін түрі болып саналады. *B. fragilis* бактериясымен туындаған инфекциялар антибиотикке сезімталдылық сынамасының нәтижесіне сәйкес препараттармен емделеді [1]. *B. fragilis* бактериясының бета-лактамы, тетрациклин, макролид және флуорхинолондар тәрізді әртүрлі препарат топтарына төзімділік таныту мүмкіндігіне байланысты, берілген бактерияларға қарсы тиімді антимикробтық құрал саны салыстырмалы түрде шектеулі. Осыған орай, *B. fragilis* антимикробтық төзімділік гені мен элементтерінің резервуары болуы мүмкін [2]. Анаэробты бактериялар үшін антибиотикотерапияда жиі қолданылатын әртүрлі терапевтік агенттерге деген *B. fragilis* төзімділігінің артуы байқалады [3,4]. Тиісті емес деңгейдегі антимикробтық терапия ауруханаға жатқызу ұзақтығының және өлім санының артуына алып келетін негізгі фактор [5]. Антимикробтық терапия кезінде кең спектрлі антимикробтық құралдарға қарсы тұратын *B. fragilis*-тің мульти дәрілік төзімділіктің (MDR- multidrug-resistant) туындауы туралы мәліметтер алынып жатыр. MDR-штамдарының пайда болуы, *B. fragilis*-пен туындаған, әсіресе бұрын антимикробтық препараттармен емдеу алған жағдайдағы инфекцияларды емдеу қиындығына алып келеді [6]. *B. fragilis* -тің төзімділігін кодтайтын әртүрлі элементтердің болуы, *B. fragilis* геномының жылжымалылығын және оның төзімділік гендерін жинақтау мүмкіндігін белгілейді [3, 7, 8]. *B. fragilis*-тің MDR-штамдарының пайда болуы көптеген елдерде сипатталған. Бұл негізінен, олардың вертикалды таралуы жүрген жағдайда, басқа төзімді бактериялық патогендер сияқты, клиникалық жағдайдаларда мәселе тудыруы мүмкін. Карбапенем, сонымен бірге метронидазол, өздерінің кең антимикробтық спектрі мен анаэробты және факультативті анаэробты төзімді патогендерге әсер ету қабілетіне сәйкес *B. fragilis* -пен туындаған инфекцияларды, әсіресе полимикробтық интраабдоминалды және жұмсақ тін инфекцияларын емдеуде антибиотикотерапия үшін таңдаулы препа-

раттары болып табылады [9]. Алайда соңғы жылдары әртүрлі зерттеу жұмыстарында *B. fragilis*-тің клиникалық тұрғыда бөлініп алынған және комменсалды штамдары арасында карбапенемге деген төзімділіктің артуы аталып өтілген [10]. Антимикробтық препараттарға төзімділік механизмін түсіну альтернативті емдеу нұсқаларын таңдау үшін, сонымен бірге бақылау стратегиясын қолдану үшін қажет. Берілген жұмыста *B. fragilis*-тің карбапенемге қарсы төзімділікті тудыратын механизмдер қарастырылған.

***B. fragilis*; клиникалық маңызы мен антибиотикотерапия**

Bacteroides тұқымдастығына 60 астам түр енеді, олардың көпшілігі адам ағзасындағы асқазан-ішек жолдарында кездеседі [11]. 16S рДНҚ-ның филогенетикалық сараптамасының нәтижесі бойынша, адам нәжісінің, қан үлгілерінен ең жиі бөлінген *Bacteroides* түрлері – *B. acidifaciens*, *B. caccae*, *B. eggerthii*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *Parabacteroides (B.) distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* және *B. uniformis* [12]. Хирургиялық араласу, жарақаттану тәрізді кейбір жағдайларда, ішек қабырғасының тұтастығының бұзылуы кезінде *Bacteroides*-тің кейбір түрлері басқа тінге өтіп, әртүрлі инфекция тудыру қауіпі бар [13]. *B. fragilis*-тен басқа, адам биоматериал үлгілерінен бөлініп алынатын *Bacteroides*-тің ең кең таралған түрлеріне *P. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* және *B. uniformis* жатады [11]. *B. fragilis* ішек жолдарында мекендейтін бактериялардың 1%-2% құрайды, бірақ оттегіне төзімді болуына байланысты адам нәжісінің анаэробты дақылдарынан жиі бөлініп алынатын бактерия болып келеді. Сонымен бірге, *B. fragilis* – эндогенді инфекция, сонын ішінде 19% астам өлім-жітіммен аяқталатын, құрсақ қуысындағы инфекциясы кезінде жиі бөлініп алынатын анаэробты ағза [11,14]. Патогенді *B. fragilis* штамдары инфекцияны анықтау және төзімділік таныту қабілетіне ықпал ететін әртүрлі факторларға ие [15]. *B. fragilis* перитонит, жара инфекциясы, абцесс, бактериемия және токсинмен байланысты энтероколит тәрізді адам ағзасының әртүрлі участкелеріндегі инфекция қоздырғышы ретінде бөлініп алынды [16-19].

B. fragilis өзінің патогенезінде маңызды рөл ойнайтын әртүрлі молекулалық факторлар мен сипаттамаларға ие. *B. fragilis*-тің энтеротоксинді штамдары (ETBF) *B. fragilis* токсині (BFT) ретінде белгілі энтеротоксинді өңдіреді, ол өз кезегінде мырышқа тәуелді термолабильді металлопротеаза болып табылады. BFT өзінің биологиялық белсенділігін жасушаның беткі қабатындағы молекулаларды модификацияға ұшырату арқылы іске қосады, нәтижесінде уақыт және концентрацияға байланысты E-кадгериннің ажырауына алып келеді. E-кадгериннің ажырауы хлоридтің бөлінуін тудырады және бағаналы эпителиалды жасушалардың өткізгіштігін арттырады [20]. *B. fragilis*-тің кейбір штамдары инвазивті потенциалды қамтамасыз ететін экстрацеллюларлы және гистолитикалық ферменттерді және бактерияның қожайының жасушадан тыс матрицасына енуін экспрессиялайды. Ең көп таралған ферменттердің арасында: гиалуронидаза, хондроитинсульфатаза, дезоксирибонуклеаза, протеаз, фосфатаз және липазалар бар. *B. fragilis*-тің капсулды полисахаридтері абцестің қалыптасуын күшті ынталандыруы мүмкін. Абцесс, *B. fragilis*-тің ең жиі кездесетін клиникалық симптомы болып табылады. In vitro зерттеулерінің нәтижесі бойынша,

капсулды полисахаридтер CD4 + T-жасушаның клонының кеңеюі мен интерлейкин-10 (IL-10) бөлініп алынуын тудыратыны анықталынды. *B. fragilis* ішек жасушаларына жабысу және гемагглютинацияға ықпал ететін перитрихозды фимбриялар мен пилиге ие. ДНҚ-ның фазалық вариациясы микроағзалардың төзімділігі мен тұрақтылығында, яғни қожайының иммундық жауабын, қоректік заттарды қабылдауын және биоқабықша түзілуін модуляциялауда маңызды рөл ойнайды. ДНҚ-ның фазалық инверсиясы *B. fragilis*-тің кейбір молекулалық құрылымдарында, яғни SusC/SusD тұқымдасының сыртқы мембрана ақуыздары, автоагрегативті фенотиппен байланысты ақуыз, сыртқы мембраналық везикулдардың (СМВ) түзілуі және экстрацеллюларлы полисахаридте анықталынған. Темірді сіңіру, тотығу стресінде тіршілікке қабілеттілігі, кворум-сезімталдылығы мен биоқабықшаның қалыптасуы тәрізді басқа да молекулалық факторлар мен сипаттамаларда *B. fragilis*-тің қоршаған орта мен қожайын ағзасында патогенділігі мен төзімділігіне қатысады [20].

B. fragilis зертханаларда, әсіресе негізгі сырқаты бар және иммунитеті бұзылған науқастардан бөлініп алынатын ең жиі таралған анаэроб болып табылады [21-23]. *B. fragilis*-пен туындаған инфекцияларды емдеуде антимикробтық терапия ең маңызды кезеңге жатқызылады [24]. Жөнсіз антимикробтық терапия, әсіресе бактериемия кезінде (27% дейін) өлімге алып келуі мүмкін. *B. fragilis*-пен туындаған инфекцияларды емдеу үшін әртүрлі антимикробтық құралдар, сонын ішінде макролидтер, бета-лактамылар, метронидазол мен кейбір жаңа фторхинолондар қолданылады [25]. *B. fragilis*-тің мульти дәрілік төзімділікке ие штамдары бүкіл әлемде анықталынған. Шындығында, *B. fragilis* антибиотикке сезімтал бактериядан көптеген антибиотик кластарына сезімтал емес, төзімді бактерияға дейін бірте-бірте дами бастаған [26-27]. *B. fragilis* ішек жолдарында әртүрлі көлемдегі антимикробтық препараттар мен өт сияқты токсинді заттардың әсеріне ұшырайды да препараттарға деген төзімділігінің артуына алып келетін механизмдер тудырады [28, 29].

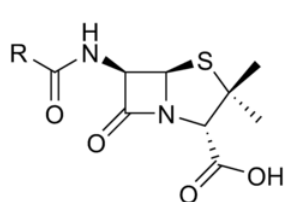
Карбапенемдер

Карбапенемдер клиникалық маңызды антимикробтық заттардың ең кең таралған және маңызды болып келетін бета-лактамы антибиотиктердің кіші тобын құрайды [30]. Карбапенем препараттары бета-лактамы сақинада азот және көміртекке біріккен, қанықпаған бес көміртекті мүшесі бар сақинаның болуымен сипатталады (сурет 1). Карбапенемдердің антимикробтық әсері басқа да бета-лактамы агенттер сияқты бактерияның жасуша қабықшасының биосинтезіне кедергі жасау арқылы жүзеге асады [31].

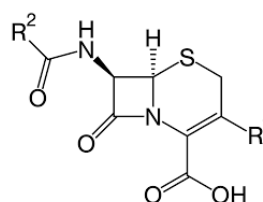
Транспептидаза ферменттерінің белсенділігін жүзеге асыру үшін қажет көлденең байланыстардың қалыптасуы бактерияның жасуша қабырғасының пептидогликанды қабаттарын нығайту үшін маңызды процесс болып табылады. Бета-лактамы агенттер транспептидаза субстратының конформационды аналогы болып табылады және транспептидазамен байланысу мен қалыпты белсенсіз кешенді қалыптастырудың арқасында фермент қызметін ингибирлейді. Бета-лактамының әсер ету нәтижесінде

бактерияның жасушалық қабырғасының тұтастығы бұзылады, сәйкесінше олардың өсуі барысында зақымдалған жасушалардың лизисіне алып келеді [32]. Карбапенемдер біздің антимикробтық құралдардың ішінде ең маңызды агенттердің бірін құрайды. Карбапенемдер грам-оң, сонымен бірге грам-теріс бактерияларға да қарсы тұратын, кең спектрлі антимикробтық құрал болып келеді. Сондықтан, көбіне карбапенемдерді дәріге төзімділігі жоғары патогендердің әсерімен туындаған инфекцияларды емдеудің соңғы құралы ретінде қолданылған [33]. Карбапенемдердің басқа антимикробтық құралдан артықшылығы ретінде олардың пеницилин мен цефалоспориндерге қарсы тұруымен маңызды рөлді атқаратын кең спектрлі бета-лактамаза (КСБЛ) тәрізді көптеген клиникалық маңызды бета-лактама гидролиз ферменттеріне төзімді келуі. Осындай артықшылыққа қарамастан, карбапенемге төзімді штамдардың мөлшері жоғарылап келеді, яғни жалпы ұлттық денсаулық сақтау ұйымның аса маңызды мәселесіне айналған және берілген препараттардың қолданылуының шектелуіне алып келеді [34]. Карбапенемге төзімділік механизмі көп жағдайда жүре пайда болады, сирек жағдайда туа пайда болған болады. Туа пайда болған төзімділікке мысал ретінде металло-бета-лактамазаны (МБЛ) өндірудің әсерінен *Stenotrophomonas maltophilia*-тің карбапенемге төзімділік танытуын айтуға болады [35].

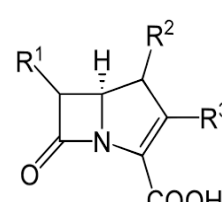
А



Пенициллин

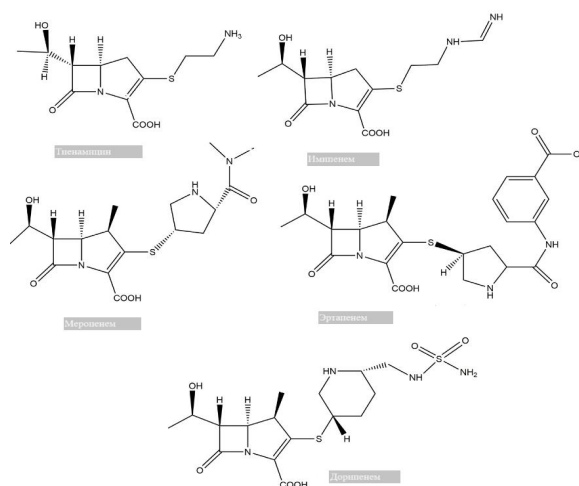


Цефалоспорин



Карбапенем

В



Сурет 1. Бета-лактамды антибиотиктердің химиялық құрылымы.
А: Пенициллин, цефалоспорин және карбапенемдердің негізгі құрылымы.
В: Клиникалық маңызды карбапенемдердің химиялық құрылымы.

Бета-лактамазға тәуелді карбапенемдердің төзімділігі тасымалданатын генетикалық элементтермен сезімтал штамдармен пайда болуы мүмкін ең жиі таралған және клиникалық маңызды төзімділік механизмі болып табылады [36].

Плазмид немесе транспозондар көмегімен бактерия арасында тасымалдау мүмкіндігімен және басқа антимикробтық құралдарына төзімділікті кодтайтын генетикалық элементтермен көршілесуімен кең спектрлі бета-лактамаз агенттерінің инактивация мүмкіншілігі бета-лактамазға тәуелді төзімділікті карбапенемге төзімділіктің аса клиникалық маңызды механизміне айналдырды [37]. Бета-лактамазалар Амблер классификациясы бойынша А бастап D класына жатады (сурет 2). Карбапенемдерді алғаннан кейін периплазма кеңістігінен энергияға-тәуелді экспульсия эффлюксинді жүйемен жүзеге асатын, осы препараттарға төзімділік болып табылады. Эффлюксинді жүйелері әдетте, периплазматикалық кеңістікте ақуызды байланыстыратын, бактерия мембранасындағы транспортер мен сыртқы мембранадағы пориннен құралады. Эффлюксинді жүйелер АТФ энергиясын немесе протондық мотив күшін (ПМК) қолданады және бактериялық жасушадан токсинді қосылыстарды тартып шығарады [38]. Төзімді-түйін-бөлу (RND-Resistance-Nodulation-Division) ағынды сорғылар тобының шамадан тыс экспрессиясы карбапенемдерді шығарып алуына жауапты болуы мүмкін және оларға тұрақтылықты қамтамасыз етеді [39]. Эффлюксияның RND-сорғылары фторхинолон, пенициллин, цефалоспорин және аминогликозид тәрізді кең спектрлі субстраттарға ие. Сондықтан, RND шамадан тыс болуы жиі MDR фенотипімен байланысты [40].



Сурет 2. Бета-лактамаза ферменттерінің классификациясы

Пенициллин байланыстаратын ақуыздардағы (ПБА) өзгеріс кейбір бактерия түрінде қарбапенемге деген төзімділік механизмі ретінде зерттелінеді. ПБА-ның экспрессия деңгейі *Acinetobacter baumannii*-дің қарбапенемге деген сезімталдылығының төменеуімен байланысты сипатталды [41]. Бактерияның сыртқы мембраналық пориндері (СМП) аминқышқыл, ұсақ пептидтер және қарбапенем тәрізді кейбір антибиотиктерді бактерия жасушасының ішіне тасымалдауға мүмкіндік беретін субстрат үшін тән құрылым болып табылады. Төмен СМП экспрессия немесе модификациясы берілген антибиотиктерге деген сезімталдылықты төмендетуі мүмкін [42,43].

***B. fragilis*-тің қарбапенемге деген төзімділігі**

Қарбапенемдер *B. fragilis* тәрізді анаэробтарға антимиқробтық әсер көрсетеді. Ең кең таралған қарбапенемдер (имипенем, меропенем, эртапенем және дорипенем) *in vitro* клиникалық тәжірибеде *B. fragilis*-ке қарсы тиімді болады. Олардың ішінде, имипенем мен меропенемге ұқсас, эртапенеммен салыстырғанда біршама жоғары (екі-төрт есе) келетін дорипенем *B. fragilis*-ке қарсы антимиқробтық әсер көрсетті [44,45]. *B. fragilis*-те препараттарға деген сезімталдылық деңгейінің төмендеуі белгілі антимиқробтық құралдардың клиникалық қолданылуының бастамасынан бірнеше жыл өткеннен кейін байқалуы мүмкін. *B. fragilis*-тің қарбапенемдерге ерте әсер етуі төзімділіктің жоғарылауымен байланысты [46]. Анаэробты бактериалдық инфекцияларды антибиотиктермен емдеу көбіне төзімділік эпидемиологиясын зерттеу нәтижесіне негізделеді (эмпирикалық терапия үшін қажет). Сондықтан терапия инфекция ағысының клиникалық бағасы және антимиқробты құралдарға деген сезімталдылық сынамалар негізіне зер сала отырып, аурухана және/немесе бөлімшелерде антимиқробтық құралдарға деген төзімділік деңгейі негізінде жүргізілуі қажет. Осыған орай, үнемі немесе кезеңді түрде препараттарға деген сезімталдылық мониторингін жүргізу және сезімталдылық сынама нәтижесі негізінде мақсатты терапияны қолдану қажет [47]. Анаэробты инфекцияларды, әсіресе іш-астарішілік инфекцияны емдеу кезінде инфекциялардың полимиқробтық сипатын ескеру қажет. Іш-астарішілік жолдарының полимиқробтық инфекциясы кезінде ең жиі бөлініп алынатын бактериялар – *E. coli* және *B. fragilis*. Сонымен, полимиқробты инфекциясының антимиқробтық терапиясы үшін анаэробты, сонымен бірге факультативті-анаэробты бактерияға қарсы кең спектрлі антимиқробты әсері бар препараттар қолданылуы тиісті. Әртүрлі *in vitro* және *in vivo* зерттеулерінің нәтижесі полимиқробтық инфекциялардың эмпирикалық емдеуі үшін кең спектрлі әсерді қолданудың қолайлы микробиологиялық нәтижелерін көрсетті [48]. Бұдан бөлек, цефтизоксим тәрізді кейбір препараттардың әсері кезінде *B. fragilis*-тің төзімділігінің жоғарылауынан басқа, пиперациллин-тазобактам тәрізді антимиқробтық құралдардың басқа түрлері *B. fragilis* штамдарының патогендік қасиетін жоғарылатуы мүмкін [48,49]. *In vitro* және *in vivo* зерттеулерінің нәтижесі факультативті-анаэробты бактериялармен бірігіп, *B. fragilis*-пен туындаған полимиқробтық инфекцияларды емдеу үшін басқа кең спектрлі бета-лактамен салыстырғанда эртапенем аса тиімді

препарат болып табылады, себебі төзімді штамдардың өсу қарқыны біршама төмен және аз вирулентті штамдар индукциясы [48-50]. Жақында, кең спектрлі препараттар деп аталатын, кейбір жаңа карбапенемдік препараттар ұсынылды, олардың ерекшелігі анаэробты және аэробты грам-оң мен грам-теріс бактерияларға қарсы келетін белсенді препараттар. Осыған орай, полимикробты инфекцияларды емдеуде кең спектрлі карбапенемдердің алатын орны ерекеше екені жорамалданады [51]. Разупенем, томопенем және санфетринем тәрізді осы препараттардың кейбіреулері *in vitro* немесе *in vivo*-да *B. fragilis*-ке қарсы әсерлі антимикробтық әсер көрсетті [52,53]. Карбапенемге төзімділік инфекцияда қарқынды дамып келе жатқан мәселе, себебі әлі күнге дейін карбапенемдерді дәрігерлер емдік шарада ең көп қолданылатын препарат ретінде қарастырады. Әртүрлі зерттеу жұмыстарында карбапенемге сезімтал емес *B. fragilis*-тің бірден 30% дейінгі әртүрлі жиіліктегі кездесуі байқалған. Антибиотикке сезімталдылық сипаты әртүрлі елдерде, тіпті бір елдің ішіндегі әртүрлі медициналық орталықтарында да өзгеше болады. Әртүрлі аумақтардағы изоляттардың осы ерекшеліктері антибиотикті қолдану нақты саясатымен және әр елде антимикробтық препараттарға рұқсатпен шартталуы мүмкін, сонымен бірге бактериалды изоляттардың генетикалық сипаттамаларындағы ерекшеліктерімен белгіленеді [54]. Грамм-теріс бактерияларға әсер ететін жаңа препараттарды қолданудың шектелуіне байланысты, карбапенемге деген төзімділік сақиналық жағдайдағы MDR-мен байланысты инфекцияларды емдеуде соңғы сатысын шектейді. Бета-лактамазаға төзімді жаңа бета-лактамының дамуы осы препараттардың тиімділігін қалпына келтіру үшін ингибиторларды қолдануды қамтиды. Бұл тренд авибактам, ваборбактам және релебактам тәрізді карбапенемнің тиімді ингибиторларының пайда болуына алып келді. Кейбір бета-лактамының жаңа ингибиторлармен бірлесуінің нәтижесінде *in vitro* және *in vivo* *B. fragilis*-ке қарсы антимикробтық әсері жоғарылағаны байқалады. Мысалы, авибактам *B. fragilis*-ке қарсы цефтаролиннің минималды ингибиторлық концентрациясы (МИК)₉₀ >32-ден 2 мкг/мл дейін төмендетті [54]. Алайда әлі күнге дейін *B. fragilis*-ке қарсы карбапенем мен берілген ингибиторлар арасында синерги немесе антагонизм туралы мәлімделмеген. Бұл әртүрлі бета-лактамаз кластарына аталып өткен қосылыстың әртүрлі әсерімен байланысты болуы мүмкін. Бұл ингибиторлар А, С және D бета-лактамаз фермент кластарына қарсы тиімді болып келеді. Дегенмен, олар *B. fragilis*-тің карбапенемге төзімділігінің ең кең тараған себебі болып табылатын В класына айтарлықтай әсер етпейді.

***B. fragilis*-тің карбапенемге төзімділік механизмдері**

B. fragilis-тің бета-лактамы препараттарға төзімділігі, бета-лактамаз өндіру, бета-лактамы сақинаның амид тобымен бета-лактамы антибиотиктердің қызметін ингибитор тәрізді әртүрлі молекулалық механизмдермен жүзеге асады. Мультидәрілік эффлюкс сорғышының жоғары экспрессиясы, сыртқы мембрананың өткізгіштігінің өзгеруі және оның ПБА -дың кейбір бета-лактамымен төмен ұқсастығы. Берілген зерттеу жұмысында *B. fragilis*-тің карбапенемге төзімділік механизмдерінің рөліне назар аударылған.

Бета-лактамазаға тәуелді резистенттілік механизмі

Бета-лактамаз синтезі *B. fragilis*-тің бета-лактамды қосылыстарға төзімділіктің ең кең тараған және клиникалық маңызды механизмдердің бірі болып келеді [55]. *B. fragilis* -тегі екі аса маңызды бета-лактамазалар бета-лактамның әртүрлі кластарына әртүрлі сәйкестіпен серА (Амблердің А класс бета-лактамазаларын кодтайды) және сfiА (Амблердің В класс металл-бета-лактамазаны кодтайды) гендерімен кодталған. СерА кодтайтын фермент эндогенді және А класс сериндік бета-лактамазалар үшін тән, кем дегенде төрт аминқышқыл мотивтерінен тұрады және пенициллиндер мен цефалоспориннің (цефокситин есепке алмағанда) көпшілігіне әсер етеді. *B. fragilis*-те карбапенемаза болып табылатын, сfiА генімен кодталған В кластың МБЛ анықталынған және барлық бета-лактамдар мен оларың бета-лактамаз ингиборлы байланыстарға резистенттіліктің жоғары деңгейін қамтамасыз етеді. СfiА ферменті ЭДТА-ге (Этилендиаминтетрасірке қышқылы) сезімтал, клавулан қышқылына төзімді және Амблердің В класына және За функционалдық тобына жататын *Bacillus cereus* МБЛ II *Blm* ақуызына сәйкес Zn²⁺ болуын талап етеді. Әдетте, сfiА гені хромосомда орналасады. Дегенмен, кейбір клиникалық штамдарда сfiА гені мобильді плазмидалық элементтерімен кодталатыны белгіленген. *B. fragilis*-тің GAI92082 және С68с екі клиникалық штамдарында сfiА кодтайтын және шамамен 6,4 кДа массалық салмақтағы, рBFUK1 плазмидадан құралған. Аталған мобильді элементтер *B. fragilis* штамдары арасында карбапенемге төзімділіктің таралу қауіпін жоғарылатады [56]. *B. fragilis*-тің көптеген штамдарында сfiА гені аса қатты экспрессияға ұшырамайды, және карбапенемге сезімтал кейбір штамдары үнсіздік күйдегі сfiА генінің алып жүреді. Дегенмен үнсіздік күйіндегі сfiА гендері, олардың алдыңғы жағында инсерционды тізбек (IS) элементтерінің орналасуының нәтижесінде мутацияға ұшырап, өте қатты экспрессиялануы мүмкін. IS элементтері транспозиционды белсенділікке қатысатын ақуыздарды ғана кодайтын, екі тізбекті интегративті ДНҚ-ның шағын бөлшегі (<2,5 кб) ретінде белгіленеді. IS инвертелген (IR) қайталанатын тізбектермен қоршалған. Интеграция процесінің барлық уақытында IS әдетте кішкене көлемдегі нуклеотид сайт-нысананың дубликациясын индуцирлейді. Көршілес гендер транскрипциясының жоғарылауы сыртқы жаққа бағытталған промоторлардың барымен қамтамасыз етіледі және IS кіші тобына тән. Карбапенем, метронидазол және макролид төзімділігіне қатысатын *Bacteroides* гендерінің активациясы үшін IS өте маңызды рөлді ойнайды. IS элементтері *Bacteroides* және *E. Coli* төзімділікке ие сыртқы бағдардағы әртүрлі промоторлардан құралғаны және сfiА транскрипциясын индуцирлеу мүмкіндігі сипатталған [57]. Карбапенемге деген төзімділіктің жоғары деңгейі (МИК 64 мг/мл) ген алдында орналасқан тізбектің (IS) болуының әсерінен сfiА генінің шамадан тыс әрекетімен байланысты. сfiА генінің жоғарғы ағысы бойынша IS элементін енгізу антибиототерапия процесінде *B. fragilis* штамдарының карбапенемге деген сезімталдылықтан төзімділікке дейін өзгеру эволюциясына жауапты болуы мүмкін. Дегенмен көптеген жағдайларда, сfiА генінің жоғарғы ағысы бойынша IS элементі жоқ *B. fragilis* штамдарының карбапенемге деген жартылай немесе толықтай төзімді түрлері мен кей жағдайда Е тестерінде гетерогенді фенотиптік төзімділікті көрсететін түрлері

анықталынған. Берілген төзімділік механизмін түсіну, *cfiA* ген экспрессиясы қалай жүретін туралы зерттеу жұмыстарының келесі деңгейі болуы қажет [5,58].

CfiA гені спецификалық төзімділік механизмі ретінде ғана маңызды емес, типтеу процедуралары *cfiA* гені *B. fragilis* штамдары, бұрын сипатталған *B. fragilis*-тің хросомалық ДНҚ гомологиялық II тобына сәйкес әртүрлі субпопуляция түрлерінен тұратының көрсетті. Жақын арада *Klebsiella pneumoniae blaPER-1* -мен біршама сәйкестік (55%) көрсеткен, *B. fragilis*-тен 10,2 кб плазмида орналасқан жаңа КСБЛ тәрізді бета-лактамаза табылды. Бұл фермент *PbbA* (*PER* (КСБЛ түрі) тәрізді *Bacteroides* бета-лактамаза) деп белгіленді. *IS* элементі (*IS116 9*) геннің жоғарғы ағысы бойынша анықталынды. *PbbA* геніне ие штамдарда ампициллинге деген жоғары төзімділік және цефокситинге деген аралық төзімділік деңгейі анықталынды. *PbbA* пенициллин мен цефалоспоринге деген төзімділікте маңызды орын алады, ал керісінше *B. fragilis*-те карбапенемге деген төзімділікте алар орны аз [59].

Эффузионды сорғыштармен байланысты карбапенем төзімділік механизмі

Эффузионды жүйе арқылы препараттарды экспорттау микроорганизмдердің мульти-дәрілік төзімділіктің потенциалды механизмі болып табылады [60]. RND эффузионды жүйесі кең спектрлі субстраттары, сонымен бірге карбапенем агенттері бар *B. fragilis*-тің клиникалық маңызды сорғышы болып табылады. Мембранамен (*BmeA*) бірігу ақуызын, эффузионды сорғыш (*BmeB*) және сыртқы мембрананың ақуыз каналын кодтайтын, оперонда *BBC1-16* ретінде белгілі *B. fragilis* геномында гомологиялық зерттеу жүргізу кезінде берілген сорғыштың он алты гомологы анықталынған. Кейбір зерттеу жұмыстары көрсеткендей, *B. fragilis*-тегі *bme* генінің шамадан тыс экспрессиялануына орай, антимиқробтық агенттер антибиотиктің белгілі бір түрлеріне төзімділік танытуы мүмкін. Меропенемнен басқасынан, имипенем мен дорипенем энергияға тәуелді эффузия жүйе экспрессиясын индуцирлейді және *B. fragilis*-тің MDR-штамдарының пайда болуына ықпал етеді [61]. *B. fragilis*-тің жабайы және мутант түрлерінің антибиотикке төзімділік сынама нәтижесі бойынша имипенем, меропенем және дорипенем тәрізді кейбір карбапенем түрлеріне төзімділікте эффузионды *BmeABC* сорғыштары маңызды орын алатының көрсетті. Дегенмен эртапенемге төзімділікте аса елеулі әсер байқалмады [62]. *BmeABC* оперонның жалпы экспрессиясы *bmeC* генінің жоғарғы ағымында орналасқан *bmeR5* ретінде белгілі реттеуші генмен реттелінеді. *BmeABC5* тізбекте бірнеше генаралық фрагменттер (IT) ұйымдастырылған: *IT1* – *bmeABC5* тізбегінің *bmeR* және *bmeC* гендері аралығындағы 51 негіздік жұптан құралған тізбек. *GGGAAT-eATTCCC* тізбегі бар инвертирленген қайталанулар (IR) *IT1*-тің ортанғы аумағында орналасқан және *BmeR5*-пен байланысу үшін тиімді операторлық сайт болып табылады. *IT1*-дің IR-де нүктелік мутация бойынша *G* мен *T* (*GGGAAT / GGTAAT*) орындарын алмасуды қамтиды, яғни *BmeR5*-пен байланысуын блоктайды және *B. fragilis*-тің антимиқробтық агенттерге деген төзімділік пен *bmeABC5* оперон экспрессиясын индуцирлейді.

***B. fragilis*-тің бета-лактамазалары**

B. fragilis-тің монобактам мен темоциллинмен бірге, кейбір бета-лактамадарға деген туа біткен сезімталдығы өте төмен, себебі берілген агенттерге олардың ПБА-сы төмен сәйкестікке ие. Цефокситинге төзімділік танытуының себебі, олардың цефокситинді байланыстыруда ПБА сәйкестігімен ерекшелінген, яғни штамдар арасында конъюгациямен тасымалданатын MTn4555 қозғалмалы транспозонда орналасқан *sfxA* генінің болуымен тікелей байланысты [63]. ПБА-дың антимикробтық әсері мен сәйкестігін сипаттау қиын, себебі осы бактериядағы ПБА-дың мөлшері мен молекулалық массасын зерттейтін зерттеу жұмыстарының қарама-қайшы келетін нәтижелері бар. *B. fragilis*-те 91 кДа, 80 кДа және 69 кДа массасымен үш ПБА әрдайым, ал 63 кДа және 47 кДа массалы екі ПБА кейбір жағдайларда ғана анықталынған. Бірқатар зерттеулерде *Bacteroides spp.* ПБА-ке бета-лактамады агенттердің сәйкестігінің төмендеуі мен осы препараттарға төзімділіктің төмендеуі арасындағы қатынасты сипаттайды. *B. fragilis* штамдарының имипенем, пиперациллин, цефоперазон, цефотаксим және цефтазидимге төзімділігінде 80 кДа массалы ПБА-дың төмен сәйкестігі сипатталған. ПБА-тың кейбіреулері *B. fragilis* әртүрлі штамдарында карбапенемге әртүрлі сәйкестікпен сипатталынған. *PBA2Bfr* штамм үшін тән әсер ету нұсқасына байланысты имипенемге сәйкестіктің ең жоғарғы деңгейін ие ПБА ретінде сипатталынды. Дегенмен, оның сәйкестігі аралық деңгей ретінде қарастырылды. Бастапқы кезеңде имипенем мен меропенем ПБА3Bfr-пен өзара әрекеттеседі, кокк пішін түзеді де *PBA2Bfr*-пен байланысады. Имипенемде *PBA1Bfr*-пен МИК мәндерімен байланысты деңгейде әсерлеседі. *B. fragilis*-тің кейбір штамдарында *PBA2Bfr* сәйкестікте айырмашылығы төменгі деңгейде имипенемге төзімділігімен байланысты болуы мүмкін. Кейбір штамдарда имипенемге жоғары төзімділік *B. fragilis*-те *PBA6Bfr*-дың болмауымен туындау мүмкін [64].

Қорытынды

Карбапенемдер *B. fragilis*-пен туындаған, сонын ішінде полимикробтық жағдайдағы инфекцияларды емдеу кезінде аса маңызды антимикробтық агент болып табылады. *B. fragilis* штамдарындағы карбапенемге төзімділік бүкіл дүниежүзі бойынша тіркелген. Әртүрлі механзимдер көмегімен карбапенемге төзімділікті жанамалау мүмкін, яғни берілген препараттарға ұзақ мерзімді әсер ету арқылы төзімділік индуцирленеді. *B. fragilis* изоляттарының карбапенемге төзімділігі көп жағдайда *sfIA* генімен кодталған, Амблер бойынша В кластың MBL экспрессиясымен байланысты. Дегенмен, эффузионды сорғыштар мен ПБА сәйкестігінің айырмашылықтары тәрізді *sfIA*-мен негізделмеген карбапенемге төзімділік механизмдері де бар. Үнсіз күйдегі *sfIA* гендері IS-элементтерін бастапқы аумақтарда пайдалана отырып немесе IS-тәуелді емес белсендіру механизмдер көмегімен мутацияға ұшырап, ген жоғары экспрессивті болуы мүмкін. Карбапенемге төзімділікте *sfIA*-тәуелді бета-лактамазалардың маңызды рөлі бета-лактамаза ингибиторлармен қоса карбапенемдер негізінде төзімді штамдарды емдеу стратегиясын жоспарлау үшін бұл ферменттер тиімді нұсқа ретінде қарастырады.

Мүдделер қақтығысы

Автор мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдемейді.

Авторлардың үлесі

Баянбек Д.С.: концептуализация; жазу – бастапқы жобаны дайындау; жазу – шолу және өңдеу.

Жолдыбаев Е.В.: концептуализация; жазу – бастапқы жобаны дайындау; жазу – шолу және өңдеу.

Ильдербаев О.З.: концептуализация; жазу – бастапқы жобаны дайындау; жазу – шолу және өңдеу.

Әдебиеттер тізімі

1. Nagy E., Urban E., Nord C.E., ESCMID E.S.G.o.A.R.i.A.B., Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience // *Clinical Microbiology Infection*. – 2011. – Vol. 17. – P. 371-379.

2. Niestepski S., Harnisz M., Korzeniewska E., Aguilera-Arreola M.G., Contreras-Rodríguez A., Filipkowska Z., et al., The emergence of antimicrobial resistance in environmental strains of the *Bacteroides fragilis* group // *Environment International*. – 2019. – Vol. 124. – P. 408-419.

3. Pumbwe L., Wareham D., Aduse-Opoku J., Brazier J., Wexler H., Genetic analysis of mechanisms of multidrug resistance in a clinical isolate of *Bacteroides fragilis* // *Clinical Microbiology Infection*. – 2007. – Vol.13. – P.183-189.

4. Hartmeyer G., Soki J., Nagy E., Justesen U.S., Multidrug-resistant *Bacteroides fragilis* group on the rise in Europe? // *Journal Medical Microbiology*. – 2012. – Vol. 61. – P. 1784-1788.

5. Soki J., Fodor E., Hecht D.W., Edwards R., Rotimi V.O., Kerekes I., et al., Molecular characterization of imipenem-resistant, *cfiA*-positive *Bacteroides fragilis* isolates from the USA, Hungary and Kuwait, // *Journal Medical Microbiology*. – 2004. – Vol. 53. – P. 413-419.

6. Sherwood J.E., Fraser S., Citron D.M., Wexler H., Blakely G., Jobling K., et al., Multi-drug resistant *Bacteroides fragilis* recovered from blood and severe leg wounds caused by an improvised explosive device (IED) in Afghanistan // *Anaerobe*. – 2011. – Vol.17. – P.152-155.

7. Salyers A.A., Gupta A., Wang Y., Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes // *Trends in Microbiology*. – 2004. – Vol.12. – P. 412-416.

8. Johnsen B.O., Handal N., Meisal R., Bjornholt J.V., Gaustad P., Leegaard T.M., Erm gene distribution among Norwegian *Bacteroides* isolates and evaluation of phenotypic tests to detect inducible clindamycin resistance in *Bacteroides* species // *Anaerobe*. – 2017. – Vol.47. – P. 226-232.

9. Nakamura I., Aoki K., Miura Y., Yamaguchi T., Matsumoto T., Fatal sepsis caused by multidrug-resistant *Bacteroides fragilis*, harboring a *cfiA* gene and an upstream insertion sequence element, in Japan // *Anaerobe* – 2017. – Vol.44. – P. 36-39.

10. Gao Q., Wu S., Xu T., Zhao X., Huang H., Hu F., Emergence of carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* in China // *International journal of Antimicrobial Agents*. – 2019. – Vol.53. – P. 859-863.

11. Wexler H.M., Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty // *Clinical microbiology review*. – 2007. – Vol. 20. – P. 593-621.
12. Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y., Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culturebased methods // *Microbiology and immunology*. – 2002. – Vol.46. – P. 535-548.
13. Wexler H.M., Pump it up: occurrence and regulation of multi-drug efflux pumps in *Bacteroides fragilis* // *Anaerobe* – 2012. – Vol.18. – P. 200-208.
14. Wareham D., Wilks M., Ahmed D., Brazier J., Millar M., Anaerobic sepsis due to multidrug-resistant *Bacteroides fragilis*: microbiological cure and clinical response with linezolid therapy // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol.40. – P. 67-68.
15. Silva J.O., Reis A.C.M., Quesada-Gomez C., Pinheiro A.Q., Freire R.S., Oria R.B., et al., In vitro effect of antibiotics on biofilm formation by *Bacteroides fragilis* group strains isolated from intestinal microbiota of dogs and their antimicrobial susceptibility // *Anaerobe*. – 2014. – Vol. 28. – P. 24-28.
16. Soki J., Edwards R., Hedberg M., Fang H., Nagy E., Nord C., et al., Examination of *cfiA*- mediated carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* strains from a European antibiotic susceptibility survey // *International journal of Antimicrobial Agents*. – 2006. – Vol. 28. – P. 497-502.
17. Akhi M.T., Ghotaslou R., Alizadeh N., Yekani M., Beheshtirouy S., Asgharzadeh M., et al. Nim gene-independent metronidazole-resistant *Bacteroides fragilis* in surgical site infections // *GMS Hygiene and Infection Control*. – 2017. – Vol.12. – P. 1-6.
18. Akhi M.T., Ghotaslou R., Beheshtirouy S., Asgharzadeh M., Pirzadeh T., Asghari B., et al., Antibiotic susceptibility pattern of aerobic and anaerobic bacteria isolated from surgical site infection of hospitalized patients // *Jundishapur journal of Microbiology*. – 2015. – Vol. 8. – P. 203-209.
19. Salipante S.J., Kalapila A., Pottinger P.S., Hoogestraat D.R., Cummings L., Duchin J.S., et al., Characterization of a multidrug-resistant, novel *Bacteroides* genomospecies // *Emerging Infectious Disease*. – 2015. – Vol.21. – P. 95-97.
20. Yekani M., Baghi H.B., Naghili B., Vahed S.Z., Soki J., Memar M.Y., To resist and persist: important factors in the pathogenesis of *Bacteroides fragilis* // *Microbial Pathogenesis*. – 2020. – Vol. 149. – P.104506.
21. Choi V.M., Herrou J., Hecht A.L., Teoh W.P., Turner J.R., Crosson S., et al., Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice // *Nature Medicine*. – 2016. – Vol. 22. – P. 563.
22. Yoshino Y., Kitazawa T., Ikeda M., Tatsuno K., Yanagimoto S., Okugawa S., et al., Clinical features of *Bacteroides* bacteremia and their association with colorectal carcinoma // *Infection*. – 2012. – Vol. 40. – P. 63-67.
23. Cheng C.-W., Lin H.-S., Ye J.-J., Yang C.-C., Chiang P.-C., Wu T.-S., et al., Clinical significance of and outcomes for *Bacteroides fragilis* bacteremia // *Journal of Microbiology, immunology and infection*. – 2009. – Vol. 42. – P. 243-250.
24. Lofmark S., Edlund C., Nord C.E., Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 50. – P. 16-23.
25. Castro Veloso L. de, Dos Santos K.V., De Andrade H.M., Da Fonseca Pires S., Dos Santos S.G., Trindade M.J.V., et al., Proteomic changes in *Bacteroides fragilis* exposed to subinhibitory concentration of piperacillin/tazobactam // *Anaerobe*. – 2013. – Vol. 22. – P.69-76.

26. Karlowsky J.A., Walkty A.J., Adam H.J., Baxter M.R., Hoban D.J., Zhanel G.G., Prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010-2011: CANWARD surveillance study // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 56 (3). – P.1247-1252.
27. Lofmark S., Fang H., Hedberg M., Edlund C., Inducible metronidazole resistance and nim genes in clinical *Bacteroides fragilis* group isolates // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49. – P.1253-1256.
28. Ghotaslou R., Yekani M., Memar M.Y., The role of efflux pumps in *Bacteroides fragilis* resistance to antibiotics // *Microbiological Research*. – 2018. – Vol. 210. – P. 1-5.
29. Boente R.F., Pauer H., Silva D.N., Santos Filho J., Sandim V., Antunes L.C.M., et al., Differential proteomic analysis of outer membrane enriched extracts of *Bacteroides fragilis* grown under bile salts stress // *Anaerobe*. – 2016. – Vol. 39. – P.84-90.
30. Masterton R.G., The new treatment paradigm and the role of carbapenems // *International journal of Antimicrobial Agents*. – 2009. – Vol. 33. – P. 105e1-105e8.
31. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A., Carbapenems: past, present, and future // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 55. – P. 4943-4960.
32. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., et al., Comparative review of the carbapenems // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – P.1027-1052.
33. Breilh D., Texier-Maugein J., Allaouchiche B., Saux M.-C., Boselli E., Carbapenems // *Journal of Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 25. – P. 1-17.
34. Bush K., Past and present perspectives on b-lactamases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 62. – P. 01076-18.
35. Nordmann P., Poirel L., Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 69. – P. 521-528.
36. Khalili Y., Memar M.Y., Farajnia S., Adibkia K., Kafil H.S., Ghotaslou R., Molecular epidemiology and carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with burns // *Journal of Wound Care*. – 2021. – Vol. 30. – P. 135-141.
37. Bonomo R.A., Burd E.M., Conly J., Limbago B.M., Poirel L., Segre J.A., et al., Carbapenemase-producing organisms: a global scourge // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 66 – P. 1290-1297.
38. Nikaido H., Structure and mechanism of RND-type multidrug efflux pumps // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 77. – P.1-60.
39. Khalili Y., Yekani M., Goli H.R., Memar M.Y., Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* // *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. – 2019. – Vol. 66. – P. 529-540.
40. Ni R.T., Onishi M., Mizusawa M., Kitagawa R., Kishino T., Matsubara F., et al., The role of RND-type efflux pumps in multidrug-resistant mutants of *Klebsiella pneumoniae* // *Scientific Report*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1-10.
41. Fernandez-Cuenca F., Martínez-Martínez L., Conejo M.C., Ayala J.A., Perea E.J., Pascual A., Relationship between b-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 51. – P. 565-574.
42. Catel-Ferreira M., Coadou G., Molle V., Mugnier P., Nordmann P., Siroy A., et al., Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 66. – P. 2053-2056.

43. Mussi M.A., Relling V.M., Limansky A.S., Viale A.M., CarO, an Acinetobacter baumannii outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for L-ornithine uptake // FEBS Letters. – 2007. – Vol. 581. – P. 5573-5578.

44. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A., In vitro activities of doripenem, a new broad-spectrum carbapenem, against recently collected clinical anaerobic isolates, with emphasis on the Bacteroides fragilis group // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – Vol. 52. – P. 4492-4496.

45. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A., Tyrrell K.L., Fernandez H.T., In vitro activities of doripenem and six comparator drugs against 423 aerobic and anaerobic bacterial isolates from infected diabetic foot wounds // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – Vol. 52. – P. 761-766.

46. Hansen K.C.M., Schwensen S.A., Henriksen D.P., Justesen U.S., Sydenham T.V., Antimicrobial resistance in the Bacteroides fragilis group in faecal samples from patients receiving broad-spectrum antibiotics // Anaerobe. – 2017. – Vol. 47. – P. 79-85.

47. Sarvari K.P., Soki J., Kristof K., Juhasz E., Miszti C., Latkoczy K., et al., A multicentre survey of the antibiotic susceptibility of clinical Bacteroides species from Hungary // Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 50. – P. 372-380.

48. Stearne L.E., Boxtel D.V., Lemmens N., Goessens W.H., Mouton J.W., Gyssens I.C., Comparative study of the effects of ceftizoxime, piperacillin, and piperacillin-tazobactam concentrations on antibacterial activity and selection of antibiotic-resistant mutants of Enterobacter cloacae and Bacteroides fragilis in vitro and in vivo in mixed-infection abscesses // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2004. – Vol. 48. – P. 1688-1698.

49. Valeria Dos Santos K., De Carvalho M.R., Amancio Martins W., Coutinho S., Bahia J., Lopes de Andrade J., et al., In vitro selection of ertapenem and piperacillin/tazobactam-resistant strains of Bacteroides fragilis and analysis of their virulence in gnotobiotic mice // Journal of Chemotherapy. – 2010. – Vol. 22. – P. 259-263.

50. Dos Santos K.V., Nicoli J.R., Martins W.A., Coutinho S.C., Apolonio A.C.M., Diniz C.G., et al., Comparative activity of ertapenem and piperacillin/tazobactam in a murine systemic infection model with Bacteroides fragilis and Escherichia coli // Journal of Medical Microbiology. – 2007. – Vol. 56. – P.1576-1579.

51. El-Gamal M.I., Brahim I., Hisham N., Aladdin R., Mohammed H., Bahaeldin A., Recent updates of carbapenem antibiotics // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 131. – P.185-195.

52. Tran C.M., Tanaka K., Yamagishi Y., Goto T., Mikamo H., Watanabe K., In vitro antimicrobial activity of razupenem (SMP-601, PTZ601) against anaerobic bacteria // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55. – P. 2398-2402.

53. Tanaka K., Mikamo H., Nakao K., Ichiishi T., Goto T., Yamagishi Y., et al., In vitro activity of tomopenem (CS-023/RO4908463) against anaerobic bacteria // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53. – P. 319-322.

54. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., Tyrrell K.L., Comparative in vitro activity of ceftaroline, ceftaroline-avibactam, and other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic bacteria cultured from infected diabetic foot wounds // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2013. – Vol. 76. – P. 347-351.

55. Fang H., Edlund C., Hedberg M., Nord C.E., New findings in beta-lactam and metronidazole resistant Bacteroides fragilis group // International journal of Antimicrobial Agents. – 2002. – Vol. 19. – P. 361-370.

56. Goto T., Tanaka K., Tran C.M., Watanabe K., Complete sequence of pBFUK1, a carbapenemase-harboring mobilizable plasmid from *Bacteroides fragilis*, and distribution of pBFUK1-like plasmids among carbapenem-resistant *B. fragilis* clinical isolates // *The Journal of Antibiotics*. – 2013. – Vol. 66. – P. 239-242.
57. Podglajen I., Breuil J., Rohaut A., Monsempes C., Collatz E., Multiple mobile promoter regions for the rare carbapenem resistance gene of *Bacteroides fragilis* // *Journal of Bacteriology*. – 2001. – Vol. 183. – P. 3531-3535.
58. Soki J., Edwards R., Urban E., Fodor E., Beer Z., Nagy E., Screening of isolates from faeces for carbapenem-resistant *Bacteroides* strains; existence of strains with novel types of resistance mechanisms // *International journal of Antimicrobial Agents*. – 2004. – Vol. 24. – P. 450-454.
59. Soki J., Keszocze A., Nagy I., Burian K., Nagy E., An update on ampicillin resistance and b-lactamase genes of *Bacteroides* spp. // *Journal of Medical Microbiology*. – 2021. – Vol. 70. – P. 1393.
60. Poole K., Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms // *Annals of Medicine*. – 2007. – Vol. 39. – P. 162-176.
61. Pumbwe L., Glass D., Wexler H.M., Efflux pump overexpression in multiple antibiotic-resistant mutants of *Bacteroides fragilis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50. – P. 3150-3153.
62. Pumbwe L., Ueda O., Yoshimura F., Chang A., Smith R.L., Wexler H.M., *Bacteroides fragilis* BmeABC efflux systems additively confer intrinsic antimicrobial resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 58. – P. 37-46.
63. Soki J., Gonzalez S.M., Urban E., Nagy E., Ayala J.A., Molecular analysis of the effector mechanisms of cefoxitin resistance among *Bacteroides* strains // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2011. – Vol. 66. – P. 2492-2500.
64. Píriz S., Vadillo S., Quesada A., Criado J., Cerrato R., Ayala J., Relationship between penicillin-binding protein patterns and b-lactamases in clinical isolates of *Bacteroides fragilis* with different susceptibility to b-lactam antibiotics // *Journal of Medical Microbiology*. – 2004. – Vol. 53. – P. 213-221.

Д.С. Баянбек¹, Е.В. Жолдыбаева², О.З. Илдербаев¹

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

²Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан

Молекулярные механизмы резистентности бактерии *Bacteroides fragilis* к карбапенемам

Аннотация. Карбапенемы в основном являются наиболее эффективных групп антибактериальных препаратов, благодаря сочетанию широкого спектра действия, быстрого бактерицидного эффекта, большего потенциала в селекции резистентных штаммов и устойчивости по сравнению другими классами антибактериальных препаратов. Карбапенемы представляют собой противомикробные средства широкого спектра действия, эффективные как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий. *Bacteroides fragilis* является одной из важных и часто выделяемых бактерий в клинических лабораториях при моно- и полимикробных инфекциях. *Bacteroides fragilis* также устойчивы к макролидам, бета-лактамам, метронидазолу и некоторым новым видам фторхинолонам. Резистентность к карбапенемам

становится все более значимой проблемой из-за чрезмерного использования препарата в терапии. Молекулярные механизмы развития устойчивости к карбапенемам у бактерий включают несколько факторов. Первый механизм связан с развитием множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов через экспорт препаратов через эффлюзионную систему. Этот процесс позволяет бактериям избегать негативного воздействия антибиотика. Второй механизм — синтез бета-лактамаз, что представляет собой ключевой механизм устойчивости *B. fragilis* к бета-лактамным соединениям, включая карбапенемы. Эти ферменты способны гидролизовать кольцо бета-лактамного антибиотика, делая его неактивным. Третий механизм — изменения в структуре пенициллин-связывающих белков (ПСБ), которые являются целевыми точками для карбапенемов. Мутации в генах, кодирующих ПСБ, могут привести к изменению аффинности карбапенемов к этим белкам, что делает их менее чувствительными к действию антибиотика. Ген *sfIA* играет важную роль в устойчивости к карбапенемам, особенно у *B. fragilis*. Он кодирует белок, который конферует устойчивость к карбапенемам и другим бета-лактамным антибиотикам. Этот ген может быть горизонтально передан между различными бактериями, что увеличивает риск распространения устойчивости. Важность понимания механизма устойчивости к противомикробным препаратам заключается во избежание ошибок при выборе альтернативных противомикробных препаратов для лечения и профилактики тяжелых инфекций. В данной статье рассмотрены несколько механизмов, влияющих на устойчивость штамма *B. fragilis* к карбапенемам.

Ключевые слова: устойчивость, *Bacteroides fragilis*, бета-лактамаза, карбапенем, ген, ингибитор, анаэроб, противомикробный препарат.

D.S. Bayanbek¹, E.V. Zholdybaeva², O.Z. Ilderbayev¹

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

²National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan

Molecular mechanisms of resistance of *Bacteroides fragilis* bacteria to carbapenem

Abstract. Carbapenems are generally the most successful group of antibacterial drugs due to the combination of a wide spectrum of activity, rapid bactericidal effect, greater potential for the selection of resistant strains and resistance compared to other classes of antibacterial drugs. Carbapenems are potent antimicrobial agents that effective against a wide range of bacteria, including both gram-positive and gram-negative types. *Bacteroides fragilis* is one of the important and frequently isolated bacteria in clinical laboratories for mono- and polymicrobial infections. *Bacteroides fragilis* is also resistant to macrolides, beta-lactams, metronidazole, and some newer fluoroquinolones. Carbapenem resistance is considered a rapidly growing problem due to overuse of the drug in therapy. Molecular mechanisms of carbapenem resistance in bacteria involve several factors. The first mechanism is associated with the development of multidrug resistance in microorganisms through the export of drugs via efflux systems. This process enables bacteria to avoid the negative effects of antibiotics. The second mechanism involves the synthesis of beta-lactamases, which is a key factor in the resistance of *Bacteroides fragilis* to beta-lactam compounds, including carbapenems. These enzymes are capable of hydrolyzing the

beta-lactam ring of antibiotics, rendering them inactive. The third mechanism involves changes in the structure of penicillin-binding proteins (PBPs), which are the target sites for carbapenems. Mutations in genes encoding PBPs can lead to decreased affinity of carbapenems to these proteins, making them less sensitive to the antibiotic. The *cfiA* gene plays an important role in carbapenem resistance, especially in *B. fragilis*. It encodes a protein that confers resistance to carbapenems and other beta-lactam antibiotics. This gene can be horizontally transferred between different bacteria, increasing the risk of resistance spreading. Understanding the mechanism of antimicrobial resistance is important to avoid pitfalls when selecting alternative antimicrobials for the treatment and prevention of severe infections. This article examines several mechanisms that influence the resistance of *B. fragilis* strains to carbapenems.

Keywords: resistance, *Bacteroides fragilis*, b-lactamase, carbapenem, gene, inhibitor, anaerobe, antibacterial drugs.

Авторлар туралы мәлімет:

Баянбек Д.С. – докторант, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан Мұнайтпасов көшесі, 13, Астана, Қазақстан.

Жолдыбаева Е.В. – биология ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, Ұлттық ұжымдық пайдалану ғылыми биотехнология зертханасының меңгерушісі, Ұлттық биотехнология орталығы, Қорғалжын тас жолы, 13/5, Астана, Қазақстан.

Ильдербаев О.З. – медицина ғылымдарының докторы, профессор, жалпы биология және геномика кафедрасының меңгерушісі, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Қажымұқан Мұнайтпасов көшесі, 13, Астана, Қазақстан.

Information about authors:

Bayanbek D.S. – PhD student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, K. Munaytpasov street 13, Astana, Kazakhstan.

Zholdybaeva E.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of The National Scientific Shared Laboratory of Biotechnology, National Center for Biotechnology, 13/5 Kurgalzhynskoye road, Astana, Kazakhstan.

Ilderbayev O.Z. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, K. Munaytpasov street 13, Astana, Kazakhstan.