

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Байракова А.Л.¹, Руженцова Т.А.^{1,2}, Лахтин В.М.¹, Гарбузов А.А.¹

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ *VIRIDANS* ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ



EDN: WIZBRN

¹ ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

² Частное учреждение высшего образования Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», 107564, Москва, Россия

Условно-патогенные микроорганизмы продолжают оставаться основными возбудителями многих форм бактериальных инфекций. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о возрастании числа случаев отсутствия этиологически значимых микроорганизмов при выраженной клинической картине респираторной инфекции. При данных обстоятельствах назначение эмпирической антибиотикотерапии может привести к распространению устойчивых к противомикробным препаратам штаммов и увеличению продолжительности лечения. Выходом из сложившейся ситуации является изучение лекарственной чувствительности стрептококков группы viridans – комменсалов орофарингеальной микрофлоры. Изучение минимальной ингибирующей концентрации показало, что высокую активность в отношении Str. salivarius и Str. anginosus проявляет меропенем и цефотаксим – к ним не было обнаружено ни одного резистентного штамма. Большинство штаммов Streptococcus salivarius были резистентны к офлоксацину, азитромицину и левофлоксацину, в то время как изоляты Str. salivarius проявляли переменную чувствительность к этим препаратам. Информация о резистентности является теоретической основой знаний, определяющей выбор оптимальной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: Streptococcus salivarius; Streptococcus anginosus; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Байракова А.Л., Руженцова Т.А., Лахтин В.М., Гарбузов А.А. Резистентность стрептококков группы viridans при респираторных инфекциях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 199-204.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204>

EDN: WIZBRN

Для корреспонденции: Байракова Александра Львовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского e-mail: alexandrabl@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 19.12.2024

Bayrakova A.L.^{1,2}, Ruzhentsova T.A.^{1,2}, Lakhtin V.M.¹, Garbuzov A.A.¹

RESISTANCE OF VIRIDANS GROUP STREPTOCOCCI IN RESPIRATORY INFECTIONS

¹G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 125212, Moscow, Russia;

²Moscow Medical University "REAVIZ", 107564, Moscow, Russia

Opportunistic microorganisms continue to be the main causative agents of many forms of bacterial infections. Epidemiological studies indicate an increase in the number of cases of the absence of etiologically significant microorganisms with a pronounced clinical picture of respiratory infection. Under these circumstances, prescribing empirical antibiotic therapy may lead to the spread of antimicrobial-resistant strains and an increase in the duration of treatment. The way out of this situation is to study the drug sensitivity of streptococci of the viridans group – commensals of the oropharyngeal microflora. The study of the minimum inhibitory concentration showed that meropenem and cefotaxime show high activity against Str. salivarius and Str. anginosus – no resistant strains were found to them. Most strains of Str. anginosus were resistant to ofloxacin, azithromycin and levofloxacin, while isolates of Str. salivarius showed variable sensitivity to these drugs. Information about resistance is the theoretical basis of knowledge that determines the choice of optimal antibiotic therapy.

Key words: Streptococcus salivarius; Streptococcus anginosus; antibiotic resistance

For citation: Bayrakova A.L., Ruzhentsova T.A., Lakhtin V.M., Garbuzov A.A. Resistance of viridans group streptococci in respiratory infections. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 199-204 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204>

EDN: WIZBRN

For correspondence: Alexandra L. Bayrakova, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of the Moscow State Institute of Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, e-mail: alexandrabl@mail.ru

Information about authors:

Bayrakova A.L., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7768>;

Ruzhentsova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6945-2019>;

Lakhtin V.M., <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>;

Garbuzov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3378-8418>.

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

Funding. The study had no financial support.

Received 17.10.2024

Accepted 19.12.2024

Введение. Несмотря на то, что непосредственную угрозу для жизни представляют проблемные возбудители нозокомиальных инфекций – ESCAPE-патогены [1, 2], настороженность вызывают грамположительные кокковые микроорганизмы, вызывающие дискуссию о клиническом значении. На сегодняшний день наиболее тяжёлым осложнением, ассоциированным с грамположительной микрофлорой, прежде всего, считается сепсис фульминантного течения с молниеносным развитием септического шока. Среди условно-патогенных видов, способных вызвать данное осложнение, споры и противоречия вызывают, прежде всего α -гемолитические (зеленящие) стрептококки группы *viridans* (VGS) [3].

VGS представляют собой гетерогенную группу микроорганизмов, включающую несколько видов, где наиболее часто встречаемыми являются *Streptococcus (Str.) salivarius*, *Str. mitis*, *Str. milleri* (в том числе *Str. anginosus*, *Str. constellatus* и *Str. intermedius*) и *Str. sanguis*. Исходя из состава репрезентативных клинических образцов, эти изоляты следует считать характерными для респираторного тракта, в котором они входят в состав комменсальной микрофлоры [4]. В то же время среди данной группы выделены микроорганизмы, имеющие потенциальное клиническое значение. Само по себе выявление стрептококков не означает, что именно они являются причиной заболевания, однако нарушение межвидового баланса может указывать на оппортунистическую инфекцию, поддерживающую состояние уже изменённой слизистой оболочки полости рта, а активация сигнальных каскадов воспаления, в свою очередь способна привести к злокачественным изменениям [5, 6]. Данные микроорганизмы вызывают узкий спектр нозологий: чаще стрептококковый инфекционный эндокардит у онкогематологических больных или генерализованную инфекцию у пациентов с нейтропенией [7]. Известно, что распространение возбудителя в этих случаях происходит гематогенным путём. Установлено, что развитие кариеса и прогрессирование плоскоклеточного рака ротовой полости ассоциировано с вирулентными штаммами *Str. mutans*, выделяющими токсины и бактериальные метаболиты, которые стимулируют локальное и системное воспаление [8]. «Стрептококковый шок», менингит, заболевания пародонта и пневмония ассоциированы с *Str. mitis*. К клинически значимым агентам относят *Str. sanguis*, участвующий в развитии кариеса. *Str. milleri* вызывает гнойные инфекции у детей и взрослых. Роль комменсала *Str. viridans* в развитии бактериальных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов остается до конца не изученной. Необходимо отметить, что среди иммунокомпетентных пациентов α -гемолитические стрептококки способны вызвать бессимптомную или транзиторную бактериемию, чаще всего (вне зависимости от возрастной группы) в течение первых 30 минут после стоматологических манипуляций, в частности – после

удаления зубов [9].

В прошлом VGS были одинаково чувствительны к бета-лактамам, тетрациклинам и макролидам. Однако недавно опубликованные исследования указывают на то, что в настоящее время идёт развитие устойчивости представителей VGS к лекарственным средствам. Среди этой группы, так же, как и у *Str. pneumoniae*, наблюдается возрастание резистентности к фторхинолонам, клиндамицину, β -лактамам, что, по-видимому, является результатом изменений в белках, связывающих пенициллин. Показано в условиях *in vitro*, что цефалоспорины третьего поколения и карбапенемы на сегодняшний день считаются более эффективными, в то время как ванкомицин может быть альтернативным лекарственным средством. Помимо вышесказанного, опасность представляет и то, что данные бактерии способны к обмену генетическим материалом с другими микроорганизмами, при этом наиболее распространённым является передача детерминант резистентности на примере близкородственных видов [10]. Ряд исследований свидетельствуют о наличии корреляционной связи между концентрацией антибиотика в слюне и ростом уровня колонизации резистентными штаммами *Str. mutans* [11]. На сегодняшний день остаются дискуссионными такие вопросы, как выявляемость отдельных видов, подходящих под определение потенциального этиологического агента инфекционного заболевания, а также оценка эпидемиологической значимости лекарственной устойчивости к противомикробным препаратам. Полученные в последние годы данные исследований указывают на высокую значимость отдельных микроорганизмов при развитии повторной инфекционной, различной соматической и психиатрической патологии [12-14]. Учитывая, что для определения этиопатогенетических связей необходимы многоцентровые исследования, в том числе с использованием метагеномных и транскрипторных методов анализа, в данной работе мы ограничились изучением антибиотикоустойчивости популяционной структуры VGS с выявлением эпидемиологически значимых изолятов, отличающихся лекарственной устойчивостью.

Цель исследования - изучение популяционной структуры с анализом лекарственной чувствительности стрептококков группы *viridans*, выделяемых от пациентов с ментальными нарушениями на фоне клинической картины респираторной инфекции.

Материалы и методы. В течение 2023-2024 годов в микробиологической лаборатории ФБУН МНИИ-ЭМ им. Г.Н. Габричевского было проведено в общей сложности исследование 126 образцов биоматериала (зева, ротовой полости, мокроты, слюны) от пациентов с ментальными нарушениями при выраженной клинической картине респираторных инфекций (РИ) – бронхита, пневмонии, плеврита. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось

классическими методами с высевом на кровяной агар для первичного выделения и количественного учёта микроорганизмов. Учитывая, что большинство бактерий находятся в состоянии «жизнеспособности, но являются трудно культивируемыми» и способны расти при более благоприятных условиях, дополнительно использовали шоколадный агар (основа колумбийского агара с 10 % кровью крупного рогатого скота, производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия), обеспечивающий рост и накопление культуры для последующей идентификации стрептококков.

Видовую идентификацию осуществляли согласно стандартной операционной процедуре, описанной для времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS, Microflex, Bruker Daltonik GmbH, Германия) с использованием бактериологического анализатора *VactoScreen* (производства НПФ «Литех», Россия). Для анализа этиологической структуры регистрировали все бактериальные штаммы имеющие скор > 0,8.

Наименьшую концентрацию исследуемого препарата, полностью подавляющую рост микроорганизма, определяли методом микродилуции в бульоне Мюллера-Хинтона (производства ФБУН ГНЦ ПМБ, п. Оболенск, Россия) с добавлением сыворотки крупного рогатого скота (с итоговой концентрацией 5 %).

При определении минимальной ингибирующей концентрации (МИК, *Sensititre*TM) использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций (*Sigma*TM) с известной активностью к восьми антибактериальным препаратам: ампициллину (AMP), амоксициллину (AMC), цефотаксиму (CTX), офлоксацину (OFL), азитромицину (ATR) и левофлоксацину (LVC), соответственно. Определение чувствительности к меропенему (ME) осуществлялось диско-диффузионным методом с использованием теста пограничных концентраций (E-теста).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили физиологическим раствором до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия). Полученную взвесь с помощью многоканальной пипетки вносили в 96-луночный планшет (НПО «Медполимер, Санкт-Петербург) с соответствующей концентрацией антибиотиков. Далее 96-луночные планшеты инкубировали при температуре от 37 °С в течение 24-48 часов. Интерпретацию результатов и оценку чувствительности осуществляли по критериям CLSI [15] и EUCAST [16].

Результаты и обсуждение. Данные последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости РИ и об их негативном влиянии на течение психиатрической патологии, особенно, при отсутствии адекватной своевременной терапии [17]. При выявлении возбудителя и наличии антибиотикограммы лечение РИ не вызывает трудностей, но становится особенно актуальным в отсутствии выявления этиологически значимых инфекционных агентов. В последнем случае антибактериальные препараты назначаются эмпирически – исходя из практического опыта врача с учётом клинической картины и симптомов заболевания, а также теоретических сведений о резистентности циркулирующих возбудителей к основному спектру антибактериальных препара-

тов. Однако встаёт вопрос об адекватности назначаемого лечения, что особенно актуально в эпоху нарастающей антибиотикорезистентности. С другой стороны, в условиях увеличения числа случаев вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с нерациональным питанием, проживанием в условиях загрязнённого воздуха, перенесённым COVID-19 и другими факторами, важно своевременно оценивать возможное влияние оппортунистических микроорганизмов. В связи с этим возникает необходимость проводить выбор медикаментозных препаратов с учётом лекарственной чувствительности комменсалов, в частности VGS, что позволяет получить персонализированную комплексную информацию о локальной антибиотикограмме для данного пациента. Немаловажным аспектом является то, что VGS относят к *const*-комменсалам орофарингеальной микрофлоры, выявляемой у всех индивидуумов, а одновременно с этим - к наиболее часто встречаемым резидентам в таком биологическом материале, как слюна, мокрота или трахеобронхиальный аспират. Таким образом, в зависимости от ситуации, например, в случае детекции актуальных бактериальных возбудителей, выделение VGS принято расценивать как сопутствующую колонизацию без необходимости учёта их антибиотикочувствительности, а при отсутствии патогенной или условно-патогенной микрофлоры (УПМ) стрептококковая антибиотикограмма является единственно значимой для выбора и назначения антимикробных препаратов. Всё вышеуказанное особенно актуально для иммунокомпрометированных пациентов, у которых в зависимости от функционала VGS могут рассматриваться как потенциальные патогены [18] или участники колонизационной резистентности [19].

Бактериологический посев показал, что частота выявления представителей VGS составила 95,2 %, а УПМ – 62,9 %. Оценка долевого участия разных видов в структуре микробиоты выявило, что лидирующими этиологическими агентами среди УПМ был *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida species* и значительно реже – стрептококки групп А и В (*Str. pyogenes* и *Str. agalactiae*, соответственно). Необходимо отметить, что из 78 (62,9 % от общего количества исследованного материала) выявление УПМ в 10,5% не достигало количественных значений, подлежащих учёту и/или не соответствовало обязательным требованиям (условиям «золотого стандарта») для установления диагноза хроническая инфекция [20,21]. Таким образом, истинный вклад УПМ с необходимостью исследования лекарственной чувствительности составил около 52,4 % (66 из 126 случаев), а в остальных случаях выявление микроорганизмов свидетельствовало о транзитном бактерионосительстве или контаминации.

Изучение популяционной структуры VGS показало, что из 118 в 86 исследуемых образцах стрептококки были единственными обнаруженными изолятами. В 124 изолятах VGS были идентифицированы *Str. salivarius*, в 81 – *Str. oralis*, 24 стрептококка из группы «*milleri*» – *Str. anginosus*, 18 штаммов *Str. mitis*, 16 – *Str. mutans*, 7 – *Str. parasanguinis*; в 6 образцах - *Str. vestibularis* и по 1 культуре – *Str. peroris* и *Str. cristatus*. При рассмотрении популяционной структуры выявлено, что преимущественно стрептококковая монокультура была иден-

тифицирована в 27,8 % случаев с выделением таких видов как *Str. vestibularis*, *Str. mitis*, *Str. parasanguinis* и *Str. peroris* (перечислены в порядке уменьшения встречаемости), тогда как межвидовые ассоциации наблюдались преимущественно в сочетании с *Str. salivarius* или *Str. oralis*. Следует подчеркнуть, что изолированная оценка выявления того или иного вида не позволяет говорить о главенствующей роли данного микроорганизма, а полученные результаты не могут указывать на мутуалистические или симбиотические отношения между отдельными видами. Выявленные особенности сообщества, которое, хоть и косвенно, но указывает на виды, отличающиеся потенциалом к более успешной колонизации.

Чувствительности к восьми противомикробным препаратам описана на примере межвидового сравнения. В качестве объекта изучения были выбраны *Str. salivarius* (124 штамма), отличающийся высокой частотой встречаемости и являющийся типичным представителем микрофлоры верхних дыхательных путей, а также *Str. anginosus* (24 изолята), рассматриваемый как наиболее часто высеиваемый таксон, определяющий патологическое изменение микробиома [22].

Сравнительные данные МИК в отношении VGS показали, что менее половины изолятов *Str. salivarius* и *Str. anginosus* были признаны чувствительными к АМР и АМС. В 51,6 % и 7,3 % *Str. salivarius* был устойчивым или имел промежуточную чувствительность к АМР и АМС соответственно. В остальных случаях наблюдалась чувствительность к данным препаратам (МИК ≤ 0,5 мг/мл): 51 культуры из 124 - к АМР и 45 культур - к АМС. На основании уровня резистентности в 2 мг/мл было выявлено, что в 54,2 % и 35 % случаях для *Str. anginosus* наблюдалась устойчивость как к АМР, так и АМС, соответственно. Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями, где также была установлена высокая резистентность VGS к β-лактамам антибиотикам [23]. Предполагается, что такая устойчивость связана с увеличением количества перорально назначаемых препаратов [24].

В ходе определения лекарственной чувствительности *Str. salivarius* и *Str. Anginosus* к не β-лактамам препаратам было установлено, что среди обоих видов встречаются изоляты с устойчивостью к OFL и ATR. Для данных препаратов уровень резистентности (*Str. salivarius*) варьировал от 6,53 до 10,5 %, в то время как доля антибиотикостойчивых изолятов по отношению к LVC составила лишь 5,6%. Выявление чувствительных изолятов, полученные при использовании контрольной точки в 0,5, 2 и 2 мг/мл в отношении ATR, OFL и LVC были примерно одинаковыми и соответствовало незначительному увеличению от 8,3 – 12,5 – 16,6 % от общего количества исследованных культур.

Доля чувствительных штаммов среди *Str. anginosus* для OFL составила 8,3 %, для ATR – 12,5 %, для LVC – 16,6%. Процент штаммов с промежуточной чувствительностью варьировал от 0,8 % для OFL до 0 % для ATR и LVC. Количество резистентных штаммов было одинаково (по 87,5 %) для OFL и ATR, а для LVC составило 89,5 %.

Карбенициллины (ME) и фторхинолоны (CTX) – ещё одна группа препаратов, потенциально активных

в отношении стрептококков [25]. Следует отметить, что средства из этих групп могут быть назначены в качестве единственного этиотропного препарата для стартовой антибактериальной терапии или использоваться в комбинации с другими антибиотиками для лечения тяжёлых форм инфекций. Исследование показало, что эти препараты обладают эквивалентной активностью в отношении как *Str. salivarius*, так и *Str. anginosus*. Полученные данные свидетельствуют о 100 % лекарственной чувствительности к обоим антибактериальным средствам.

Так, на примере исследования были выявлены изменения в лекарственной чувствительности – данные антибиотикочувствительности *Str. salivarius* и *Str. anginosus*, выделенных от пациентов с РИ, свидетельствует о циркуляции штаммов, резистентных к различным группам антибиотиков. В данном случае выявление антибиотикорезистентных комменсалов вызывает настороженность и указывает на то, что назначение препаратов должно осуществляться только с учётом лекарственной чувствительности, что снизит риск формирования полирезистентных штаммов. Проведенное исследование подтверждает, что антибиотикограмма играть важную роль в выборе препарата, особенно в условиях обнаружения VGS, как единственно значимого изолята.

Выводы. Изучение микробного пейзажа при респираторных инфекциях у пациентов с ментальными нарушениями показало, что в 118 из 126 случаях наблюдался рост комменсалов – стрептококков группы *viridans*. Среди VGS наиболее часто идентифицируемыми видами были *Str. salivarius* и *Str. oralis*, редко встречающимися – *Str. parasanguinis* и *Str. vestibularis*. Установлено, что среди *Str. salivarius* и *Str. anginosus* доля штаммов, чувствительных к АМС была выше, чем чувствительных к АМР. *Str. salivarius* демонстрируют переменную лекарственную чувствительность к ATR, OFL и LVC, в то время как *Str. anginosus* более устойчив. CTX и ME оказались самыми эффективными *in vitro* в отношении обоих видов стрептококков – *Str. salivarius* и *Str. anginosus*, соответственно. Проведенное исследование свидетельствует, что определение лекарственной чувствительности необходимо для выбора антибактериального средства, а также для предотвращения нецелесообразного применения противомикробных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fodor A, Abate BA, Deák P, Fodor L, Gyenge E, Klein MG, Koncz Z, Muvevi J, Ötvös L, Székely G, Vozik D, Makrai L. Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. *Pathogens*. 2020; 29; 9(7): 522. doi: 10.3390/pathogens9070522. PMID: 32610480; PMCID: PMC7399985.
2. Moorthy K, Chang KC, Yang HH, Su WM, Chiang CK, Yuan Z. Recent developments in detection and therapeutic approaches for antibiotic-resistant bacterial infections. *J Food Drug Anal*. 2023; 15; 31(1): 1-19. doi: 10.38212/2224-6614.3433. PMID: 37224551; PMCID: PMC10208662.
3. El Kebbi O, Prather CS, Elmuti L, Khalifeh M, Alali M. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction chemotherapy. *Sci Rep*. 2023; 6; 13(1): 5627. doi: 10.1038/s41598-023-31805-3. PMID: 37024512; PMCID: PMC10079841.

4. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 13. PMID: 21413248.
5. Davis EM. Gene Sequence Analyses of the Healthy Oral Microbiome in Humans and Companion Animals. *J Vet Dent*. 2016; ;33(2): 97-107. doi: 10.1177/0898756416657239. Epub 2016 Aug 6. PMID: 28326980.
6. Tomic U, Nikolic N, Carkic J, Mihailovic D, Jelovac D, Milasin J, Pucar A. *Streptococcus mitis* and *Prevotella melaninogenica* Influence Gene Expression Changes in Oral Mucosal Lesions in Periodontitis Patients. *Pathogens*. 2023; 26; 12(10): 1194. doi: 10.3390/pathogens12101194. PMID: 37887710; PMCID: PMC10610332.
7. Epprecht J, Ledergerber B, Frank M, Greutmann M, van Hemelrijck M, Ilcheva L, Padruitt M, Stadlinger B, Özcan M, Carrel T, Hasse B. Increase in Oral Streptococcal Endocarditis Among Moderate-Risk Patients: Impact of Guideline Changes on Endocarditis Prevention. *JACC Adv*. 2024; 6; 3(10): 101266. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101266. PMID: 39290812; PMCID: PMC11406034.
8. Pignatelli P, Romei FM, Bondi D, Giuliani M, Piattelli A, Curia MC. Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 28; 23(15): 8323. doi: 10.3390/ijms23158323. PMID: 35955456; PMCID: PMC9368704.
9. Ахременко Я.А. Микробиология полости рта: Учебное пособие для студентов стоматологических факультетов. Якутск: Изд-во Якутского госуниверситета, 2008.
10. Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the Streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(11): 1361-76. doi: 10.1007/s10096-013-1914-9. Epub 2013 Jul 3. PMID: 24141975; PMCID: PMC3824240.
11. Soriano F, Rodriguez-Cerrato V. Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50; S2: 51-8. doi: 10.1093/jac/dkf510. PMID: 12556434.
12. Затевалов А.М., Гарбузов А.А., Руженцова Т.А., Байракова А.Л., Орлова В.А., Михайлова И.И., Мешкова Н.А. Роль микробиома кишечника в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2; 1: 170-181. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-170-181. EDN GWGXZP
13. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M. L., Forssberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 15; 108(7): 3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108
14. Руженцова, Т. А. Роль пробиотиков в формировании иммунитета. *Лечащий врач*. 2018; 4: 27. EDN YWIPJD.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement Document M100. CLSI, Wayne, PA, 2017.
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>
17. Михайлова И.И., Орлова В.А., Руженцова Т.А. Опыт применения комплексной противoinфекционной терапии шизофрении (многолетнее клиническое наблюдение). *Психическое здоровье*. 2024; 19; 7: 3-12. doi: 10.25557/2074-014X.2024.07.3-12
18. Miao P, Jiang Y, Jian Y, Shi J, Liu Y, Piewngam P, Zheng Y, Cheung GYC, Liu Q, Otto M, Li M. Exacerbation of allergic rhinitis by the commensal bacterium *Streptococcus salivarius*. *Nat Microbiol*. 2023; 8(2): 218-230. doi: 10.1038/s41564-022-01301-x. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635572; PMCID: PMC10062442.
19. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
20. "МУ 3.1.2/4.2.3973-23. 3.1.2. Инфекции дыхательных путей. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.12.2023)
21. Calderaro A, Buttrini M, Farina B, Montecchini S, De Conto F, Chezzi C. Respiratory Tract Infections and Laboratory Diagnostic Methods: A Review with A Focus on Syndromic Panel-Based Assays. *Microorganisms*. 2022; 16; 10(9): 1856. doi: 10.3390/microorganisms10091856. PMID: 36144458; PMCID: PMC9504108.
22. Kazarina A, Kuzmicka J, Bortkevica S, Zayakin P, Kimsis J, Igumnova V, Sadovska D, Freimane L, Kivrane A, Namina A, Capligna V, Poksane A, Ranka R. Oral microbiome variations related to ageing: possible implications beyond oral health. *Arch Microbiol*. 2023; 15; 205(4): 116. doi: 10.1007/s00203-023-03464-5. PMID: 36920536; PMCID: PMC10016173
23. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. *Ann Lab Med*. 2015; 35(2): 205-11. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.205. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729722; PMCID: PMC4330170.
24. Jagadeesan N, Karur K, Nandini MP, Manjunath CN, Prapulla Kumari N, Praveen Kumar HD. Antimicrobial susceptibility of Viridians Group of Streptococci isolated from infective endocarditis patients from 2018 to 2023. *Indian J Med Microbiol*. 2024; 49: 100576. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100576. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38556250.
25. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы " viridans" у детей с онкогематологическими заболеваниями. *Онкогематология*. 2014; 9; 4: 7-14. – EDN ТМОЕСХ.

REFERENCES

1. Fodor A, Abate BA, Deák P, Fodor L, Gyenge E, Klein MG, Koncz Z, Muvevi J, Ötvös L, Székely G, Vozik D, Makrai L. Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. *Pathogens*. 2020; 29; 9(7): 522. doi: 10.3390/pathogens9070522. PMID: 32610480; PMCID: PMC7399985.
2. Moorthy K, Chang KC, Yang HH, Su WM, Chiang CK, Yuan Z. Recent developments in detection and therapeutic approaches for antibiotic-resistant bacterial infections. *J Food Drug Anal*. 2023; 15; 31(1): 1-19. doi: 10.38212/2224-6614.3433. PMID: 37224551; PMCID: PMC10208662.
3. El Kebbi O, Prather CS, Elmuli L, Khalifeh M, Alali M. High frequency of viridians group streptococci bacteremia in pediatric neuroblastoma high-risk patients during induction chemotherapy. *Sci Rep*. 2023; 6; 13(1): 5627. doi: 10.1038/s41598-023-31805-3. PMID: 37024512; PMCID: PMC10079841.
4. Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 13. PMID: 21413248.
5. Davis EM. Gene Sequence Analyses of the Healthy Oral Microbiome in Humans and Companion Animals. *J Vet Dent*. 2016; ;33(2): 97-107. doi: 10.1177/0898756416657239. Epub 2016 Aug 6. PMID: 28326980.
6. Tomic U, Nikolic N, Carkic J, Mihailovic D, Jelovac D, Milasin J, Pucar A. *Streptococcus mitis* and *Prevotella melaninogenica* Influence Gene Expression Changes in Oral Mucosal Lesions in Periodontitis Patients. *Pathogens*. 2023; 26; 12(10): 1194. doi: 10.3390/pathogens12101194. PMID: 37887710; PMCID: PMC10610332.
7. Epprecht J, Ledergerber B, Frank M, Greutmann M, van Hemelrijck M, Ilcheva L, Padruitt M, Stadlinger B, Özcan M, Carrel T, Hasse B. Increase in Oral Streptococcal Endocarditis Among Moderate-Risk Patients: Impact of Guideline Changes on Endocarditis Prevention. *JACC Adv*. 2024; 6; 3(10): 101266. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101266. PMID: 39290812; PMCID: PMC11406034.
8. Pignatelli P, Romei FM, Bondi D, Giuliani M, Piattelli A, Curia MC. Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *Int J Mol Sci*. 2022; 28; 23(15): 8323. doi: 10.3390/ijms23158323. PMID: 35955456; PMCID: PMC9368704.
9. Akhremenko YA.A. Microbiology of the oral cavity: A textbook for students of dental faculties. Yakutsk: Izd-vo Yakutskogo gosuniversiteta, 2008. (in Russian)
10. Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the Streptococcus genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013; 32(11): 1361-76. doi: 10.1007/s10096-013-1914-9. Epub 2013 Jul 3. PMID: 24141975; PMCID: PMC3824240.
11. Soriano F, Rodriguez-Cerrato V. Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50; S2: 51-8. doi: 10.1093/jac/dkf510. PMID: 12556434.
12. Zatevalov A.M., Garbuzov A.A., Ruzhentsova T.A., Bayrakova A.L.,

- Orlova V.A., Mikhailova I.I., Meshkova N.A. The role of the intestinal microbiome in the pathogenesis of autism spectrum disorders in children. *Archive of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2; 1: 170-181. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-1-170-181. EDN GWGXZP (in Russian)
13. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Björkholm B., Samuelsson A., Hibberd M. L., Forssberg H., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 15; 108(7): 3047–52. doi: 10.1073/pnas.1010529108
 14. Ruzhentsova, T. A. The role of probiotics in the formation of immunity. *Attending physician*. 2018; 4: 27. EDN YWIPJD. (in Russian)
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth Informational Supplement Document M100. CLSI, Wayne, PA, 2017.
 16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>
 17. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Ruzhentsova T.A. Experience in the use of complex anti-infectious therapy for schizophrenia (long-term clinical observation). *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2024; 19; 7: 3-12. doi: 10.25557/2074-014X.2024.07.3-12 (in Russian)
 18. Miao P, Jiang Y, Jian Y, Shi J, Liu Y, Piewngam P, Zheng Y, Cheung GYC, Liu Q, Otto M, Li M. Exacerbation of allergic rhinitis by the commensal bacterium *Streptococcus salivarius*. *Nat Microbiol*. 2023; 8(2): 218-230. doi: 10.1038/s41564-022-01301-x. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635572; PMCID: PMC10062442.
 19. Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos JA. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(5): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0042-2018. PMID: 30338752; PMCID: PMC6287261.
 20. "MU 3.1.2/4.2.3973-23 3.1.2. Respiratory tract infections. 4.2. Control methods. Biological and microbiological factors. Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia. Methodical instructions" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 12/28/2023) (in Russian)
 21. Calderaro A, Buttrini M, Farina B, Montecchini S, De Conto F, Chezzi C. Respiratory Tract Infections and Laboratory Diagnostic Methods: A Review with A Focus on Syndromic Panel-Based Assays. *Microorganisms*. 2022; 16; 10(9): 1856. doi: 10.3390/microorganisms10091856. PMID: 36144458; PMCID: PMC9504108.
 22. Kazarina A, Kuzmicka J, Bortkevica S, Zayakin P, Kimsis J, Igumnova V, Sadovska D, Freimane L, Kivrane A, Namina A, Capligina V, Poksane A, Ranka R. Oral microbiome variations related to ageing: possible implications beyond oral health. *Arch Microbiol*. 2023; 15; 205(4): 116. doi: 10.1007/s00203-023-03464-5. PMID: 36920536; PMCID: PMC10016173
 23. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. *Ann Lab Med*. 2015; 35(2): 205-11. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.205. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729722; PMCID: PMC4330170.
 24. Jagadeesan N, Karur K, Nandini MP, Manjunath CN, Prapulla Kumari N, Praveen Kumar HD. Antimicrobial susceptibility of Viridians Group of Streptococci isolated from infective endocarditis patients from 2018 to 2023. *Indian J Med Microbiol*. 2024; 49: 100576. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100576. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38556250.
 25. Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A. et al. Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by streptococci of the viridans group in children with oncohematological diseases. *Oncohematology*. 2014; 9; 4: 7-14. EDN TMOECX. (in Russian)