

## BIOLOGICAL RESEARCH

УДК: 57.02.579:579.253.2

DOI: 10.15587/2519-8025.2024.311822

## БАКТЕРІАЛЬНІ ПЛАЗМІДИ: РОЛЬ У РОЗВИТКУ СТІЙКОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ СПОЛУК

О. Ю. Кошова, Н. І. Філімонова, Л. В. Мозгова, І. Ю. Тіщенко

*The rapid increase in the prevalence of multiple drug resistance of pathogenic microorganisms poses a critical threat to public health worldwide, which significantly contributes to the increase in patient mortality and morbidity. Classical agents, used in the past for treatment, are losing their effectiveness, moreover, many of the newer available drugs have already become targets for bacterial resistance mechanisms. As a result, the treatment of infections becomes more complicated, and the total costs of treatment increase.*

**Purpose.** *In this work, we aimed to evaluate the role of plasmids in the development of antibiotic resistance and discuss various mechanisms of bacterial resistance to antibiotics, such as enzymatic inactivation of the antibiotic, reduction of the permeability of the outer cell membrane for the antibiotic, modification of the target mainly due to mutation, active efflux of the drug from the bacterial cell through with the help of enzymatic pumps.*

**Materials and methods:** *the search for sources of information was carried out in the databases PubMed, Medline, Web of Science, Google Scholar, as well as electronic repositories of higher education institutions and scientific institutions of Ukraine. Materials related to the research technology of genetic variability and modification of bacteria and mechanisms of resistance of microorganisms to antibiotics were selected.*

**Results.** *As a result of evolutionary development, bacteria have acquired two separate genetic systems - chromosomal DNA and extrachromosomal, self-replicating genetic elements called plasmids.*

*It is bacterial plasmids that play a key role in the diffusion of specific resistance genes, in particular to antibiotics. Plasmids are non-essential parts of bacteria and are double-stranded, circular, or linear DNA molecules capable of autonomous replication, allowing bacteria to adapt to a hostile environment. Today, scientists are most interested in two properties of bacteria, caused by plasmids, - antibiotic resistance and bioremediation. The latter determines the survival and development of bacteria in various adverse conditions, including resistance to pollutants, the ability to decompose different chemical compounds, or adaptation to new ecological niches.*

**Conclusions.** *Plasmids carry genes for xenobiotic degradation and heavy metal resistance, making them useful for bioremediation of toxic chemicals in an environmentally safe manner. However, properties, such as antibiotic resistance, result from the excessive and uncontrolled use of these drugs in medicine, veterinary medicine, agriculture, and other fields. Under such conditions, there is a natural selection of those strains of pathogenic bacteria that are carriers of R-plasmids.*

**Keywords:** *microbiology, bacteria, plasmids, genetic variability and modification, antibiotics, adaptation, resistance*

**How to cite:**

Koshova, O., Filimonova, N., Mozghova, L., Tishchenko, I. (2024). Bacterial plasmids: the role in the development of resistance to antimicrobial compounds. ScienceRise: Biological Science, 2 (39), 4-8. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.311822>

© The Author(s) 2024

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license hydrate

**1. Вступ**

Плазміди не є обов'язковою частиною бактерій, оскільки їхня відсутність не завдає шкоди останнім. Але надзвичайні властивості, які переносяться плазмідами, роблять їх привабливим об'єктом для вивчення їхньої

користі для мікроорганізмів у ворожому навколишньому середовищі. Дві властивості бактерій – антибіотикорезистентність та біоремедіація, що на сьогодні викликають найбільшу зацікавленість вчених, обумовлюються плазмідами [1]. Мікроорганізми є

кінцевою стадією харчового ланцюга, де все на Землі має бути перероблено. У процесі еволюції в них виник процес, який називається біоремедіація, тобто диверсифікація бактерій, в результаті якої вони набувають нових властивостей або функцій, що дозволяє їм виживати та розвиватися в різних несприятливих умовах, завдяки передачі корисних плазмід як у межах виду так й між видами. Такі властивості включають розвиток стійкості до забруднювачів, здатність розкладати різні хімічні сполуки або адаптацію до нових екологічних ніш. Таким чином, диверсифікація допомагає мікроорганізмам стати більш гнучкими та витривалими у мінливому середовищі. Зі збільшенням людського населення, забруднення стає великою проблемою. Тому вивчення плазмід, які відіграють важливу роль у біоремедіації, матиме величезні перспективи в майбутньому. Такі властивості бактерій, як фіксація азоту, використання сірки та розкладання вуглеводнів, потребують детального вивчення для їхнього застосування та вирішення серйозних екологічних проблем на благо людства. Проте, у межах даної роботи ми зосередили увагу на ролі плазмід як інструмента для набуття стійкості до антибіотичних препаратів (АБП).

**Мета дослідження.** В даній роботі ми поставили за мету оцінити роль плазмід у розвитку антибіотикорезистентності та обговорюємо різні механізми резистентності бактерій до антибіотиків, таких як ферментативна інактивація антибіотика, зменшення проникності зовнішньої клітинної мембрани для антибіотика, модифікація мішені переважно за рахунок мутації, активний ефлюкс препарату з бактеріальної клітини за допомогою ферментативних помп.

## 2. Матеріали та методи

Пошук літератури проводили в наукових базах даних Google Scholar, Clarivate, Web of Science, Scopus та ін., що надають доступ до академічних статей і досліджень; а також електронні репозиторії закладів вищої освіти та наукових установ (електронна бібліотека НА-ПН України, електронна бібліотека НФаУ), за ключовими словами: мікробіологія, бактерії, плазмиди, генетична мінливість, модифікація, адаптація мікроорганізмів, антибіотики, резистентність. Відібрано матеріали, що пов'язані з технологією дослідження генетичної мінливості та модифікації бактерій, а також визначенням механізмів стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. За результатами пошуку для аналізу було відібрано 21 джерело літератури.

## 3. Результати дослідження

### 3.1. Роль плазмиди в перенесенні генів

Внаслідок двого ряду еволюційних подій бактерії здобули декілька окремих генетичних систем, такі як хромосомна ДНК і позахромосомні, самовідтворювані генетичні елементи, які називають плазмідами і є дволанцюговими, кільцевими або лінійними молекулами ДНК, що здатні до автономної реплікації [2, 3]. Обидві генетичні системи можуть зазнавати перенесення генів різними способами, що прискорює процес еволюції в бактеріальній спільноті. Генетична

різноманітність, спричинена еволюцією, є головною причиною здатності бактерій адаптуватися до широкого спектру умов. Бактерії присутні всюди, навіть в екстремальних умовах, таких як висока солоність, дуже високі та низькі температури, де жодна вища тварина не виживе. Вони мають різні фенотипові характеристики разом із різноманітною метаболічною активністю. Основними процесами, що залучені до забезпечення геномної різноманітності бактерій, є мутація, рекомбінація та горизонтальне перенесення генів [4, 5].

Мутації є природними змінами під час реплікації ДНК або можуть виникати через мутаген. Рекомбінація найчастіше відбувається між тісно пов'язаними штамми бактерій, її частота зменшується зі зменшенням схожості між донором і реципієнтом. У той час як мутація приносить варіацію в існуючий геном, рекомбінація служить для змін в межах виду. Але обидва процеси мають невеликий внесок у мікробну еволюцію порівняно з горизонтальним перенесенням генів, яке змінює гени через межі видів.

Горизонтальний переніс генів (HGT) – це перенесення генетичного матеріалу між організмами в негенетичний спосіб [4]. HGT є дуже універсальним процесом, який відбувається серед усіх доменів життя, включаючи між бактеріями та еукаріотами, хоча найбільш детально він вивчений серед бактерій та архей. Цей процес часто пов'язаний з еволюційними та екологічними досягненнями, оскільки він вводить нові гени та функції до організму-реципієнта. Наприклад, HGT може допомогти клітинам адаптуватися до середовищ, що містять антибіотики, важкі метали або нові джерела їжі [4].

Гени можуть передаватися горизонтально трьома основними способами: шляхом поглинання вільної ДНК з навколишнього середовища (трансформація), через вірусне посередництво (трансдукція) або шляхом перенесення плазмід (кон'югація). Лише трансформація контролюється безпосередньо бактеріями (Sota and Top 2008) [1, 6].

### 3.2. Типи плазмид та їх функції

Плазмиди виявлені у бактерій, архей і еукаріотів, хоча найбільш важливу біологічну роль вони відіграють саме у бактерій, оскільки можуть передаватися від однієї клітини до іншої шляхом горизонтального переносу забезпечуючи деякі переваги для клітин-господарів.

Перші генетичні докази існування плазмід були отримані на початку 1950-х років у дослідженнях, проведених в лабораторіях Дж. Ледерберга і В. Хейза [7, 8]. Ці дослідження, які визначили статевий фактор F, як трансмісивний агент, що відповідає за стан донора кон'югативного штаму *Escherichia coli*, були побудовані на попередньому переломному звіті про генетичну рекомбінацію в бактеріях опублікованому Дж. Ледербергом і Е. Л. Татумом у 1946 році [7, 9]. Термін «плазмід» запропонував Джошуа Ледерберг у 1952 році для позначення всіх позахромосомних елементів спадковості [7, 9]. Із розвитком молекулярної генетики, початок якої було закладено у 1950-х роках, коли Дж. Д. Ватсон і Ф. Г. Крік, використовуючи хімічні і

рентгенівські дані, запропонували подвійну спіральну структуру ДНК [10], а потім, через кілька років, А. Корнберг та його колеги описали синтез ДНК *in vitro* [11, 12], вчені отримали можливість досліджувати механізми спадковості, генетичної рекомбінації та резистентності бактерій. У 1970-х роках були відкриті рестрикційні ферменти, ДНК-лігази і розроблено метод гелевого електрофорезу, що дозволило переносити окремі фрагменти ланцюга ДНК у плазмиди і вивчати їх послідовності.

Як вже зазначалося вище, плазмиди можуть успадковуватися вертикально (під час поділу клітини) та передаватися горизонтально – між клітинами. Плазмиди, які містять як гени мобільності (МОВ), що кодують підготовку ДНК до кон'югації, так і гени утворення пар спаровування (MPF) (для формування системи секреції типу IV, що задіяна у формуванні каналу сполучення між клітинами донора та реципієнта), називаються кон'югативними. Плазмиди, які містять гени МОВ, але використовують канал спарювання іншої плазмиди для горизонтального руху, називаються мобілізованими. Ті плазмиди, які не є ані кон'югативними, ані мобілізованими, називаються немобілізованими та поширюються шляхом трансдукції або трансформації. Було підраховано, що чверть плазмід є кон'югативними, чверть – мобілізованими і половина всіх плазмід є немобілізованими [13].

Залежно від функції, яку вони виконують у клітині-хазяїна, плазмиди можна класифікувати за властивістю реплікації на групи сумісності та несумісності. Коли дві різні плазмиди можуть стабільно співіснувати в клітині, їх називають сумісними плазмидами. І, навпаки, коли дві плазмиди, зі схожими репліконами або елементами реплікації, не можуть співіснувати, вони називаються несумісними плазмидами. Вперше явище несумісності плазмід було описано для F-плазмиди на початку 1960-х років. Класифікація на основі цієї властивості плазмід була розроблена на початку 1970-х років. Це найпоширеніша класифікація плазмід, але вона має обмеження, оскільки не враховує плазмиди з високою гомологією та різними генами контролю реплікації. На сьогодні, серед плазмід ентеробактерій визнано близько 30 груп несумісності, а серед стафілококових плазмід – 7 груп [7]. Залежно від біологічних функцій, плазмиди класифікуються як F-плазмиди, колициногенні (Col) плазмиди та R-плазмиди [14].

Першою описаною плазмидою був фактор F (фертильності) *Escherichia coli* K-12. Ледерберг і Хейз повідомили про наявність своєрідного інфекційного успадкування, опосередкованого фактором під назвою F, який контролює систему кон'югаційної сумісності у штамі *E. coli* K-12. Спільно культивуючи два мутантних штами *E. coli*, кожен з яких потребував різних певних добавок у живильне середовище, вчені отримали третій штаб, який не потребував особливого живильного середовища і не мав метаболічних дефектів. При цьому швидкість появи нового штаму була настільки великою, що її неможливо було пояснити мутацією чи реверсією. Ледерберг та ін. і Хейз припустили, що бактерії двох різних штамів безпосередньо обмінюються генетичним матеріалом (накшалт гамет вищих еукариотів), в

результаті чого утворюється потомство з новими властивостями. Процес перенесення бактеріальної ДНК від однієї клітини до іншої був названий бактеріальною кон'югацією. Для того, щоб розпочався процес кон'югації, необхідна наявність бактеріальних клітин двох типів: клітини-донора (F+) і клітини-реципієнта (F-). Фактор фертильності – це спеціальна плазміда, що забезпечує клітині-донору, крім будь-якого випадкового набору генів, які він може передати реципієнту, ряд властивостей, без яких кон'югація була б неможлива. Гени F-плазмиди кодують синтез білка піліну і регулюють формування спеціальних трубочок – пілей, які утримують клітини, що кон'югують [15]. Обмін генетичним матеріалом відбувається через канал, що утворюється між мембранами клітин під дією спеціальних білків, що кодуються генами тієї ж F-плазмиди. Також вона кодує білки, що формують релаксому, функції якої – роз'єднати подвійну спіраль ДНК плазмиди для передачі реципієнту. Ще однією властивістю F-плазмиди є наявність заряду, який, впливаючи на загальний заряд клітини-донора, забезпечує електростатичне притягування F-негативної клітини реципієнта та відштовхування від гомологічних клітин [14].

Плазмиди Col – це група малих багатокопійних колициногенних плазмід, які кодують гени для синтезу колицинів (бактеріоцинів). Ці плазмиди потребують ДНК-полімерази I для реплікації і ампліфікуються хлорамфеніколом, за винятком ColE2. Групи плазмід Col, такі як ColL4, ColD, ColK і ColE1, мають ряд спільних характеристик реплікації. Є повідомлення, що ColA, ColD і ColK містять ДНК-послідовності, гомологічні до області ColE1, яка бере участь в автономній реплікації [16]. Ці плазмиди широко використовуються у процесі клонування генів, а також, є зручними моделями для вивчення реплікації генів, транскрипції та трансляції [17].

Плазміда R. Основною функцією R-плазмиди є забезпечення стійкості бактерій до антибіотиків. Вона містить гени, які кодують білки, що забезпечують стійкість до одного або декількох антибактеріальних засобів. Це забезпечує виживаність бактерій в присутності цих антибіотиків, що є серйозною проблемою лікування бактеріальних інфекцій. R-плазмиди можуть передаватися між бактеріями через кон'югацію, подібно до F-плазмід, або за іншими механізмами горизонтального переносу генів (наприклад, за допомогою трансформації або трансдукції), що дозволяє бактеріям швидко поширювати гени стійкості до антибіотиків у популяціях [18].

Існує ще один спеціальний вид плазмід, які здатні переноситися між бактеріальними клітинами, але самі по собі вони не мають усіх необхідних генів для здійснення цього переносу. Таки плазмиди називаються мобілізованими і для реалізації процесу переносу генетичної інформації вони потребують допомоги інших плазмід, зазвичай кон'югативних. Ці плазмиди містять спеціальні послідовності ДНК, які називаються *oriT* (*origin of transfer*), що потрібні для початку переносу. Вони також мають гени, що кодують білки, які розпізнають *oriT* і запускають процес

переносу. Мобілізовані плазмідні можуть використовувати білки кон'югативних плазмід для переносу. Тобто у випадку наявності мобілізованої та кон'югативної плазмиди в одній бактеріальній клітині, вона може переноситися разом з кон'югативною. Мобілізовані плазмідні широко використовуються в лабораторних умовах для введення нових генів у бактеріальні клітини, для транспозонних експериментів (перенесення генів з одного місця ДНК в інше). Це дозволяє вченим маніпулювати генетичним матеріалом бактерій і досліджувати функції різних генів. Більшість мобілізованих плазмід базуються на плазмідах з широким спектром хазяїв R388 (IncW) і RP4 (IncPa). Це означає, що вони можуть бути використані для переносу генів між різними видами бактерій. У природних умовах мобілізовані плазмідні сприяють генетичному різноманіттю бактерій. Вони дозволяють передавати корисні гени, такі як гени стійкості до антибіотиків або гени, що кодує ферменти для розщеплення токсичних речовин [14].

Плазмідні вірулентності збільшують патогенність бактерій та, відповідно, ризик виникнення важких захворювань. Вони містять гени, які кодує такі фактори вірулентності, як токсини, адгезини, інвазивні фактори, капсулу, та інші білки, що допомагають бактеріям спричинити захворювання та уникати захисної реакції організму. Плазмідні вірулентності можуть передаватися між бактеріями шляхом горизонтального переносу генів. А це означає, що гени вірулентності можуть бути розповсюджені швидко між різними штамми бактерій, що може призводити до поширення захворювань. Деякі з цих плазмід є дуже стабільними, тоді як інші нестабільні. Більшість з них походять від одного штаму і диверсифікуються шляхом накопичення ознак, необхідних для відповідної вірулентності. Існують різні типи вірулентних плазмід. Наприклад, вірулентні плазмідні E. coli, включають ті, що є необхідними для вірулентності ентеротоксигенних E. coli, ентероінвазивних E. coli, ентеропатогенних E. coli, ентерогеморагічних E. coli, ентероагрегативних E. coli і екстраінтестинальних патогенних E. Coli [19].

Плазмідні широко поширені у представників родин Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae, родів Clostridium, Bacteroides, Staphylococcus, Streptococcus, Vibrio, Haemophilus, Neisseria та ін [4, 17].

Плазмідні містять важливу ділянку генів або локусів, які беруть участь у їх реплікації та контролі. Організація цієї ділянки відповідає загальноприйнятій моделі реплікону. Кожна плазмідна містить одну або декілька послідовностей ДНК, так звану точку ori, яка служить сигналом до початку реплікації. Точка ori активує процес копіювання молекули плазмиди під час поділу бактеріальної клітини, і, таким чином, забезпечує плазмідній ДНК можливість реплікуватися незалежно від хромосомної. Крім того, плазмідні містять ген, що кодує Rep-білок, який бере участь в ініціації реплікації плазмиди та гени, що кодує регуляторні білки реплікації [20].

Отже, у результаті мутації або передачі генетичного матеріалу за допомогою плазмід бактеріальна клітина може швидко набувати резистентності до

одного або декількох класів антибіотиків. На даний час відомо декілька основних механізмів виникнення антибіотикорезистентності: ферментативна інактивація антибіотика, у першу чергу за допомогою  $\beta$ -лактамаз, зменшення проникності зовнішньої клітинної мембрани для антибіотика, модифікація мішені переважно за рахунок мутації, активне виведення (ефлюкс) препарату з бактеріальної клітини за допомогою ферментативних pomp [21]. Всі ці механізми обумовлені саме генетичними змінами: резистентність бактерій до антибіотиків забезпечується генами, які локалізуються або у хромосомі, або у складі позахромосомних елементів спадковості (транспозонах, плазмідах).

#### 4. Висновки

Протягом еволюції кожна тварина здобула механізми адаптації, за допомогою яких вона виживає на Землі. Не винятком є й бактерії (та інші прокариоти), для яких плазмідні є важливими інструментами адаптації, що забезпечує генетичне різноманіття та виживаність у навколишньому середовищі. Плазмідні несуть гени деградації ксенобіотиків і стійкості до важких металів, що робить їх корисними для біоремедіації токсичних хімічних речовин екологічно безпечним способом. Водночас такі властивості, як стійкість до антибіотиків, є наслідком надмірного та безконтрольного застосування цих ліків у медицині, ветеринарії, сільському господарстві тощо. У таких умовах відбувається природний відбір тих штамів патогенних бактерій, які є носіями R-плазмід. Серед них формуються нові епідемічні клони патогенних бактерій, що відіграють провідну роль в епідеміології інфекційних хвороб, і від їх поширення залежить ефективність антибіотикотерапії та здоров'я і життя людей. Незважаючи на значні досягнення сучасної науки для подолання АБР та підвищення ефективності лікування, важливо глибше досліджувати плазмідні та їх властивості. Краще зрозуміння фізіології бактерій та механізмів їх виживання, в поєднанні з розумним використанням антибіотиків і суворим дотриманням практик інфекційного контролю, допоможуть розірвати порочне коло виникнення резистентності до лікарських засобів.

#### Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

#### Фінансування

Дослідження було проведено без фінансової підтримки.

#### Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних

#### Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

## Література

1. Banu, H., Prasad, K. P. (2017). Role of Plasmids in Microbiology. *Journal of Aquaculture Research & Development*, 8 (1). <https://doi.org/10.4172/2155-9546.1000466>
2. Actis, L. A., Tolmasky, M. E., Crosa, J. H. (1999). Bacterial plasmids replication of extrachromosomal genetic elements encoding resistance to antimicrobial compounds. *Frontiers in Bioscience*, 3 (4), d43–62. <https://doi.org/10.2741/a410>
3. Leplae, R., Hebrant, A., Wodak, S. J., Toussaint, A. (2004). ACLAME: A CLAssification of Mobile genetic Elements. *Nucleic Acids Research*, 32 (1), D45–D49. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh084>
4. Carattoli, A. (2011). Plasmids in Gram negatives: Molecular typing of resistance plasmids. *International Journal of Medical Microbiology*, 301 (8), 654–658. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2011.09.003>
5. Mc Ginty, S. (2012). The role of horizontal gene transfer in microbial social evolution [Doctoral dissertation, University of Zurich].
6. Barlow, M. (2009). What Antimicrobial Resistance Has Taught Us About Horizontal Gene Transfer. *Horizontal Gene Transfer*, 397–411. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-853-9\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-853-9_23)
7. Helinski, D. R. (2022). A Brief History of Plasmids. *EcoSal Plus*, 10 (1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0028-2021>
8. Hayes, W. (1968). The genetics of bacteria and their viruses. New York: John Wiley & Sons Inc.
9. LEDERBERG, J., TATUM, E. L. (1946). Gene Recombination in Escherichia Coli. *Nature*, 158 (4016), 558–562. <https://doi.org/10.1038/158558a0>
10. Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171 (4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
11. Kornberg, A. (1960). Biologic Synthesis of Deoxyribonucleic Acid. *Science*, 131 (3412), 1503–1508. <https://doi.org/10.1126/science.131.3412.1503>
12. Watanabe, T. (1963). Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacteriological Reviews*, 27 (1), 87–115. <https://doi.org/10.1128/br.27.1.87-115.1963>
13. Smillie, C., Garcillán-Barcia, M. P., Francia, M. V., Rocha, E. P. C., de la Cruz, F. (2010). Mobility of Plasmids. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74 (3), 434–452. <https://doi.org/10.1128/membr.00020-10>
14. Wang, Z., Jin, L., Yuan, Z., Węgrzyn, G., Węgrzyn, A. (2009). Classification of plasmid vectors using replication origin, selection marker and promoter as criteria. *Plasmid*, 61 (1), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2008.09.003>
15. Anthony, K. G., Sherburne, C., Sherburne, R., Frost, L. S. (1994). The role of the pilus in recipient cell recognition during bacterial conjugation mediated by F-like plasmids. *Molecular Microbiology*, 13 (6), 939–953. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb00486.x>
16. Zverev, V. V., Kuzmin, N. P., Zuyeva, L. A., Burova, E. I., Alexandrov, A. A., Khmel, I. A. (1984). Regions of homology in small colicinogenic plasmids. *Plasmid*, 12 (3), 203–205. [https://doi.org/10.1016/0147-619x\(84\)90045-3](https://doi.org/10.1016/0147-619x(84)90045-3)
17. Mahajan, P., Kumar, M., Bhalla, G. S., Tandel, K. (2024). Plasmid-based replicon typing: Useful tool in demonstrating the silent pandemic of plasmid-mediated multi-drug resistance in Enterobacterales. *Medical Journal Armed Forces India*. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2024.02.004>
18. Chun, D., Cho, D. T., Seol, S. Y., Suh, M. H., Lee, Y. C. (1984). R plasmids conferring multiple drug resistance from shigella isolated in Korea. *Journal of Hygiene*, 92 (2), 153–160. <https://doi.org/10.1017/s0022172400064160>
19. Johnson, J., Warren, R. L., Branstrom, A. A. (1991). Effects of FP2 and a mercury resistance plasmid from *Pseudomonas aeruginosa* PA103 on exoenzyme production. *Journal of Clinical Microbiology*, 29 (5), 940–944. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.5.940-944.1991>
20. Garcillán-Barcia, M. P., Alvarado, A., de la Cruz, F. (2011). Identification of bacterial plasmids based on mobility and plasmid population biology. *FEMS Microbiology Reviews*, 35 (5), 936–956. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00291.x>
21. Romaniuk, L. B., Kravets, N. Y., Klymniuk, S. I., Kopcha, V. S., Dronova, O. Y. (2020). Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання. *Інфекційні хвороби*, 4, 63–71. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965>

Received date 14.05.2024

Accepted date 18.06.2024

Published date 30.06.2024

**Кошова Олена Юрїївна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Філімонова Наталія Ігорівна**, доктор медичних наук, професор, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Мозгова Лариса Володимирівна**, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Тіщенко Ірина Юрїївна\***, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна, 61002

\*Corresponding author: Iryna Tishchenko, e-mail: irina2okt@gmail.com