

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ К ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

М. В. Марицкевич, Т. Н. Соколова

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Ципрофлоксацин как представитель группы фторхинолонов широко используется для лечения инфекций, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Тем не менее, в последние годы отмечается увеличение роста устойчивости к данному лекарственному средству, что может быть связано с чрезмерным использованием ципрофлоксацина ввиду его широкого спектра действия. В связи с этим в целях разработки новых и эффективных средств против лекарственно-устойчивых патогенов существует необходимость исследования и анализа таких механизмов устойчивости к ципрофлоксацину, как модификация молекулы-мишени, изменение проникновения препарата и плазмид-опосредованная резистентность к хинолонам. В данной статье представлена современная информация о генетических механизмах устойчивости бактерий к противомикробным средствам группы фторхинолонов.

Ключевые слова: резистентность, фторхинолоны, мутации, гены резистентности, ферменты-мишени, PMQR (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance).

Для цитирования: Марицкевич, М. В. Генетические механизмы устойчивости бактерий к ципрофлоксацину (Литературный обзор) / М. В. Марицкевич, Т. Н. Соколова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 6. С. 531-535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>.

Введение

Возникновение резистентности среди патогенных бактерий можно смело отнести к одной из важнейших проблем современного здравоохранения всех стран. Всемирная организация здравоохранения назвала устойчивость к антибиотикам одной из трех наиболее серьезных угроз общественному здравоохранению в XXI веке [1].

В настоящее время значительное увеличение устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам приводит к снижению успешности лечения пациентов, особенно тех, кто находится в критическом состоянии. Генетическая пластичность бактерий позволяет им быстро реагировать на присутствие молекул антибиотиков и благодаря этому выживать. Следовательно, развитие устойчивости к антибиотикам можно рассматривать как яркое проявление дарвиновских принципов эволюции [2]. Бактерии, которые выживают после приема антибиотиков, представляют собой одну из самых серьезных угроз для здоровья человека [3].

В настоящее время в связи с неэффективностью традиционной антибактериальной терапии вследствие увеличивающейся лекарственной устойчивости бактерий в мире активно изучается молекулярно-генетическая природа резистентности микроорганизмов к антибиотикам, возникновение и распространение генов устойчивости.

Механизмы развития устойчивости к антибиотикам

Устойчивость к антибиотикам проявляется по-разному. С одной стороны, существует естественная внутренняя резистентность из-за отсутствия или наличия определенных структур, что приводит к неэффективности антибиотиков. С другой стороны, бактерии могут приобретать устойчивость в результате мутаций в хромосомных генах или в результате горизонтального

переноса генов хромосом или плазмид, что приводит к возникновению резистентности к антибиотикам [3].

Мутации в генах, как правило, изменяют воздействие антибиотика на микроорганизм и реализуются в виде модификации мишени, снижают проникновение противомикробного препарата или активируют механизмы их выведения. Еще один из механизмов – это генные регуляторные сети (Gene regulatory network, GRN). GRN состоит из набора факторов транскрипции, которые избирательно и нелинейно взаимодействуют друг с другом и с другими молекулами в клетке, чтобы регулировать уровни экспрессии мРНК и белков, транс-кодируемые мРНК также являются ключевыми элементами в регуляторных цепях, контролирующих устойчивость к антибиотикам. Эти цепи управляют разными процессами, включая функции, необходимые для поглощения антибиотиков; защиту оболочки от противомикробных средств; насосы для оттока лекарств из клетки; метаболические ферменты, придающие резистентность; производство биопленок, защищающих от антибиотиков, и механизмы мутагенеза ДНК, способствующие развитию новых резистентностей [4].

Резистентность, развившаяся вследствие приобретенных мутационных изменений, многообразна и различается по сложности [2]. Приобретение материала чужеродной ДНК через горизонтальный перенос генов – один из наиболее важных факторов эволюции бактерий и часто отвечает за развитие устойчивости к противомикробным средствам [3].

Классически бактерии приобретают внешний генетический материал с помощью трех основных стратегий: трансформации (перенос генов нуклеоидной ДНК), трансдукции (опосредованной бактериофагами) и конъюгации (бактериальных плазмид) [5]. Кроме того, еще

один эффективный механизм накопления генов устойчивости к противомикробным средствам – интегроны. Это древние генетические элементы, которые представляют собой интегрировавшийся в хромосому бактерии фрагмент ДНК, включающий ген интегразы, промотор и сайт интеграции для генных каскадов. В процессе перемещения от одного интегрона к другому или от одного сайта в интегрене к другому сайту в том же интегрене генная каскада существует как небольшая автономная и неспособная к репликации двуниевая кольцевая молекула ДНК [6]. Кроме генов антибиотикоустойчивости, каскады могут содержать гены, кодирующие факторы патогенности, гены метаболизма, или гены, кодирующие рестрикционные ферменты. Разные генные каскады содержат интеграционные сайты (*attC*), которые негомологичны друг другу. Интегроны бактерий разных видов, даже принадлежащих одному роду, могут содержать разные генные каскады [7, 8].

История открытия хинолонов

История разработки хинолонов началась с налидиксовой кислоты, разработанной в 1962 г. С молекулами хинолонов проводили разные химические модификации с целью усиления их антимикробных свойств. Так, замена пиперазина в положении 7 позволила создать соединения с выраженной активностью против *Pseudomonas aeruginosa* (пипемидовая кислота). Фторирование в положении 6 привело к созданию фторхинолонов, а модификация других боковых цепей хинолонов усилила их действие на грамположительные микроорганизмы, в особенности в отношении пневмококка. Эти модификации также улучшили фармакокинетические профили и привели к увеличению периода полувыведения [9]. Низкая чувствительность фторхинолонов к факторам резистентности микроорганизмов, благоприятный фармакокинетический профиль и высокая биодоступность при пероральном приеме (около 70-80%) позволили данной группе антимикробных препаратов занять место средств выбора в лечении большого количества инфекционных заболеваний, встречающихся как в амбулаторной, так и в госпитальной практике [10].

Краткая информация о ципрофлоксацине

Ципрофлоксацин – наиболее известный представитель второго поколения фторхинолонов, которые обладают более выраженной активностью в отношении грамотрицательных возбудителей и расширенным антимикробным спектром по сравнению с первым поколением [11].

Молекулярное название ципрофлоксацина – 1-Циклопропил-(6-фтор-4-оксо-7-пиперазин-1-ил-хинолин)-3-карбоновая кислота [12]. Группа фтора в положении С-6 и группа пиперазина позволили расширить спектр антимикробного действия данного фторхинолона и увеличили его активность в

отношении микроорганизмов рода *Pseudomonas* [13].

Механизм действия ципрофлоксацина связан с ингибированием ДНК-гиразы, которая известна как топоизомераза II и топоизомераза IV [14]. ДНК-гираза содержит субъединицы А и В. Ципрофлоксацин предотвращает повторное запечатывание субъединицы А в двухцепочечной ДНК; следовательно, одноцепочечная ДНК может привести к экзонуклеолитической деградации [15].

Механизмы резистентности к ципрофлоксацину

В настоящее время выявлены три основных механизма развития устойчивости к фторхинолонам и ципрофлоксацину в частности: мутации мишени для лекарственных средств (ДНК-гираза и ДНК-топоизомераза IV); мутации, ограничивающие накопление лекарственных средств; плазмид-опосредованная резистентность к хинолонам PMQR (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance) [16].

Изменения ферментов-мишеней топоизомеразы IV или гиразы может быть результатом изменения одной аминокислоты. Изменения отдельных аминокислот в гиразе или топоизомеразе IV, которые придают устойчивость к фторхинолонам, чаще всего были локализованы в аминоконцевых доменах GyrA (остатки с 67 по 106 для нумерации *E. coli*) или ParC (остатки с 63 по 102). Эти домены находятся рядом с тирозинами активного сайта (Tyr122 для GyrA, Tyr120 для ParC) обоих ферментов. Эти домены были названы «областью определения устойчивости к хинолонам» QRDR (Quinolone Resistance-Determining Regions) gyrA и ParC [17]. Устойчивость к фторхинолонам также была связана с изменениями в специфических доменах gyrB и ParE, впрочем, эти изменения гораздо реже встречаются у резистентных клинических изолятов бактерий, чем мутации в gyrA или ParC. Мутации резистентности в QRDR как GyrA/ParC, так и GyrB/ParE действуют путем снижения сродства фторхинолонов к комплексу фермент-ДНК [18]. Надо сказать, что резистентность к ципрофлоксацину повышалась при последовательных мутациях в обоих ферментах-мишенях.

Измененное проникновение молекул лекарства: в связи с тем, что фторхинолонам необходимо пройти через цитоплазматическую мембрану для проявления своей антимикробной активности, резистентность может быть достигнута путем вытеснения антибиотика из клеток в процессе, называемом оттоком или за счет снижения проникновения антибиотика в бактериальную клетку из-за модификаций клеточной мембраны и уменьшения количества входных каналов, таких как порины. У грамположительных бактерий резистентности способствует снижение концентрации лекарственного средства в цитоплазме, у грамотрицательных бактерий – уменьшение диффузионных каналов поринов наружной

мембраны, через которые хинолоны попадают в периплазматическое пространство [18]. К более высокому уровню резистентности приводит сосуществование таких механизмов резистентности, как откачивающие насосы и снижение поглощения антибиотиков из-за изменений в экспрессии порина [19].

Плазмид-опосредованная резистентность: горизонтальный перенос был идентифицирован как основной метод распространения устойчивости к хинолонам по всему миру с 1998 г., когда ген первичной устойчивости к хинолонам, опосредованный плазмидой (PMQR), впервые идентифицирован у штамма *Klebsiella pneumoniae* в США [20]. Кроме того, PMQR может способствовать увеличению частоты спонтанных мутаций в областях, определяющих устойчивость к хинолонам (QRDR) [18, 20, 15].

Известны три основных механизма резистентности к фторхинолонам, связанных с PMQR [20, 21]. Три гена PMQR включают:

I – *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* и *qnrVC*). Белки *Qnr* связываются с ДНК-гиразой и топоизомеразой IV, защищая их от ингибирования фторхинолонами [22].

II – *aac* (6′)-*Ib-cr* (аминогликозидацетилтрансферазу). *Aac* (6′)-*Ib-cr* представляет собой бифункциональный вариант аминогликозидацетилтрансферазы с двумя аминокислотными заменами, *Trp102Arg* и *Asp179Tyr*, обе из которых необходимы для N-ацетилирования. Ципрофлоксацин и норфлоксацин – единственные фторхинолоны, ингибируемые *aac*(6′)-*Ib-cr*, поскольку они – единственные соединения с незамещенной пиперазинильной группой [23, 24]. При этом активность *aac*(6′)-*Ib-cr* обеспечивает низкий уровень снижения чувствительности к ципрофлоксацину и норфлоксацину. Однако для достижения клинически значимой резистентности к аминогликозидацетилтрансферазе необходимо действовать совместно с другими механизмами [24].

III – *oqxAB* и *qerA* (эффлюксные насосы). Гены *OqxAB* и *qerA* способствуют вытеснению фторхинолонов из места их действия путем кодирования эффлюксных насосов [25].

Наличие генов устойчивости к фторхинолонам на плазмиде делает возможным их распространение на другие виды бактерий путем горизонтального переноса генов. Следует также отметить, что гены, указанные выше, могут взаимодействовать с хромосомными мутациями *rugA* и *ragA*, тем самым приводить к повышению минимальной ингибирующей концентрации MIC (Minimum Inhibitory Concentration) фторхинолонов и препятствовать их действию [26].

Заключение

Хинолоновые антибиотики на сегодняшний день – один из наиболее успешных классов ингибиторов топоизомеразы. Так как действие хинолонов осуществляется прежде всего в цитоплазме микроорганизмов, то механизм резистентности у грамположительных бактерий связан с вытеснением антибиотика из клеток, у грамотрицательных бактерий – со снижением проникновения антибиотика в бактериальную клетку в результате модификаций клеточной мембраны и уменьшения количества поринов. Эти механизмы закодированы в трех основных генах, расположенных на плазмиде, PMQR (*qnr*, *aac*(6′)-*Ib-cr*, *oqxAB* и *qerA*), что допускает быстрое распространение резистентности не только среди микроорганизмов своего вида, но и на другие виды бактерий путем горизонтального переноса.

Глобальное распространение антибиотико-резистентности к хинолонам, в частности, привело к необходимости анализа, обсуждения и исследования генетических основ резистентности для разработки стратегий, направленных на сдерживание возникновения, распространения устойчивости микроорганизмов и разработку новых антибактериальных средств.

Литература

1. Antimicrobial resistance global report on surveillance : 2014 summary [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-PED-AIP-2014.2>. – Date of access: 15.05.2023.
2. Munita, J. M. Mechanisms of Antibiotic Resistance / J. M. Munita, C. A. Arias // *Microbiol Spectr.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 1-37. – doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
3. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives / M. Huemer [et al.] // *EMBO Rep.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. e51034. – doi: 10.15252/embr.202051034.
4. Roles of Regulatory RNAs for Antibiotic Resistance in Bacteria and Their Potential Value as Novel Drug Targets / P. Dersch [et al.] // *Front Microbiol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. 803. – doi: 10.3389/fmicb.2017.00803.
5. Lerminiaux, N. A. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments / N. A. Lerminiaux, A. D. S. Cameron // *Can J Microbiol.* – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 34-44. – doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
6. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. / B. A. Bhat [et al.] // *Front Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1231938. – doi: 10.3389/fmicb.2023.1231938.
7. Смирнов, Г. Б. Механизмы приобретения и потери генетической информации бактериальными геномами / Г. Б. Смирнов // *Успехи современной биологии.* – 2008. – Т. 128, № 1. – С. 52-76. – edn: ICEERJ.
8. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens / P. Sabbagh [et al.] // *Iran J Basic Med Sci.* – 2021. – Vol. 24, № 2. – P. 136-142. – doi: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208.
9. Ruiz, J. Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance from 1998 Onward / J. Ruiz // *Clin Microbiol Rev.* – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. e00007-19. – doi: 10.1128/CMR.00007-19.
10. Majalekar, P. P. Fluoroquinolones: Blessings or Curses / P. P. Majalekar, P. J. Shirote // *Curr Drug Targets.* – 2020.

- Vol. 21, № 13. – P. 1354-1370. – doi: 10.2174/1389450121666200621193355.
11. Eyler, R. F. Clinical Pharmacology of Antibiotics / R. F. Eyler, K. Shvets // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 1080-1090. – doi: 10.2215/CJN.08140718.
 12. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities / G. F. Zhang [et al.] // *Eur J Med Chem*. – 2018. – Vol. 146. – P. 599-612. – doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.078.
 13. The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity / A. Naeem [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – Art. 268. – doi: 10.3390/molecules21040268.
 14. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? / S. Correia [et al.] // *J Med Microbiol*. – 2017. – Vol. 66, № 5. – P. 551-559. – doi: 10.1099/jmm.0.000475.
 15. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on / J. M. Rodríguez-Martínez [et al.] // *Drug Resist Updat*. – 2016. – Vol. 29. – P. 13-29. – doi: 10.1016/j.drug.2016.09.001.
 16. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis / B. Aslam [et al.] // *Infect Drug Resist*. – 2018. – Vol. 11. – P. 1645-1658. – doi: 10.2147/IDR.S173867.
 17. Mutational Diversity in the Quinolone Resistance-Determining Regions of Type-II Topoisomerases of Salmonella Serovars / A. Shaheen [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – Art. 1455. – doi: 10.3390/antibiotics10121455.
 18. Hooper, D. C. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance / D. C. Hooper, G. A. Jacoby // *Ann N Y Acad Sci*. – 2015. – Vol. 1354, № 1. – P. 12-31. – doi: 10.1111/nyas.12830.
 19. Lepe, J. A. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria / J. A. Lepe, L. Martínez-Martínez // *Med Intensiva (Engl Ed)*. – 2022. – Vol. 46, № 7. – P. 392-402. – doi: 10.1016/j.medine.2022.05.004.
 20. Ruiz, J. Transferable mechanisms of quinolone resistance from 1998 Onward / J. Ruiz // *Clin Microbiol Rev*. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. e00007-19. – doi: 10.1128/CMR.00007-19.
 21. Detection of *acrA*, *acrB*, *aac(6′)-Ib-cr*, and *qepA* genes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* / M. Heidary [et al.] // *Acta Microbiol Immunol Hung*. – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 63-69. – doi: 10.1556/030.63.2016.011.
 22. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance / N. G. Bush [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 23. – doi: 10.3390/molecules25235662.
 23. Expression of the *aac(6′)-Ib-cr* Gene in Class I Integrons / S. Raherison [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2017. – Vol. 61, № 5. – P. e02704-16. – doi: 10.1128/AAC.02704-16.
 24. Impact of *AAC(6′)-Ib-cr* in combination with chromosomal-mediated mechanisms on clinical quinolone resistance in *Escherichia coli* / J. Machuca [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 3066-3071. – doi: 10.1093/jac/dkw258.
 25. Yanat, B. Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries / B. Yanat, J.-M. Rodríguez-Martínez, A. Touati // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 421-435. – doi: 10.1007/s10096-016-2847-x.
 26. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic / A. Shariati [et al.] // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – Art. 1025633. – doi: 10.3389/fpubh.2022.1025633.

References

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HSE-PED-AIP-2014.2>
2. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):1-37. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
3. Huemer M, Mairpady Shambat S, Brugger SD, Zinkernagel AS. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*. 2020;21(12):e51034. doi: 10.15252/embr.202051034.
4. Dersch P, Khan MA, Mühlen S, Görke B. Roles of Regulatory RNAs for Antibiotic Resistance in Bacteria and Their Potential Value as Novel Drug Targets. *Front Microbiol*. 2017;8:803. doi: 10.3389/fmicb.2017.00803.
5. Lermينياux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol*. 2019;65(1):34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
6. Bhat BA, Mir RA, Qadri H, Dhiman R, Almilaibary A, Alkhanani M, Mir MA. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. *Front Microbiol*. 2023;14:1231938. doi: 10.3389/fmicb.2023.1231938.
7. Smirnov GB. Mechanisms of acquisition and loss of genetic information by bacterial genomes. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2008;128(1):52-76. edn: ICEERJ. (Russian).
8. Sabbagh P, Rajabnia M, Maali A, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(2):136-142. doi: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208.
9. Ruiz J. Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance from 1998 Onward. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00007-19. doi: 10.1128/CMR.00007-19.
10. Majalekar PP, Shirote PJ. Fluoroquinolones: Blessings or Curses. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1354-1370. doi: 10.2174/1389450121666200621193355.
11. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1080-1090. doi: 10.2215/CJN.08140718.
12. Zhang GF, Liu X, Zhang S, Pan B, Liu ML. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *Eur J Med Chem*. 2018;146:599-612. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.078.
13. Naeem A, Badshah SL, Muska M, Ahmad N, Khan K. The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2016;21(4):268. doi: 10.3390/molecules21040268.
14. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol*. 2017;66(5):551-559. doi: 10.1099/jmm.0.000475.
15. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, Calvo J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resist Updat*. 2016;29:13-29. doi: 10.1016/j.drug.2016.09.001.
16. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.

17. Shaheen A, Tariq A, Iqbal M, Mirza O, Haque A, Walz T, Rahman M. Mutational Diversity in the Quinolone Resistance-Determining Regions of Type-II Topoisomerases of Salmonella Serovars. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(12):1455. doi: 10.3390/antibiotics10121455.
18. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12-31. doi: 10.1111/nyas.12830.
19. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(7):392-402. doi: 10.1016/j.medine.2022.05.004.
20. Ruiz J. Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance from 1998 Onward. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00007-19. doi: 10.1128/CMR.00007-19.
21. Heidary M, Bahramian A, Hashemi A, Goudarzi M, Omrani VF, Eslami G, Goudarzi H. Detection of *acrA*, *acrB*, *aac(6⁺)-Ib-cr*, and *qepA* genes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017;64(1):63-69. doi: 10.1556/030.63.2016.011.
22. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020;25(23):5662. doi: 10.3390/molecules25235662.
23. Raherison S, Jove T, Gaschet M, Pinault E, Tabesse A, Torres C, Ploy MC. Expression of the *aac(6⁺)-Ib-cr* Gene in Class 1 Integrons. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(5):e02704-16. doi: 10.1128/AAC.02704-16.
24. Machuca J, Ortiz M, Recacha E, Díaz-De-Alba P, Docobo-Perez F, Rodríguez-Martínez JM, Pascual Á. Impact of AAC(6⁺)-Ib-cr in combination with chromosomal-mediated mechanisms on clinical quinolone resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3066-3071. doi: 10.1093/jac/dkw258.
25. Yanat B, Rodríguez-Martínez JM, Touati A. Plasmid-mediated quinolone resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review with a focus on Mediterranean countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):421-435. doi: 10.1007/s10096-016-2847-x.
26. Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A, Heidary M, Khoshnood S. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health*. 2022;10:1025633. doi: 10.3389/fpubh.2022.1025633.

GENETIC MECHANISMS OF BACTERIAL RESISTANCE TO CIPROFLOXACIN (LITERATURE REVIEW)

M. V. Martsulevich, T. N. Sokolova

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Ciprofloxacin, as a member of the fluoroquinolone group, is widely used to treat diseases caused by both gram-positive and gram-negative bacteria. However, in recent years there has been an increase in resistance to this drug, which may be associated with the overuse of ciprofloxacin due to its broad spectrum of action. In this regard, in order to develop new and effective drugs against drug-resistant pathogens, there is a need to study and analyze such resistance mechanisms to ciprofloxacin as modification of target molecules, changes in drug penetration and plasmid-mediated quinolone resistance. The article presents up-to-date information on genetic mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs belonging to the fluoroquinolone group.

Keywords: *resistance, fluoroquinolones, mutations, resistance genes, target enzymes, PMQR (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance).*

For citation: *Martsulevich MV, Sokolova TN. Genetic mechanisms of bacterial resistance to ciprofloxacin (Literature Review). Journal of the Grodno State Medical University. 2023;21(6):531-535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Об авторах / About the authors

*Марцулевич Марта Валерьевна / Martsulevich Marta, e-mail: martsulevichmarta@mail.ru, ORCID: 0009-0003-1203-8102

Соколова Татьяна Николаевна / Sokolova Tatyana, e-mail: sakalova@tut.by, ORCID:0000-0002-4075-4515

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 30.06.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.11.2023