

Чеботарь И. В.<sup>1</sup>, Бочарова Ю. А.<sup>2</sup>, Гурьев А. С.<sup>3,4</sup>, Маянский Н. А.<sup>1</sup>

## СТРАТЕГИИ ВЫЖИВАНИЯ БАКТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ КОНТАКТА С АНТИБИОТИКАМИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, 119571, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава РФ, 119296, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Медтехнопарк», 117292, Москва, Россия

*Выживание бактерий в условиях антимикробной терапии является глобальной проблемой здравоохранения. Обзор отражает сложность и многоликость механизмов нейтрализации антибиотиков бактериями. Поиск источников для анализа проблемы выполнялся по базам данных PubMed, Российской научной электронной библиотеке eLIBRARY, поисковым системам Всемирной организации здравоохранения, Европейского общества микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID). Анализ стратегий выживания в условиях воздействия антибиотиков позволил предложить новую классификацию устойчивых бактерий. Критерии классификации включают способность к размножению в условиях действия антибиотиков, наличие эволюционной закреплённости признака в рамках вида и наличие специализированных генов, детерминирующих переход в состояние с пониженным/выключенным метаболизмом. Две основные группы представлены резистентными бактериями и бактериями с пониженным или приостановленным метаболизмом (БППМ), которые выживают, но не размножаются в присутствии антибиотика. Первая группа включает две подгруппы: бактерии с природной резистентностью и бактерии с адаптивной резистентностью. Вторая группа включает (1) бактерии, несущие специализированные гены трансформации клетки в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом, (2) бактерии, трансформирующиеся в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом без участия специализированных генов, (3) клеточные формы с особым морфологическим строением - споры, цисты, цистоподобные клетки. Описаны полезные свойства предлагаемой классификации, к которым относятся: улучшение понимания взаимосвязей между выживаемостью бактерий в присутствии антибиотиков и молекулярными механизмами подавления клеточного метаболизма, наличие или отсутствие мишеней для применения молекулярно-генетических методов определения варианта устойчивости бактерий, возможность разработки методов рациональной противомикробной терапии.*

**Ключевые слова:** бактерии; антибиотики; резистентность; персистенция; толерантность; dormantные бактерии.

**Для цитирования:** Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Гурьев А. С., Маянский Н. А. Стратегии выживания бактерий в условиях контакта с антибиотиками. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (2): 116-121.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121>

*Chebotar I. V.<sup>1</sup>, Bocharova Yu. A.<sup>2</sup>, Gur'ev A. S.<sup>3,4</sup>, Mayansky N. A.<sup>1</sup>*

### BACTERIA SURVIVAL STRATEGIES IN CONTACT WITH ANTIBIOTICS

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 119571, Moscow;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Children's Health, 119296, Moscow;

<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow;

<sup>4</sup>Medtechnopark Ltd., 117292, Moscow, Russia

*Bacteria survival in the conditions of antimicrobial therapy is the global problem of health care. This review highlights the complexity and diversity of mechanisms used by bacteria to neutralize antibiotics. To analyze the problem, the search was made using PubMed database, Russian scientific electronic library eLIBRARY, search system of World Health Organization and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Based on the analysis of survival strategies in the conditions of antibiotics action we propose new classification of resistant bacteria. Classification criteria include the ability to divide under antibiotics action, the survival strategies application as a species trait, the presence of specialized genes determining the transition to the state with reduced/stopped metabolism. Two main groups are resistant bacteria and bacteria with reduced/stopped metabolism, which survive but do not divide in the presence of antibiotic. The first group includes two subgroups: bacteria with intrinsic and adaptive resistance. The second group includes (1) bacteria with specialized genes responsible for cell transformation to the state with reduced/stopped metabolism, (2) bacteria transforming to the state with reduced/stopped metabolism without involvement of special genes, and (3) cell forms with special morphology – spores, cysts and cyst-like cells. We described the usefulness of proposed classification including improved understanding of the correlation between bacteria survival in the presence of antibiotics and molecular mechanism of cell metabolism inhibition, presence or absence of targets for using molecular-genetic methods of bacteria resistant variant determination, the possibility for development of rational antimicrobial therapy methods.*

**Key words:** bacteria; antibiotics; resistance; persistence; tolerance; dormant bacteria.

**For citation:** Chebotar I. V., Bocharova Yu. A., Gur'ev A. S., Mayansky N. A. Bacteria survival strategies in contact with antibiotics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (2): 116-121 (in Russ.).  
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121>

**For correspondence:** Bocharova Yu. A., MD, PhD, Microbiological laboratory; e-mail: [ivrin7@gmail.com](mailto:ivrin7@gmail.com)

**Information about authors:**

Chebotar I., <http://orcid.org/0000-0002-6691-2171>  
Bocharova Yu., <http://orcid.org/0000-0003-0197-0255>  
Gur'ev A., <https://orcid.org/0000-0001-8823-7819>  
Mayansky N., <http://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

**Acknowledgment.** *The investigation was supported by RFBR grant, research project № 18-015-00301.*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interests.*

Received 21.10.2019  
Accepted 30.10.2019

Устойчивость бактерий к антибиотикам становится одной из самых важных проблем современной медицины. Глобальные масштабы и высокая степень опасности, связанные с антибиотикорезистентностью, стали расцениваться как угрозы для всего человечества [1, 2]. Международные организации начали проведение комплексных мероприятий по сдерживанию распространения резистентности, которые включают мониторинг резистентности, сохранение и анализ полученных данных, принятие и реализацию оптимальных управленческих и законодательных решений. Перечисленные мероприятия должны базироваться на научном понимании всех аспектов, связанных с феноменом резистентности. Не случайно в глобальный план действий ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (WHO Global action plan on antimicrobial resistance) среди стратегических задач программы на первое место поставлена задача «улучшения понимания вопросов устойчивости к противомикробным препаратам» (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2015. Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/> (accessed 1 October 2019)).

Представление о резистентности у практических микробиологов зачастую ограничивается лишь поверхностным знанием правил оценки адаптивной резистентности, изложенных в соответствующих рекомендациях. Научные статьи изобилуют примерами незнания авторами природной резистентности (intrinsic resistance) бактерий [3, 4]. Подобные факты свидетельствуют о том, что многие очень важные аспекты выживания бактерий при контакте с антибиотиками остаются неизвестными для медицинских работников. Это касается даже элементарного вопроса о том, что такое резистентность? Оказывается, смысл термина «резистентность» не имеет однозначного толкования. Отечественные эксперты определяют микроорганизм как резистентный, если он «имеет механизмы резистентности к данному препарату, и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, нет клинического эффекта от терапии даже при использовании максимальных терапевтических доз антибиотика» [5]. Эксперты Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) выражают ту же мысль более коротко в сугубо клиническом понимании: «Микроорганизм классифицируется как резистентный, когда существует высокая вероятность терапевтической неудачи даже при усиленной экспозиции антибиотика» (Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. Available at: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints) (accessed 1 October 2019)). Такое определение соответствует всем устойчивым формам бактерий, включая толерантные и пер-

систерирующие (персистеры). И толерантность, и персистенция могут быть причиной терапевтических неудач даже при использовании антибиотиков в высоких дозах и длительном применении [6]. При этом толерантные и персистерирующие формы не могут быть детектированы общепринятыми методами оценки антибиотикорезистентности - методом серийных разведений и диско-диффузионным методом.

Эксперты ВОЗ трактуют резистентность иначе: «Резистентность – способность размножаться в присутствии концентраций лекарств, превышающих терапевтические концентрации при лечении человека» (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2015. Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/> (accessed 1 October 2019)). Такое определение содержит противопоставление между резистентностью и персистенцией/толерантностью, так как минимальные подавляющие концентрации (МПК) для популяции, содержащей толерантные или персистерирующие бактерии, не отличаются от МПК чувствительных бактерий.

Выживание бактерий в условиях контакта с антибиотиками – многоликий феномен, демонстрирующий эффективность различных бактериальных стратегий ускользания от антибиотиков. Немалое место среди устойчивых форм занимают бактерии с пониженным либо приостановленным метаболизмом (БППМ). Проблеме БППМ посвящено большое количество научных работ и монографий [6 - 9]. Несмотря на это, феномен БППМ остается ещё неизвестным явлением для большинства врачей-практиков. Непонимание связано с двумя главными причинами. Во-первых, в медицинском сообществе нет массового осознания клинической значимости БППМ и необходимости количественной оценки этого феномена для корректировки терапии. Во-вторых, отсутствуют валидированные методы, при помощи которых можно количественно оценить присутствие БППМ в исследуемых пробах и интерпретировать клиническое значение полученных результатов. Возникает порочный круг, который включает следующую цепь событий: «отсутствует осознание клинической значимости БППМ → не разрабатываются основанные на лабораторных данных методы терапевтической элиминации БППМ → отсутствует интерес компаний-производителей диагностических систем, что связано с отсутствием потребности лабораторий в их использовании → не разрабатываются и не производятся валидированные тест-системы для оценки феномена БППМ в клинических пробах → не накапливается информация, подтверждающая клиническую значимость БППМ → отсутствует осознание клинической значимости БППМ».

Первый шаг, который мог бы разорвать этот порочный круг, должен быть направлен на информирование

медицинской общественности о важности исследования всех форм устойчивости бактерий к антибиотикам, не ограничиваясь изучением адаптивной резистентности в понимании экспертов EUCAST или ВОЗ. Для этого следует решить следующие задачи: 1) исключить неоднозначность понимания терминов, обозначающих разные формы устойчивости к антибиотикам; 2) разработать классификацию, отражающую сходство и различия основных стратегий выживания бактерий в присутствии антибиотиков; 3) добиться общественного понимания опасности БППМ для пациентов с бактериальными инфекциями.

Предложено разделить все варианты устойчивости к антибиотикам на три группы по двум признакам – МПК и выживаемости в присутствии антибиотиков [9]. В качестве индикатора выживаемости авторы использовали оригинальный критерий – минимальное время киллинга (МВК, в *англ.* транскрипции MDK от «the minimum duration for killing») бактерий. К первой группе они отнесли бактерии, которые размножались в присутствии антибиотиков в высоких концентрациях и названы «резистентными». Во вторую группу включены толерантные бактерии, которые не отличались от чувствительных по значениям МПК, но 99% из них имели МВК значительно больше, чем МВК чувствительных бактерий. Третью группу составили персистирующие бактерии (персистеры), которые не отличались от чувствительных по значениям МПК, но 99,99% из них имели МВК значительно больше, чем МВК толерантных бактерий. Недостатком этой классификации является отсутствие учёта специфических генов-детерминант резистентности и эволюционной закреплённости описываемых феноменов. В группу толерантных бактерий попали и функциональные формы (дормантные бактерии из «состарившихся» культур с приостановленным метаболизмом), и бактерии-носители генов, детерминирующих переход бактерий в толерантное состояние. В класси-

фикации А. Brauner и соавт. отсутствует упоминание об очень важной форме эволюционно закреплённой видоспецифичной устойчивости – природной резистентности. Содержание более поздней работы направлено в большей степени на клиническую трактовку форм персистенции, а согласно авторским определениям, термины «толерантность» и персистенция» фактически являются синонимами [10]. Акцент сделан на анализе отличий группы «жизнеспособных, но некультивируемых бактерий» от других форм БППМ [11].

Предлагается новый вариант классификации бактерий, способных выживать в присутствии антибиотиков, которая учитывает вышеперечисленные нюансы (см. рисунок).

В основу классификации положены следующие критерии: способность к размножению в условиях воздействия антибиотика, эволюционная закреплённость признака в рамках вида, наличие специализированных генов, детерминирующих переход в состояние с пониженным/выключенным метаболизмом.

Все стратегии выживания в условиях контакта с антибиотиками в предлагаемой классификации разделены на две большие группы по признаку способности размножаться в присутствии антибиотиков. К первой группе относятся бактерии с нормальным метаболизмом, которые способны размножаться в присутствии антибиотика при концентрациях, превышающих МПК чувствительных (диких) штаммов. Эта группа включает две подгруппы – бактерии с природной (*intrinsic*) резистентностью и бактерии с приобретённой (*adaptive*) резистентностью. Природная резистентность – эволюционно-закреплённое для данного вида бактерий свойство выживать, расти и размножаться в присутствии определённых антибиотиков. Природная резистентность чаще базируется на комплексных механизмах, сочетающих (в разных вариантах для разных бактерий) отсутствие мишеней для некоторых групп антибиотиков, наличие



Классификация бактерий, способных выживать в присутствии антибиотиков. На схеме показаны группы и подгруппы, объединённые согласно следующим критериям: способности к размножению в условиях действия антибиотиков, наличие эволюционной закреплённости признака в рамках вида и наличие специализированных генов, детерминирующих переход в состояние с пониженным/выключенным метаболизмом.



естественно продуцируемых ферментов, инактивирующих антибиотики, отсутствием проницаемости, гиперфункцией эффлюкс-помп [12]. Наличие природной резистентности к конкретному антибиотику означает клиническую неэффективность применения этого антибиотика в отношении всех представителей вида. Природная резистентность – видовой признак. Обладая природной резистентностью, вид демонстрирует резистентность лишь к определённым антибиотикам, перечень которых устанавливается экспертами CLSI, EUCAST, CA-SFM в качестве аксиом для практических микробиологов. Природная резистентность у каждого изолята бактерий к конкретному перечню антибиотиков может сочетаться с наличием у некоторых штаммов того же вида адаптивной резистентности к другим антибиотикам.

Под термином адаптивная или приобретенная резистентность следует понимать свойство штамма бактерий выживать, расти и размножаться в присутствии определённых антибиотиков, которые могут подавлять рост и размножение диких (чувствительных) штаммов того же вида. Адаптивная резистентность, в отличие от природной, не определяется видовой принадлежностью, а является свойством лишь некоторых штаммов вида, обладающих генетически индуцируемыми механизмами защиты от действия антибиотиков. Генетическое детерминирование адаптивной резистентности возникает не только из-за приобретения генов резистентности за счёт горизонтального переноса и мутаций, нарушающих восприимчивость к антибиотикам. Реализация адаптивной резистентности может происходить без структурных изменений генома, а исключительно за счёт регуляции экспрессии генов, приводящей к активации (эффлюкс-механизмы) либо угнетению (проницаемость) механизмов взаимодействия антибиотика с клеткой. Молекулярные механизмы адаптивной резистентности похожи на механизмы природной резистентности и сводятся к тем же феноменам - исчезновению мишени для антибиотика, продукция ферментов, инактивирующих антибиотики, снижение проницаемости, гиперфункция эффлюкс-помп [13]. Главное отличие заключается в том, что при адаптивной резистентности они не являются эволюционно закреплёнными. Для лабораторной оценки адаптивной резистентности используются постоянно обновляемые сложные алгоритмы, детально описанные в рекомендациях CLSI, EUCAST, CA-SFM.

Вторая группа стратегий выживания в условиях контакта с антибиотиками объединяет формы БППМ, которые способны выживать, но не размножаться в присутствии антибиотика. К этой группе относятся: 1) бактерии, несущие специализированные гены трансформации клетки в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом; 2) бактерии, трансформирующиеся в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом без участия специализированных генов; 3) клеточные формы с особым морфологическим строением - споры, цисты, цистоподобные клетки.

Под специализированными генами трансформации клетки в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом следует понимать генетическую пару «токсин-антитоксин», функция которой подробно описана ранее [14]. В условиях стресса продукция антитоксина может частично подавляться, что не приводит к необратимой гибели клетки, но трансформирует её в персистирующее состояние. Способность модулировать персистирующее состояние доказана для 27 вариантов

пары «токсин-антитоксин» в отношении самых разнообразных бактерий [6]. Эта стратегия не является облигатным признаком вида, ей могут воспользоваться только особи, являющиеся носителями генов «токсин-антитоксин» или их аналогов. Как правило, персистеры нечувствительны практически ко всем антибиотикам. Количество потенциальных персистеров в исследуемой бактериальной популяции может быть важным прогностическим признаком течения инфекционного процесса [8].

Самые многообразные варианты ингибирования метаболизма присутствуют при формировании БППМ без участия специализированных генов. В литературе используется множество терминов, характеризующих состояние пониженного или приостановленного метаболизма бактерий. Большинство терминов не учитывает механизмы формирования БППМ, а лишь фиксирует выраженность внешнего проявления феномена. Отсюда возникли названия: дормантные (покоящиеся), анабиотические, криптибиотические, «спящие» («*somni cells*»), персистирующие, «жизнеспособные, но некультивируемые», «активные, но некультивируемые», «нерастущие, но метаболически активные», «условно жизнеспособные», «ещё некультивируемые» [7, 11, 15 - 21]. Не исключено, что разные термины отражают количественные степени подавления метаболизма, запускаемые одним и тем же механизмом. Относительно стратегий формирования пула БППМ имеется несколько теорий. Наиболее популярна теория стресс-ответа бактерии на негативное изменение условий внешней среды [22]. Это подтверждается фактами усиления экспрессии генов, участвующих в регуляции разнообразных вариантов ответа на повреждающие воздействия. У *Escherichia coli* стресс может индуцировать активацию регулона стационарной фазы *rpoD*, который объединяет около 50 генов в единый функциональный инструмент подавления бактериального метаболизма [23, 24]. Наличие аналогичных генетических ансамблей подтверждено и у других бактерий. Гены, участвующие в подавлении метаболизма, не являются узко специализированными регуляторами дормантных состояний. Часть из них в разных комбинациях используется для реализации других клеточных функций, поэтому мы вправе говорить о неспецифичности этих генов. Существует точка зрения, согласно которой конечный эффект от активации стресс-генов зависит не только от характера стресса (голодание, действие антибиотиков, экстремальные температуры, водно-солевой или кислотный дисбаланс, воздействие кислородных радикалов и т. д.), но и от того, в какой фазе клеточного цикла находится бактерия в момент стресса. Существует и другая теория, основанная на стохастичности физиологических состояний клеток в бактериальной популяции [25]. Её сторонники полагают, что в популяции растущих бактерий постоянно присутствует пул клеток с подавленным метаболизмом, флуктуации внешней среды могут ещё в большей степени угнетать физиологических процессы этих клеток. Воздействии антибиотиков не оказывает на клетки БППМ губительного эффекта. Этим объясняются эксперименты, которые доказали, что доля устойчивых к пенициллину клеток в популяции чувствительного штамма стафилококка не возрастает при попытке избирательного культивирования изолятов из резистентных колоний [26]. Считаем, что теория стохастичности не противоречит теории стресса, а, скорее, дополняет её. Можно предположить, что формирование пула покоящихся бактерий является

фазой клеточного цикла, при которой флуктуации играют роль стресс-факторов, индуцирующих дальнейшее ингибирование метаболизма и трансформацию клетки в ту или иную форму БППМ. В процесс формирования БППМ вовлекаются все основные метаболические пути, включая обмен углерода, энергетический метаболизм, процессы массообмена (проницаемость и эффлюкс-системы) и катаболизма [27]. Степень этих изменений может быть различной. Исследователи не пришли к окончательному выводу о том, является ли дормантное состояние формой активного существования бактерий в период воздействия стресс-факторов или стресс является только триггером, который трансформирует клетку в неактивное состояние [28]. Формирование БППМ без участия специализированных генов представляет собой стратегию, не являющуюся облигатным признаком вида.

Феномен БППМ может быть не только функциональным, он может сочетаться с особым морфологическим строением, при котором клетки не только приостанавливают метаболизм, но и кардинально меняют свою архитектуру и химический состав. Типовыми формами этой когорты БППМ являются споры (эндоспоры), цисты, цистоподобные клетки. Способность к спорообразованию, формированию цист, цистоподобных клеток является эволюционно закреплённым процессом и контролируется ансамблями специализированных генов [29, 30].

Предлагаемая классификация бактерий, способных выживать в присутствии антибиотиков, имеет теоретическое и практическое значение. Она помогает осознать, что устойчивость бактерий к антибиотикам не ограничивается только адаптивной и природной резистентностью. Взгляд через призму предлагаемой классификации позволяет увидеть не только рутинно выявляемую резистентность, но и обратить внимание на стратегии выживания бактерий, которые представляют собой «тёмную сторону» резистентности.

Классификация позволяет увидеть варианты устойчивости, связанные с существованием специфических генетических детерминант, а следовательно, - перспективных мишеней для выявления молекулярно-генетическими методами. Естественно, что диагностика должна иметь клиническое значение и служить основой для разработки методов рациональной противомикробной терапии. В литературе обсуждается более 60 субстанций, которые могут убивать БППМ [31]. Надеемся, что предлагаемая классификация поможет рационализировать подходы к терапевтической эрадикации возбудителя в зависимости от его стратегии выживания в условиях воздействия антибиотика.

**Заключение.** Детальное изучение резистентных возможностей бактерии показывает множественность механизмов нейтрализации действия антибиотиков на бактерии. Проблема усугубляется отсутствием единого толкования терминов «резистентность», «толерантность», «персистенция». Как всякий феномен, включающий в себя разнородные явления, устойчивость к антибиотикам требует классификации, основанной на объективных и понятных критериях. Анализ вариантов выживания позволил определить оптимальные критерии классификации устойчивых к антибиотикам бактерий, а именно (1) способность к размножению в условиях действия антибиотиков, (2) наличие эволюционной закреплённости признака в рамках вида, (3) наличие специализированных генов, детерминирующих переход в

состояние с пониженным/выключенным метаболизмом. Построенная на этих критериях классификация является логичной для понимания основных стратегий выживания бактерий в условиях антибактериальной терапии. Надеемся, что изложенный в обзоре материал заинтересует не только микробиологов, но и станет полезным для производителей диагностических систем в разработке новых подходов к оценке устойчивости бактерий к антибиотикам. Пришло время задуматься о создании и внедрении воспроизводимых и доступных методов исследования микробных изолятов, нацеленных на выявление их толерантных и персистирующих свойств. Мы осознаем, что предложенная классификация может быть несовершенной, поэтому приглашаем к дискуссии всех заинтересованных специалистов, работающих в области клинической микробиологии.

**Финансирование.** Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку со стороны РФФИ (проект №18-015-00301 «Реактивность нейтрофилов при взаимодействии с грамотрицательными бактериями-персистерами»).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 6, 9 – 31 см. REFERENCES)

- Кузьменко С.А., Брежнева Н.И., Гончаров А.Е., Тутельян А.В. Характеристика свойств внутрибольничной популяции *Klebsiella pneumoniae*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4(2): 58-65.
- Шукин П.П., Стрельникова Н.В., Кольцов И.П. Клинически значимые штаммы микроорганизмов при хронических послеоперационных остеомиелитах грудины. *Тенденции развития науки и образования*. 2019; 47(5): 73-6.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: Изд-во НИИХ СГМА; 2007.
- Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романов Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина; 2005.
- Евдокимова Н.В., Чёренькая Т.В. Персистирующие клетки микроорганизмов – новый взгляд на старую проблему. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 15(3):192-7.

#### REFERENCES

- Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti F. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*. 2016; 109(7): 309-18.
- Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*. 2018; 115(15): E3463-E3470.
- Kuzmenko S.A., Brezhneva N.I., Goncharov A.E., Tutelyan A.V. Features of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* population. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2019; 4(2): 58-65. (in Russian)
- Schukin P.P., Strelnikova N.V., Koltsov I.P. Clinically significant strains of bacteria in chronic postoperative osteomyelitis of the sternum. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2019; 47(5): 73-6. (in Russian)
- Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Practical guidance on anti-infectious chemotherapy. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii]. Smolensk: Izd-vo NIIAKh SGMA; 2007. (in Russian)
- Van den Bergh B., Fauvart M., Michiels, J. Formation, physiology, ecology, evolution and clinical importance of bacterial persisters. *FEMS Microbiology Reviews*. 2017; 41(3): 219-51.
- Bukharin O. V., Ginzburg A. L., Romanov Yu. M., El-Registan G.

- I. Mechanisms of survival in bacteria. [Mekhanizmy vyzhivaniya bakteriy]. Moscow: Meditsina; 2005. (in Russian)
8. Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Persister microbial cells: a novel view on the old problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2013; 15(3):192-7. (in Russian)
  9. Brauner A., Fridman O., Gefen O., Balaban N. Q. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nature Reviews Microbiology*. 2016; 14(5): 320-30.
  10. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nature Reviews Microbiology*. 2017; 15(8): 453-64.
  11. Ayrapetyan M., Williams T., Oliver J.D. Relationship between the viable but nonculturable state and antibiotic persister cells. *Journal of bacteriology*. 2018; 200(20): e00249-18. Available at: <https://doi.org/10.1128/JB.00249-18> (accessed 1 October 2019).
  12. Cox G., Wright G.D. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013; 303(6-7): 287-92.
  13. Sandoval-Motta S., Aldana M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*. 2016; 8(3): 253-67.
  14. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2007; 5(1): 48-58.
  15. Clegg J.S. Cryptobiosis - a peculiar state of biological organization. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B. Biochemistry and Molecular Biology*. 2001; 128(4): 613-24.
  16. Kell D., Potgieter M., Pretorius E. Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and 'persistence' in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology. *F1000Research*. 2015; 4: 179. Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.6709.2> (accessed 1 October 2019).
  17. Kamruzzaman M., Udden S.M., Cameron D.E., Calderwood S.B., Nair G.B., Mekalanos J.J., Faruque S.M. Quorum-regulated biofilms enhance the development of conditionally viable, environmental *Vibrio cholerae*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107(4): 1588-93. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0913404107> (accessed 1 October 2019).
  18. Manina G., McKinney J.D. A single-cell perspective on nongrowing but metabolically active (NGMA) bacteria. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2013; 374: 135-61.
  19. Nelson E.J., Chowdhury A., Flynn J., Schild S., Bourassa L. et al. Transmission of *Vibrio cholerae* is antagonized by lytic phage and entry into the aquatic environment. *PLoS Pathog*. 2008; 4:e1000187. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000187> (accessed 1 October 2019).
  20. Potgieter M., Bester J., Kell D.B., Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev*. 2015; 39: 567-91.
  21. Helaine S., Kugelberg, E. Bacterial persisters: formation, eradication, and experimental systems. *Trends in microbiology*. 2014; 22(7): 417-24.
  22. Allison K.R., Brynildsen M.P., Collins J.J. Heterogeneous bacterial persisters and engineering approaches to eliminate them. *Current opinion in microbiology*. 2011; 14(5): 593-8.
  23. Loewen P., Hu B., Strutinsky J., Sparling R. Regulation in the rpoS regulon of *Escherichia coli*. *Canadian journal of microbiology*. 1998; 44(8): 707-17.
  24. Battesti A., Majdalani, N., Gottesman S. The RpoS-mediated general stress response in *Escherichia coli*. *Annual review of microbiology*. 2011; 65: 189-213.
  25. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004; 305(5690):1622-5.
  26. Bigger J.W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilization. *Lancet*. 1944; 244: 497-500.
  27. Wilmaerts D., Windels E.M., Verstraeten N., Michiels J. General mechanisms leading to persister formation and awakening. *Trends in Genetics*. 2019; 35(6): 401-11.
  28. Wood T.K., Knabel S.J., Kwan B.W. Bacterial persister cell formation and dormancy. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013; 79(23): 7116-21.
  29. Jedrzejewski M.J., Huang, W.J. *Bacillus* species proteins involved in spore formation and degradation: from identification in the genome, to sequence analysis, and determination of function and structure. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2003; 38(3): 173-98.
  30. Wharton D.A. *Life at the Limits: Organisms in Extreme Environments*. Cambridge and New York: Cambridge University Press; 2002.
  31. Defraigne V., Fauvart M., Michiels J. Fighting bacterial persistence: Current and emerging antipersister strategies and therapeutics. *Drug Resistance Updates*. 2018; 38: 12-26.

Поступила 21.10.19  
Принята к печати 30.10.19