

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Затевалов А.М., Зубкова Е.С., Лиханская Е.И., Гудова Н.В., Мехтиев Э.Р.О.



EDN: XJUXUM

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ИНДИГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ БИОТОПА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 И В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

*С начала пандемии COVID-19 выросло потребление антибиотиков населением, так как в большинстве случаев контактными лицами первой линии были врачи первичной медико-санитарной помощи, которые в значительной степени полагаются на антибиотики в своей повседневной практике. Наиболее часто используемыми антибиотиками были коамоксиклав, доксициклин, цефалоспорины и особенно макролиды из-за их противовоспалительных свойств. Эмпирическое использование вышеупомянутых антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи согласуется с их терапевтическим применением в большинстве больниц и может быть обосновано в качестве меры предосторожности.*

*Различают ненаследуемую и наследуемую антибиотикорезистентность. Последняя связана с применением антимикробных средств, являющимися химическими мутагенами, такими как фторхинолоны. Опасность наследуемой антибиотикорезистентности в том, что мутации имеют стационарную хромосомную локализацию, поэтому способствуют накоплению уровня мультирезистентности и инфекционной компетентности микроорганизмов. «Инфекционная компетентность» определяется как способность микроорганизмов постоянно адаптироваться и развиваться, используя механизмы факторов вирулентности и УПП, что приводит к увеличению выживаемости, инвазии или роста. Присоединение вторичных и коинфекций способствует проявлениям «инфекционной компетентности», а именно склонности к вирулентности и повышенной устойчивости к антибиотикам микробиома кишечника за счет появления факторов вирулентности у индигенной и комменсальной микрофлоры.*

*Генетическая гибкость и адаптивность E. coli к постоянно меняющимся условиям окружающей среды позволяют приобрести большое количество механизмов устойчивости к противомикробным препаратам. Биоинформационный анализ генов резистентности к АМП общих для нескольких видов микроорганизмов предполагает, что 48 видов порядка Enterobacteriaceae могут быть потенциальными носителями 97 таких генов. Escherichia coli содержит максимальное количество мобильных генетических элементов, 60% которых несут гены резистентности. Таким образом, комменсальные штаммы E. coli рассматриваются как индикаторы микробной нагрузки на своих хозяев.*

*Таким образом, актуальной задачей является мониторинг множественной лекарственной устойчивости микробиоты кишечника, которая является естественным резервуаром генов множественной лекарственной устойчивости. Появление большого количества штаммов с экстремальной лекарственной устойчивостью и панрезистентных штаммов повышает вероятность формирования ESKAPE-патогенов индигенного происхождения с фенотипом МЛУ, что в случае последующей госпитализации может служить дополнительным фактором развития ИСМП. Использование антибиотикорезистентности комменсальных штаммов E.coli в качестве индикатора антибиотикорезистентности микробиоты кишечника является удобным инструментом мониторинга.*

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность; ESKAPE-патогены; COVID-19; эпидемиологические исследования; множественная лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Затевалов А.М., Зубкова Е.С., Лиханская Е.И., Гудова Н.В., Мехтиев Э.Р.О. Особенности формирования лекарственной устойчивости и распространения полирезистентных штаммов индигенной микрофлоры биотопа кишечника на фоне пандемии COVID-19 и в постковидный период (обзор литературы). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 205-216.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-205-216>

EDN: XJUXUM

**Для корреспонденции:** Затевалов Александр Михайлович, доктор биол. наук, главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва., ул. Адмирала Макарова д. 10; e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru);

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Роспотребнадзора.

Поступила 17.10.2024

Принята к печати 09.12.2024

Zatevalov A.M., Zubkova Ye.S., Likhanskaya Ye.I., Gudova N.V., Mekhtiyev E.R.O.

## FEATURES OF THE FORMATION OF DRUG RESISTANCE AND THE SPREAD OF MULTIDRUG STRAINS OF THE INDIGENOUS MICROFLORA OF THE INTESTINAL BIOTOPE AGAINST THE BACKGROUND OF THE COVID-19 PANDEMIC AND IN THE POST-COVID PERIOD (LITERATURE REVIEW)

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

*Since the beginning of the COVID-19 pandemic, antibiotic consumption by the population has increased, as in most cases the first-line contacts were primary care physicians who rely heavily on antibiotics in their daily practice. The most commonly used antibiotics were co-amoxiclav, doxycycline, cephalosporins and especially macrolides due to their anti-inflammatory properties. The empirical use of the above-mentioned antibiotics in primary care is consistent with their therapeutic use in most hospitals and can be justified*

as a precautionary measure.

A distinction is made between non-hereditary and hereditary antibiotic resistance. The latter is associated with the use of antimicrobials that are chemical mutagens, such as fluoroquinolones. The danger of hereditary antibiotic resistance is that mutations have a stationary chromosomal localization, therefore they contribute to the accumulation of a level of multi-resistance and infectious competence of microorganisms. "Infectious competence" is defined as the ability of microorganisms to continuously adapt and evolve using virulence and AMR mechanisms, resulting in increased survival, invasion, or growth. The addition of secondary and coinfections contributes to the manifestation of "infectious competence", namely, a tendency toward virulence and increased antibiotic resistance in the gut microbiome due to the emergence of virulence factors in indigenous and commensal microflora.

The genetic flexibility and adaptability of *E. coli* to constantly changing environmental conditions allow it to acquire a large number of antimicrobial resistance mechanisms. Bioinformatic analysis of AMP resistance genes common to several microbial species suggests that 48 species of the order Enterobacteriaceae may be potential carriers of 97 such genes. *Escherichia coli* contains the maximum number of mobile genetic elements, 60% of which carry resistance genes. Thus, commensal *E. coli* strains are considered as indicators of the microbial load on their hosts. Thus, an urgent task is to monitor the multidrug resistance of the intestinal microbiota, which is a natural reservoir of multidrug resistance genes. The emergence of a large number of strains with extreme drug resistance and pan-resistant strains increases the likelihood of the formation of ESKAPE pathogens of indigenous origin with the MDR phenotype, which in the case of subsequent hospitalization can serve as an additional risk factor for the development of HA. The use of antibiotic resistance of commensal *E. coli* strains as an indicator of antibiotic resistance of the intestinal microbiota is a convenient monitoring tool.

**Key words:** antibiotic resistance; ESKAPE pathogens; COVID-19; epidemiological studies; multidrug resistance

**For citation:** Zatevalov A.M., Zubkova Ye.S., Likhanskaya Ye.I., Gudova N.V., Mekhtiyev E.R.O., Zhilenkova O.G., Rubal'skiy Ye.O. Features of the formation of drug resistance and the spread of multidrug strains of the indigenous microflora of the intestinal biotope against the background of the COVID-19 pandemic and in the post-covid period (Literature Review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 2024; 29; 4: 205-216 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-205-216>

EDN: XJUXUM

**For correspondence:** Zatevalov Alexander Mikhailovich, Doctor of Biological Sciences. Chief Researcher at MNIEM named after G.N. Gabrichevsky, e-mail: [zatevalov@gabrich.ru](mailto:zatevalov@gabrich.ru)

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

**Funding.** The study had no financial support.

**Information about authors:**

Zatevalov A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>;

Zubkova Ye.S., <https://orcid.org/0009-0007-1843-4754>;

Likhanskaya Ye.I., <https://orcid.org/0000-0001-5149-4782>;

Gudova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9579-1102>;

Mekhtiyev E.R.O., <https://orcid.org/0000-0002-9942-2662>.

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

**Funding.** The study was carried out within the framework of the state assignment of Rosпотребнадзор.

Received 17.10.2024

Accepted 09.12.2024

**Введение.** По оценкам ученых, в кишечнике обитают до 50 триллионов микроорганизмов, и более 90 % относятся к некультивируемым в лабораторных условиях [1]. Масса всех микроорганизмов ЖКТ составляет не более 3 кг. Микробиота кишечника состоит из резидентных и транзиторных микроорганизмов и представлена 17 семействами, 45 родами и более 5000 видов бактерий, а также микроскопических грибов и квадриллионом вирусов. Общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта насчитывает около 3 млн генов, что в 150 раз превышает размер генома человека [2]. В экосистеме, составляющей кишечный микробно-тканевый комплекс, отмечаются различные типы взаимодействий между бактериями, а именно симбиоз, комменсализм, мутуализм, паразитизм [3].

В настоящее время определены 4 основные филы (отдела), охватывающие более 90% общей популяции бактерий, присутствующих в ЖКТ, а именно: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, и многие дополнительные незначительные филы, включая *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*. Филя *Firmicutes* состоит в основном из грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Ее ключевыми представителями

являются бактерии рода *Clostridium*, в числе которых присутствуют как полезные (например, *C. scindens*), так и потенциально патогенные (например, *C. difficile*, *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. ramosum*) виды. Потенциально патогенные стрептококки, энтерококки и стафилококки также относятся к филя *Firmicutes*. *Bacteroidetes* — это грамотрицательные бактерии, очень хорошо адаптированные к кишечной среде, ферментирующие неусваиваемые углеводы, синтезирующие короткоцепочечные жирные кислоты — молекулы, которые участвуют во множестве важных физиологических процессов. Филя *Actinobacteria* представлена главным образом грамположительными бактериями — микроорганизмами, которые традиционно считаются полезными, такими как род *Bifidobacterium*. В состав филя *Proteobacteria* входят грамотрицательные бактерии, в первую очередь семейство *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. В норме их не очень много, но при дисбактериозе их количество увеличивается [4]. Представители рода *Enterobacter*, а также *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, составляют группу ESKAPE-

патогенов. ESKAPE-патогены относятся к числу возбудителей с высоким эпидемическим потенциалом формирования госпитальных штаммов в организациях здравоохранения и практически устойчивы к действию многих известных антибиотиков. Известно, что большинство (62 %) тяжелых инфекций в мире, в т.ч. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызываются грамотрицательными микроорганизмами, а группа ESKAPE-патогенов выделена в качестве наиболее опасных [5].

#### **Формирование антибиотикорезистентности в постковидный период**

Заболевание COVID-19 (U10.9), вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, было объявлено ВОЗ в 2020 году пандемией. COVID-19 может развиваться как асимптоматически, так и характеризоваться тяжелым течением с высоким уровнем смертности, особенно у пожилых пациентов или при определенных сопутствующих заболеваниях [6, 7]. К концу пандемии в октябре 2022 года было зарегистрировано 621 миллион случаев заражения и 6,5 миллиона смертей от COVID-19 [7]. COVID-19 проявляется как мультисистемный воспалительный синдром и сопровождается лихорадкой, миалгией, утомляемостью, кашлем и одышкой. Некоторые варианты течения заболевания затрагивают желудочно-кишечный тракт, что подтверждается появлением кишечных синдромов (потерей аппетита, тошнотой рвотой и диареей) [8]. Исследования показали, что коронавирус может реплицироваться в энтероцитах [9], а вирусная РНК определяется в фекалиях после исчезновения респираторных синдромов [9-11].

Исследования течения COVID-19 показало, что инвазия коронавируса SARS-CoV-2 в кишечник способствует иммунной дисрегуляции и дисбиозу кишечника через вторичные и коинфекции вирусами (риновирус/энтеровирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа), бактериями (*Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*) и грибами (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) [13-17].

В начале пандемии, неопределенность и страх заражения привели к сокращению общего числа амбулаторных пациентов, что привело к сокращению общего количества назначаемых антибиотиков. С апреля по июль 2020 г. аптеки Великобритании фиксировали увеличение потребления большинства антибиотиков, включая клиндамицин, доксициклин, нитрофурантоин и цефалексин, а для других, например, азитромицина, продажи вернулись к допандемическому уровню [16-18]. В большинстве случаев контактными лицами первой линии были врачи первичной медико-санитарной помощи. Поскольку они в значительной степени полагаются на антибиотики в своей повседневной практике (более 81% всех случаев использования антибиотиков в Великобритании), пандемия не стала исключением [20, 21].

Вирусная М-протеаза может быть мишенью фторхинолонов и блокировать размножение вируса, что оправдывает их роль в качестве дополнительной терапии при заболеваниях средней и тяжелой степени [20]. Фторхинолоны могут оказаться полезными в ограниченной окислительной реакции легких путем модуляции пути NO, уменьшения повреждения легких и увеличения выживаемости [16]. Комбинированного противо-

вирусного и модулирующего действия фторхинолонов достаточно, чтобы они вписывались в руководства и рекомендации по лечению COVID-19 [20].

Некоторые исследования показывают, что в течение первых 14 дней после заражения COVID-19 наиболее часто используемыми антибиотиками были коамоксилав и доксициклин [19, 21]. Другие исследования показывают, что макролиды и цефалоспорины (цефтриаксон) были среди наиболее часто назначаемых антимикробных препаратов при легкой и умеренной инфекции COVID-19, особенно макролиды из-за их противовоспалительных свойств [16, 22]. Увеличение потребления одних и тех же или подобных противомикробных препаратов отмечено во всем мире, как показали многочисленные исследования, проведенные в географически удаленных друг от друга регионах [17, 23]. Одно только это привело к удвоению потребления азитромицина во всем мире [17]. Повышенное потребление азитромицина, цефтриаксона и левофлоксацина было отмечено в отделениях интенсивной терапии еще в апреле 2020 г. [23].

Эмпирическое использование вышеупомянутых антибиотиков в первичной медико-санитарной помощи согласуется с их терапевтическим применением в большинстве больниц и может быть обосновано в качестве меры предосторожности [24]; однако ВОЗ рекомендует использовать антибиотики только в случае подозрения на бактериальную коинфекцию в легких и среднетяжелых случаях COVID [25].

Бактериальная суперинфекция, связанная с COVID, является частой причиной внутрибольничной пневмонии. Рекомендации предлагают лечение антибиотиками широкого спектра действия; а именно цефалоспорины третьего поколения (цефтазидим и цефепим), хинолоны и карбапенемы или по результатам антибиотикограммы культивируемого микроорганизма [26].

#### **Формирование наследуемой антимикробной резистентности**

Присутствие антибиотиков в среде обитания микроорганизмов способствует отбору и размножению устойчивых клонов, но для диссеминации последних в кишечнике необходимо постоянное воздействие высоких доз препаратов, нехарактерных для пищи. Для приобретения устойчивости путём спонтанных мутаций и её закрепления в хромосомном аппарате микроорганизмов также нужны жёсткие триггеры (например, рентген-излучение, химические мутагены). Поэтому развитие устойчивости по адаптивному типу и через аберрации хромосом у «пищевых» микроорганизмов редкое явление, а основным её механизмом признают мутации, обусловленные горизонтальным переносом (трансфером, трансмиссией) генов (ГПГ). При ГПГ микробы обмениваются фрагментами ДНК и приобретают мутации без длительной вертикальной эволюции за счёт внедрения в их геномы мигрирующих генных элементов (плазмид, транспозонов, интегронов, фагов, IS-элементов), в том числе включающих каскадные гены, острова патогенности и гены множественной резистентности (ГМР) [27].

Если рассматривать мутагенные антибактериальные препараты, не имеющие аналогов в живой природе, примером которых являются фторхинолоны, то генетической информации, кодирующей природную резистентность против этих препаратов, не существует



в природе. Источник антибактериальной устойчивости — мутации в генах-мишенях. Из возможных механизмов развития устойчивости для фторхинолонов наиболее актуальны модификация мишеней действия и активное выведение препарата из бактериальной клетки [28]. Важно отметить, что эти механизмы очень редко мобилизуются на плазмиды и другие переносчики генетической информации между бактериями. Как правило, они имеют стационарную хромосомную локализацию, поэтому быстрого распространения устойчивости между различными бактериальными клетками не происходит. Мишенями действия фторхинолоновых препаратов являются два фермента класса топоизомераз в бактериальной клетке — ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV. Эти ферменты выполняют строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации: ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Каждый из этих ферментов состоит из четырех субъединиц; ДНК-гираза — из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены — *gyrA* и *gyrB*); топоизомераза IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены — *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме [32, 33].

Для действия хинолонов необходимо образование тройного комплекса ДНК — фермент — хинолон. Участок полипептидной цепи ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, в котором происходит связывание хинолона и фермента, получил название хинолонового кармана.

В механизме действия хинолонов в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов имеются некоторые особенности. Основной мишенью действия хинолонов у грамотрицательных микроорганизмов является ДНК-гираза (топоизомераза IV имеет меньшее значение), у грамположительных — наоборот. Большинство нефторированных и фторированных хинолонов обладают большим сродством к ДНК-гиразе, с чем и связана их преимущественная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Причем, степень аффинности (сродство) к ДНК-гиразе, а значит, и антибактериальная активность против грамотрицательных бактерий у всех препаратов этой группы примерно одинаковая. Однако ряд «новых» фторхинолонов обладают высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, что, вероятно, объясняется их повышенным сродством к топоизомеразе IV. Точного механизма действия выяснить не удастся, так как полученные данные противоречивы. По результатам одних исследований, моксифлоксацин, гемифлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин обладают активностью по отношению к ДНК-гиразе, по результатам других, — к топоизомеразе IV, есть также предположения, что активность их, особенно моксифлоксацина и гемифлоксацина, распространяется на оба фермента [30].

Основой формирования резистентности к хинолонам являются аминокислотные замены на участке между 67 и 106 аминокислотными остатками (особен-

но — в 83 положении) в области хинолонового кармана чувствительных ферментов, приводящие к снижению их аффинности к хинолонам. Возникновение аминокислотных замен связано с мутациями в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, а соответствующие области генов *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* называют областями, определяющими устойчивость к хинолонам. Высокий уровень резистентности возникает вследствие сочетания нескольких мутаций в одной клетке. В зависимости от того, в какой точке хинолонового кармана произошла аминокислотная замена, наблюдают выраженное в той или иной степени повышение минимальной подавляющей концентрации (МПК). При некоторых из описанных мутаций МПК повышается в 2-4 раза, при других — более чем в 100 раз. Обычно единичные мутации приводят к незначительному (в 2-4 раза) повышению МПК. Высокий уровень устойчивости обычно связан с двумя и более мутациями в одном или нескольких генах. Основное практическое значение имеют мутации в генах *gyrA* и *parC* [30, 31].

Широко известен феномен индуцирования профагов при воздействии антибиотиков, прежде всего хинолонового ряда. При этом наблюдаемая в ряде случаев стимуляция переноса генов после воздействия фторхинолонов должна рассматриваться как неблагоприятный эффект, а клинические решения, касающиеся выбора антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний, должны учитывать этот потенциальный риск [32, 33].

Кроме того, ряд препаратов, не относящихся к противомикробным, но используемых в схемах лечения COVID-19, также способны индуцировать профаги. Так показано индуцирующее действие парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов в отношении профагов *Bacteroides caccae* и *B. eggerthii* [34].

Профаги, индуцируясь из генома бактерии-хозяина, опосредуют горизонтальный перенос генов с помощью трех известных механизмов: специализированной, генерализованной и латеральной трансдукции. При специализированной трансдукции перенесенный ген является частью фагового генома. В отличие от этого канонического механизма, при генерализованной и латеральной трансдукции переносимый ген изначально кодируется в бактериальной ДНК, которая инкапсулируется в фаговые частицы и впоследствии переносится в другие клетки. В процессе генерализованной трансдукции умеренные фаги могут упаковывать любую бактериальную ДНК (хромосомную или плазмидную) и передавать ее другой бактерии. Частицы-переносчики при таком способе трансдукции образуются, когда ДНК бактериального хозяина упаковывается в головки фага вместо вирусной ДНК. Современное представление о генерализованной трансдукции говорит об ошибочном распознавании терминазой фагов псевдо-*pac* сайтов (гомологи *pac* сайтов) в хромосомной или плазмидной ДНК хозяина и иницируют ее упаковку в капсид. В отличие от своих предшественников, латеральная трансдукция не является результатом ошибок процесса умеренной фаговой инфекции. Напротив, она представляется естественной частью жизненного цикла фага. Ключевым моментом здесь является то, что профаги не следуют типичной литической программе, а осуществляют эксцизию на поздних этапах своего жизненного цикла. В результате возникает способ ге-

номной гипермобильности, при котором бактериальная хромосомная ДНК передается с частотой, по крайней мере, в 1000 раз большей, чем наблюдалось ранее. Таким образом, умеренные фаги могут опосредовать горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности, даже если их геномы не содержат таковых [35-38].

### **Инфекционная компетентность микроорганизмов и множественная лекарственная устойчивость**

Присоединение вторичных и коинфекций способствует проявлениям «инфекционной компетентности», а именно склонности к вирулентности и повышенной устойчивости к антибиотикам микробиома кишечника за счет появления факторов вирулентности у индигенной и комменсальной микрофлоры [39].

Факторы вирулентности такие как структуры клеточной поверхности, адгезины, сидерофоры, эндо- и экзотоксины, позволяют патогенам претерпевать быстрые адаптивные сдвиги, вторгаться и колонизировать биотопы, включая кишечник, а также уклоняться от врожденных и адаптивных иммунных механизмов хозяина, что приводит к воспалению и клиническим проявлениям болезни. Еще одним фактором, способствующим колонизации слизистой кишечника патогенами посредством предотвращения эффективного лечения, является устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) [40].

Устойчивость к противомикробным препаратам не является фактором вирулентности, но имеет общие характеристики с ними [41]:

- УПП необходима для выживания патогенов в неблагоприятных условиях [42];
- УПП может передаваться между видами путем горизонтального переноса генов [43];
- УПП и факторы вирулентности используют сходные системы, например, изменения клеточной стенки, эффлюксные насосы, порины и двухкомпонентные системы для активации или подавления экспрессии различных генов [44].

Таким образом, в ответ на защитные механизмы хозяина и другие факторы воздействия на микроорганизмы, то есть антибиотики, дезинфектанты и прочие, микроорганизмы могут изменить свою «инфекционную компетентность». «Инфекционная компетентность» определяется как способность микроорганизмов постоянно адаптироваться и развиваться, используя механизмы факторов вирулентности и УПП, что приводит к увеличению выживаемости, инвазии или роста. Важно отметить, что сочетание факторов, обусловленных хозяином, т. е. эффектов, опосредованных иммунной системой и антимикробными пептидами, и агрессивных факторов, например, кислой среды, нарушение целостности слизистой оболочки, конкуренции в кишечнике с другими таксонами, может временно давать селективное преимущество патогенным микроорганизмам [45,46]. Это может отражаться на всем микробиоме кишечника, возможно, изменяя «инфекционную компетентность» эндогенных таксонов и впоследствии приводя к возникновению сообществ с доминированием патобионтов.

Формирование и распространение множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам последнего поколения стали довольно частым явлением. Этому способствуют медленные темпы разработки

лекарств и отсутствие эффективных систем надзора за резистоматами (совокупность генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов). Современный уровень молекулярно-генетических методов исследований позволяет организовать эпидемиологический надзор за распространением антибиотикорезистентности. Необходимость внедрения системы глобального надзора за распространением антибиотикорезистентности очевидна [47].

Поскольку большинство патогенов становятся устойчивыми к большинству обычных антибиотиков, надзор за генами устойчивости к антибиотикам (ГУА) является важным шагом в мониторинге распространения устойчивости к антибиотикам и ее возникновения. ГУА можно определить с помощью различных методов, таких как микрочипы, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и полногеномное секвенирование (ПГС).

Преимуществом полногеномного секвенирования является достаточный набор данных о ГУА микроорганизма, но в качестве значимого ограничения отмечается необходимость выделять чистые культуры бактерий, так как большинство микроорганизмов не культивируются в лабораторных условиях [48]. Поэтому использование метагеномики с технологией секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), минуя стадию культивирования позволит провести идентификацию всех жизнеспособных или нежизнеспособных микробов, включая некультивируемые. Таким образом, как один из высокоэффективных и затратных методов эпидемиологического надзора за распространением антибиотикорезистентности является NGS с последующей биоинформатической обработкой данных с возможностью оценить уровень и распространенность ГУА в микробиоме человека. Появляется возможность выявлять новые ГУА и пополнять соответствующие базы данных [49,50].

Пример обработки результатов NGS с помощью программы PathoFact [46] для оценки «инфекционной компетентности» кишечного микробиома представил коллектив авторов в публикации De Nies, L. [51]. Авторы отметили незначительные изменения таксономических и функциональных профилей микробиома кишечника у пациентов с COVID-19. В основной группе и группе сравнения отмечались схожие показатели альфа- и бета-разнообразия при увеличении численности штаммов AM10 47 (фила *Firmicutes*), *Prevotella sp.* CAG 520, *Prevotella stercorea* и *Roseburia sp.* CAG 471 в группе COVID-19 и снижении CAG 145 (фила *Firmicutes*), *Roseburia faecis* и *Turicibacter sanguinis*. У пациентов с COVID-19 были определены факторы вирулентности, связанные с экспрессией генов *Acidaminococcaceae*, *Erysipelatoclostridiaceae* и *Erysipelotrichaceae*. Было отмечено, что вместе с ростом резистентности этих таксонов к макролидам, линкозамидам стрептограминам и бета-лактамной устойчивости увеличивалась выраженность факторов вирулентности кишечного микробиома.

Горизонтальный перенос генов известный как обмен генетическим материалом между бактериями одного поколения и наследственность переданных последовательностей, известной как вертикальный перенос генов влияют на генетическое разнообразие бактериальной популяции и траектории эволюции [47]. Значимым фактором рекомбинации и распространения

множественной лекарственной устойчивости является горизонтальный перенос мобильных генетических элементов (МГЭ). МГЭ включают в себя плазмиды, бактериофаги, геномные острова, транспозоны, интегроны, инсерционные последовательности, интегративные и конъюгативные элементы (ИКЭ) и крошечные мобильные элементы с инвертированными повторениями [52]. Мобильные генетические элементы, такие как интегроны, могут иметь решающее значение для передачи ГУА через микробные организмы в их окружении. Интегроны могут извлекать ГУА из своего окружения и впоследствии включать их в свои генные кассеты посредством локально-специфической рекомбинации [53, 54]. Генетические элементы, известные как интегроны, обладают системой рекомбинации, специфичной для местоположения, которая позволяет им приобретать, экспрессировать и переносить определенные фрагменты ДНК, известные как генные кассеты [55].

В исследовании Kang Y, с соавт. [56] исследовали резистом кишечного биотопа пациентов которые проходили лечение COVID-19 без приема антибиотиков (COVID-19 (abx-)) и пациентов, которые принимали антибиотики при лечении COVID-19 (COVID-19 (abx+)), а также исследовалась группа пациентов, которые использовали антибиотики при лечении внебольничной пневмонии не ассоциированную с COVID-19 (PC (abx+)). В группах COVID-19 (abx+) и PC (abx+) отмечалось, что среднее значение генов устойчивости к антибиотикам в 4,77 и 5,08 раза выше, чем в группе сравнения соответственно. Кроме того, различия между группой сравнения и группой COVID-19 (abx+) были значительно выше, чем различия между группой сравнения и группой PC (abx+). Исследование показало, что лечение антибиотиками привело к значительному увеличению содержания ГУА во флоре кишечника пациентов с COVID-19 и заметно изменило состав профилей ГУА. Групповые сравнения пар значений различий Брея-Кертиса показали, что различие между группой сравнения и группой COVID-19 (abx+) было значительно выше, чем различие между группой сравнения и группой COVID-19 (abx-). Гены *mexF*, *mexD*, *OXA\_209*, главного транспортера суперсемейства фацилитаторов, и гены главного транспортера-фацилитатора семейства *EmrB\_QacA* были дискриминативными подтипами ГУА для группы COVID-19 (abx+). *IS621*, *qacEdelta*, транспозаза и *ISCR* были значительно увеличены в группе COVID-19 (abx+); они внесли большой вклад в объяснение различий в относительной распространенности типов ГУА.

В публикации Su Q с соавторами [57] проведено метагеномное профилирование резистома в микробиоте кишечника у 142 пациентов с COVID-19 в динамике от постановки диагноза до 6 месяцев после выведения вируса. У пациентов с COVID-19, ранее не получавших антибиотики, наблюдалось увеличение количества и типов, а также более высокая распространенность ГУА по сравнению с контрольной группой, не болевшей COVID-19, на исходном уровне. Расширение резистома в основном было обусловлено генами тетрациклина, ванкомицина и множественной лекарственной устойчивости и сохранялось в течение как минимум 6 месяцев после ликвидации SARS-CoV-2. У пациентов с расширенным резистомом наблюдалась повышенная

распространенность *Klebsiella* spp. и состояние после COVID-19 (U09.9, МКБ 10). Лечение антибиотиками привело к дальнейшему увеличению количества ГУА, в то время как пероральные пробиотики (синбиотическая формула, SIM01) значительно сократили резервуар ГУА в микробиоте кишечника пациентов с COVID-19 во время острой инфекции и фазы выздоровления.

Биоинформатический анализ ГУА общих для нескольких видов микроорганизмов предполагает, что 48 видов семейства *Enterobacteriaceae* могут быть потенциальными хозяевами 97 подтипов ГУА. Среди них *E. coli* содержала максимальное количество МГЭ, 60% из которых были ГУА. Исследование резистентности *Enterobacteriaceae* к противомикробным препаратам у здоровых людей, и амбулаторных пациентов, как и пациентов находящихся в стационарах в период пандемии COVID-19, что *E. coli* в большинстве случаев были репрезентативными носителями резистентности во всех трех группах [58]. В группе стационарных пациентов во время пандемии COVID-19 у *E. coli* формировалась устойчивость к аминогликозидам, сульфонамиду и касугамицину. Авторы полагают, что это может означать появление кишечной палочки с большим количеством ГУА. Учитывая, что *E. coli* может одновременно инфицировать пациентов с COVID-19 [59], распространенность ГУА вызывает особую озабоченность.

Антибиотикорезистентность *E. coli* маркер антимикробной резистентности кишечной микрофлоры человека

В работе Сужаевой Л.В. с соавт. [60] исследовалась устойчивость *E. coli* к β-лактамам антибиотикам. Дискондиффузионным методом была определена чувствительность к β-лактамам у 511 штаммов *E. coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей (от 1 мес до 17 лет), проживающих в Санкт-Петербурге. Гены β-лактамаз различных молекулярных классов (*TEM*, *OXA*, *SHV*, *CTX-M*, *AmpC*) выявляли методом ПЦР с электрофоретической детекцией со специфическими праймерами. Доля штаммов *E. coli*, резистентных к аминопенициллинам, составила 29,6 %, к цефалоспорином III–IV поколения - 11,2 %, карбапенемам - 0%. У штаммов, устойчивых к β-лактамам, были выявлены гены β-лактамаз следующих молекулярных классов: *TEM* - 76,8 %, *OXA* - 8,6 %, *SHV* - 9,9 %, *CTX-M* - 33,1 %, *AmpC* - 0,7 %. У 73,8 % штаммов, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения, обнаружено сочетание присутствия генов β-лактамаз различных классов, при этом 42% сочетаний представлены комбинацией 3 генов (*CTX-M+TEM+SHV* или *CTX-M+TEM+OXA*). Исследование показало, что каждый 4-й ребенок является носителем в микробиоте кишечника устойчивых к β-лактамам штаммов *E. coli*, основной механизм резистентности которых к данной группе препаратов связан с продукцией β-лактамаз молекулярных классов *TEM* и *CTX-M*.

Имеет также значение, в каких генах происходят мутации и какие ферменты ингибируются антибактериальными препаратами. Если у *E. coli* происходит замена аминокислотных остатков субъединицы *gyrA* (фермента ДНК-гиразы) в 81 положении хинолонового кармана, то МПК всех фторхинолонов увеличивается в 8 раз, если в 83 положении той же субъединицы — в 32 раза, а если имеет место сочетание мутаций в 83 и 87 положениях *gyrA* и в 80 положении *parC*, МПК повышается более чем в 4000 раз. Для пневмококка характерно такое же ступенчатое повышение устой-



чивости в зависимости от количества мутаций в генах, кодирующих аминокислотную цепочку хинолонового кармана, но различие состоит в том, что минимальные изменения МПК начинаются при мутациях в генах *parC* и *parE*, то есть кодирующих аминокислотную последовательность топоизомеразы IV. Это имеет важное практическое значение, поскольку «старые» и «новые» фторхинолоны обладают разной активностью по отношению к топоизомеразе IV. Следовательно, при формировании устойчивости грамотрицательных бактерий к «старым» фторхинолонам не имеет смысла назначать «новые» препараты этой группы, поскольку их действие на ДНК-гиразу не превышает таковое у «старых», а для грамотрицательной флоры имеет значение именно воздействие хинолонов на ДНК-гиразу. При возникновении же устойчивости «старых» фторхинолонов к грамположительным микроорганизмам обоснованным является назначение «новых» фторхинолонов, поскольку здесь доминирует ингибирование топоизомеразы IV, по отношению к которой у «новых» фторхинолонов выражена активность, в отличие от «старых» [29].

В исследовании Liu H с соавторами [61] был обнаружен новый вариант гена мобилизованной устойчивости к колистину (*mcr-1*), названный *mcr-1.9*, который был идентифицирован в устойчивом к колистину энтеротоксигенном штамме *E. coli* (ETEC) в результате клинического случая диареи. Ген *mcr-1.9* отличается от *mcr-1* в положении 1036 за счет однонуклеотидного полиморфизма (G→A), в результате которого в последовательности белка *MCR-1* остаток аспарагиновой кислоты заменяется остатком аспарагина (*Asp346*→*Asn*). Тестирование чувствительности к противомикробным препаратам показало, что штамм ETEC, несущий *mcr-1.9*, устойчив к колистину при минимальной ингибирующей концентрации 4 мкг/мл. Эксперименты по профилированию плазмид и конъюгации также позволяют предположить, что вариант *mcr-1.9* может быть успешно перенесен в штамм *E. coli* J53, что указывает на то, что ген расположен на переносимой плазмиде. Биоинформатический анализ данных, полученных в результате секвенирования генома, показывает, что ген *mcr-1.9* расположен на плазмиде длиной 64 005 п.н., получившей название *pEC26*. Было обнаружено, что эта плаزمида имеет высокое сходство с плазмидами типа *Incl2*, несущими *mcr-1*, *pWF-5-19C* (99 % идентичности и 99% покрытия) и *pmcr1-Incl2* (99 % идентичности и 98% покрытия). ETEC, содержащий *mcr-1.9*, также демонстрирует множественную лекарственную устойчивость к девяти классам антибиотиков и содержит несколько генов вирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам, о которых свидетельствует анализ последовательности генома. Отчет, представленный в этом исследовании, является первым, в котором выявлен новый вариант *mcr-1* в ETEC, выделенном из образца фекалий человека, что вызывает беспокойство по поводу существования большого количества таких вариантов во флоре кишечника человека. Поэтому мы считаем, что задача по выявлению новых вариантов *mcr-1* в биотопах кишечника человека имеет первостепенное значение и необходимо принять меры по контролю распространения *mcr-1* и его вариантов в микрофлоре кишечника человека [62].

После эпохи изобилия антибиотиков есть риск роста числа штаммов, устойчивых к широкому спектру антибиотиков, с возможностью унаследования данных свойств микроорганизмами и передачи их следующим поколениям микроорганизмов. Генетическая гибкость и адаптивность *E. coli* к постоянно меняющимся условиям окружающей среды позволяют приобретать большое количество механизмов устойчивости к противомикробным препаратам. Комменсальные штаммы *E. coli*, являющиеся универсальными обитателями нижних отделов кишечника, также неоднократно подвергаются воздействию антимикробных препаратов в течение жизни своего хозяина. Как следствие, комменсальные штаммы приобретают соответствующие гены устойчивости и/или развивают устойчивые мутанты, чтобы выжить и поддерживать микробный гомеостаз в нижних отделах кишечника. Таким образом, комменсальные штаммы *E. coli* рассматриваются как индикаторы микробной нагрузки на своих хозяев. Динамика, развитие и пути эволюции резистентности в популяциях *E. coli* различаются в зависимости от хозяев, механизмов резистентности и используемых классов противомикробных препаратов. Наиболее частыми инструментами *E. coli* против различных противомикробных препаратов являются эффлюксные насосы и механизмы мобильной устойчивости, переносимые плазмидами и/или другими переносимыми элементами. Появление гибридных плазмид (как резистентных, так и вирулентных) среди *E. coli* вызывает дополнительную озабоченность. Сосуществование и совместный перенос этих «плохих генов» в этом огромном и наиболее универсальном отсеке *in vivo* может представлять собой повышенный риск для здоровья населения в будущем. Значимость комменсальной *E. coli* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), по-видимому, наиболее высока в животноводстве, поскольку она выступает в качестве резервуара для внутри- и межвидового обмена и источника распространения детерминант МЛУ-детерминант через зараженную пищу к людям [63].

Повышение уровня УПП было зарегистрировано у *E. coli*, вызывающей диарею путешественников, особенно к цефалоспорином третьего поколения. Диарея кишечника палочка (DEC) может выступать в качестве резервуара для обмена генами AMR между бактериями, живущими в кишечнике человека, позволяя им выживать и процветать под избирательным давлением лечения антибиотиками. Секвенирование выявило по два DEC, содержащих *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, на каждого пациента, все с разными типами последовательностей (ST) и принадлежащими пяти различным патотипам. Две плазмиды, кодирующие *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, связанные с пациентом В, были разными, хотя плазмиды, кодирующая *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, выделенная из 788309 (IncFIB), демонстрировала высокое нуклеотидное сходство с выделенной плазмидой, кодирующей *bla*<sub>CTX-M-15</sub> от 899037 (пациент А). Из четырех изолятов, в которых хромосомно кодировался *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, два изолята (899091 и 542099) имели один и тот же сайт вставки. Сайт вставки *bla*<sub>CTX-M-15</sub> в изоляте 623214 был описан ранее, тогда как сайт *bla*<sub>CTX-M-15</sub> 542093 был уникальным для данного исследования. Анализ данных секвенирования Nanopore позволяет охарактеризовать геномную архитектуру мобильных

генетических элементов, кодирующих детерминанты AMR [64].

В исследовании Смирновой С.С., с соавторами [65] изучены детерминанты резистентности энтерококков и *E. coli*, выделенных у рожениц с нормальным течением послеродового периода. Проведено бактериологическое обследование клинически здоровых родильниц на 3–4-е сутки послеродового периода, из цервикального канала выделено 62 культуры микроорганизмов, в том числе 34 (54,9 %) - *Enterococcus faecalis*; 158 (35,5 %) - *E. coli*. Фенотипический профиль антимикробной резистентности культур изучали методом микроразведений в бульоне («Multiskan FC»), генотипический - методом высокопроизводительного секвенирования («NextSeq2000»). Изоляты *E. faecalis* относились к 14 сиквенса-типам, ведущими из которых были ST16 (4; 11,7 %) и ST287 (3; 8,8 %). Фенотипически проявляли резистентность к аминогликозидам - 3 изолята, фторхинолонам - 2, аминогликозидам и фторхинолонам - 2. При генотипическом исследовании в структуре генома всех исследованных изолятов *E. faecalis* были выявлены гены резистентности к макролидам, тетрациклину, аминогликозидам и фениколам: *Isa(A)* (97,1 %), *tet(M)* (73,5 %), *erm(B)* (41,2 %), *aph(3')-III* (32,4 %) и *ant(6)-Ia* (20,6 %). Два штамма *E. faecalis* содержали ген *blaOXA-10* (резистентность к бета-лактамам). 26 (76,5 %) исследованных штаммов содержали два и более генов резистентности в различных комбинациях.

Склонность представителей рода *Enterococcus* иметь естественный высокий уровень резистентности к цефалоспорином, частично обусловленный экспрессией низкоаффинных пенициллин-связывающих белков (РВР), особенно РВР5 [66]. Кроме того, естественная устойчивость может также проявляться в виде спонтанной генетической мутации, обеспечивающей устойчивость организма, который обычно чувствителен к определенному агенту. Например, было показано, что *E. coli* приобретает устойчивость к хинолонам посредством мутаций в определяющих устойчивость к хинолонам областях генов *gyrA* и *parC* [29].

Энтерококки обладают внутренней устойчивостью ко многим группам противомикробных препаратов. Эти бактерии колонизируют молочные и мясные продукты и интегрируют автохтонную микробиоту желудочно-кишечного тракта млекопитающих. В последние десятилетия сообщалось об обнаружении генотипа *vanA* у *E. faecium* от животных и продуктов питания животного происхождения. Устойчивый к ванкомицину *E. faecium* стал распространенным внутрибольничным патогеном. Госпитализированных пациентов часто лечат противомикробными препаратами широкого спектра действия, что приводит к увеличению присутствия ванкомицин-резистентных энтерококков VanA или VanB в желудочно-кишечном тракте пациентов и риску инвазивных инфекций. У человека *E. faecium* является основным резервуаром фенотипов VanA и VanB. Приобретение высокого уровня устойчивости к аминогликозидам является серьезной терапевтической проблемой для пациентов с тяжелыми инфекциями, поскольку оно сводит на нет синергический эффект между аминогликозидами и агентом, активным на клеточной стенке. Ген *aac(6)-Ie-aph(2'')-Ia* широко распростра-

нен у *E. faecalis* и обнаружен в штаммах человеческого происхождения и в продуктах питания животного происхождения. Фермент AAC(6)-Ie-APH(2'')-Ia придает устойчивость к доступным аминогликозидам, за исключением стрептомицина. В связи с быстрым распространением этой генетической детерминанты было рассмотрено влияние ее горизонтального переноса у энтерококков, выделенных из различных источников. Так, в частности, широкое использование антибиотиков у сельскохозяйственных животных способствует увеличению числа штаммов бактерий устойчивых к антибиотикам, которые могут передаваться человеку через контаминированное мясо. В настоящее время пробиотики, в том числе содержащие энтерококки, становятся одной из перспективных альтернатив антибиотикам в животноводстве, при этом разработчики бактериальных препаратов и ветеринарные врачи не принимают во внимание высокий уровень устойчивости энтерококков к ванкомицину и гентамицину. Следовательно, необходимо учитывать распространение *vanA* *E. faecium* и резистентных к гентамицину штаммов *E. faecalis*, выделенных из различных источников окружающей среды, а также учитывать потенциальную возможность горизонтального переноса этих детерминант устойчивости к другим видам бактерий [66].

В ряде работ отмечена устойчивость *E. coli* и *S. aureus* [67 - 69] к азитромицину. Учитывая, что до того, как резко возросло его применение, уже существовало как минимум 30 % частых видов бактерий, устойчивых к азитромицину, считается, что повод для беспокойства реален [70].

В работе Сужаевой Л.В. [71] исследовалась распространенность носительства *Staphylococcus aureus* и MRSA в микробиоте кишечника детей и взрослых жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 1 месяца до 69 лет. В пробах фекалий от детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет *S. aureus* был выявлен в 53,7 % случаев, чем в пробах от взрослых (15,4 %). Количество *S. aureus* в большинстве случаев (91,4 %) соответствовало  $10^2$ – $10^5$  КОЕ/г. MRSA был выявлен в 8,1 % проб от детей, что значимо чаще ( $\chi^2 = 7,126$ ;  $p = 0,008$ ) чем в пробах от взрослых (1,7 %). К эритромицину были резистентны 13,8 % штаммов от детей и 2,3 % штаммов от взрослых ( $\chi^2 = 14,673$ ;  $p < 0,001$ ). Среди исследуемых MRSA 53,8 % штаммов были устойчивы к антибиотикам из класса макролидов. Отмечается, что в настоящее время каждый второй ребенок и каждый шестой взрослый в Санкт-Петербурге являются носителями в микробиоте кишечника *Staphylococcus aureus*. Носителями MRSA являются 8,1 % (95 % ДИ: 4,5–14,3%) детей и 1,7 % (95 % ДИ: 0,6–4,9 %) взрослых. Половина штаммов MRSA резистентны к антимикробным препаратам из класса макролидов.

В следующем исследовании [72] сравнивали выделенные от свиней изоляты LA-MRSA ST5 с клиническими изолятами MRSA ST5, полученными от людей, на предмет чувствительности к противомикробным препаратам, определяемых методами микроразведений и полногеномного секвенирования с последующим биоинформатическим анализом для идентификации элементов ГУА. Изоляты LA-MRSA ST5, выделенные от свиней, проявляли фенотипическую устойчивость к меньшему количеству антибиотиков, чем клини-



ческие изоляты MRSA ST5, полученные от людей не контактировавших со свиньями. В каждой подгруппе присутствовали отдельные геномные элементы ГУА с небольшим перекрытием общих генов ГУА между полученными от свиней штаммами LA-MRSA ST5 и клиническими изолятами MRSA ST5. Результаты, представленные в работе Нау SJ с соавторами [72], показывают, что фенотипическая чувствительность к противомикробным препаратам и генотипические детерминанты УПП, у полученных от свиней LA-MRSA ST5 и клинических изолятов MRSA ST5 различны.

В диссертационной работе Боровковой Е.А. [73], (2021 год) при исследовании видового разнообразия лактобацилл кишечника у 159 жителей Северо-Кавказского федерального округа разных возрастных групп, не принимавших коммерческие пробиотики и антибиотики в течение двух месяцев до забора кала были выявлены детерминанты устойчивости к антибиотикам *L.plantarum* 83–18, которые были локализованы как на хромосоме, так и на трёх плазидах. Выявленные последовательности *ddl* F-типа, *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* и *aac(6')* в геномах *L.paracasei* 347–16 и *L.plantarum* №№ 123–17, 83–18 согласовались с фенотипической резистентностью к ванкомицину, ципрофлоксацину и гентамицину. Обнаружение гена, кодирующего пептид TetP, у штаммов *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 не соотносилось с фенотипической чувствительностью к тетрациклину. Фенотипическая чувствительность анализируемых штаммов *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 к ампициллину, эритромицину и клиндамицину не была связана с наличием генетических детерминант антибиотикорезистентности к β-лактамам, макролидам и линкозамидам. В целом выявленные в геномах *L.paracasei* 347–16, *L.plantarum* 123–17 и *L.plantarum* 83–18 детерминанты устойчивости к антибиотикам являлись характерными для лактобацилл и не были ассоциированы с мобильными генетическими элементами.

В работе Анисимовой Е.А., [74] проверили возможность передачи генов антибиотикорезистентности от лактобацилл бактериям кишечной микробиоты мышей, которым в течение двух недель вводили *рег ос* смесь из четырех штаммов-доноров генов антибиотикорезистентности:

*L. fermentum* 5-1, *L. plantarum* AG1, *L. paracasei* E1 и *L. plantarum* Act-2. Показали, что введение мышам лактобацилл-доноров генов *ermB*, *vanX*, *aadE*, *parC* и *blaTEM* не приводило к повышению уровня устойчивости к эритромицину, ванкомицину, стрептомицину, фторхинолонам и цефалоспорином у представителей кишечной микробиоты и распространению соответствующих генетических детерминант.

Эффект от поступления в ЖКТ мышей с коктейлем из лактобацилл плазмидных генов *tetM* заключался в увеличении МПК тетрациклина для культивируемой части фекальной микрофлоры в 16 раз и возрастании содержания гена *tetM*, которое, в свою очередь, не было связано с размножением лактобацилл-доноров, а вызвано распространением гена *tetM* в кишечном микробиоме. Среди четырех использованных в данном эксперименте штаммов лактобацилл только *L. fermentum* 5-1 содержал ген *tetM*, следовательно, явился источником распространения устойчивости к тетрациклину.

Перечисленные выше факты имеют особое значение для пациентов, у которых снижена барьерная функция слизистой кишечника, в частности, у пациентов после химиотерапии, с сахарным диабетом и ослабленным иммунитетом, при наличии таких факторов риска, как протезирование клапанов сердца, стоматологические процедуры или кариес. У данных пациентов лактобациллы могут вызвать редкие заболевания, такие как эндокардит, бактериемию и другие инфекции [75].

**Заключение.** Таким образом, микробиота кишечника является естественным резервуаром генов устойчивости к противомикробным препаратам, что на фоне нерациональной антибиотикотерапии в период пандемии COVID-19, повышает вероятность формирования ESKAPE-патогенов индигенного происхождения с множественной лекарственной устойчивостью, что в случае последующей госпитализации может служить дополнительным риск-фактором развития ИСМП.

Проводя оценку факторов, влияющих на антимикробную устойчивость микроорганизмов индигенной флоры, следует учитывать особенности биотопа кишечника, а именно пристеночной (мукозальной) и просветной (люминальной) микрофлоры, которые у здоровых людей имеют различные микробные экосистемы, значительно отличающиеся друг от друга по микробному разнообразию. В фекалиях преобладает просветная микрофлора, которая является наиболее изменчивой и чувствительной к различным экзогенным воздействиям. Профиль антибиотикорезистентности пристеночной микробиоты у больных перенесших COVID-19 отсутствуют в доступной рецензируемой литературе, что определяется трудоемкостью ее анализа в рутинной клинической практике.

#### Список сокращений:

ГМР - гены множественной резистентности  
ГПГ - горизонтальный переносом генов  
ГУА – гены устойчивые к антибиотикам  
ИСМП – инфекции связанные с оказанием медицинской помощи  
ИКЭ - интегративные и конъюгативные элементы  
МГЭ - мобильные генетические элементы  
МПК – минимальная подавляющая концентрация  
ПГС – полногеномное секвенирование  
УПП - устойчивость к противомикробным препаратам  
MRSA – метилен-резистентный золотистый стафилококк  
NGS – Next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения)

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 3, 6, 8 – 16, 18 – 21, 23 – 29, 32, 34 – 50, 52 – 63, 65 – 68, 70 – 74, 76, 79 см. REFERENCES)

1. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В. и др. Микробиоценозы и здоровье человека. ООО "Издательство "Династия". М.: 2015.
2. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ*. 2017; 17: 1244-1247.
4. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. *РМЖ*. 2018; 2(11): 96-99.

5. Ярец Ю.И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20; 4: 400-413. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413>
7. Митрохин С.Д., Миронов А. Ю., Алёшкин А. В. «Конец эры антибиотиков» - миф или реальность: что показала прошедшая пандемия COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(1): 29-39. DOI 10.17816/EID623450
17. Петрова Л.В., Миронов А.Ю., Гусаров В.Г. Видовой спектр микроорганизмов, выделенных у пациентов госпиталя COVID-19 многопрофильного федерального медицинского учреждения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021; 26(6): 270-82. DOI 10.17816/EID109205
22. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Алгоритм действий медицинских работников поликлиники при выявлении больного с подозрением на данный коронавирус. *Медицинский алфавит*. 2020; 2: 6-13. DOI 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13
30. Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья). *Гигиена и санитария*. 2018; 97(4): 342-354. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354>
31. Марцулевич М.В. Соколова Т.Н. Генетические механизмы устойчивости бактерий к ципрофлоксацину (Литературный обзор). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023; 21(6): 531-5
33. Миронов А. Ю., Шепелин И.А. Генетика микробов. – М.: ООО «Эпидбиомед-диагностика», 2024. ISBN 978-5-6044247-2-8.
51. Потехина Н.Н., Рахманов Р.С., Пискарев Ю.Г., Гришин Д.Б., Орлов Е.В. Организация эпидемиологического надзора за антибиотикорезистентностью возбудителей гнойно-септической инфекции в условиях поликлиники. *ЗНУСО*. 2014; 11(260).
64. Сужаева Л.В. Егорова С.А. Молекулярные классы В-лактамаз у штаммов *E. coli*, выделенных из микробиоты кишечника. Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. EDN WOIRNU.
69. Смирнова С. С., Михайлова Ю. В., Беломестнов С. Р. Характеристика резистентности штаммов энтерококков, выделенных у пациентов перинатального центра. Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2023 : сборник тезисов Конгресса с международным участием, Москва, 27–28 апреля 2023 года. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. EDN EITHYL
75. Сужаева, Л. В., Войтенкова Е. В. Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* в микробиоте кишечника. Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения": Сборник тезисов конференции, Москва, 01–03 ноября 2022 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2022. EDN UPRMYQ.
77. Боровкова Е. А. Использование аутопробиотикотерапии для коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Автореф. дис. канд. биол. наук*, 2021; Ставрополь.
78. Анисимова, Е. А. Яруллина Д. Р. Оценка вклада лактобацилл в распространение генов антибиотикорезистентности среди бактерий кишечной микробиоты. Инновационные решения актуальных вопросов биологической и токсикологической безопасности: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 23–24 ноября 2023 года. Казань, 2023. EDN GPERDM.
- ideas about species composition, functions and research methods. *RMZH*. 2017;17:1244-1247. (in Russian)
3. Qin J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010, 4; 464 (7285): 59-65.
4. Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the gastrointestinal tract microbiome and their correction. *RMZh*. 2017; 17: 1244-1247. (in Russian)
5. Yarets YU. I. Pathogenic potential of ESKAPE group bacteria isolated from wounds: characteristics of pheno- and genotypic markers and the possibility of their practical application. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2022; 20; 4: 400-413. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413> (in Russian)
6. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022; 375: 1122–7.
7. Mitrokhin S.D., Mironov A.YU., Aleshkin A.V. "The End of the Antibiotic Era" - Myth or Reality: What the Past COVID-19 Pandemic Has Shown. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2024; 29(1): 29-39. DOI 10.17816/EID623450. (in Russian)
8. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>. Accessed 10 Sept 2022.
9. Fischer A, et al. Long COVID symptomatology after 12 months and its impact on quality of life according to initial coronavirus disease 2019 disease severity. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac397.
10. Wu Y, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 434–5.
11. Chen Y, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022; 71: 222–5.
12. Yeoh YK, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70: 698–706.
13. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020; 323: 2085–6.
14. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81: 266–75.
15. Garcia-Vidal C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27: 83–8.
16. Rutsaert L, et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10: 71.
17. Petrova L.V., Mironov A.YU., Gusev V.G. Species spectrum of microorganisms isolated from patients of the COVID-19 hospital of a multidisciplinary federal medical institution. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni*. 2021; 26(6): 270-82 - DOI 10.17816/EID109205. (in Russian)
18. Buehrle D.J.; Nguyen M.H.; Wagener M.M.; Clancy C.J. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Outpatient Antibiotic Prescriptions in the United States. *Open Forum Infect. Dis*. 2020; 7: ofaa575.
19. Armitage R.; Nellums L.B. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect. Dis*. 2021; 21: e144.
20. Alzueta N., Echeverría A., García P., Sanz L., Gil-Setas A., Beristain X. et al. Impact of COVID-19 Pandemic in Antibiotic Consumption in Navarre (Spain): An Interrupted Time Series Analysis. *Antibiotics* 2023; 12: 318.
21. Zhu, N.; Aylin, P.; Rawson, T.; Gilchrist, M.; Majeed, A.; Holmes, A. Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021; 27: 762–768.
22. Nikiforov V.V., Suranova T. G., Mironov A. YU. Pandemiya koronavirusnoy infektsii COVID-19. Algoritm of actions of medical workers of a polyclinic when identifying a patient with suspected coronavirus. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; 2: 6-13.– DOI 10.33667/2078-5631-2020-2-6-13 (in Russian)
23. Karampela, I.; Dalamaga, M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin. Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch. Med. Res*. 2020; 51: 741–742.
24. Rizvi, S.G.; Ahammad, S.Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci. Total Environ*. 2022; 807: 150873.
25. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad. Med. J*. 2021; 97: 312–320.
26. Nestler M.J., Godbout E., Lee K., Kim, J., Noda A.J., Taylor P. et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an

## REFERENCES

1. Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., Voropaeva E.A., Afanas'ev M.S., Aleshkin A.V. et al. Microbiocenoses and human health. *OOO "Izdatel'stvo "Dinastiya"*. М.: 2015. 548 s. (in Russian)
2. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.YU., Tyaht A.V., Perfil'ev A.V., Drapkina O.M. et al. Intestinal microbiota: modern



- academic medical center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021; 42: 915–916.
27. Bendala Estrada A.D., Calderón Parra J., Fernández Carracedo E., Muñio Míguez A., Ramos Martínez A., Muñoz Rubio E. et al. Inadequate use of antibiotics in the COVID-19 era: Effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21: 1144.
28. World Health Organization. COVID-19 Clinical Management: Living Guidance, 25 January 2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021.
29. Fattorini L., Creti R., Palma C., Pantosti A. Bacterial coinfections in COVID-19: An underestimated adversary. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2020; 56: 359–364.
30. Shevelova S.A. Antibiotic-resistant microorganisms in food as a hygienic problem (review article). *Gigiyena i sanitariya.* 2018; 97(4): 342-354. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354> (in Russian)
31. Martsulevich, M.V. Sokolova T.N. Genetic mechanisms of bacterial resistance to ciprofloxacin (Literature review) *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2023; 21(6): 531-5 (in Russian)
32. 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
33. Mironov A. YU., Shepelin I.A. Genetics of microbes. M.: OOO «Epid-biomed-diagnostika», 2024. ISBN 978-5-6044247-2-8. (in Russian)
34. 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.drup.2016.09.001
35. Shaheen A, Tariq A, Iqbal M, Mirza O, Haque A, Walz T, Rahman M. Mutational Diversity in the Quinolone Resistance-Determining Regions of TypeII Topoisomerases of Salmonella Serovars. *Antibiotics (Basel).* 2021; 10(12): 1455. doi: 10.3390/antibiotics10121455.
36. Zhang X., McDaniel A.D., Wolf, L.E., Keusch, G.T., Waldor, M. K., & Acheson, D.W. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin-encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *The Journal of infectious diseases.* 2000; 181(2): 664–670. <https://doi.org/10.1086/315239>
37. Bearson B.L., & Brunelle B.W. Fluoroquinolone induction of phage-mediated gene transfer in multidrug-resistant Salmonella. *International journal of antimicrobial agents.* 2015; 46(2): 201–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.008>
38. Sutcliffe SG, Shamash M, Hynes AP, Maurice CF. Common Oral Medications Lead to Prophage Induction in Bacterial Isolates from the Human Gut [published correction appears in *Viruses.* 2022 Dec 21; 15(1):]. *Viruses.* 2021; 13(3): 455. doi:10.3390/v13030455
39. Chiang, Y. N., Penadés, J. R., & Chen, J. Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. *PLoS pathogens.* 2019; 15(8): e1007878. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007878>
40. Takeuchi N., Hamada-Zhu S., & Suzuki H. Prophages and plasmids can display opposite trends in the types of accessory genes they carry. *Proceedings. Biological sciences.* 2023; 290(2001): 20231088. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.1088>
41. Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y.N., Bacigalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee M.S.J. et al. Genome hypermobility by lateral transduction. *Science (New York, N.Y.).* 2018; 362(6411): 207–212. <https://doi.org/10.1126/science.aat5867>
42. Borodovich T., Shkorporov A.N., Ross R.P., & Hill C. Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterology report.* 2022; 10: goac012. <https://doi.org/10.1093/gastro/goac01239>
43. Santoso P, et al. GMP pathogens organisms as risk factor of mortality in secondary pulmonary bacterial infections among COVID-19 patients: observational studies in two referral hospitals in West Java. *Indonesia Int J Gen Med.* 2022; 15: 4741–51.
44. D'Costa VM, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011; 477: 457–61.
45. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 185–230.
46. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 647–79.
47. Burrus V, Waldor MK. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol.* 2004; 155: 376–86.
48. Rybak B, et al. Antibiotic resistance, virulence, and phylogenetic analysis of *E. coli* strains isolated from free-living birds in human habitats. *PLoS ONE.* 2022; 17: e0262236.
49. Masri L, et al. Host-pathogen coevolution: the selective advantage of *Bacillus thuringiensis* virulence and its cry toxin genes. *PLoS Biol.* 2015; 13: e1002169.
50. de Nies L, et al. PathoFact: a pipeline for the prediction of virulence factors and antimicrobial resistance genes in metagenomic data. *Microbiome.* 2021; 9: 49.
51. Potekhina N.N., Rakhmanov R.S., Piskarev YU.G., Grishin D.B., Orlov Ye.V. Organization of epidemiological surveillance of antibiotic resistance of pathogens causing purulent-septic infection in a polyclinic setting. *ZNiSO.* 2014; 11(260): 49-51 (in Russian)
52. Steen A.D., Crits-Christoph A., Carini, P., DeAngelis, K.M., Fierer, N., Lloyd, K.G. et al. High proportions of bacteria and archaea across most biomes remain uncultured. *ISME J.* 2019; 13: 3126–3130. doi: 10.1038/s41396-019-0484-y
53. Duarte A.S.R., Stärk K.D.C., Munk, P., Leekitcharoenphon, P., Bossers, A., Luiken, R. et al. Addressing learning needs on the use of metagenomics in antimicrobial resistance surveillance. *Front. Public Heal.* 2020; 8:38. doi: 10.3389/fpubh.2020.00038
54. Imchen M, Moopantakath J, Kumavath R, Barh D, Tiwari S, Ghosh P and Azevedo V. Current Trends in Experimental and Computational Approaches to Combat Antimicrobial Resistance. *Front. Genet.* 2020; 11: 563975. doi: 10.3389/fgene.2020.563975
55. de Nies L., Galata V., Martin-Gallaussiaux C. et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome.* 2023; 11: 46. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7>
56. Stokes H.W., and Gillings, M.R. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol.* 2011; 35: 790–819. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x
57. Zhang X., Wu B., Zhang Y., Zhang T., Yang L., Fang, H.H. P., et al. Class I integronase gene and tetracycline resistance genes tetA and tetC in different water environments of Jiangsu Province, China. *Ecotoxicology.* 2009; 18: 652–660. doi: 10.1007/s10646-009-0332-3
58. Sheikh B. A., Bhat B.A., Ahmad Z., Mir M.A. Strategies employed to evade the host immune response and the mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: in search of finding new targets. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2022; 23(14): 1704-1720. doi: 10.2174/1389201023666211222164938
59. Hall R.M., Collis C.M. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol. Microbiol.* 1995; 15: 593–600. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02368.x
60. Kang Y, Chen S, Chen Y, Tian L, Wu Q, Zheng M, Li Z. Alterations of fecal antibiotic resistome in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2022; 240: 113882. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113882
61. Su Q, Liu Q, Zhang L, Xu Z, Liu C, Lu W, et al. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2128603. doi: 10.1080/19490976.2022.2128603.
62. Osterblad M., Hakanen A., Manninen R., Leistevuo T., Peltonen R., Meurman O. et al. Between-species comparison of antimicrobial resistance in enterobacteria in fecal flora. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(6): 1479–1484. doi: 10.1128/AAC.44.6.1479-1484.2000.
63. Zhu X., Ge Y., Wu T., Zhao K., Chen Y., Wu B. et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020; 285: 198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
64. Suzhayeva L.V., Yegorova S.A. Molecular classes of B-lactamases in *E. coli* strains isolated from the intestinal microbiota Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' - 2023 : sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 2023 goda. Moskva: Federal'noye byudzhethnoye uchrezhdeniye nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2023. EDN WOIRNU. (in Russian)
65. Liu H, Zhu B, Liang B, Xu X, Qiu S, Jia L, et al. A Novel mcr-1 Variant Carried by an IncI2-Type Plasmid Identified From a Multidrug Resistant Enterotoxigenic *E. coli*. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 815. doi: 10.3389/fmicb.2018.00815
66. Szmolka A and Nagy B. Multidrug resistant commensal *E. coli* in



- animals and its impact for public health. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 258. doi: 10.3389/fmicb.2013.00258
67. Zeng L., Zhang J., Li C., Fu Y., Zhao Y., Wang Y. et al. The determination of *gyrA* and *parC* mutations and the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in carbapenem resistant klebsiella pneumonia ST11 and ST76 strains isolated from patients in heilongjiang province, china. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 82: 104319. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104319
68. Bird M.T, Greig D.R, Nair S, Jenkins C, Godbole G and Gharbia S.E. Use of Nanopore Sequencing to Characterise the Genomic Architecture of Mobile Genetic Elements Encoding blaCTX-M-15 in *E. coli* Causing Travellers' Diarrhoea. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 862234. doi: 10.3389/fmicb.2022.862234
69. Smirnova S.S. Mikhaylova S.S Belomestnov S.R. Characteristics of the resistome of enterococcal strains isolated from patients of the perinatal center. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' - 2023 : sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 27–28 aprelya 2023 goda. Moskva: Federal'noye byudzhethnoye uchrezhdeniye nauki "Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut epidemiologii" Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2023. EDN EITHYL (in Russian)
70. Sparo M, Delpech G and García Allende N Impact on Public Health of the Spread of High-Level Resistance to Gentamicin and Vancomycin in Enterococci. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3073. doi: 10.3389/fmicb.2018.03073
71. Haug S., Lakew T., Habtemariam G., Alemayehu W., Cevallos V., Zhou Z. et al. The decline of pneumococcal resistance after cessation of mass antibiotic distributions for trachoma. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 571–574.
72. Gaynor B.D., Chidambaram J.D., Cevallos V., Miao Y., Miller K., Jha H.C. et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 1097–1099.
73. O'Brien K.S., Emerson P., Hooper P.J., Reingold A.L., Dennis E.G., Keenan J.D. et al. Antimicrobial resistance following mass azithromycin distribution for trachoma: A systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19: e14–e25.
74. Serisier D.J. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 262–274.
75. Suzhayeva L.V. Voytenkova Ye.V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intestinal microbiota. Materialy II internet-konferentsii po infektsionnym boleznyam "Pokrovskiy chteniye": Sbornik tezisov konferentsii, Moskva, 01–03 noyabrya 2022 goda. – Moskva: Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu "Meditsinskoye Marketingovoye Agentstvo", 2022. EDN UPRMYQ. (in Russian)
76. Hau SJ, Haan JS, Davies PR, Frana T and Nicholson TL. Antimicrobial Resistance Distribution Differs Among Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type (ST) 5 Isolates From Health Care and Agricultural Sources. *Front. Microbiol.* 2018; 9:2102. doi: 10.3389/fmicb.2018.02102
77. Borovkova Ye. A. Use of autoprobiotic therapy for correction of intestinal microecological disorders. Avtoref. dis. kand. biol. nauk, Stavropol', 2021. (in Russian)
78. Anisimova Ye.A. Yarullina D.R. Assessment of the contribution of lactobacilli to the spread of antibiotic resistance genes among intestinal microbiota bacteria. Innovatsionnyye resheniya aktual'nykh voprosov biologicheskoy i toksikologicheskoy bezopasnosti: Sbornik materialov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Kazan', 23–24 noyabrya 2023 goda. – Kazan', 2023. EDN GPERDM. (in Russian)
79. Rossi F, Amadoro C, Gasperi M, Colavita G. Lactobacilli Infection Case Reports in the Last Three Years and Safety Implications. *Nutrients.* 2022; Mar 11;14(6):1178. doi: 10.3390/nu14061178. PMID: 35334835; PMCID: PMC8954171