

Федеральное бюджетное учреждение науки
Нижегородский научно-исследовательский институт
им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Приобретенная антибиотикоустойчивость бактерий

Монография

Нижний Новгород
2025

УДК 579.61

ББК 52.64

П77

Авторы:

Гординская Наталья Александровна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник-заведующий лабораторией микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора

Зайцева Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, директор ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора

Полянина Анастасия Викторовна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора

Борискина Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора

Цыбусов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по инновациям и развитию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора

Рецензенты:

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист – заведующий отделом медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью, руководитель Центра дополнительного профессионального медицинского образования ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора

Иванова Ирина Павловна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ИББМ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского»

Приобретенная антибиотикоустойчивость бактерий : монография / Н.А. Гординская, Н.Н. Зайцева, А.В. Полянина [и др.] – Н. Новгород: Гладкова О.В., 2025. – 123 с., ил.
ISBN 978-5-93530-681-6

В монографии представлены данные по классификациям антибактериальных препаратов по химическому строению, способу взаимодействия с бактериальной клеткой, по происхождению и др., о механизмах формирования устойчивости бактериальных возбудителей инфекций к антибиотикам. Показаны фенотипические проявления антибиотикорезистентности актуальных патогенов в настоящее время. Проанализирована активность различных антибиотиков в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Монография предназначена для микробиологов, врачей клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, клиницистов, биологов и студентов медико-биологических ВУЗов.

ISBN 978-5-93530-681-6

© Коллектив авторов, 2025
© Оформление. ИП Гладкова О.В., 2025

Оглавление

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
I. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АНТИБИОТИКОВ.....	6
1.1. Классификация антибиотиков	14
1.2. Механизмы взаимодействия антибиотиков с бактериальной клеткой.....	18
1.3. Природная и приобретенная антибиотикорезистентность бактерий	20
II. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ	30
2.1. Антибиотикорезистентность бактерий рода <i>Staphylococcus spp.</i>	30
2.2. Антибиотикорезистентность штаммов <i>Streptococcus pneumonia</i>	45
2.3. Антибиотикорезистентность бактерий рода <i>Enterococcus spp.</i>	50
III. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ СЕМЕЙСТВА <i>Enterobacteriaceae</i>	56
3.1. Антибиотикорезистентность <i>Klebsiella pneumoniae</i>	62
3.2. Антибиотикорезистентность <i>Escherichia coli</i>	69
IV. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ	75
4.1. Антибиотикорезистентность <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76
4.2. Антибиотикорезистентность <i>Acinetobacter baumannii</i>	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	92

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АБП – антибактериальный препарат

АМП – антимикробный препарат

АБ – антибиотик

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

ЛПС – липополисахарид

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

МБЛ – металло-бета-лактамазы

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

MDR – multiple drug resistance (множественная лекарственная устойчивость)

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

(Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам)

MRSA – methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентный *S. aureus*)

MRSE – methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*
(метициллинрезистентный *S. epidermidis*)

MRS – methicillin Resistant *Staphylococcus* (метициллинрезистентный стафилококк)

CoNS – coagulase Negative *Staphylococcus* (коагулазонегативный стафилококк)

VRE – vancomycin resistant *Enterococcus* (ванкомицинрезистентный энтерококк)

ESBL – extended-spectrum β -lactamases (β -лактамазы расширенного спектра)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является высокий уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам разных классов. Лечение пациентов с инфекциями, вызванными антибиотикоустойчивыми штаммами бактерий, представляет собой значительные трудности в связи с ограничением числа препаратов, активных в отношении «проблемных» микроорганизмов. Рост устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам является актуальной проблемой не только для врачей, определяющих рациональное лечение, но и большой проблемой организаторов здравоохранения и правительственных органов вследствие реальной угрозы для общественного здоровья и огромных финансовых затрат.

В первой главе монографии представлены сведения об истории создания антибиотиков, как лекарственных препаратов, классификация антибиотиков в зависимости от химической структуры, рассмотрены механизмы развития устойчивости бактерий. Во второй главе представлены современные данные по антибиотикоустойчивости Грамположительных кокков — стафилококков, пневмококков и энтерококков. Третья глава посвящена антибиотикорезистентности энтеробактерий. Представлены данные, характеризующие фенотип устойчивости клебсиелл и эшерихий, показаны наиболее активные препараты. В четвертой главе обсуждается антибиотикорезистентность неферментирующих грамотрицательных палочек — псевдомонад и ацинетобактеров.

В контроле за антибиотикорезистентностью важным звеном является системный микробиологический мониторинг. Многоцентровые исследования с внедрением анализа данных по антибиотикорезистентности в различных типах учреждений могут быть оптимальным вариантом внедрения результатов мониторинга. В настоящее время публикуют чаще всего локальные данные конкретного стационара, в монографии обобщены данные по антибиотикорезистентности актуальных патогенов в нескольких медицинских организациях крупного промышленного города за последние три года.

I. ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Открытие возможности борьбы с инфекциями с помощью веществ с антимикробной активностью оказало огромное влияние на жизнь человеческого общества. При этом, многие вещества стали применяться задолго до объяснения механизмов их действия. Древние цивилизации использовали плесень и некоторые растения для лечения инфекций, отмечая их противовоспалительный эффект. В Древнем Египте, Греции, Китае и Индии плесневелый хлеб использовали для дезинфекции, прикладывая его к ранам и гнойникам.

Впервые упоминание термина «антисептик», как вещества, предотвращающего гниение, датировано 1750 годом в работе шотландского



*Джозеф Листер (1827–1912)
Крупнейший английский хирург и
ученый. Основатель хирургической
антисептики*

врача, основоположника военной медицины и разработчика санитарно-гигиенических мероприятий в госпиталях и казармах Дж. Прингла. Широкое распространение и использование антисептиков началось лишь в XIX веке с введением во врачебную практику гипохлорида натрия в 1825 г. и настойки йода — в 1839 г. В это же время английский хирург Дж. Листер внедрил в практику использование раствора фенола для обработки рук хирургов и стерилизации хирургических инструментов (Большая Российская энциклопедия, 1992).

Предположение об антагонизме бактерий было высказано основоположником микробиологии Луи Пастером. Работы Л. Пастера о микробной природе брожения и микробной теории болезней, а также

исследования Р. Коха по усовершенствованию методов выделения чистых культур, выращиванию бактерий на плотных питательных средах и декларирование проведения микробиологических опытов в стерильных условиях, обеспечили возможность изучения действия антисептиков и дезинфицирующих веществ на микроорганизмы (Энциклопедия, 1992).



*Луи Пастер (1822–1895)
французский микробиолог и химик.
Один из основоположников
микробиологии*



*Роберт Кох (1843–1910)
Выдающийся немецкий
микробиолог. Доказал микробную
этиологию инфекционных
заболеваний*

В начале 1870-х годов исследованием плесени одновременно занимались российские врачи Алексей Герасимович Полотебнов и Вячеслав Арсентьевич Манассеин, которые изучив грибок *Penicillium glaucum*, подробно описали основные, в частности, бактериостатические, свойства зелёной плесени (Полотебнов А.Г., 1873). А.Г. Полотебнов обнаружив лечебное действие плесени на гнойные раны и язвы, рекомендовал использовать плесень для лечения кожных заболеваний, но его идея на тот момент не получила дальнейшего практического применения.



*Пауль Эрлих (1854–1915)
Выдающийся немецкий ученый,
основоположник химиотерапии*

В 1885 г. румынский исследователь В. Бабеш высказал предположение, что антагонизм между бактериями обусловлен выделением в окружающую среду специфических веществ, что именно химические вещества наносят ущерб бактериям другого вида, но это предположение не было подкреплено научным доказательством (Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона). В России Илья Ильич Мечников в 1894 году научно обосновал практическое использование антагонизма между энтеробактериями, вызывающими кишечные расстройства,

и молочнокислыми микроорганизмами, в частности болгарской палочкой («мечниковская простокваша»), для лечения кишечных заболеваний человека (Марьянович А.Е. и др., 2019).

Основополагающими работами, основанными на научном подходе к проблеме антимикробной терапии инфекционных заболеваний, стали исследования немецкого врача Пауля Эрлиха, опубликованные в 1897 году, а позднее им были сформулированы ведущие концепции, создавшие основу изучения антимикробных препаратов (Поль К., 2017).

П. Эрлих предложил термин «химиотерапия» для обозначения химических соединений, обладающих антимикробной активностью и сформулировал основные принципы их действия, актуальные до настоящего времени:

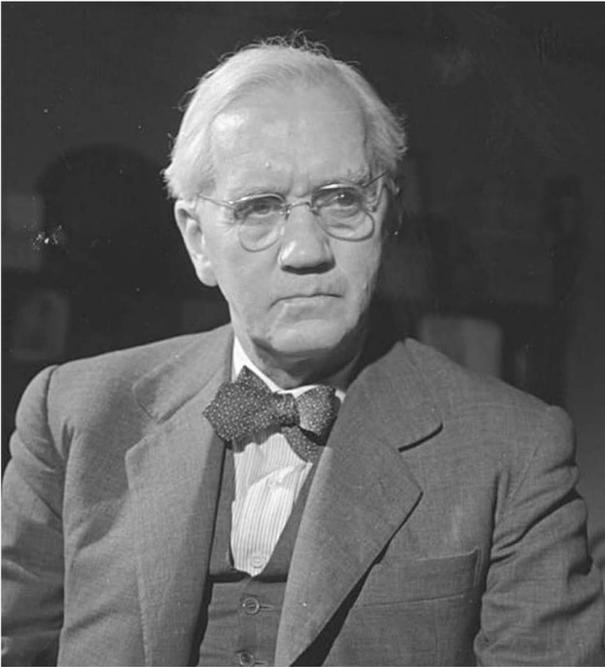
- лекарственные препараты должны связываться с определенными структурами, имеющимися на поверхности клеток;

- химиотерапевтическое соединение должно иметь участок связывания, обеспечивающий взаимодействие с рецепторами клеток и токсичную часть, обуславливающую воздействие на клетку;
- для химиотерапевтических веществ важно количественное измерение дозы, достаточной для лечебного эффекта и оказывающей токсическое действие.

П. Эрлих ввел такие понятия как «минимальная лечебная» доза антимикробного вещества и «максимально переносимая» доза, а также показал, что соединения, действующие на микроорганизмы, не обязательно должны вызывать их гибель, достаточным может быть предотвращение размножения. П. Эрлих установил, что химические вещества, содержащие мышьяк, губительно действуют на спирохеты и трипаномы. После долгих испытаний в 1907 году П. Эрлихом, совместно с А. Бергеймом, был получен первый химиотерапевтический препарат сальварсан, проявляющий необычайную по тем временам эффективность в лечении сифилиса (Горелова Л.Е., 2009). Пауль Эрлих также обратил внимание на развитие устойчивости микроорганизмов к химиотерапевтическим соединениям.

В 1913 году американские учёные К. Альсберг и О. Фишер Блек получили из *Penicillium ruberulum* токсичную субстанцию, обладающую противомикробными свойствами. Многочисленные исследования в области антимикробного действия различных веществ проводили русские ученые Г. Гаузе и С. Навашин, украинские биологи В. Деркач и О. Черномордик, французы Р. Дюбо, Н. Флипин и Д. Клеменс, но до создания лекарственных препаратов было еще далеко.

В 1928 году Александр Флеминг проводил рядовой эксперимент в ходе исследования болезнетворных бактерий. Вырастив колонии стафилококков, он обнаружил, что некоторые из них заражены обыкновенной плесенью *Penicillium notatum*, которая растёт на лежалом хлебе, делая его зелёным, вокруг каждой колонии плесени была область, в которой бактерии отсутствовали. Флеминг сделал вывод, что плесень вырабатывает вещество,



Александр Флеминг (1881–1955)
выдающийся английский
бактериолог, впервые выделивший
из плесневых грибов пенициллин



Г.Флори (1898–1968)
Руководитель школы патологии и
бактериологии Оксфордского
университета

убивающее бактерии, о чем доложил 13 сентября 1929 года на заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете (Fleming A., 1929). Однако сообщение А.Флеминга не вызвало у медиков энтузиазма. Дело в том, что обнаруженное вещество оказалось очень нестойким, оно разрушалось даже при кратковременном хранении.

В 1936 году Флеминг доказал, что *Penicillium notatum* вырабатывает пенициллановую кислоту, на основе которой создали лекарственный препарат, названный «пенициллин».

В 1938 году двум ученым из Оксфордского университета биохимику Эрнсту Борису Чейну и патологу Гоарду Уолтеру Флори удалось получить пенициллин в стабилизированной форме и продемонстрировать его активность *in vitro* (Глухарева Т.В. и др., 2021). Во время Второй мировой войны западные ученые наладили широкое производство пеницилина, но продать технологию в СССР они, естественно, отказались.

Разработка антибиотика (АБ) в нашей стране была поручена сотруднице Всесоюзного института экспериментальной медицины Зинаиде Виссарионовне Ермольевой, которая блестяще справилась с заданием и в 1942 году выделила из *Penicillium crustosum* антибиотик, назвав препарат «Крустозин». Уже в 1943 году лаборатория под руководством З.В. Ермольевой начала готовить антибиотик для клинических испытаний. Крустозин направили тестировать в военный госпиталь, где подтвердили его высокую



*Э.Чейн (1906–1979)
Немецкий ученый-биохимик*

эффективность и антибиотик получил всеобщее признание. Позднее препарат переименовали, назвав его «пенициллин» по аналогии с действующим веществом — пенициллановой кислотой (Сизенцов А.Н., 2012).

В 1944 году в Советский Союз прибыла делегация западных ученых во главе с Говардом Флори с целью проведения сравнительных исследований пенициллина и круснозина. Отечественный антибиотик, по заключению иностранных микробиологов, оказался эффективнее зарубежного аналога! Таким образом, имя З.В. Ермольевой вошло в историю создания пенициллина, однако только в нашей стране, мировое признание открытия антибиотика досталось иностранным ученым. В 1945 году А. Флемингу, Э. Чейну и Г. Флори за открытие и выделение пенициллина — первого лекарственного препарата антибиотического действия была присуждена Нобелевская премия. На вручении Нобелевской премии Александр Флеминг сказал: «говорят, что это я изобрел пенициллин. Но человек не мог его изобрести — это вещество создано природой. Я не изобрел пенициллин,



З.В. Ермольева (1887–1974)
Разработчик
и создатель пенициллина в СССР

я всего лишь обратил на него внимание людей и дал ему название». Создание пенициллина стало величайшим мировым открытием в медицине и биологии и послужило основой для возникновения учения об антибиотиках и развития промышленного получения антимикробных препаратов (Большая Российская Энциклопедия, 1992).

Многие ученые занялись проблемой поиска новых антибактериальных препаратов (АБП). Именно расшифровка химического строения антимикробных веществ, продуцируемых различными грибами и бактериями и дальнейший синтез подобных веществ привели к созданию антибактериальных препаратов разных классов. Большинство антибиотиков являются вторичными метаболитами трех главных групп организмов: эубактерий, актиномицетов и грибов. Так плесневые грибы *Penicillium notatum* продуцируют пенициллин, *Lactobacillus spp.* — низин, препарат, широко используемый в пищевой промышленности. *Actinomyces griseus* продуцируют стрептомицин, *Amurolatopsis orientalis* — ванкомицин. Полимиксины выделены у бактерий рода *Bacillus spp.*, тетрациклин и хлорамфеникол у *Streptomyces spp.*, цефалоспорины у *Cephalosporium chrysogenum*. Мупирицин, активный в отношении метициллинрезистентных стафилококков, продуцирует *Pseudomonas aeruginosa* и т.д.

Термин «антибиотик» (АБ) ввел в употребление американский бактериолог украинского происхождения Зельман Абрахам Ваксман

в 1942 году. Оригинальное определение, предложенное Ваксманом, гласит: «Антибиотик — это химическое вещество, вырабатываемое микроорганизмами, способное подавлять рост и даже уничтожать бактерии и другие микроорганизмы. Действие антибиотика на микроорганизмы носит избирательный характер, причем одни организмы поражаются, а другие не поражаются вовсе или лишь в ограниченной степени; таким образом, каждый антибиотик характеризуется определенным антимикробным спектром. Избирательное действие антибиотика проявляется также в отношении микробных клеток по сравнению с клетками-хозяевами. Антибиотики сильно различаются по своим физическим и химическим свойствам и по степени токсичности для животных. Благодаря этим характеристикам некоторые антибиотики обладают значительным химиотерапевтическим потенциалом и могут использоваться для борьбы с различными микробными инфекциями у человека и животных» (Большая Российская Энциклопедия, 2005; Горелова Л.Е., 2009). Однако, З.В. Ермолева дала более широкое толкование этому понятию: «антибиотики – это вещества природного происхождения, обладающие выраженной биологической активностью. Они могут быть получены из микробов, растений, животных тканей и синтетическим путем» (Большая Российская Энциклопедия, 2005).

Таким образом, уже к середине прошлого века ученые не только разработали и создали первые антибиотики, но и сформулировали основные концептуальные положения в изучении механизмов их взаимодействия с микробными клетками, при этом в науке возникло и стало развиваться новое направление – учение об антибиотиках.

1.1. Классификация антибиотиков

Антибиотики — низкомолекулярные продукты метаболизма микроорганизмов, подавляющие в малых концентрациях рост других микроорганизмов. Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности микроорганизмов в результате угнетения какого-либо метаболического процесса. Взаимодействие происходит путем связывания антибиотика с конкретной мишенью, в качестве которой могут выступать различные структурные молекулы микроорганизма.

В настоящее время существует несколько видов классификации АБП: по механизму действия, по спектру действия, по происхождению, по химическому строению, по типу воздействия на микробную клетку (Справочник, Козлов Р.С., 2009).

По действию на компоненты бактериальной клетки среди антибиотиков можно выделить:

- **препараты, блокирующие клеточную стенку бактерий:** к ним относят все β -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы), фосфомицин и гликопептиды. Бета-лактамные АБ связываются со своими мишенями – пенициллинсвязывающими белками (ПСБ), которые располагаются на наружной стороне цитоплазматической мембраны, катализируя последнюю стадию сборки пептидогликана, и образуют физиологически неактивный комплекс, тем самым нарушая образование клеточной стенки. В частности гликопептидные АБ нарушают последнюю стадию сборки клеточной стенки за счет подавления полимеризации пептидогликана, а фосфомицин угнетает ранние этапы синтеза клеточной стенки бактерий;
- **препараты, блокирующие синтез белка в клетке:** это аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкосамиды, оксазолидиноны, фузидиевая кислота.

Аминогликозидные АБ связываются с 16S рибосомальной РНК бактерий, что нарушает все стадии трансляции. Тетрациклины связывают рибосомальную субъединицу 30S, останавливая стадию элонгации (продолжение) трансляции. Макролиды и линкосамиды связывают рибосомальную субъединицу 50S, что приводит к блокаде трансляции. Оксазолидиноны нарушают синтез белка метилированием аденина в домене V 23S рРНК. Фузидиевая кислота нарушает синтез белка за счет блокады транслокации (передвижение рибосомы вдоль тРНК).

- **препараты, ингибирующие ДНК-гиразы и топоизомеразы:** хинолоны и фторхинолоны. Хинолоновые препараты связываются с ДНК-гиразой и/или топоизомеразой IV, которые необходимы для синтеза ДНК (нормальной репликации) в бактериальной клетке, нарушая синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий.

- **препараты, ингибирующие РНК-полимеразу:** тетрациклины и рифампицин. Рифампицин блокирует РНК-полимеразу, осуществляющую считывание с ДНК и сборку тРНК, что приводит к бактериостатическому эффекту. Тетрациклины обратимо связываются с определенным участком 30S субъединицы рибосом, препятствуя поступлению аминоацил-тРНК в А-участок рибосомы и прекращают, таким образом, присоединение аминокислотных остатков к синтезируемой белковой цепи.

- **препараты, вызывающие повреждение или деструкцию мембран бактериальной клетки:** полимиксины. Полимиксины соединяются с липидными мембранами, что вызывает нарушение их структуры, приводя к гибели бактерий.

Кратко механизмы действия антибиотиков на бактериальную клетку представлены на рисунке 1.

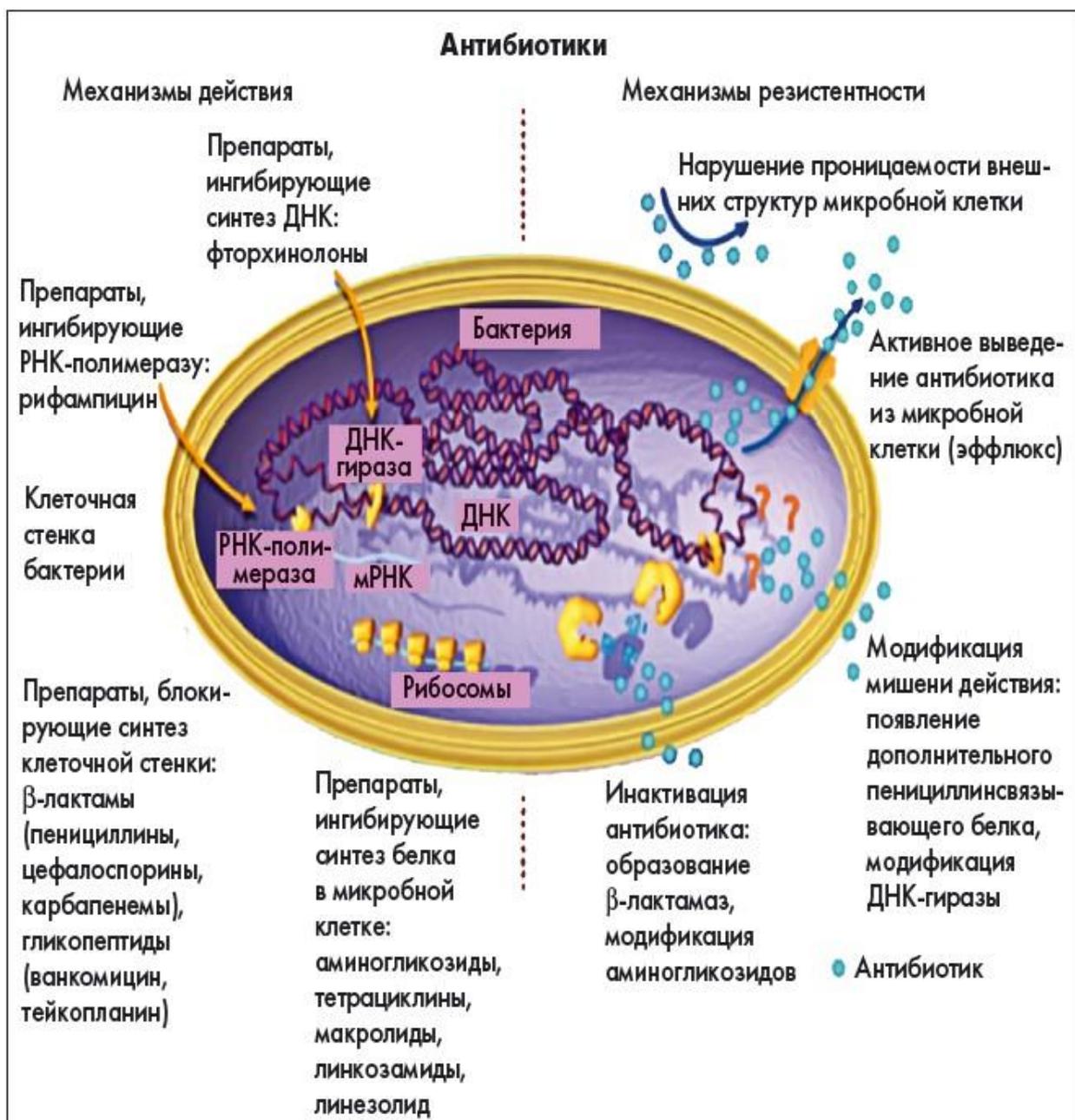


Рисунок 1 — Действие различных антибиотиков на бактериальную клетку (По Т.В.Глухарева и др., 2021).

По спектру действия выделяют:

- препараты, действующие преимущественно на грамположительные кокки.

К ним относятся различные пенициллины, цефалоспорины I, V поколения, макролиды, гликопептиды, оксазолидиноны;

- антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных палочек: полимиксины, монобактамы;

- антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: аминогликозиды, тетрациклины, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины II, III, IV поколений, монобактамы, карбапенемы, триметоприм/сульфаметоксазол, хлорамфеникол;
- противотуберкулезные антибиотики: рифампицин.

По происхождению антибиотики классифицируются в зависимости от продуцента АБП, а также в зависимости от условий биосинтеза (происхождения) все АБП подразделяются на: *природные* — продукты жизнедеятельности микроорганизмов, получаемые в ходе биосинтеза; *полусинтетические* — результат химической трансформации молекулы природного АБ; *синтетические* — несуществующие в природе вещества, полученные в ходе полного химического синтеза (Нечаева О.В. и др., 2021).

По химическому строению антибактериальные препараты классифицируются на основании общих признаков в химическом составе, например бета-лактамы, аминогликозиды, хинолоны, тетрациклины, макролиды, линкосамиды, гликопептиды, оксазолидиноны, полимиксины и т.д. (Страчунский Л.С., Козлов Р.С., 2002).

По типу воздействия на микробную клетку выделяют две группы АБ: бактерицидные — способные вызывать лизис клетки, и бактериостатические — приостанавливающие размножение.

Бактерицидные АБП — пенициллины, фторхинолоны и хинолоны, гликопептиды, ко-тримоксазол, рифампицин, полимиксины, фосфомицин.

Бактериостатические АБП — тетрациклины, хлорамфеникол, макролиды, линкосамиды, нитрофураны. Некоторые бактериостатические АБ (азитромицин, нитрофураны, клиндамицин, хлорамфеникол) в высоких концентрациях способны проявлять бактерицидное действие в отношении определенных бактерий. Один и тот же антибиотик может проявлять различное действие на разные бактерии, так хлорамфеникол действует

на гемофильную палочку и пневмококк бактерицидно, а для энтеробактерий он является бактериостатическим препаратом (Сизенцова А.Н., 2012).

1.2. Механизмы взаимодействия антибиотиков с бактериальной клеткой

Действие антибиотиков на бактериальные клетки определяется, прежде всего, их способностью проникать через наружную мембрану. Для взаимодействия с так называемыми пенициллинсвязывающими белками антибиотику необходимо проникнуть из внешней среды через наружные структуры микроорганизма. Открыты ПСБ были при изучении способности связываться с меченым пенициллином, а также конъюгатами пенициллина и В.Д. и др., 2022).

На модельной системе *Staphylococcus aureus* было показано, что мишенью действия пенициллина (и других бета-лактамов) являются ферменты, обеспечивающие образование клеточной стенки бактерий (Страчунский Л.С. и др., 2002). Пенициллин связывается с активным центром транспептидазы, ацилирует его и блокирует доступ для субстрата. Высвобождение молекулы пенициллина из комплекса происходит крайне медленно, в то время как природный субстрат (пентапептид) высвобождается быстро.

Для проникновения антибиотиков, в частности бета-лактамов, у грамположительных микроорганизмов клеточная стенка и капсула не являются существенной преградой. Однако, эти препараты неспособны диффундировать через липополисахаридный слой грамотрицательных бактерий. Их единственным местом проникновения служат пориновые каналы внешней мембраны, которые являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки. Основными компонентами наружной мембраны являются липополисахариды (ЛПС), фосфолипиды, липопротеины и мембранные белки. Наружная и внутренняя поверхность мембраны асимметричны: наружная часть представлена преимущественно ЛПС и белками, внутренняя – фосфолипидами и белками.

Каждое из этих соединений отдельно и все вместе могут либо способствовать (или обеспечивать), либо препятствовать поступлению антибиотиков (Нечаева О.В. и др., 2021).

Вторым способом поступления антибиотиков в клетку является система, обеспечиваемая клеточными белками. Основную роль в данном случае играют белки-порины. Помимо пориновых белков в клеточной стенке находится белок *ompA*, или главный белок наружной мембраны, поддерживающий ее стабильность, выполняющий функцию рецептора для бактериофагов и участвующий в конъюгации. Белки-порины образуют на наружной поверхности клетки три канала, которые в нижней части наружной мембраны сливаются в один. Каналы заполнены водой, и, следовательно, через них осуществляется транспорт гидрофильных веществ. Количество пориновых каналов может достигать 10^5 на клетку, молекулярный вес соответствующих белков – 30–40 тыс кДа. Синтез *omp*-белков регулируется продуктами генов *ompR* и *envZ*. Продукт гена *envZ* реагирует на изменение осмолярности среды и может фосфорилировать белок *ompR*, который, в свою очередь, изменяет транскрипцию генов всего оперона. При этом, следует подчеркнуть, что у различных бактерий может быть различное количество типов пориновых белков и, соответственно, различное число каналов, пориновые каналы имеют различный диаметр и в зависимости от условий внешней среды каналы определенных типов могут функционировать или нет. Пориновые каналы служат транспортными системами для поступления антибиотиков. Изменения в поринах или полная их блокада приводят к нарушению взаимодействия с антибиотиком, эффективность транспорта антимикробного препарата резко снижается, что проявляется формированием устойчивости (Choi U., et al., 2019).

При оценке спектра действия того или иного антибиотика следует учитывать наличие или отсутствие защитных механизмов в клетках микроорганизмов, что обуславливает взаимодействие либо препятствует ему.

Однако, несмотря на различия в химической структуре и механизме действия все антимикробные препараты объединяет ряд специфических свойств:

- мишень их действия находится в клетках микроорганизма, а не в тканях человека;
- антибиотики влияют на микроорганизмы в фазе активного роста и размножения. Это связано с тем, что антибиотики вмешиваются в метаболизм клеток и никогда не повреждают готовые структуры покоящихся форм;
- активность антимикробных препаратов не является постоянной, а может снижаться, что обусловлено формированием устойчивости у микроорганизмов. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной (Давидович Н.В. и др., 2020).

1.3. Природная и приобретенная антибиотикорезистентность бактерий

Природная резистентность — постоянный видовой признак, характерный для большинства штаммов вида или группы микроорганизмов. Природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Клиническая неэффективность антимикробного препарата (АМП) легко прогнозируется на основании данных идентификации микроорганизмов, так как зависит от различной проницаемости клеточных оболочек микроорганизма для поступления антибиотиков. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий устроена более сложно, нежели грамположительных, из-за наличия наружной мембраны (Давидович Н.В. и др., 2020). Вероятно, именно это привело к тому, что грамположительные бактерии в норме более чувствительны к большинству антибиотиков. Устойчивость грамотрицательных бактерий за счет наличия наружной мембраны носит название *intrinsic*, что значит «природная, естественно присущая».

Приобретенная резистентность — это свойство отдельных штаммов микроорганизмов сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антимикробных веществ, которые подавляют большую часть популяции, что обусловлено мутациями собственных генов или приобретением новой генетической информации. Передача наследственной информации осуществляется бактериями не только «вертикально» от предков к потомкам, но и «горизонтально» между «соседями» путем конъюгации, трансформации или трансдукции. Горизонтальный перенос генов является одним из основных механизмов развития приобретенной резистентности. Появление у бактерий антибиотикорезистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности препарата (Даудова А.Д. и др. 2023).

Основной механизм приобретенной резистентности реализуется за счет R-плазмид (от англ. *resistance* — устойчивость), которые содержат гены, определяющие устойчивость к одному или нескольким антимикробным препаратам. Плазмиды легко передаются микроорганизмам разных видов, родов и даже семейств посредством трансформации, трансдукции и конъюгации. Легкость передачи плазмид лежит в основе эпидемического распространения антибиотикорезистентности в условиях медицинской организации. Гены множественной лекарственной устойчивости также могут локализоваться в транспозонах, интегрированных в плазмиды (Сидоренко С.В., 2005).

В последние годы были открыты новые генетические элементы микроорганизмов — интегроны, которые определяют возникновение и распространение множественной лекарственной устойчивости. Интегроны — мобильные генетические элементы, способные осуществлять встраивание и экспрессию внутри себя различных генов (обычно генов антибиотикорезистентности) в составе генетических кассет (Зубарева В.Д. и др., 2022; Orlek A. et al, 2023). Встраивание осуществляется ферментом интегразой, ген которой находится в составе интегрона. Интегроны располагаются на плазмидах или бактериальных хромосомах. Бактерии

способны захватывать интегроны из окружающей среды с последующим их встраиванием в геном. Интегроны — это природные системы горизонтального переноса генов, обладающие способностью к захвату фрагментов чужеродной ДНК. Интегроны состоят из двух частей: интегронной платформы и так называемых кассет или кассетных генов.

Хромосомный тип приобретенной резистентности обусловлен спонтанными мутациями в участках, контролирующих чувствительность к определенному антибиотику. Спонтанные мутации в микробных популяциях встречаются довольно редко, поэтому хромосомный тип устойчивости имеет гораздо меньшее значение в передаче другим штаммам, чем плазмидный. Антимикробные препараты играют роль селективных агентов, под действием которых происходит устранение чувствительных микробных клеток и накопление резистентных (Абаева Д.С. и др., 2023).

Все многообразие биохимических механизмов устойчивости к антибактериальным препаратам можно объединить в несколько групп:

1. Модификация чувствительной мишени

Данный механизм можно рассмотреть на примере действия β -лактамных антибиотиков на клеточную стенку. Анализируя механизм устойчивости к ним, следует отметить роль пенициллинсвязывающих белков (Даудова А.Д. и др., 2023). ПСБ локализованы в цитоплазматической мембране, по своей активности относятся к ферментам классов транспептидаз и D-аланинкарбоксипептидаз. Основная их метаболическая роль — участие в процессах синтеза клеточной стенки, формообразовательных процессах в клетке и ее физиологическом цикле. Разные типы ферментов включены в увеличение длины, приобретение формы, образование перегородки клетки. Считается, что типов ПСБ меньше у кокков, нежели у палочек, так у *E. coli* их обнаружено 9, а у *S. aureus* 4.

ПСБ доступны для антибиотика, так как они располагаются частично в мембране, частично — в периплазме грамотрицательных бактерий или на границе «мембрана — среда». Такое расположение связывают с тем,

что активный центр транспептидаз захватывает структурные единицы пептидогликана и включает их в полимер. Мутации в транс- и карбоксипептидазах приводят к появлению «альтернативного» ПСБ, который участвует в биосинтезе клеточной стенки, но обуславливает низкую аффинность к бета-лактамам, что приводит к нарушению взаимодействия.

Механизм модификации мишени также детально изучен у энтерококков и связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи, в которой происходит замена концевой аминокислоты D-аланина на D-лактат (или D-серин). Детерминанты устойчивости могут локализоваться как на хромосомах, так и на плазмидах. Кроме того, для экспрессии устойчивости к гликопептидам энтерококкам необходимы не только ферменты синтеза модифицированного предшественника пептидогликана, но и ферменты для элиминации нормального предшественника, синтез которого происходит параллельно (Зубарева В.Д. и др., 2022; Нечаева О.В. и др., 2021).

2. Инактивация антибиотика путем ферментативного гидролиза

В общем виде в зависимости от субстратного профиля все β -лактамазы делят на несколько групп: пенициллиназы (активные преимущественно в отношении пенициллинов); цефалоспорины (активные в отношении преимущественно цефалоспоринов), β -лактамазы широкого и расширенного спектра действия, обладающие примерно равной активностью в отношении обеих групп антибиотиков и карбапенемазы — активные в отношении цефалоспоринов и карбапенемов (Глухарева Т.В. и др., 2021; Давидович Н.В. и др., 2020).

Синтез β -лактамаз может детерминироваться генами, локализованными как в составе хромосомы, так и плазмиды. Причем одновременно в бактериальной клетке могут присутствовать детерминанты обоих типов. Если учесть, что кодируемые ими ферменты существенно различаются по субстратному профилю и другим свойствам, то нетрудно объяснить одновременную устойчивость клеток к широкому кругу β -лактамных антибиотиков. Сравнивая активность β -лактамаз, детерминируемых

плазмидными и хромосомальными генами, отмечают, что в случае детерминант, локализованных на плазмидах, кодируемые ими ферменты активны в отношении более широкого круга соединений, вырабатываются в высоких концентрациях и являются общими для различных видов. Ферменты же, детерминируемые хромосомальными генами, гидролизуют либо пенициллины, либо цефалоспорины, вырабатываются в невысоких концентрациях, но индуцибельны и имеют тенденцию к видоспецифичности (Егоров А.М. и др., 2020; Xiao G. et al., 2023).

В настоящее время рассматривают два возможных механизма индукции антибиотиками синтеза β -лактамаз бактериальной клеткой:

- первый заключается в том, что антибиотик взаимодействует с трансмембранным белком, С-концевой участок которого расположен на наружной стороне мембраны, имеет аминокислотные последовательности, сходные с β -лактамазой и пенициллинсвязывающим белком. Взаимодействие такого белка с антибиотиками и служит сигналом к синтезу β -лактамаз.

- второй механизм связан с накоплением клеткой избытка предшественников клеточной стенки, которые образуются под действием β -лактамных антибиотиков и чаще встречается у Грамотрицательных бактерий.

Индукцибельные опероны расположены в клетках некоторых энтеробактерий и псевдомонад рядом с геном фумаратредуктазы. Между генами *frd* и *ampC* располагается регуляторный ген *ampR*. Эти гены транскрибируются в противоположных направлениях с перекрывающихся промоторов. В регуляции синтеза β -лактамаз принимает участие и ген *ampD*, продуктом которого является белок, репрессирующий синтез β -лактамаз. Продукт гена *ampR* связывается с промотором, прилегающим к гену *ampC*, и способствует его транскрипции. Продукт гена *ampD* либо разрушает индуктор, который после связывания с белком *ampR* связывается с ДНК, либо *ampD* белок образует комплекс с ДНК, который разрушается после действия индуктора (Сидоренко С.В., 2005; Егоров А.М. и др., 2020; Sander H.S., et al, 2023).

3. Активное выведение антибиотика из клетки (эффлюкс)

Активное выведение антибиотиков из бактериальной клетки может быть детерминировано как специфическими генами, например, *msrA*, у коагулазонегативных стафилококков, так и гиперэкспрессией неспецифического выведения, например, *AcrAB*, у тетрациклинов. Наличием большого количества эффлюкс-насосов отличаются псевдомонады. Эффлюкс-системы, обеспечивающие выведение антибиотиков из клетки *P. aeruginosa*, принадлежат к семейству RND (от англ. «resistance-nodulation-division»). Они функционируют за счет градиента электрохимического (протонного) потенциала. Эффлюкс-система семейства RND представляет собой трехкомпонентную структуру, элементами которой являются белки наружной и цитоплазматической мембраны, а также периплазматический белок (Зубарева В.Д. и др., 2022). Данные белки формируют канал для активного выведения субстрата через периплазматическое пространство и наружную мембрану во внешнюю среду. Выведение препаратов макролидов и линкосамидов Грам+ кокками осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef* геном, распространенная среди *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. При этом гены *mef* локализованы на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает достаточно эффективное их внутри- и межвидовое распространение.

4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки

Роль различных поринов в характере поступления антибиотиков и возникающей вследствие этого устойчивости бактерий была доказана с использованием мутантных клеток. В результате выяснили, что при утрате одного или нескольких белков-поринов увеличивается минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотика(-ов) по сравнению с таковой для бактерий дикого типа. Помимо универсальных каналов *omp*, у бактерий выявлены и специфические, предназначенные для транспорта только

определенных веществ, которые также могут обеспечивать и транспорт антибиотиков, к их числу относят канал *rhoE* (Абаева Д.С. и др., 2023; Choi U., et al., 2019).

5. Защита мишени

Бактерии способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем установлено, что указанные белки связываются не с антибиотиком, а с мишенью действия, модифицируют ее. Кроме того, возможна избыточная продукция фермента-мишени, что приводит к превалированию ее концентрации над концентрацией антибиотика и, как следствие, снижение активности препарата (Peterson E., et al., 2018). Этот механизм встречается реже других и относится к наименее изученным процессам развития устойчивости к антибиотикам.

Схематично перечисленные механизмы формирования устойчивости бактерий к антибиотикам представлены на рисунке 2.

Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

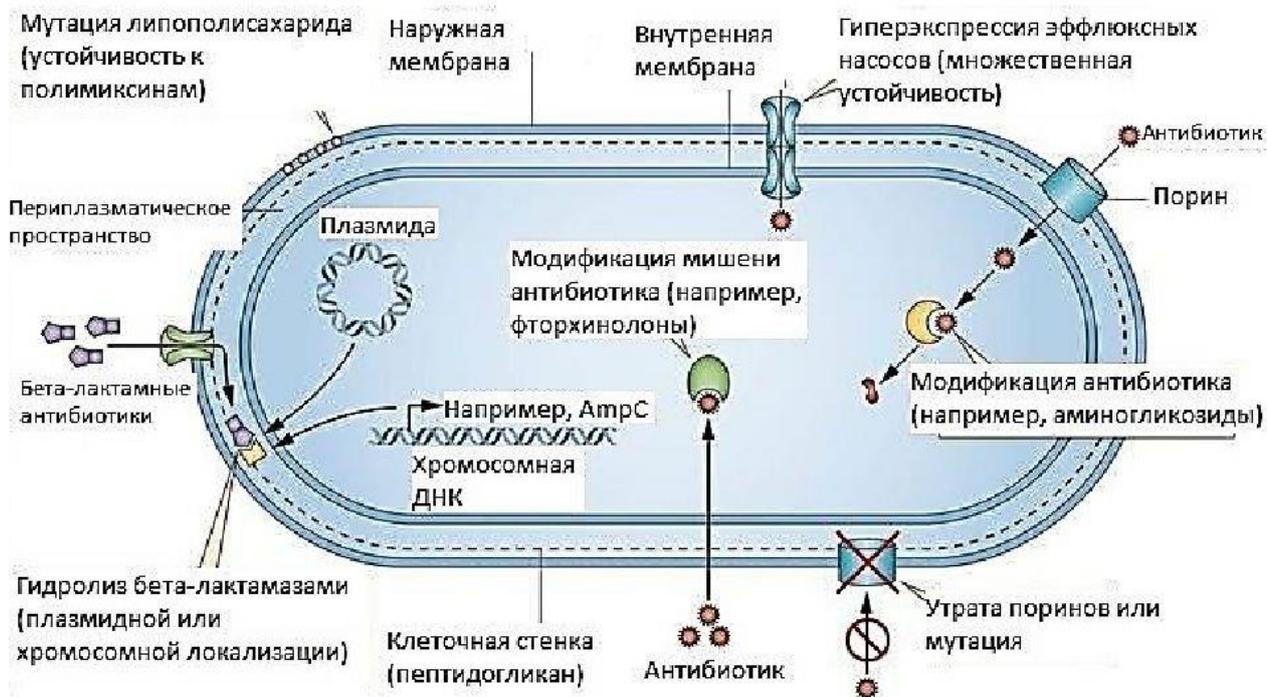


Рисунок 2 — Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам
(По М.В.Супотницкий, 2011)

Антибиотики разных классов по-разному взаимодействуют с бактериальной клеткой. Данные по механизму действия препаратов с различной химической структурой можно представить следующим образом:

Бета-лактамы связываются с конкретными мишенями — пенициллин-связывающими белками, которые располагаются на наружной стороне цитоплазматической мембраны или же АБП ингибируют трансапептидазу, которая катализирует последнюю стадию сборки пептидогликана, в результате чего образуют физиологически неактивный комплекс, что приводит к нарушению образования клеточной стенки бактерий.

Хинолоны и фторхинолоны связываются с ДНК-гиразой и топоизомеразой IV типа, ферментами, которые необходимы для синтеза ДНК (нормальной репликации), тем самым нарушая синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий.

Аминогликозиды связываются с 16S рибосомальной РНК бактерий, что нарушает все стадии трансляции при синтезе ДНК.

Гликопептиды нарушают последнюю стадию сборки клеточной стенки за счет угнетения ния полимеризации пептидогликана.

Макролиды, линкосамиды связывают рибосомальную субъединицу 50S бактерий, что приводит к блокаде процесса трансляции при синтезе ДНК.

Тетрациклины связывают рибосомальную субъединицу 30S бактерий, что нарушает стадию элонгации (продолжение) трансляции при синтезе ДНК.

Оксазолидиноны нарушают синтез белка в микробной клетке.

Полимиксины соединяются с липидными мембранами, что вызывает нарушение их структуры и гибель бактерий.

Триметоприм/сульфаметоксазол подавляют синтез фолиевой кислоты, необходимой для создания пуриновых и пиримидиновых оснований. Сульфаметоксазол блокирует фермент дигидроптероат-синтетазу,

а триметоприм — дигидрофолат-редуктазу, которые участвуют в образовании нуклеиновых кислот.

Нитрофураны опосредовано участвуют в повреждении ДНК бактерий: при вхождении в микробную клетку активируются ферментом нитроредуктазой, что приводит к накоплению в клетке свободных кислородных радикалов, повреждающих ДНК бактерий.

Рифампицин блокирует РНК-полимеразу, осуществляющую считывание с ДНК и сборку тРНК, что приводит к бактериостатическому эффекту.

Хлорамфеникол связывается с рибосомальной субъединицей 50S бактерий и нарушает синтез белка.

Фузидиевая кислота нарушает синтез белка за счет блокады транслокации (передвижение рибосомы вдоль тРНК).

Кроме чистых субстанций антибактериальных веществ разработаны и используются для лечения, так называемые, ингибиторозащищенные препараты. К ранним ингибиторозащищенным соединениям относят химические соединения, содержащие клавулановую кислоту, сульбактам и тазобактам (Егоров А.М. и др., 2020; Sander H.S. et al, 2023; Xiao G. Et al., 2023). Эти препараты были созданы для ингибирования действия различных бактериальных ферментов.

Первым ингибитором сериновых бета-лактамаз была клавулановая кислота, обнаруженная в 1980-х гг., относящаяся к соединениям на основе сульфонон и оксапенемов и имеющая в структуре β -лактамное кольцо. Клавулановая кислота практически не обладает собственной антимикробной активностью, но при использовании в комбинации с пенициллинами расширенного спектра (амоксициллин/клавуланат) или уреидопенициллинами (тикарциллин/клавуланат), указанные соединения работают в отношении штаммов, продуцирующих пенициллиназы. Позже были синтезированы еще два ингибитора — сульбактам и тазобактам, относящиеся к тем же химическим соединениям, что и клавулановая кислота. Все три вещества

являются ингибиторами сериновых β -лактамаз класса А, кроме того, клавулановая кислота и тазобактам более эффективны, чем сульбактам, обладают слабой активностью в отношении бета-лактамаз групп TEM-, SHV, однако, ни один из трех ингибиторов не обладает гидролитической способностью в отношении бета-лактамаз расширенного спектра (Сидоренко С.В., 2005; Sander H.S. et al, 2023). С момента создания до настоящего времени ингибиторзащищенный пенициллиновый препарат амоксициллин/клавуланат является одним из наиболее часто назначаемых антибиотиков в амбулаторной практике.

Несмотря на то, что применение антибиотиков дало возможность вылечить огромное число пациентов, а многим просто спасти жизнь, «золотая эра» использования антибактериальных препаратов продлилась лишь с 1940-х до 1960-х годов. Создание антибиотиков с разной химической структурой привело в свое время к иллюзии возможной победы человечества над инфекционными заболеваниями, возбудителями которых являются бактерии, однако полувековая история использования антибиотиков не подтвердила ожиданий полной победы. Антибиотикорезистентность, возникшая у микроорганизмов природных экосистем задолго до появления человека как естественный механизм борьбы за существование, с появлением антибиотиков и широким их использованием переросла в серьезную медицинскую и глобальную для людей проблему.

II. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ

Грамположительные кокки – стафилококки, энтерококки, стрептококки в норме присутствуют в различных локусах человеческого организма как компонент нормобиоты. Однако, в определенных условиях они способны к инвазии любых органов и тканей, инициируя поверхностные и глубокие инфекционные процессы, вызывая поражения дыхательных и мочевыводящих путей, воспалительные процессы в кишечнике, раневые, катетер-ассоциированные и инфекции кровотока, а также пищевые токсикоинфекции. Так стафилококки являются лидерами среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), пневмококки занимают ведущие позиции среди бактериальных возбудителей синуситов, бронхитов и внебольничных пневмоний, а энтерококки признаны важным звеном передачи детерминант антибиотикорезистентности в кишечнике (Скачкова Т.С. и др., 2023; Куркова А.А. и др., 2023; Yang Q. Et al., 2023). При этом антибиотикорезистентность грамположительных кокков в настоящее время стала их неотъемлемой характеристикой.

2.1. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Staphylococcus spp.*

Микроорганизмы рода *Staphylococcus spp.* являются одними из самых распространенных возбудителей инфекционных заболеваний, а также обитателями кожи и слизистых, входя в состав нормальной микрофлоры практически у всех людей (Ганина Е.Б., 2021; Леонтьева А.В., 2023; Скрябин Ю.П., 2021). К настоящему времени описано более 40 видов бактерий, входящих в род *Staphylococcus*. Стафилококки на плотных питательных средах растут в виде выпуклых, плотных колоний с гемолизом или без гемолиза в зависимости от видовой принадлежности штамма. При микроскопии окрашенных мазков, стафилококки располагаются в виде грамположительных гроздекокков (рис. 3).

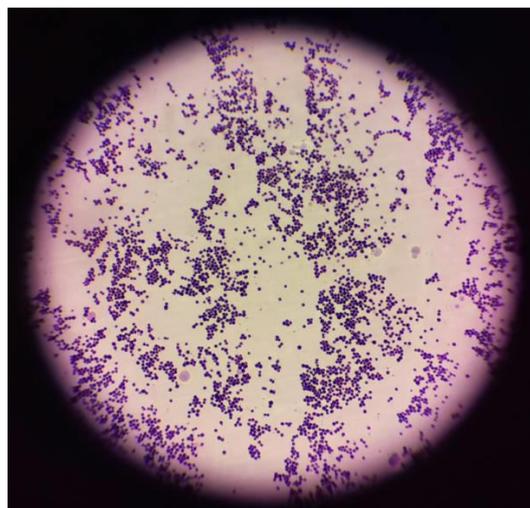


Рисунок 3 — Колонии стафилококка на агаре и вид гроздекокков при микроскопии. Окраска по Граму

Все стафилококки по наличию одного из основных факторов их патогенности — коагулазы, делят на коагулазоположительные и коагулазоотрицательные стафилококки (Coagulase Negative Staphylococcus – CoNS). Среди коагулазопозитивных стафилококков (*S.aureus*, *S.intermedius*, *S.delphini*, *S.schleiferi*, *S.hyicus*) важную роль в патологии человека играет только *Staphylococcus aureus*. Наличие *S.aureus* в стерильных и нестерильных локусах амбулаторных и стационарных пациентов, а также в воздухе помещений медицинских организаций подлежит мониторингованию на основании СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Staphylococcus aureus обладает целым рядом факторов патогенности, к которым относят капсульные полисахариды, адгезины, лецитиназу, коагулазу, гемолизины, лейкоцидин, что дает возможность инициировать инфекционные процессы, а приобретение антибиотикорезистентности делает золотистый стафилококк одним из «проблемных» микроорганизмов современности. *S. aureus* является этиологическим агентом более 100 нозологических форм заболеваний у человека (Хохлова О.Е., 2018; Manandhar S. et al., 2022). Золотистый стафилококк может персистировать годами как условно-патогенный микроорганизм, однако при изменении условий

способен вызвать серьезные заболевания, в связи с чем опасно наличие *S. aureus* у медицинских работников и сотрудников мясоперерабатывающих и пищевых производств (Matuszewska M. et al., 2022).

При выявлении колонизации носоглотки золотистым стафилококком среди спортсменов, занимающихся контактными видами спорта, и среди студентов обнаружено, что колонизация *S. aureus* среди спортсменов была в 1,4 раза выше, чем среди студентов. Среди спортсменов наибольшая встречаемость *S. aureus* отмечается в возрастной группе 20–28 лет, а у мужчин-спортсменов колонизация *S. aureus* наблюдается в 2,6 раза чаще, чем у женщин (Хохлова О.Е., 2011).

Кроме инфекций, вызванных *S. aureus*, нередко случаи инфекционных процессов, возбудителями которых являются различные коагулазоотрицательные стафилококки, особенно это характерно для педиатрических стационаров (Малеев В.В. и др., 2024; Michalik M. et al, 2020; Paranthman K. et al., 2023; Salquero V.C. et al., 2017). Наиболее часто при этом выделяют виды *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolytic*, *S. warneri*, другие виды коагулазо-негативных штаммов встречаются реже. Коагулазонегативные стафилококки выявляют в 30% случаев катетерассоциированных инфекций, а *S. epidermidis* является одним из ведущих возбудителей инфекций кровяного русла (Kitaya S. et al., 2023; Salquero V.C. et al, 2017).

Известно, что у детей первого года жизни микрофлора кожи, носоглотки, кишечника только формируется и состав ее напрямую зависит от окружения: домашние условия или больничная среда (Афанасьевская Е.В. и др., 2023). При этом, наиболее часто выделяемыми микроорганизмами с кожи, слизистых оболочек носоглотки, кишечника у детей первого года жизни, поступивших в стационар с различными инфекциями, являются коагулазонегативные стафилококки, видовое разнообразие которых в последние годы значительно возросло (Маслов Ю.Н. и др., 2023; Salqueiro V.C. et al., 2017). Таким образом, микробиологический мониторинг в отношении стафилококковых инфекций должен включать анализ частоты

выявления и антибиотикорезистентности не только *S. aureus*, но и коагулазо-негативных штаммов.

Микробиологический анализ стафилококков, выделенных при инфекциях верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, воспалительных заболеваний кишечника, операционных ран и инфекциях кровяного русла у пациентов разного возраста показал значительное видовое разнообразие стафилококков. Количество и видовая принадлежность изученных стафилококков представлены в таблице 1.

Таблица 1. Видовая характеристика стафилококков, выделенных при инфекциях различной локализации (n=621)

Вид стафилококка	Число штаммов ед (%)	Локус выделения штамма				
		ВДП	Моча	Фекалии	Рана	Кровь
<i>S.aureus</i>	217 (34,9)	146	20	21	29	1
<i>S.epidermidis</i>	174 (28,0)	131	13	14	11	5
<i>S.hominis</i>	73 (11,7)	39	3	21	11	0
<i>S.haemolyticus</i>	56 (9,0)	24	8	9	13	0
<i>S.warneri</i>	33 (5,3)	16	8	9	0	0
<i>S.capitis</i>	25 (4,0)	12	2	8	3	0
<i>S.sciuri</i>	18 (2,9)	8	0	6	4	0
<i>S.lugdunensis</i>	12 (1,9)	7	2	3	0	0
<i>S.simulans</i>	9 (1,4)	4	0	5	0	0
<i>S.intermedius</i>	4 (0,6)	4	0	0	0	0

В 2008 году Американским обществом по инфекционным болезням и мировым медицинским сообществом выделена группа патогенов, названная «ESCAPE» (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.*) и признанная глобальной угрозой для человечества, за их устойчивость к значительному количеству антибиотиков (Boucher H.W. et al., 2009). В группу ESCAPE из всего разнообразия стафилококков включен только золотистый стафилококк, однако, частота выделения *S. epidermidis*

показывает необходимость регулярного мониторинга антибиотикорезистентности стафилококков различной видовой принадлежности.

Фенотип антибиотикорезистентности и категории чувствительности микробных изолятов определяли на основании критериев, установленных действующими документами ежегодного пересмотра (российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02 и EUCAST 2025.v. 15.

Следует учитывать, что для штаммов золотистых и коагулазо-негативных стафилококков критерии чувствительности к ряду антибиотиков имеют существенные отличия. Кроме того, скрининг метициллин-резистентности при использовании диско-диффузионного метода для большинства видов стафилококка рекомендуют определять с цефокситином, а для видов *S.intermedius/pseudointermedius*, *S.schleiferi* и *S.coagulans* — с оксациллином.

По литературным данным метициллинрезистентные штаммы стафилококков были обнаружены практически с началом использования метициллина — препарата, специально разработанного для борьбы с пенициллинрезистентными изолятами. Также выявили, что многие штаммы стафилококков, устойчивых к пенициллину, устойчивы и к другим бета-лактамам, включая метициллин, что обусловлено наличием в их геноме альтернативного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ2а), аффинность которого меньше «классического» ПСБ, что препятствует взаимодействию микробной клетки с молекулой антибиотика (Страчунский Л.С. и др., 2005; Гостев В.В. и др., 2023; Дмитренко О.А. и др., 2020). Такие изоляты стафилококка назвали «метициллинрезистентными». Метициллин, как лекарственный препарат, уже много лет не применяется и не производится, а термин «метициллинрезистентные» штаммы стафилококка с аббревиатурой MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), MRSE (Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*) и MRS (Methicillin Resistant *Staphylococcus*) исторически используют

для обозначения фенотипа стафилококков, устойчивых ко всем бета-лактамам, кроме препаратов с анти-MRSA активностью — цефтаролина и цефтобипрола. Следует подчеркнуть, что MRS-штаммы не возникают в процессе лечения!

Учитывая большое число коагулазонегативных стафилококков в детских стационарах, отдельно проведен анализ количества стафилококков среди возбудителей различных инфекционных процессов у детей первого года жизни. Результаты анализа показали, что в данной возрастной группе стафилококки составили 79,02% всех изолированных микроорганизмов. Среди выделенных бактерий рода *Staphylococcus spp.* 28,1% штаммов относились к виду *S. aureus*, а 71,9% — к коагулазонегативным стафилококкам. Коагулазонегативные штаммы стафилококков у детей были представлены в основном тремя видами — *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. hominis*, стафилококки других видов были обнаружены в незначительном количестве. Ввидовое разнообразие стафилококков, представлено в таблице 2.

Таблица 2. Видовое разнообразие бактерий рода *Staphylococcus spp.*, выделенных у детей первого года жизни

Наименование микроорганизма	Число штаммов (%)
<i>S. aureus</i>	28,1
<i>S. epidermidis</i>	32,1
<i>S. haemolyticus</i>	18,5
<i>S. hominis</i>	13,4
<i>S. warneri</i>	3,0
<i>S. sciuri</i>	2,0
<i>S. capitis</i>	1,5
<i>S. lugdunensis</i>	1,0
Прочие	0,4

Таким образом, видовое разнообразие стафилококков, изолированных у детей и взрослых пациентов, в настоящее время практически не отличается,

чаще других выделяют *S. epidermidis*, второе место занимает, как правило, *S. aureus*, третье место делят *S. hominis* и *S. haemolyticus* в зависимости от профиля стационара или нозологии амбулаторных пациентов.

Особой проблемой становится распространение в медицинских организациях, а также во внебольничной среде, метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков, которые обладают резистентностью к пенициллинам и к другим β -лактамным антибиотикам, а нередко ассоциированной устойчивостью и к препаратам других классов (Страчунский, 2005; Алиева К.Н., 2021).

Инфекции, вызываемые устойчивыми к антибактериальным препаратам стафилококками, независимо от их видовой принадлежности, часто не поддаются эмпирической терапии, что приводит к затяжному течению заболеваний, увеличению расходов на лечение и риску развития серьезных осложнений. В этой связи регулярный мониторинг уровня антибиотикорезистентности стафилококков является актуальной задачей в плане назначения рациональной терапии.

Дикие штаммы стафилококков отличаются природной чувствительностью к антибиотикам разных классов. Однако, современной особенностью стафилококков, циркулирующих как среди амбулаторных и стационарных пациентов, так и в окружающей среде, независимо от видовой принадлежности, является их высокая устойчивость к антибактериальным препаратам. При анализе фенотипов антибиотикорезистентности бактерий рода *Staphylococcus spp.* выявлено, что 25,9% штаммов *S. aureus* устойчивы к цефокситину, т.е. имеют фенотип метициллинрезистентных штаммов.

Ранее метициллинрезистентные *S. aureus* традиционно рассматривали как исключительно внутрибольничные штаммы, однако в последние годы MRSA все чаще выделяют у практически здоровых людей (Ганина Е.Б., 2021; Crespo-Piazuelo D. et al., 2021). По мнению исследователей, одной из причин

роста MRSA-инфекций является увеличение частоты назофарингеальной колонизации метициллинрезистентными стафилококками (Хохлова О.Е., 2011; Pirolo M. et al, 2019). В настоящее время MRSA штаммы выделяют при развитии многих инфекционных процессов, включая внебольничные пневмонии. Внебольничные пневмонии, вызванные метициллинрезистентными штаммами *S.aureus*, по литературным данным отличаются тяжестью течения и высокими показателями летальности, при этом погибают 35,7% больных, а внебольничные пневмонии, вызванные *S. pneumoniae*, который является наиболее частым этиопатогеном, приводят к летальности 9,2% пациентов (Зырянов С.К., 2017).

Метициллинрезистентный золотистый стафилококк, ставший бичом современной клинической медицины, обнаружен в биологическом материале диких европейских ежей, взятом в доантибиотическую эру. У людей чаще обнаруживаются те же геноварианты MRSA, которые преобладают у местных ежей. Предположительно, клональная линия этого стафилококка могла распространиться между ежами и вторичными хозяевами, включая людей и домашний скот. Обнаружено также, что дерматофит ежей *Trichophyton erinacei* продуцирует два β -лактамных антибиотика: пенициллин G и 6-пенициллановую кислоту, которые обеспечивают естественную селективную среду, в которой MRSA штаммы имеют преимущество перед чувствительными изолятами стафилококков. Ежиные штаммы MRSA надежно защищены от обоих антибиотиков двумя генами, *mecC* и *blaZ*. Эти гены расположены рядом друг с другом внутри встроенного в геном мобильного элемента, который легко передается от одних бактерий к другим (Larsen J. et al., 2022.)

Немаловажно, что современная концепция ВОЗ Единое здоровье (One Health), рассматривает антибиотикорезистентность бактерий в здравоохранении, сельском хозяйстве, ветеринарии и дикой природе как единое целое (Концевая А.В., 2024; Samreen I. et al., 2021). Домашний скот

и животные-компаньоны особенно важны в этом отношении, учитывая частоту применения у них противомикробных препаратов. Возможен риск заражения MRSA людей, которые общаются с животными, но существует также риск заражения животных MRSA от людей, у которых он обнаружен. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, показывают распространенность MRSA среди ветеринаров, фермеров и другого персонала, который имеют профессиональный контакт с животными. (Crespo-Piazuelo D. et al., 2021; Pirolo M. et al, 2021). Устойчивые к антибактериальным препаратам стафилококки нередко выделяют в окружающей среде, при этом генетические исследования показывают их клональное родство с клиническими изолятами (Care R. et al, 2021).

Таким образом, проблема антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний — это не только и не столько проблема инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Важным является анализ особенностей антибиотикорезистентности стафилококков не только в регионе, но и в конкретной организации. Результаты анализа антибиотикорезистентности клинических изолятов стафилококков за последние годы представлены на рисунках 4 и 5.

Большинство изученных золотистых стафилококков были устойчивы к пенициллинам, больше половины штаммов проявляли фенотип резистентности к аминогликозидам, фторхинолонам и линкосамидам. В отношении фторхинолонов большое число штаммов были чувствительны при повышенной дозе препарата.

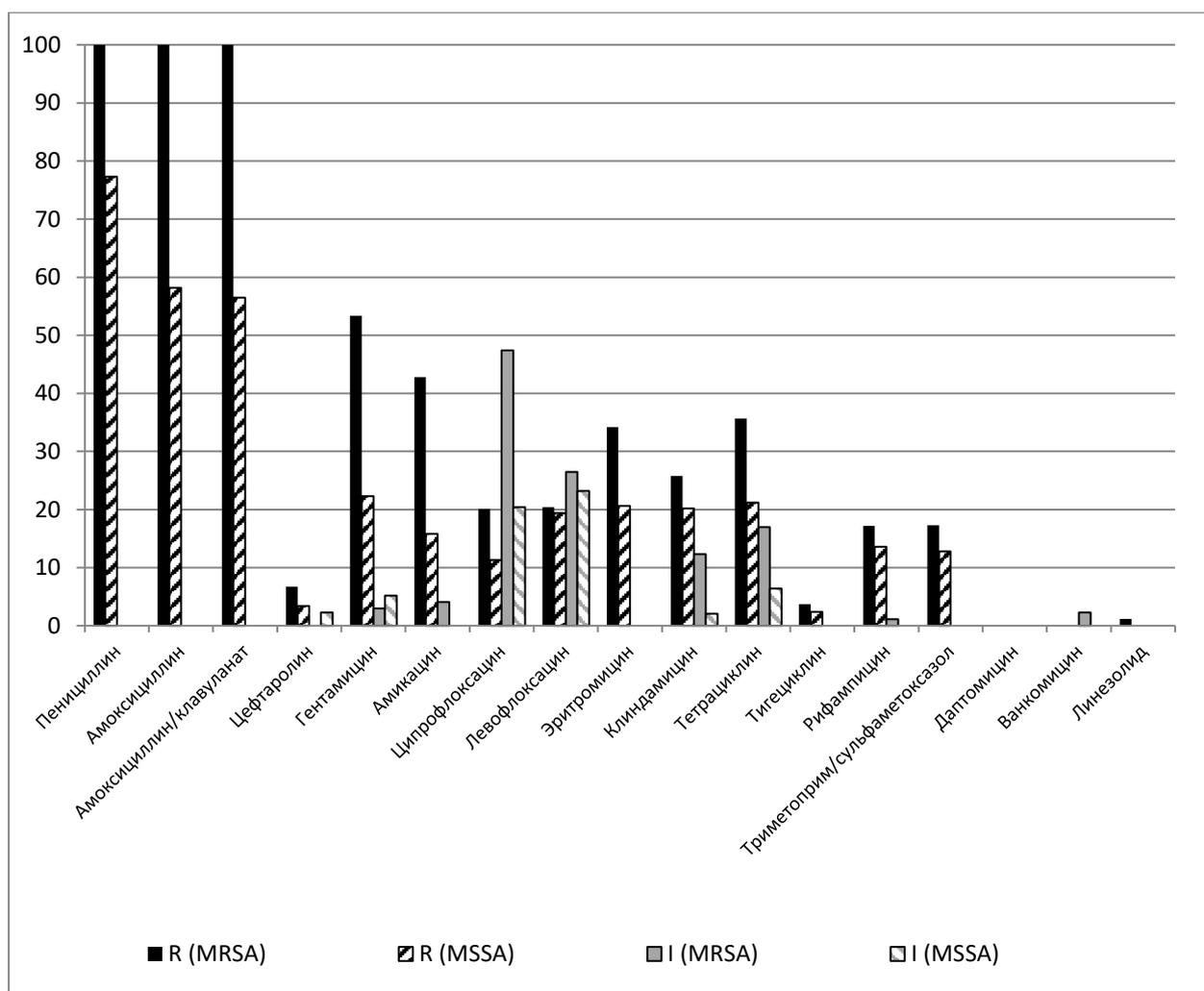


Рисунок 4 — Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Staphylococcus aureus* (n=217)

Две трети золотистых стафилококков проявляли устойчивость к триметоприм/сульфаметоксазолу. Первоначально комбинация триметоприм/сульфаметоксазол использовалась для лечения инфекций мочевыводящих путей, однако показания для ее применения расширились и стали включать острый синусит, острый средний отит и обострение хронического бронхита, в последние же годы активность препарата в отношении стафилококков значительно снизилась (Романов А.В. и др., 2017).

В отношении метициллинрезистентных штаммов *S.aureus* сохраняют эффективность представители разных классов антибиотиков, обладающие анти- MRSA активностью: ванкомицин, линезолид, даптомицин, тигециклин и цефтаролин. Ванкомицин и линезолид остаются наиболее часто

используемыми препаратами для лечения инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами. Развитие устойчивости стафилококков к гликопептидам обусловлена избыточным образованием пептидогликана и появлением штаммов с повышенной минимальной подавляющей концентрацией (МПК>2 мкг/мл для *S. aureus* и >4 мкг/мл для коагулазонегативных стафилококков) (Guo Y., 2020; Abele A.A. et al., 2023). Среди золотистых стафилококков выявлены два штамма с промежуточной резистентностью к ванкомицину (МПК=4 мкг/мл), а один из этих штаммов был устойчивым и к ванкомицину и к линезолиду (МПК=8 мкг/мл).

Все штаммы *S.aureus* были чувствительны к даптомицину. Даптомицин — представитель циклических липопептидов, отличается активностью в отношении различных видов стафилококков, в том числе являющихся возбудителями катетерасоциированных процессов с высокой биопленкообразующей способностью. Следует подчеркнуть также эффективность действия даптомицина на стафилококки, устойчивые к ванкомицину и линезолиду (Дехнич А.В. и др., 2010).

Активный в отношении стафилококков представитель оксазолидинонов линезолид, сохраняет высокий потенциал в отношении метициллин- и ванкомицинрезистентных штаммов. К тигециклину, препарату, способному преодолевать основные механизмы резистентности стафилококков к тетрациклинам, большинство золотистых стафилококков в настоящее время охраняют чувствительность. Цефтаролин – цефалоспорин V поколения, главной особенностью которого, по сравнению с другими β-лактамами, является активность в отношении MRSA стафилококков. Как показали результаты, только 6,7% исследованных MRSA штаммов были фенотипически устойчивы к цефтаролину.

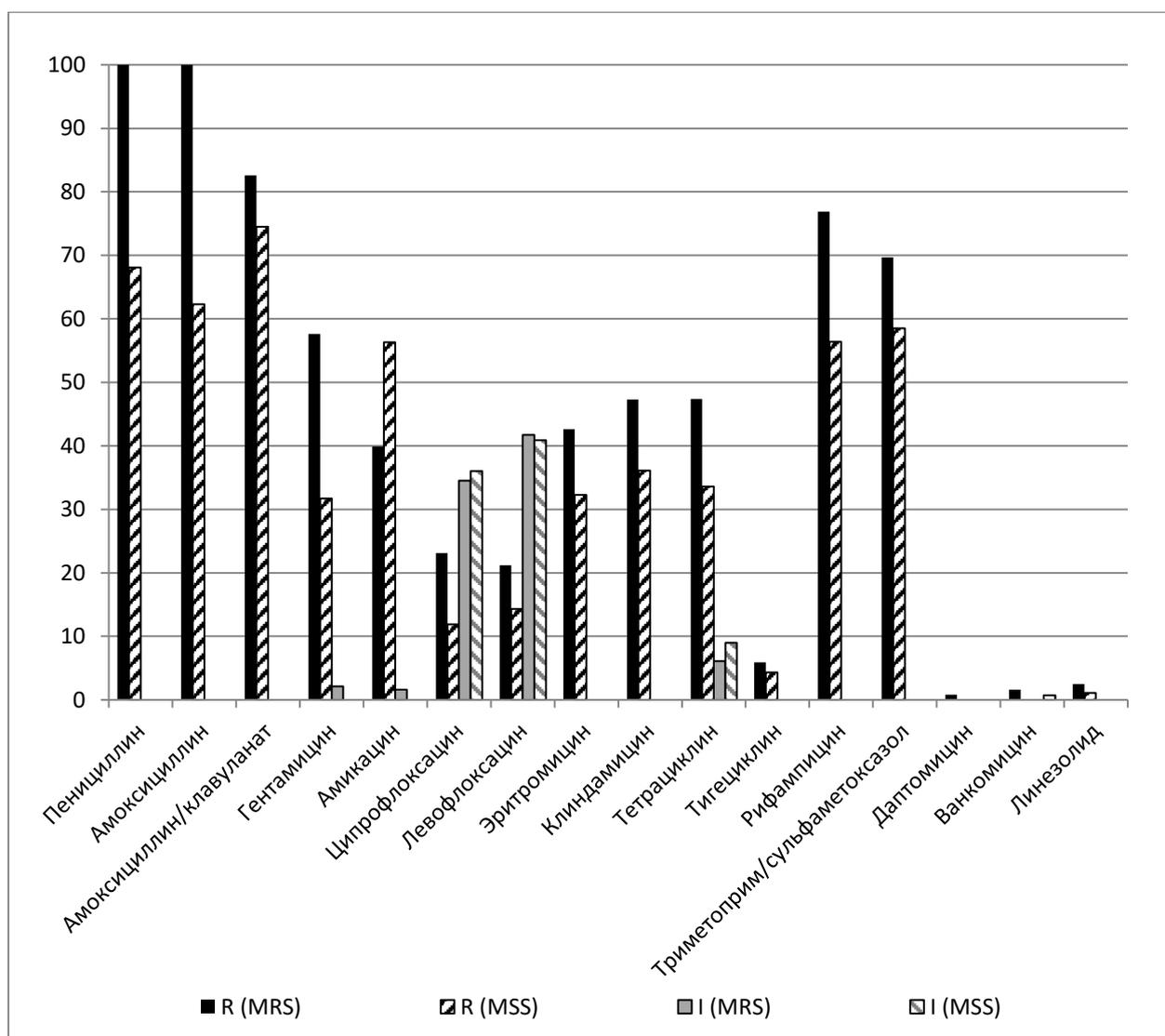


Рисунок 5 — Антибиотикорезистентность коагулазонегативных стафилококков (n=404)

Количество метициллинрезистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков в среднем составило 29,9%, что незначительно отличается от числа метициллинрезистентных золотистых стафилококков. Количество MRS штаммов у разных видов коагулазонегативных стафилококков представлено в таблице 3.

Таблица 3. Резистентность к цефокситину различных видов коагулазонегативных стафилококков

Микроорганизмы	Количество резистентных штаммов (%)
<i>S. epidermidis</i>	62,8
<i>S. haemolyticus</i>	97,3
<i>S. hominis</i>	29,2
<i>S. warneri</i>	11,8
<i>S. sciuri</i>	15,0
<i>S. capitis</i>	11,1
<i>S. lugdunensis</i>	11,1
Прочие	0,8

В то же время у наиболее часто выделяемых коагулазонегативных видов — *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *S. hominis* фенотип метициллин-резистентных стафилококков имели в среднем 63,1% штаммов, что в 2,4 раза больше, чем у *S. aureus*.

Анализ фенотипа резистентности показал, что устойчивость клинических изолятов коагулазонегативных стафилококков к антибиотикам разных классов была такой же высокой, как и золотистых стафилококков, а к представителям пенициллинов, аминогликозидов и фторхинолонов даже выше, чем *S. aureus*. Все метициллинрезистентные коагулазонегативные штаммы стафилококков проявляли устойчивость к пенициллину, две трети — к рифампицину и триметоприм/сульфаметоксазолу. Практически половина CoNS изолятов резистентны к трем и более классам антимикробных препаратов, т.е. относятся к категории микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Максимальная активность в отношении CoNS выявлена у даптомицина, тигециклина, ванкомицина и линезолида.

При анализе антибиотикорезистентности коагулазонегативных стафилококков были обнаружены два штамма с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (МПК=8 мкг/мл) и два штамма, устойчивых

к ванкомицину с МПК 16 мкг/мл. Также выделены шесть штаммов коагулазонегативных стафилококков, устойчивых к линезолиду, три из них принадлежали к виду *S. sciuri* с МПК от 8 до 16 мкг/мл, один штамм — *S. epidermidis* с МПК 16 мкг/мл. Два штамма стафилококка были одновременно устойчивы к ванкомицину и линезолиду, МПК ванкомицина у обоих была равна 16 мкг/мл, МПК линезолида у одного штамма составила 16 мкг/мл, у другого — 32 мкг/мл. Устойчивость к ванкомицину и линезолиду обнаружена как у метициллинрезистентных штаммов, так и у метициллинчувствительных.

Следует подчеркнуть, что в целом в отношении коагулазонегативных стафилококков не выявлено ни одного антибиотика, который был бы эффективным в 100,0%, при этом в отношении золотистых стафилококков 100,0% активность проявлял даптомицин.

Результаты исследований показывают, что кроме штаммов *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность которых подлежит регулярному мониторингу, локальный микробиологический и эпидемиологический анализ резистентности необходим по крайней мере в отношении двух видов коагулазонегативных стафилококков — *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в силу частоты обнаружения и количества метициллинрезистентных штаммов среди них. Возможно, в других регионах и стационарах среди CoNS изолятов при инфекционных процессах будут лидировать другие виды стафилококков.

Подавляющее большинство исследованных стафилококков независимо от видовой принадлежности фенотипически были устойчивыми к пенициллинам, поэтому с целью подтверждения продукции пенициллиназ было проведено определение количества цефиназа-положительных штаммов в тесте с хромогенным нитроцефином. Кроме того, у штаммов стафилококков, фенотипически устойчивых к цефокситину или оксациллину, определяли наличие гена *tesA*, кодирующего продукцию альтернативного пенициллинсвязывающего белка методом ПЦР-РТ. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Количество стафилококков, продуцирующих пенициллиназы и ген *mecA*

Микроорганизмы	Число цефиназа (+) штаммов	Число <i>mecA</i> ген (+) штаммов
<i>S.aureus</i>	73,2%	29,3%
CoNS	87,5%	37,1%

Количество продуцентов пенициллиназ и ген *mecA* было значительным как среди золотистых, так и среди всех коагулазонегативных стафилококков, но достоверной разницы не выявлено ($p < 0,05$). Наибольшее число *mecA* продуцирующих штаммов принаблежало виду *S. haemolyticus*, что согласуется с данными литературы (Корниенко М.А., 2016; Soeorg H.et al., 2019). Известно, что метициллинрезистентные стафилококки — продуценты альтернативного пенициллинсвязывающего белка, обладают почти в 1000 раз меньшим аффинитетом к β -лактамным препаратам, что обуславливает формирование штаммов с фенотипом высокой устойчивости к антибиотикам (Страчунский Л.С. и др., 2005).

Необходимо учитывать многочисленные механизмы формирования устойчивости к антимикробным препаратам у стафилококков, что отражают современные исследования (Li X. et al., 2023). Результаты анализа устойчивости бактерий к антибиотикам позволяет не только провести назначение рациональной антибактериальной терапии пациентам, но и организовать программу локального эпидемиологического надзора и наблюдения за их распространением. Осуществление регулярного микробиологического мониторинга с целью выявления антибиотико-резистентных клинических штаммов микроорганизмов дает возможность определить наиболее активные препараты и прогнозировать закупку необходимых антибиотиков.

2.2 Антибиотикорезистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae*

Из числа Грамположительных кокков в перечне возбудителей инфекционных процессов с высоким уровнем антибиотикорезистентности, представленном Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году, кроме *Staphylococcus spp.* названы также *Streptococcus pneumoniae* и *Enterococcus faecium* (WHO, 2017).

Основной экологической нишей при колонизации организма человека пневмококками являются верхние дыхательные пути, а именно слизистая оболочка носоглотки.

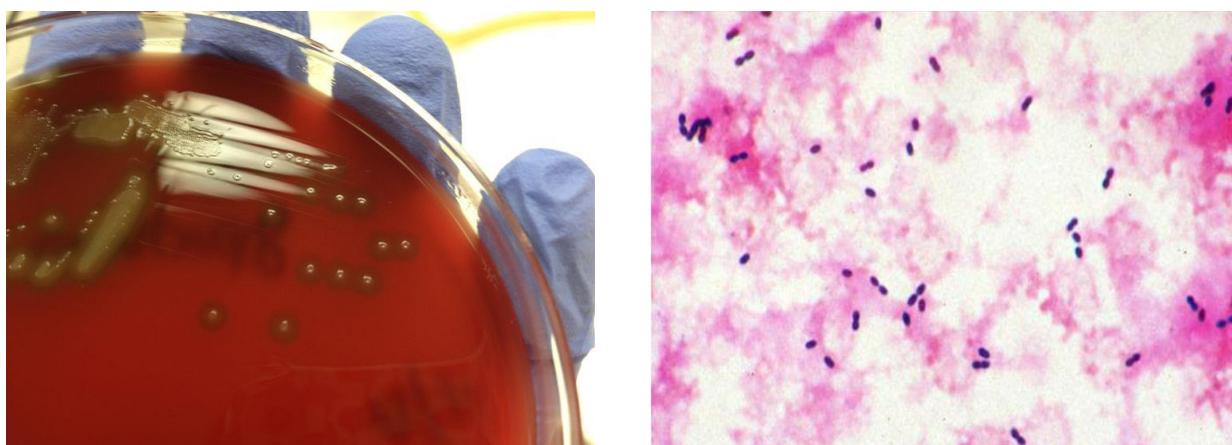


Рисунок 6 — Морфология колоний пневмококка на агаре и микроскопия *Streptococcus pneumoniae*. Окраска по Граму

Пневмококки — «прихотливые» бактерии, требуют для роста *in vitro* специальных ростовых факторов, выделяют гемолизины и микроскопически отличаются «ланцетовидной» формой диплококков (рис.6).

Колонизация верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae* часто протекает бессимптомно, но отличается продолжительностью у детей младшего возраста. Частота носительства *S. pneumoniae* в популяции детей первого года жизни составляет от 30 до 60,0%, достигая максимальных показателей к двум-трем годам, а затем постепенно снижается до 10,0% у взрослых (Козлов Р.С., 2005).

Поскольку пневмококки колонизируют верхние дыхательные пути, носительство *S. pneumoniae* является важным фактором при передаче патогена другим лицам. *Streptococcus pneumoniae* среди бактерий является

самым распространенным возбудителем внебольничных пневмоний, а пневмонии остаются одной из актуальных проблем современной медицины во всем мире, что связано с высокой распространенностью этого заболевания как среди детей, так и среди взрослого населения (Кошкарина Е.А. и др., 2020; Куркова А.А., 2023; Wu X. et al., 2020). Кроме пневмоний, *S. pneumoniae* является одной из причин развития отитов, синуситов, обострений хронического бронхита, а также возбудителем сепсиса и менингита (Иванчик Н.В. и др., 2019; Филимонова О.Ю. и др., 2023).

Факторами особой патогенности пневмококка являются его капсула и тейхоевая кислота, содержащаяся в клеточной стенке. Наличие капсулы препятствует осуществлению такого защитного механизма макроорганизма как фагоцитоз. Взаимодействие тейхоевой кислоты с С-реактивным белком обуславливает активацию системы комплимента и выработку провоспалительных медиаторов, с чем связана тяжесть клинического течения пневмококковых инфекций. При этом наблюдается резкое увеличение сосудистой проницаемости и образование экссудата, в котором формируются фибриновые сгустки. Находящиеся в этих сгустках пневмококки оказываются недоступными для выработанных против них антител (Козлов Р.С., 2005; Миронов К.О. и др., 2020; Swarthout T. et al., 2021).

С микробиологической точки зрения актуальность инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, объясняется постоянной гено- и фенотипической изменчивостью свойств пневмококка, а также развитием устойчивости к антибактериальным препаратам (Миронов К.О. и др., 2020; Swarthout T. et al., 2021). Одной из серьезных проблем в настоящее время стала резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам, используемым для эмпирической терапии пневмококковых инфекций. Многоцентровое исследование «ПеГАС», проведенное в РФ в 2019 году показало наличие устойчивости к пенициллинам у 6,0% пневмококков, непосредственно к ампициллину — у 14,3% штаммов, к макролидам — у 24,3%. Однако, по литературным данным прослеживается значительная разница

в количестве устойчивых к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в разных регионах страны (Иванчик Н.В. и др., 2019).

В практической медицине резистентность микроорганизмов является основной проблемой в выборе рациональной антибактериальной терапии и успешного лечения, поэтому сведения о локальном уровне устойчивости возбудителей инфекций, в частности пневмококков, являются крайне важными для создания протоколов стартовой терапии в конкретной медицинской организации (Азизов И.С. и др., 2019; Козлов Р.С. и др., 2021; Филимонова О.Ю. и др., 2023; Сиддикова О.А. и др., 2023).

С целью анализа фенотипа антибиотикорезистентности проанализированы антибиотикограммы пневмококков, которые изолированы из носоглотки, мокроты, отделяемого среднего уха и ликвора. При выделении *S. pneumoniae* из нестерильных локусов и наличии ассоциации пневмококков с другими микроорганизмами, уровень антибиотикорезистентности может служить косвенным подтверждением этиологии воспалительного процесса.

Результаты анализа антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* представлены в таблице 5.

Таблица 5. Фенотип антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* (n=96)

Антибиотик	% резистентных штаммов
Оксациллин (скрининг)	26,3
Ампициллин	21,2
Левифлоксацин	25,7
Эритромицин	33,4
Клиндамицин	26,8
Тетрациклин	34,6
Ванкомицин	0
Линезолид	0
Рифампицин	7,1
Триметоприм/сульфаметоксазол	37,6

Среди изученных пневмококков четверть штаммов проявляли устойчивость к пенициллинам, а также к другим β -лактамным препаратам.

Высокую активность сохранял рифампицин, к ванкомицину и линезолиду не было обнаружено ни одного устойчивого штамма *S. pneumoniae*.

Антибиотикорезистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из ликвора пациентов с менингитом, была проанализирована отдельно. Устойчивость «ликворных» пневмококков в отношении β -лактамных препаратов была значительно выше, чем у пневмококков, изолированных из других локусов (табл.6).

Таблица 6. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с менингитом

Антибиотик	Число резистентных штаммов (абс.)
Оксациллин (скрининг)	6
Ампициллин	5
Левифлоксацин	4
Эритромицин	4
Клиндамицин	5
Тетрациклин	5
Ванкомицин	0
Линезолид	0
Рифампицин	2
Триметоприм/сульфаметоксазол	7

Половина возбудителей менингита характеризовались устойчивостью к пенициллинам и даже относились к полирезистентным штаммам, устойчивым к антибиотикам трех и более классов антибиотиков.

Резистентность к пенициллинам у пневмококков является сигналом формирования фенотипа мультирезистентных штаммов. Скрининг с оксациллином показал, что в целом четвертая часть всех проанализированных пневмококков проявляли устойчивость к β -лактамам. Следует подчеркнуть, что в отношении *Streptococcus pneumoniae* не тестируют ингибиторозащищенные пенициллины, так как их активность не отличается от обычных препаратов в силу отсутствия продукции бета-лактамаз

у пневмококков. Штаммы *S. pneumonia* с увеличенной МПК к ампициллину были устойчивы к эритромицину, клиндамицину и триметоприм/сульфаметоксазолу. Результаты исследования свидетельствуют также о низкой активности тетрациклинов, количество резистентных пневмококков составило 34,6%. В отношении пневмококков исторически характерна низкая природная активность «ранних» фторхинолонов, однако, в настоящее время отмечается увеличение устойчивости и к респираторным фторхинолонам, 25,7% штаммов были устойчивы к левофлоксацину, что согласуется с данными других исследователей (Garvey M., 2011; El Garch F., 2010).

Триметоприм/сульфаметоксазол характеризовался низкой активностью в отношении современных штаммов пневмококков, фенотипом резистентности отличались практически половина штаммов. Устойчивость к макролидам и линкосамидам проявляли третья часть изолятов *S. pneumonia*. Ванкомицин и линезолид независимо от наличия резистентности к препаратам других классов продемонстрировали 100% эффективность в отношении пневмококков.

Таким образом, несмотря на повышение уровня антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumonia* в настоящее время, два класса антибиотиков — гликопептиды и оксазолидиноны — сохраняют высокую активность в отношении клинических штаммов, выделенных при различных заболеваниях. Перечень антимикробных препаратов, активных в отношении пневмококков, относительно небольшой, но, регулярный микробиологический мониторинг этиологической структуры инфекционных агентов и анализ устойчивости *S. pneumonia* к антимикробным препаратам дает возможность максимально быстрой эрадикации возбудителя и предотвращение развития осложнений.

2.3. Антибиотикорезистентность бактерий рода *Enterococcus spp.*

Бактерии рода *Enterococcus spp.* являются представителями большой группы Грамположительных кокков, входящей в состав нормобиоты человека и насчитывающей более 20 различных видов.

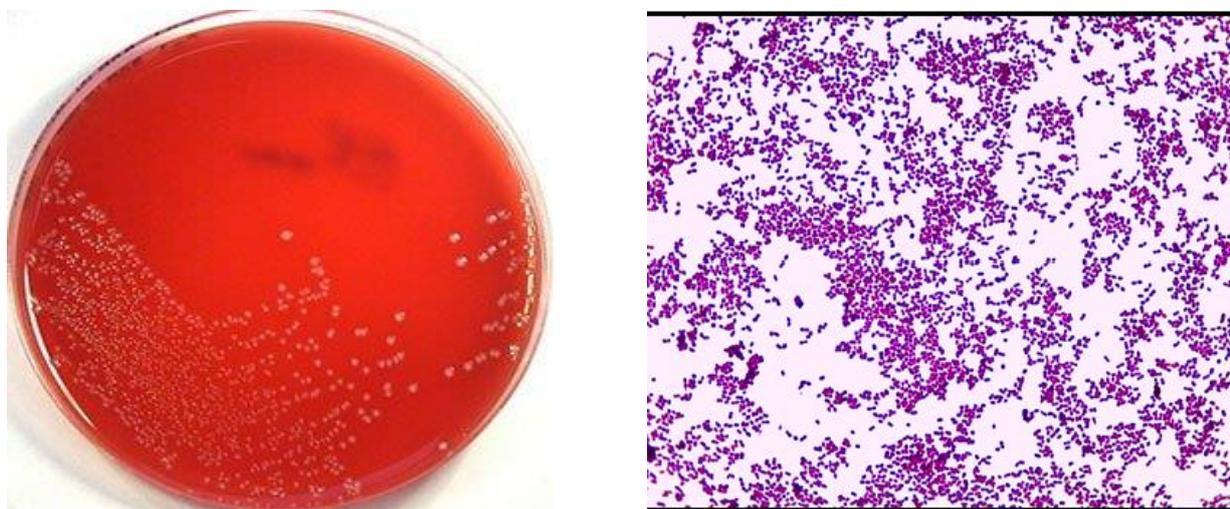


Рисунок 7 — Морфология колоний энтерококка на агаре и микроскопическая картина. Окраска по Граму

Энтерококки заселяют желудочно-кишечный тракт, их обнаруживают в женском генитальном тракте, они встречаются в уретре мужчин, колонизируют слизистые оболочки ротовой полости и кожи. Это свидетельствует о том, что энтерококки играют важную роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистых оболочек человека. Энтерококки участвуют в переработке углеводов, производстве витаминов, играют значительную роль в обеспечении местного иммунитета в кишечнике, а также принимают участие в синтезе биологически активных веществ, антимикробных метаболитов, в допереваривании пищи, в печеночно-кишечной рециркуляции желчных кислот и др. (Федорова А.В., 2022; Bender D.K. et al., 2018; Souhail B. et al., 2019).

Много лет энтерококки относили к бактериям, которые не вызывают инфекционных процессов. Считали, что индигенные штаммы энтерококков здоровых людей чаще всего лишены признаков патогенности и антибиотикорезистентности, не вызывают воспалительных процессов

и даже обладают пробиотическими свойствами (Suvorov A. et al., 2019). Дикие штаммы энтерококков включены в состав целого ряда пробиотических препаратов разных производителей (таблица 7).

Таблица 7. Состав и наименование энтерококксодержащих пробиотических препаратов

Пробиотические средства, содержащие энтерококки	Состав пробиотического средства
Линекс	<i>B.infantis</i> , <i>L.acidophilus</i> , <i>E.faecium</i> M-74
Бифиформ	<i>B.longum</i> , <i>E.faecium</i> SF-68
Ламинолакт	<i>E.faecium</i> L3
Bio-three	<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>E.faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i>
SymbioPharm	<i>E.faecalis</i>
Bioflorin	<i>E.faecium</i> SF-68, <i>E.coli</i> M17

В настоящее время энтерококки всё чаще становятся этиологическими агентами инфекций кровотока, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, других инфекционных процессов (Suvorov A. et al., 2019; Khan A. et al., 2019; Souhail B. et al., 2019; Bhatti J. et al., 2023). Как возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, энтерококки занимают второе место после коагулазонегативных стафилококков (Bender D.K. et al., 2020). У животных антибиотикорезистентные энтерококки, так же, как и у людей, вызывают многочисленные инфекционные процессы (Светоч Э.А. и др., 2017; Dadshi M. et al., 2021). В настоящее время у энтерококков обнаружены факторы вирулентности. Наиболее изучен цитолитический токсин — цитолизин, выявлено также непосредственное токсическое действие на ткани миокарда и легких за счет поверхностного белка — субстанции агрегации. Цитолизин и субстанция агрегации обнаруживаются у штаммов энтерококков как правило совместно. К факторам вирулентности энтерококков относят также желатиназу, внеклеточный поверхностный

антиген и продукцию внеклеточного супероксида. У энтерококков, выделенных из кишечника, факторов вирулентности не выявляется. Гены, кодирующие цитолизин, субстанцию агрегации и внеклеточный протеин, локализованы в составе особого подвижного генетического элемента — островка патогенности. ДНК островка патогенности является чужеродной для энтерококков, ее происхождение неизвестно (Souhail B. et al., 2019; Bhatti J. et al., 2023).

При всем видовом многообразии энтерококков в природе, наиболее распространёнными видами, вызывающими заболевания человека, являются *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Именно эти виды энтерококков по причине их антибиотикорезистентности включены экспертами ВОЗ в группу «ESCAPE» патогенов (WHO, 2019).

Энтерококки обладают способностью быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. При этом высокая скорость рекомбинации ДНК помогает энтерококкам формировать устойчивость ко многим антимикробным препаратам, используемым в клинической практике, и приводит к селекции резистентных штаммов (Гненная Н.В. и др., 2019; Коменкова Т.С. и др., 2020; Мартынова А.В. и др., 2024).

В последние годы отмечается увеличение количества энтерококков, устойчивых к различным антибактериальным препаратам, в том числе к гликопептидам и оксазолидинонам (Lazaris A. et al., 2017; Vi R. et al., 2018). В большинстве случаев ванкомицинрезистентные штаммы *E. faecium* или *E. faecalis* выделяют из мочи (Баранцевич Н.Е. и др., 2021; Guan L. et al., 2024; Oqutti L. et al., 2020; Bender D.K. et al., 2020).

Анализ фенотипа антибиотикорезистентности энтерококков, выделенных из различных биосубстратов, показал, что наибольшее число устойчивых штаммов в регионе принадлежали *E. faecium*. В то же время и среди проанализированных *Enterococcus faecalis* третья часть штаммов также характеризовались устойчивостью к бета-лактамам и фторхинолонам.

Были обнаружены ванкомицин устойчивые (VRE) изоляты *E. faecalis* (таблица 8).

Механизм устойчивости энтерококков к гликопептидам включает изменение пути синтеза пептидогликана (Коменкова Т.С. и др., 2020). Генетически энтерококки имеют шесть различных типов устойчивости к ванкомицину: Van-A, Van-B, Van-C, Van-D, Van-E и Van-G, наибольшее клиническое значение имеют Van-A и Van-B варианты. Энтерококки геноварианта Van-A устойчивы ко всем гликопептидам, Van-B VRE устойчивы только к ванкомицину. Вариант Van C кодируется хромосомными генами двух редких видов энтерококков *E.gallinarum* и *E.casseliflavus*, характеризуется довольно низким уровнем ванкомицин-резистентности (МПК = 2–32 мг/л) и обладает типично конститутивным свойством и не способен к индукции или передаче (Lasaris A. et al., 2017).

К тигециклину все изученные *Enterococcus faecalis* были чувствительными.

Таблица 8. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecalis* (n= 96), %

Антибиотик	R	I	S
Ампициллин	4,6	3,7	91,7
Имипенем	1,3	27,4	71,3
Ципрофлоксацин	47,2	1,4	51,4
Норфлоксацин	49,1	0	50,9
Тигециклин	0	0	100
Ванкомицин	1,0	0	99,0
Линезолид	0	0	100

Для фенотипической резистентности клинических изолятов *Enterococcus faecium* был характерен более высокий уровень, по сравнению с *E. faecalis*. Так, количество штаммов *E. faecium* устойчивых к пенициллинам и карбапенемам составило 40%. Резистентных к ванкомицину среди штаммов *E. faecium* было 14,4%, а среди *E. faecalis* —

только 1,0%, кроме того, обнаружены изоляты *E. faecium*, устойчивые к линезолиду, чего не наблюдали среди *E. faecalis* (таблица 9).

Таблица 9. Антибиотикорезистентность *Enterococcus faecium* (n= 104), %

Антибиотик	R	I	S
Ампициллин	42,1	2,1	55,8
Имипенем	37,5	31,2	31,3
Ципрофлоксацин	62,3	0	37,7
Норфлоксацин	57,2	0	42,8
Тигециклин	0	0	100
Ванкомицин	14,4	0	85,6
Линезолид	2,7	0	97,3

Предположительно, детерминанта устойчивости к линезолиду энтерококкам может передаваться горизонтальным переносом от стафилококков. (Schwarz S. et al., 2000).

Все изученные штаммы *E. faecium* характеризовались чувствительностью к тигециклину, таким образом, представитель глицилциклинов оказался единственным антибактериальным препаратом со 100% активностью в отношении энтерококков.

Ингибиторозащищенные препараты в отношении энтерококков не тестируют, наличие в составе препаратов ингибиторов β -лактамаз не дает преимуществ в отношении энтерококков, т.к. механизмы устойчивости к антибиотикам у энтерококков не связаны с продукцией ферментов.

Современными исследованиями показано, что плазмиды резистентности (R плазмиды) микроорганизмов имеют широкий круг «хозяев» и могут передаваться между различными типами бактерий, в том числе между грамотрицательными и грамположительными бактериями, при этом *E. faecalis* может действовать как естественный челночный вектор для широкого распространения R плазмид в кишечнике млекопитающих (Yang Q. et al., 2023). В такой ситуации становится возможным появление

и распространение множественной устойчивости энтерококков к антибиотикам разных классов.

Таким образом, значимость энтерококков как этиологических агентов обусловлена их приобретенной резистентностью к большинству антибиотиков, используемых в клинической практике. Кроме того, они обладают способностью к быстрому распространению детерминант антибиотикорезистентности и трансформации в персистирующие формы (Коменкова Т.С., 2022). Появление устойчивых к антимикробным препаратам энтерококков, особенно ванкомицинрезистентных штаммов, является на сегодняшний день серьезной клинической проблемой медицинских организаций и подтверждает необходимость и целесообразность регулярного анализа их антибиотикорезистентности.

III. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

Грамотрицательные бактерии в настоящее время являются одними из ведущих возбудителей различных инфекционных процессов, при этом энтеробактерии занимают лидирующие позиции.

Клинические изоляты *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* среди всех энтеробактерий обнаруживают в биологическом материале наиболее часто как возбудителей инфекций различных локусов организма людей и животных.



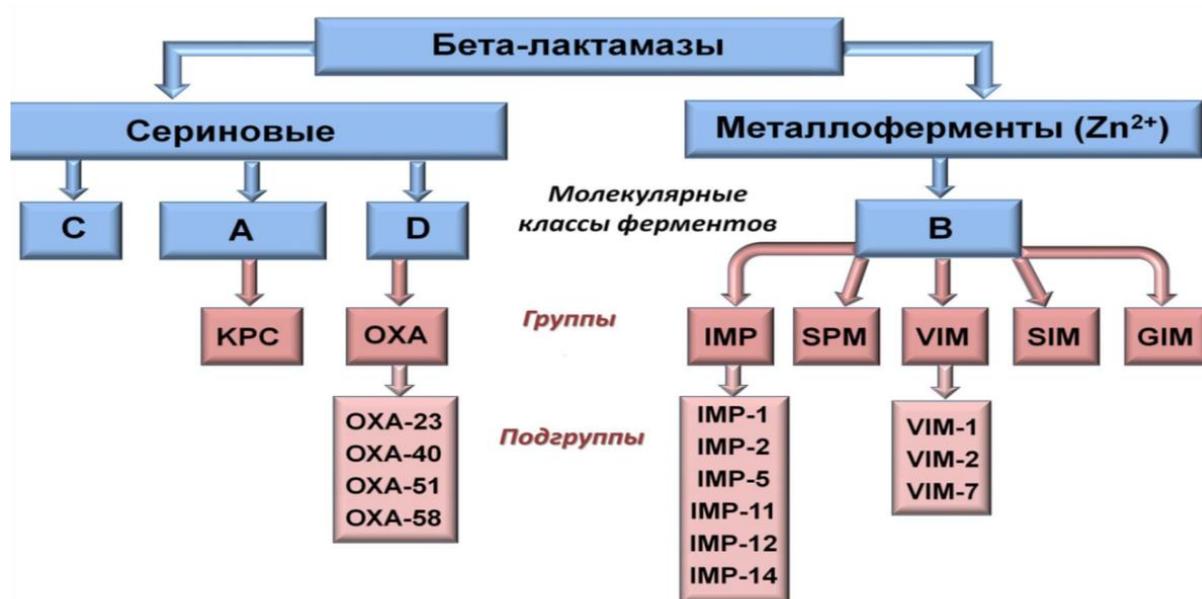
Рисунок 8 — Клебсиеллы и эшерихии на агаре и микроскопически.

Окраска по Граму

Анализируя развитие антибиотикорезистентности бактерий, принадлежащих к семейству Enterobacteriaceae, следует отметить, что несмотря на выявление различных механизмов устойчивости, таких как блокада поринов внешней мембраны или активное выведение антибактериальных препаратов, одним из основных путей формирования приобретенной устойчивости у энтеробактерий является продукция многочисленных ферментов, разрушающих антибиотики.

Впервые процесс гидролиза пенициллина в культуре *E. coli* был описан Е.Р. Abraham и Е. Chain в 1940 году (Abraham E.P et al., 1940). В настоящее время известно большое количество структурно и функционально различных ферментов (β -лактамаз), способных гидролизовать многие β -лактамы

антибиотики. Бета-лактамазы встречаются практически у всех видов бактерий, вызывающих инфекции, и число изучаемых ферментов постоянно растет. Все β -лактамазы в зависимости от химического строения их молекул делят на четыре молекулярных класса (А, В, С и D) (Рисунок 9). Эта классификация β -лактамаз впервые была предложена R. Ambler (Ambler R.P.,1980). Бета-лактамазы классов А, С и D относят к ферментам «серинового» типа, так как в активном центре этих ферментов находится аминокислота серин. У ферментов класса В в качестве ко-фермента присутствует атом цинка (Zn^{2+}), поэтому их относят к металло- β -лактамазам.



Класс А: **TEM**(более 200 субтипов), **SHV**(170 субтипов), **CTX-M**(160 субтипов), **KPC**(22 субтипа)

Класс В: **VIM**(43 субтипа), **VIM**(43 субтипа), **NDM**(12 субтипов)

Класс D: **OXA**(400 субтипов)

Рисунок 9 — Схема классификации β -лактамаз Амблера (по Сидоренко С.В., 2005)

В 1989 году К. Bush с соавт. была предложена классификация β -лактамаз с использованием не только молекулярной структуры этих ферментов, но и их функциональных особенностей. Функциональная классификация β -лактамаз основана на их субстратной специфичности разрушать те или иные β -лактамные антибиотики. Эта система коллективом

тех же авторов была уточнена и дополнена в 1995 году с учетом новых ферментов, описанных к тому времени у энтеробактерий. Последнее обновление функциональной классификации β -лактамаз было опубликовано К. Bush в 2010 г. и в настоящее время эта классификация используется большинством исследователей (Bush K. et al., 2010).

Плазмидная β -лактамаза класса А (TEM-1) энтеробактерий впервые была обнаружена и охарактеризована в 60-е годы XX века, практически сразу после внедрения в клиническую практику аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин). Благодаря плазмидной локализации генов β -лактамаза TEM-1, а также еще два фермента класса А — TEM-2 и SHV-1 очень быстро распространились среди бактерий семейства Enterobacteriaceae, а также других грамотрицательных микроорганизмов практически повсеместно. Указанные ферменты получили название β -лактамазы широкого спектра, позднее к ним была отнесена еще и β -лактамаза класса D OXA-1 (Сидоренко С.В., 2002; Страчунский Л.С., 2005).

В перечне новых бета-лактамных антибиотиков в 80-е годы XX века появились уреидопенициллины (пиперациллин), а также ряд цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), включая препараты с антисинегнойной активностью (пиперациллин, цефтазидим). Уровень антимикробной эффективности новых бета-лактамов был существенно выше аминопенициллинов и цефалоспоринов I и II поколений, кроме того, эти препараты сохраняют активность и в настоящее время. Однако, параллельно с началом использования перечисленных антибиотиков, появились сообщения о выделении энтеробактерий, устойчивых к пиперациллину или цефтазидиму, что связывали с продукцией микроорганизмами специфических ферментов. Обнаруженные ферменты были названы β -лактамазами расширенного спектра (БЛРС или ESBL от англ. extended-spectrum β -lactamases).

Бета-лактамазы расширенного спектра — это многочисленная группа бактериальных ферментов, способных к гидролизу цефалоспоринов

I-IV поколений и монобактамов, наряду со всеми пенициллинами. БЛРС отличаются от ферментов TEM-1, TEM-2 и SHV-1 единичными аминокислотными заменами, значительно расширяющими спектр их гидролитической активности (Лагун Л.В., 2012).

В конце 80-х годов XX века во Франции в ряде медицинских организаций были зарегистрированы вспышки инфекций, вызванные штаммами *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, резистентными к цефотаксиму. Все штаммы содержали одну и ту же бета-лактамазу, неизвестную ранее и названную цефотаксимазой (CTX-1) (Страчунский Л.С., 2005). В настоящее время выделяют более 60 вариантов β -лактамаз CTX-M типа, среди которых присутствуют 5 субтипов: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 и CTX-M-25. В отличие от ферментов TEM и SHV, БЛРС проявляют более высокую активность в отношении цефотаксима и цефтриаксона, по сравнению с цефтазидимом (Paterson D.L. et al., 2005). Бета-лактамазы расширенного спектра типа CTX-M являются одними из наиболее широко распространенных ферментов, участвующих в формировании приобретенной резистентности грамотрицательных бактерий.

Появление в 1985 году нового класса антибиотиков — карбапенемов, привело к росту числа микроорганизмов, продуцирующих различные карбапенемазы. Карбапенемазы — это ферменты группы β -лактамаз, способные гидролизовать карбапенемы, расщепляя β -лактамное кольцо. В зависимости от молекулярного строения активного центра бета-лактамазы делят на сериновые β -лактамазы и металло- β -лактамазы. При этом наибольшее распространение получили ферменты класса A — KPC тип, класса D – OXA типы, класса B – IMP, VIM и NDM типы (LomonacoS. et al., 2018). Карбапенемаза KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), впервые выявленная у клебсиелл, в настоящее время широко распространена не только среди разных энтеробактерий, но и среди *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. β -лактамаза KPC слабо ингибируется клавулановой кислотой и тазобактамом, часто объединяется с карбапенемазами классов B и D,

что придает штаммам-продуцентам дополнительную устойчивость к антибактериальным препаратам (Sava T. et al, 2020).

Карбапенемазы класса D состоят из многочисленных β -лактамаз OXA-типа. При этом, экспрессия гена карбапенемазы *bla*_{OXA-48} является наиболее частым механизмом устойчивости к карбапенемам у *K. pneumonia* (Невежина А.В., 2020). OXA-48-подобные карбапенемазы сами по себе вызывают слабый гидролиз карбапенемов, но в сочетании с другими β -лактамазами или с изменениями пориновых каналов, эти ферменты обеспечивают высокий уровень резистентности (Ballen V. et al., 2021).

Металло-бета-лактамазы (МБЛ) класса В включают ферменты IMP, VIM, GIM, SIM и NDM типы, гены которых обнаруживают у грамотрицательных бактерий. У штаммов *Klebsiella pneumonia* обнаружены ферменты IMP, VIM и NDM-типа, которые гидролизуют все β -лактамы, кроме монобактамов и не чувствительны к clavulanовой кислоте, сульбактаму и тазобактаму (Elshamy A.A. et al, 2020).

Кроме распространенных карбапенемаз постоянно выявляются новые. Так появились сообщения о выделении карбапенемазы Brazilian *Klebsiella* Carbapenemase-1 (ВКС-1), German *Pseudomonas* Carbapenemase (GPC-1), OXA-427 и других вариантах (Невежина А.В., 2020). Появление и распространение бактериальной устойчивости к карбапенемам является в настоящее время реальной угрозой, определяющей особенности возбудителей и диктующей необходимость разработки новых препаратов.

С целью повышения эффективности антибактериальных веществ в отношении карбапенемпродуцирующих бактерий был разработан новый ингибитор бета-лактамаз — авибактам (Егоров А.М. и др., 2020). К настоящему времени в медицинской практике накоплен значительный опыт использования только цефтазидим/авибактама. Преимуществом авибактама перед ингибиторами первого поколения clavulanовой кислотой, сульбактамом и тазобактамом является его высокая активность в отношении клинически значимых бета-лактамаз AmpC и CTX-M групп. Использование

авибактама в комбинации с антисинегнойным цефалоспорином цефтазидимом оказалось эффективным как в отношении БЛРС продуцирующих энтеробактерий, так и *Pseudomonas aeruginosa* (Козлов Р.С. и др., 2018; vanDuin D. et al., 2018). Однако, авибактам не ингибирует металло-бета-лактамазы и сериновые карбапенемазы класса D (кроме ОХА-48), поэтому цефтазидим/авибактам не эффективен в отношении МБЛ-продуцирующих *K. pneumonia* (таблица 10).

Таблица 10. Функциональная активность ингибиторов β-лактамаз

Класс БЛ	Тип БЛ	Клавуланат	Сульбактам	Тазобактам	Авибактам	Релебактам	Ваборбактам
С	AmpC	-	-	-	-	-	-
А	БРС	+	+	+	+	+	+
	БЛРС	+/-	+/-	+/-	+	+	+
	КРС	-	-	-	+	+	+
Д	ОХА-48, 23/40	-	-	-	+/-	-	-
В	IMP, VIM, NDM	-	-	-	-	-	-

В настоящее время создан новый препарат азтреонам/авибактам. Монобактам азтреонам, как известно, обладает активностью в отношении металло-бета-лактамаз, но не гидролизует бета-лактамазы расширенного спектра, поэтому комбинация азтреонама с ингибитором β-лактамаз авибактамом должна быть эффективной в отношении антибиотикоустойчивых клебсиелл и других грамотрицательных бактерий. (Feng K., et al, 2021). В России пока препарат не зарегистрирован.

Самой новой группой ингибиторов бета-лактамаз являются соединения бороновой кислоты. Для клинического использования разработан и производится меропенем/ваборбактам. In vitro показано, что ваборбактам активен в отношении СТХ-М, SHV, TEM, КРС и AmpC бета-лактамаз,

однако, ожидаемого эффекта в отношении металло-бета-лактамаз в клинических испытаниях получено не было. (Егоров и др., 2020).

3.1. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae колонизирует слизистые оболочки тонкого кишечника, урогенитальный тракт и верхние отделы респираторных путей млекопитающих и человека, а также приводит к целому ряду заболеваний. *Klebsiella pneumoniae* вызывает острые кишечные заболевания, поражения мочеполовых органов, мозговых оболочек у взрослых и детей, токсико-септические состояния у новорожденных (Семенова Д.Р. и др., 2020; Фесенко О.В. и др., 2019; Cubero M., et al, 2019; Сухорукова М.В. и др., 2019; Бардашева А.В и др., 2021). *Klebsiella pneumoniae* признана как причина неонатального сепсиса (Хаертынов Х.С. и др., 2018). Клебсиеллы могут быть причиной возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Кузьменко С.А. и др., 2020). Кроме того, *Klebsiella pneumoniae* нередко является этиологическим фактором инфекций не только у людей, но и у сельскохозяйственных животных — мастита у коров, эндометрита у лошадей, а также патогеном мясной продукции (Liu Y.Y. et al., 2016; Sugarava Y., et al., 2019).

Заболевания, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, характеризуются тяжелым течением и нередко заканчиваются летальным исходом. *Klebsiella pneumoniae* входит в группу условно-патогенных микроорганизмов, «ESKAPE» (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) и по уровню антибиотикорезистентности входят в перечень микроорганизмов, требующих, по заключению ВОЗ, разработки новых антибактериальных препаратов (WHO, 2017). Антибиотикорезистентность большого числа клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в настоящее время характеризуется как множественная (MDR- multiple drug resistance) или экстремальная (XDR- extensively drug resistance).

Среди изолятов *K. pneumoniae* выделяют гипермукоидные штаммы (hvKp), которые отличаются высокой вирулентностью, но, как правило, характеризуются слабой антибиотикорезистентностью или ее отсутствием. Принципиальное изменение ситуации произошло в 2018 году, когда в Китае описана внутрибольничная вспышка, вызванная множественно резистентной клебсиеллой, но с уровнем летальности, характерным для hvKp. (Dong et al., 2018). С тех пор стало появляться всё больше и больше сообщений по распространению конвергентных изолятов *K. pneumoniae*, объединяющих оба патотипа, которые могут вызывать высокую летальность в том или ином лечебном учреждении (Агеевец В.А. и др., 2022; Сидоренко С.В. и др., 2024; Yuan Y. et al., 2019). При этом, в настоящее время наблюдается как увеличение количества клебсиелл в структуре возбудителей инфекций, так и распространение большого числа антибиотикорезистентных штаммов.

Частота обнаружения клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в общем числе выделенных микроорганизмов представлена на рисунке 10.

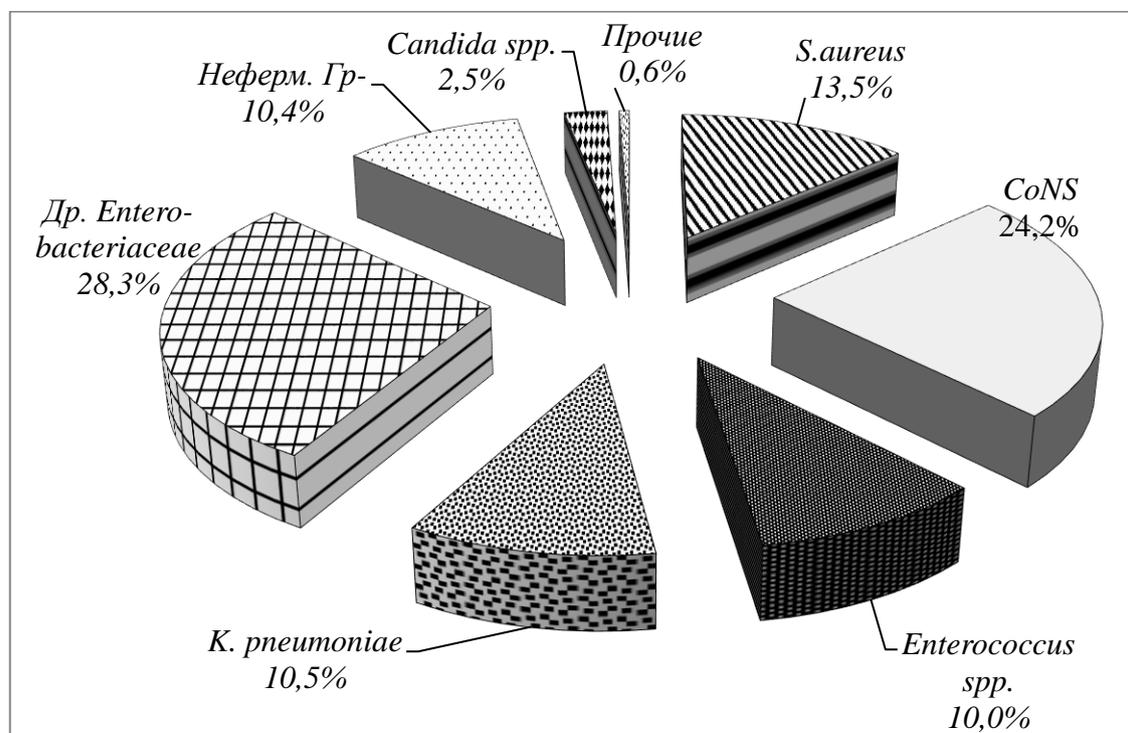


Рисунок 10 — Частота выделения *Klebsiella pneumoniae* среди возбудителей инфекционных процессов

Представители семейства *Enterobacteriaceae* от общего числа возбудителей инфекций составили 38,8%, а среди всех энтеробактерий на *Klebsiella pneumoniae* приходилось 10,5% штаммов.

Анализ результатов фенотипа антибиотикорезистентности микроорганизмов показал, что подавляющее большинство выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* во всех стационарах, независимо от локуса обнаружения, проявляли фенотипическую устойчивость к бета-лактамам — пенициллинам, цефалоспорином III, IV и V поколений, и монобактам. Известно, что *Klebsiella pneumoniae* обладает возможностью захвата плазмид из микробных популяций окружающей среды, может перемещаться между различными экологическими нишами, поддерживать плазмиды антимикробной резистентности в течение продолжительного времени и является ключевым переносчиком генов лекарственной устойчивости из окружающей среды (Martin R.M. et al., 2018).

Кроме бета-лактамов чаще всего устойчивость клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* наблюдалась к гентамицину (65,2%), ципрофлоксацину (81,7%) и триметоприм/сульфаметоксазолу (72,1%). *Klebsiella pneumoniae* среди энтеробактерий отличается наибольшим набором детерминант антибиотикорезистентности (Lian Z. et al., 2022; Wu X. et al., 2020).

Как представлено на рисунке 11, среди проанализированных изолятов *K. pneumoniae*, две трети штаммов резистентны к трем и более классам антибиотиков, т.е. характеризуются множественной лекарственной устойчивостью.

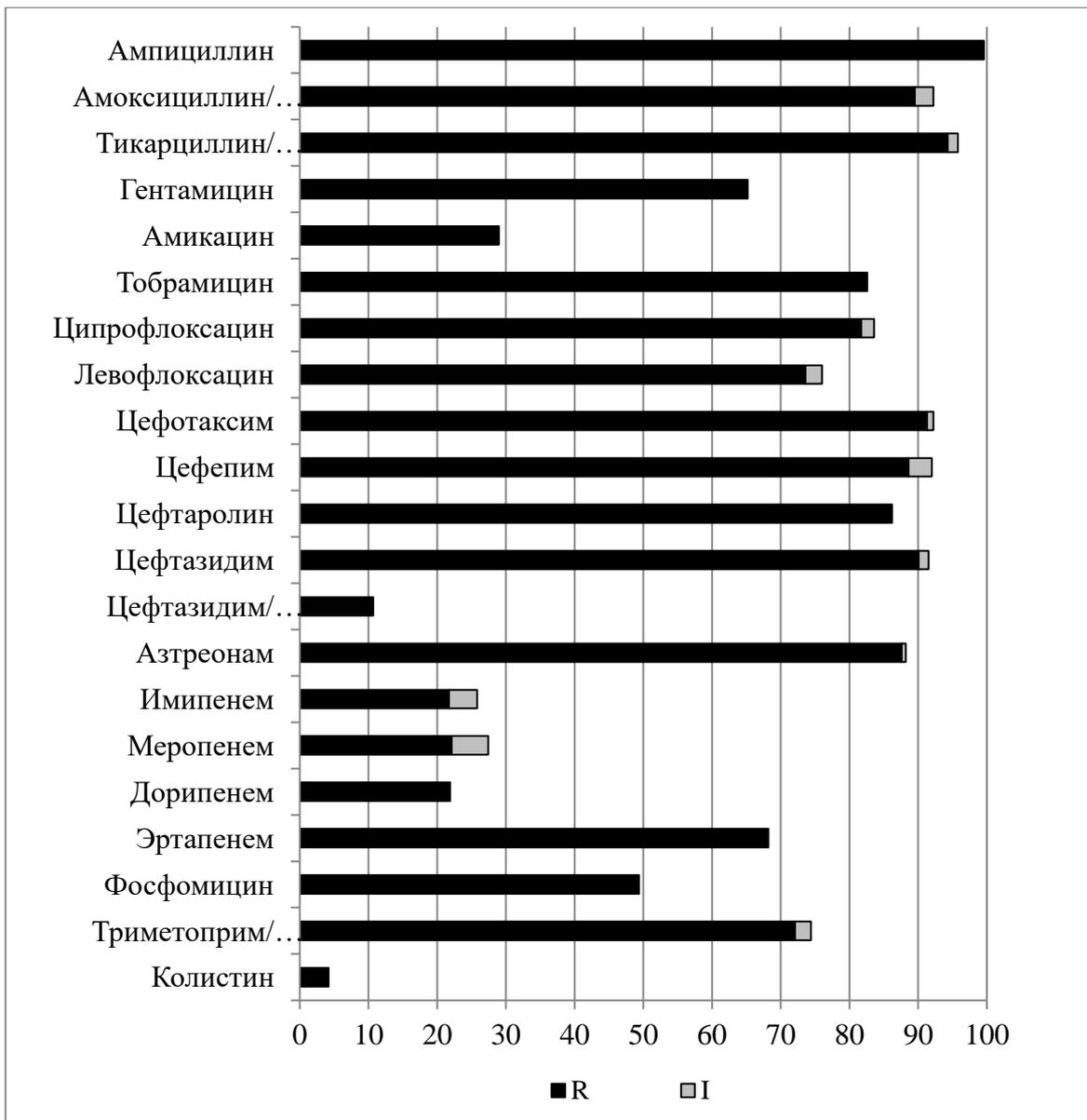


Рисунок 11 — Резистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальным препаратам (n=124)

В отношении представителей карбапенемов чувствительность клинических штаммов *K.pneumoniae* имела существенные различия. Устойчивость к эртапенему зарегистрирована у 68,2% штаммов, к дорипенему — у 21,9%, имипенему — у 21,7%, меропенему — у 22,1% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Эртапенем, как препарат для амбулаторного использования, отличается низкой активностью при тестировании в отношении различных штаммов клебсиелл.

Для определения продукции наиболее широко распространенных карбапенемаз клиническими фенотипическими карбапенеморезистентными штаммами *K.pneumoniae* были проведены ПЦР-исследования, результаты которых представлены в таблице 11.

Таблица 11. Частота обнаружения генов карбапенемаз у клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*

Гены карбапенемаз	Количество штаммов (%)
<i>bla</i> _{KPC}	13,1
<i>bla</i> _{OXA-48}	21,6
<i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{NDM}	0,9

Среди клинических изолятов *K.pneumoniae* обнаружены продуценты карбапенемаз KPC и OXA-48 групп, продуцентов металло-бета-лактамаз обнаружено небольшое число штаммов. Частота обнаружения клебсиелл, продуцирующих металло-бета-лактамазы в целом по РФ невысокая и зависит от региона выделения штамма (Русских А.А. и др., 2023).

Отдельно стоит обратить внимание на активность азтреонама в отношении клебсиелл. Наиболее важной характеристикой азтреонама, значение которой увеличивается в последние годы, является то, что он не подвергается гидролизу металло-бета-лактамазами, устойчивость, к монобактаму наблюдается когда микроорганизмами ко-экспрессируются другие карбапенемазы (KPC, OXA-48 и др.) или БЛРС (Попов Д.А. и др., 2023). Именно по этой причине изученные штаммы *K.pneumoniae* характеризовались высокой устойчивостью к монобактамному антибиотику, продукция различных бета-лактамаз свойственна большинству изолятов клебсиелл.

Одним из способов преодоления резистентности грамотрицательных бактерий, обусловленной наличием β -лактамаз, является использование комбинированных препаратов, содержащих β -лактамный антибиотик и ингибитор β -лактамаз – клавулановую кислоту, сульбактам, тазобактам.

Ингибиторы практически не имеют самостоятельного значения как антимикробные вещества, однако они инактивируют β -лактамазы, а антибиотик при этом достигает микробной клетки, разрушая ее. Клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам необратимо связываются с соответствующим ферментом, а затем гидролизуются в неактивную форму, кроме того, появились варианты β -лактамаз, способные разрушать молекулы ингибиторов (Егоров А.М. и др., 2020). В перечне ингибиторов, используемых для создания антимикробных препаратов, в настоящее время широко используется авибактам. Механизм действия авибактама отличается высокой связывающей активностью в отношении β -лактамаз классов А, С и ряда β -лактамаз класса D (БЛРС, КРС и AmpC), на часть из которых не влияют другие препараты. Авибактам предотвращает гидролиз цефтазидима, в комбинации с которым создан препарат, за счет ковалентного и медленно обратимого связывания и инактивирования β -лактамаз. Многочисленными публикациями продемонстрирована активность цефтазидим/авибактама в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae*, а так же сравнение эффективности цефтазидим/авибактама с колистином (Яковлев С.В., 2021; Liang Z. et al., 2022; van Guin D. et al, 2018).

Кроме штаммов с множественной лекарственной устойчивостью среди клинических изолятов *K. pneumoniae* выделяются и панрезистентные, устойчивые практически ко всем антибиотикам. Особую тревогу вызывают сообщения о появлении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к полимиксидам (Lomonaco S. et al, 2018). Устойчивость к колистину реализуется посредством нескольких механизмов. Во-первых, это внутренние (кодируемые хромосомой) повреждения двухкомпонентной системы модификации ЛПС PhoPQ/PmrAB и ее регулятора MgrB. Во-вторых, это плазмидзависимые механизмы изменения ЛПС при участии *mcr*-подобных генов (Liu Y.Y. et al., 2016). Как показали исследования, устойчивость к колистину у *K. pneumoniae* связана чаще всего с наличием гена *mcr-1*, который изначально был выявлен у кишечной палочки и, по-

видимому, распространен горизонтальным переносом (Шамина О.В., 2020; Liu Y.Y. et al., 2016). Хромосомные и плазмидные механизмы приводят к похожим изменениям структуры ЛПС-мишени колистина, снижая связывание антибиотика с клеточной стенкой бактерий.

Резистентность к колистину выявлена у 4,2% *K.pneumoniae*, с минимальной подавляющей концентрацией препарата у всех штаммов равной 4 мкг/мл. Для фенотипического определения механизма устойчивости *K. pneumoniae* к полимиксинам у колистинрезистентных штаммов были проведены дополнительные исследования с дипиколиновой кислотой, когда сравнивают зону задержки роста вокруг диска с одним колистином и комбинации колистина с раствором дипиколиновой кислоты (Азизов И.С. и др., 2022).

Следует подчеркнуть, что устойчивые к колистину штаммы не всегда характеризовались как панрезистентные, часть колистинрезистентных изолятов *K. pneumoniae* сохраняли чувствительность к карбапенемам и/или цефтазидим/авибактаму.

Таким образом, большинство штаммов *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, выделяемых от стационарных пациентов, являются продуцентами β -лактамаз расширенного спектра, сериновых карбапенемаз и часто обладают резистентностью не только к β -лактамам, но и ассоциированной устойчивостью к не бета-лактамным препаратам — фторхинолонам и аминогликозидам. Максимальная активность в отношении исследованных штаммов *Klebsiella pneumoniae* была зарегистрирована у колистина. Активность цефтазидим/авибактам в отношении клебсиелл оставалась не просто высокой, а нередко превышала активность карбапенемов.

3.2. Антибиотикорезистентность *Escherichia coli*

С момента открытия Теодором Эшерихом в 1885 году бактерии *Escherichia coli*, она продолжает оставаться одним из самых изученных микроорганизмов. В настоящее время из известных видов бактерий рода *Escherichia* (*coli*, *blattae*, *ferguson*, *hermannii*, *vulneris*, *albertii* и др.) именно *Escherichia coli* является микроорганизмом, который чаще других используется в экспериментальной микробиологии и промышленном производстве (Camprubi-Font, 2016). Так, кишечная палочка применяется при синтезе биотоплива, не уступающего по энергоэффективности бензину и дизельному топливу, адаптация мобильного генома *E. coli* под нужды фармацевтической промышленности позволила обеспечить пациентов с сахарным диабетом инсулином высокой степени чистоты и низкой стоимости (Рымовская М.В., 2018).

Непатогенные штаммы *E. coli* принадлежат к важным представителям микробиоты кишечника человека и животных (Литусов Н.В., 2016). *Escherichia coli* выполняет целый ряд важных для макроорганизма функций — синтез витаминов и аминокислот, обеспечение колонизационной резистентности кишечника и антигенной стимуляции местного иммунитета. При нарушениях микробиоценоза кишечника *E. coli* способна резко наращивать свое количество и проявлять патогенные свойства, изменяя свои биологические характеристики за счет приобретения факторов патогенности и антибиотикорезистентности.

Энтеропатогенные, энтеротоксигенные, энтерогеморрагические и энтероинвазивные эшерихии продуцируют опасные для человека токсины и вызывают тяжелые воспалительные заболевания кишечника, нередко приводящие к летальным исходам (Гончар Н.В. и др., 2020; Rudd K.E. et al., 2020). Бактерии *Escherichia coli* ответственны за возникновение различных инфекционных заболеваний, а также вторичных осложнений целого ряда соматических заболеваний внекишечной локализации. Штаммы *Escherichia coli* выделяют в стационарах как возбудителей инфекций, связанных

с оказанием медицинской помощи (Антипов М.О. и др., 2020). Кишечные палочки могут быть причиной развития сепсиса у новорожденных детей (Nojomi F. et al., 2019).

В качестве резервуара пищевых патогенов большую роль играют дикие копытные животные, в кишечнике которых обнаруживают различные бактерии, включая продуцирующие шига-подобный токсин *E. coli*. Жвачные животные, особенно крупный рогатый скот, являясь естественным резервуаром токсин-продуцирующих эшерихий, выделяют микроорганизм в окружающую среду с фекалиями и могут вызывать серьезные заболевания у людей. Передача патогенных штаммов *E. coli* человеку происходит в основном через употребление загрязненных пищевых продуктов животного происхождения. (Антипов М.О., 2020; Lausi S., et al., 2022). На предприятиях мясоперерабатывающей промышленности в образцах продукции и смывах с оборудования нередко выделяют *E. coli* (Gu X., et al, 2025). Кишечная палочка вызывает разнообразные местные и системные инфекции у домашней птицы, включая кур, индеек, уток. Колибактериоз является одной из основных причин смертности и заболеваемости домашней птицы (Торопыно А.В. и др., 2020; Fatoba D.O. et al, 2021; Raimondi S. et al, 2019).

Рассматривая клинические изоляты *Escherichia coli*, следует отметить ее доминирующие позиции при развитии инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Кишечная палочка вызывает 90% внегоспитальных и 50% госпитальных урологических инфекций (Макарова М.А., 2021; Отамурова Н.Х., 2023; Смольянинова Д.С. и др., 2020; Javed S. et al., 2021; Ahmed A.S. et al., 2022).

Несмотря на многолетнее и разностороннее изучение биологических свойств патогенных *E. coli*, многие аспекты биологии этого вида остаются нерешенными и требуют изучения и в наши дни. К числу постоянно меняющихся характеристик *E. coli*, относится резистентность к антибиотикам. Спектр приобретенной антибиотикорезистентности *Escherichia coli* в настоящее время включает нередко три и более класса антибиотиков,

что подтверждает наличие и персистенцию в популяции полирезистентных штаммов (Гончар Н.В. и др., 2020; Aslam B., et al., 2021; Sepp E. et al., 2019; Livermore D.M., 2017; Raimondi S. et al, 2019).

Исследование клинических изолятов *E. coli*, выделенных из кишечника инфекционных больных, показало наличие устойчивости к карбапенемам у 34% штаммов (Кузина Е.С. и др., 2019; Сулян О.С. и др., 2021). Антибиотикорезистентность кишечной палочки регистрируется не только в отношении препаратов, применяемых в амбулаторной и клинической практике в качестве стартовой терапии, также начинает нарастать устойчивость *E. coli* к антибиотикам, используемым при затяжных госпитальных инфекциях. Об этом свидетельствуют данные, характеризующие устойчивость *E. coli* к полимиксидам у штаммов, изолированных у пациентов с различными инфекциями, а также из кишечника здоровых людей (Макарова М.А., 2021). При этом отмечается факт наибольшего уровня антибиотикорезистентности у эшерихий, выделенных при воспалительных заболеваниях внекишечной локализации, а также обнаружения полирезистентных изолятов *E. coli* в кишечниках практически здоровых людей. Передача детерминант антибиотикорезистентности в кишечниках людей от одних бактерий другим, как показали результаты проведенных экспериментов, может происходить с участием энтерококков (Yang Q., et al., 2023). При изучении чувствительности к антибиотикам у штаммов *E. coli*, выделенных из пищевых продуктов, уровень наибольшей резистентности выявлен у изолятов из сырой курицы, листового салата, сырого мяса и сырого яйца. Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам при этом отмечается более чем в 90,0% случаев (Шевелева С.А. и др., 2021; Ranjbar R. et al., 2017).

В работе проанализирован фенотип антибиотикорезистентности клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных из носоглоточной слизи, мокроты, раневого отделяемого и мочи при инфекциях внекишечной локализации (рисунок 12).

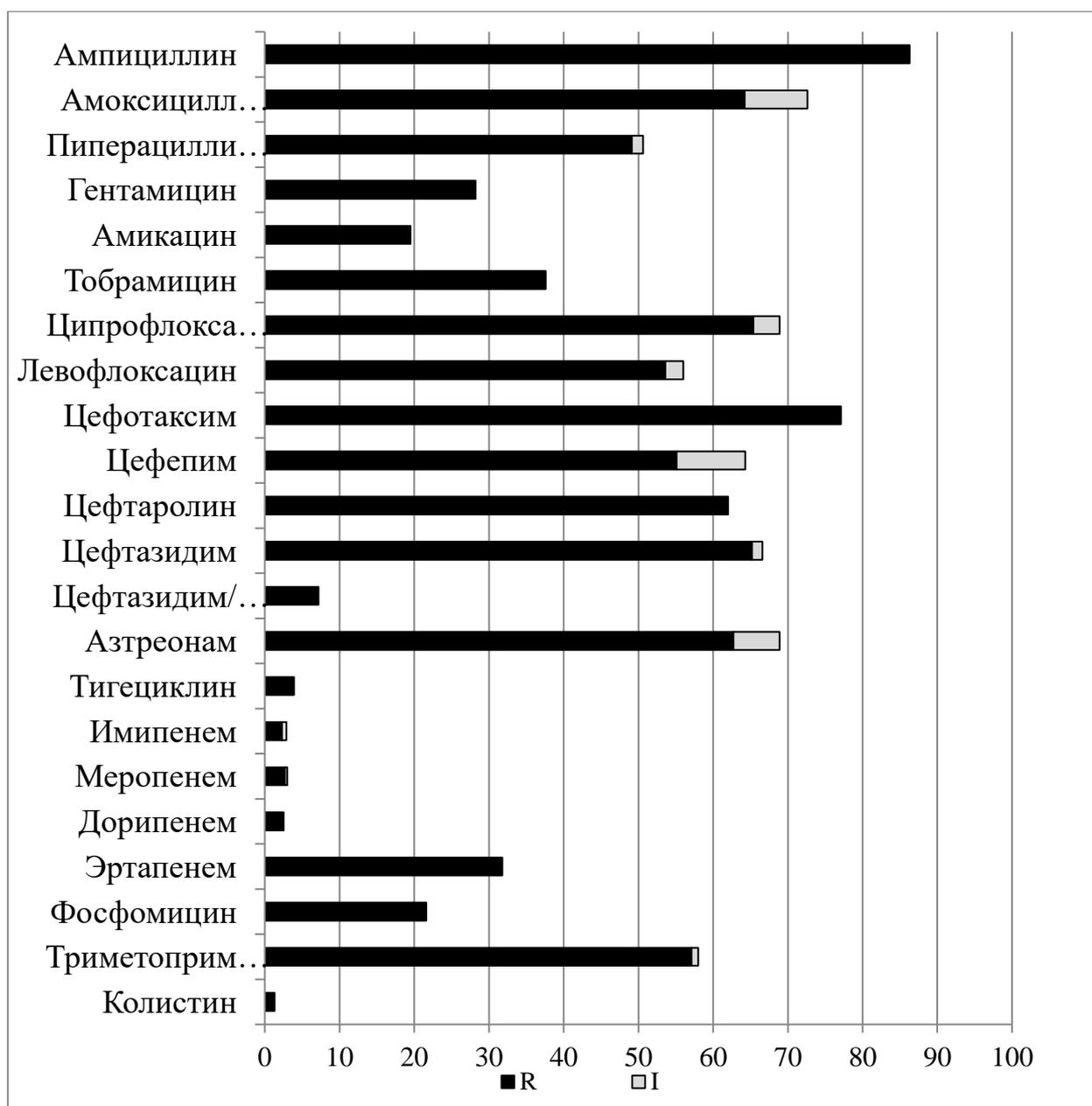


Рисунок 12 — Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia coli* (n= 112)

К препаратам пенициллинового ряда более 80% эшерихий были устойчивыми, к цефалоспорином III-IV поколений практически половина штаммов проявляли фенотипическую устойчивость. Более половины штаммов (54,6%) *E. coli* устойчивы к фторхинолонам и ко-тримоксазолу (52,9%). Карбапенемы сохраняли значительную активность, только 5% эшерихий были устойчивыми. Значительное количество клинических изолятов *E. coli* характеризовались резистентностью к аминогликозидам, в частности, к амикацину — 15,9%, к гентамицину — 24,8%. Выявлены семь

штаммов эшерихий, устойчивых к тигециклину и один штамм, устойчивый к колистину.

При анализе антибиотикоустойчивости клинических изолятов *E. coli* особый интерес представляют цефалоспорины III, IV поколений, имеющие высокую клиническую значимость. Известно, что наиболее распространенным механизмом приобретенной устойчивости *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам является продукция многочисленных ферментов, гидролизующих антибиотики, при этом цефалоспорины, по частоте их использования, занимают ведущее место среди всех бета-лактамовых препаратов. (Сулян О.С. и др., 2021; Raimondi S. et al., 2019). Инфекции, вызванные штаммами кишечной палочкой, устойчивой к цефалоспорином третьего поколения, представляют особую угрозу для безопасности пациентов, поскольку резистентность приводит к неэффективности противомикробной терапии, следовательно, к хроническому течению инфекционного процесса.

В связи с большой социальной и экономической значимостью проблемы инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в последние годы большое внимание уделяется концепции «параллельного ущерба», т.е. распространению полирезистентных штаммов не только среди возбудителей, на которых направлена антибактериальная терапия, но и среди бактерий, не являющихся на определенный момент целью антибиотикотерапии. Согласно данным Европейского регионального бюро ВОЗ, Российская Федерация нанесена на карту как государство с уровнем резистентности штаммов *Escherichia coli* к цефалоспорином третьего поколения свыше 50% (ВОЗ, 2017). Мультирезистентные клинические штаммы энтеробактерий в целом и кишечной палочки в частности, как правило, являются продуцентами β -лактамаз разных классов, поэтому использование ингибиторозащищенных препаратов также не решает всей проблемы антибиотикорезистентности. В то же время, активность авибактама остается на высоком уровне и цефтазидим/авибактам нередко сохраняет

эффективность в отношении клинических изолятов *Escherichia coli* с множественной лекарственной устойчивостью, что согласуется с литературными данными (Бухарин О.В. и др., 2023).

Кроме большого количества клинических изолятов *E. coli*, имеющих фенотип резистентности ко всем бета-лактамным препаратам, в настоящее время появляются штаммы, устойчивые к полимиксинам. В литературе описаны случаи обнаружения устойчивых к полимиксинам экологических штаммов *E. coli* и имеющих в геноме *mcr-1* ген у перелетных птиц и пингвинов, а также сельскохозяйственных животных (Сулян О.С. и др., 2021; Dalmasso G, et al., 2023; Xiao Ch. et al., 2023). Распространение устойчивости *Escherichia coli* к полимиксинам среди птиц, сельскохозяйственных животных и в человеческой популяции, вероятно взаимосвязанные процессы, о чем свидетельствует концепция единого здоровья на планете. Стратегия Всемирной организации здравоохранения «Здоровье для всех — 21 век» предусматривает для борьбы с предупреждением распространения антибиотикорезистентности бактерий объединение усилий разных специалистов в области здравоохранения, ветеринарии, сельского хозяйства и экологии (Волкова Н.В. и др., 2020; ВОЗ, 2023).

Остановят ли меры по ограничению потребления полимиксинов в сельском хозяйстве, если уже произошло внедрение и распространение генов антибиотикорезистентности среди людей, прогнозировать сложно. В любом случае микробиологический мониторинг приобретенной устойчивости эшерихий может позволить обосновать комплекс мероприятий по сдерживанию распространения антибиотикорезистентности.

IV. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Анализ видового состава неферментирующих грамотрицательных бактерий среди возбудителей инфекционных процессов показал в последние годы изменение количественного соотношения ведущих представителей — *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* (рис.13).

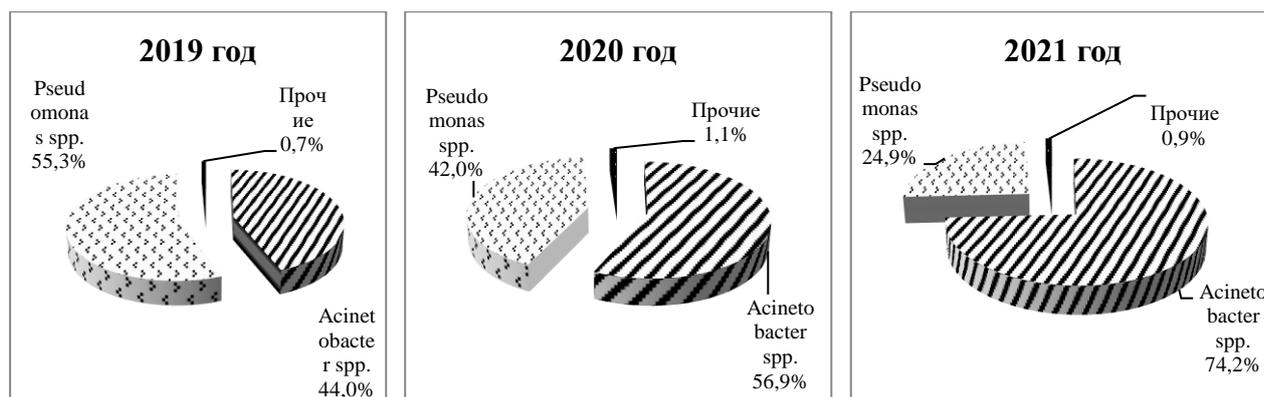


Рисунок 13 — Частота обнаружения неферментирующих грамотрицательных бактерий среди возбудителей различных инфекционных процессов

В 2019 году количество изолятов *Acinetobacter baumannii* (44,0%,) было меньше, чем *Pseudomonas aeruginosa* и меньше половины всех неферментирующих грамотрицательных бактерий. Кроме *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* из биосубстратов выделялись *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens* и *Alcaligenes faecalis group*, которые в сумме составили 0,7%. В 2020 году соотношение численности *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* изменилось в пользу изолятов *A. baumannii* (56,9%), в перечень прочих неферментирующих грамотрицательных бактерий вошли *Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Alcaligenes faecalis group* и *Stenotrophomonas maltophilia* (1,1% в сумме). В 2021 году тенденция увеличения количества изолятов *Acinetobacter baumannii* в регионе сохранилась, их доля достигла 74,2%. *Oligella ureolytica* и *Stenotrophomonas maltophilia* составили в сумме 0,9%. Таким образом, количество изолятов *Acinetobacter baumannii* среди неферментирующих

грамотрицательных палочек — возбудителей инфекционных процессов, в последние годы увеличилось с 44,0% до 74,2%. Однако, и *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, как показывают многочисленные исследования, характеризуются природной и приобретенной антибиотикорезистентностью (Бочарова Ю.А. и др., 2023; Хохлова О.Е. и др., 2022; Nao M. et al, 2021; Zang X. et al., 2023).

4.1. Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa*

Псевдомонады широко распространены в природе и являются свободноживущими бактериями, использующими в качестве источника энергии почти все природные органические соединения. Они обнаруживаются в почве, воде, пищевых отходах, испражнениях теплокровных животных, на коже, в респираторном и кишечном трактах человека и животных. Псевдомонады принадлежат к бактериям, которые в естественных условиях патогенны как для человека, так и для животных и растений.

Частота обнаружения *P. aeruginosa* в крови при сепсисе составляет примерно 20%, в мокроте при муковисцидозе и нозокомиальных пневмониях — 45-70%, в экссудатах при интраабдоминальных инфекциях — 28%, в моче при госпитальных уроинфекциях — 10% случаев (Бочарова Ю.А. и др., 2021; Горяинова А.В. и др., 2021; Кошелева И.А., 2021; Лямин А.В. и др., 2023; Савинова Т.А. и др., 2021; Li Y. et al., 2024). В общей этиологической структуре госпитальных инфекций доля *P. aeruginosa* варьирует в диапазоне от 20 до 30% (Носкова О.А. и др., 2020; Del Barrio-Tofino E. et al., 2020). Кроме того, следует подчеркнуть высокую частоту обнаружения *P. aeruginosa* на мясоперерабатывающих предприятиях (Юшина Ю.К. и др., 2022; Elfadany A. et al., 2023).

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала список из 12 микроорганизмов, представляющих наиболее высокую угрозу

для людей, разделив патогены по уровню приоритетности на 3 категории. В указанном списке *P. aeruginosa* расположена среди микроорганизмов I категории с критическим уровнем приоритетности (ВОЗ, 2017).

Патогенность *P. aeruginosa* определяется несколькими уникальными характеристиками, к которым относятся: способность вызывать прямые повреждения тканей, выраженная генетическая пластичность и прогрессирующая резистентность к антимикробным препаратам. Прямое повреждение *P. aeruginosa* осуществляет при помощи богатого патогенетического арсенала, включающего продукцию пиоцианина и экстрацеллюлярных белков, ответственных за инвазию — эластазу и щелочную фосфатазу (Скачкова Т.С. и др., 2023). Вид колоний *P. aeruginosa* и их микроскопия представлены на рисунке 14.

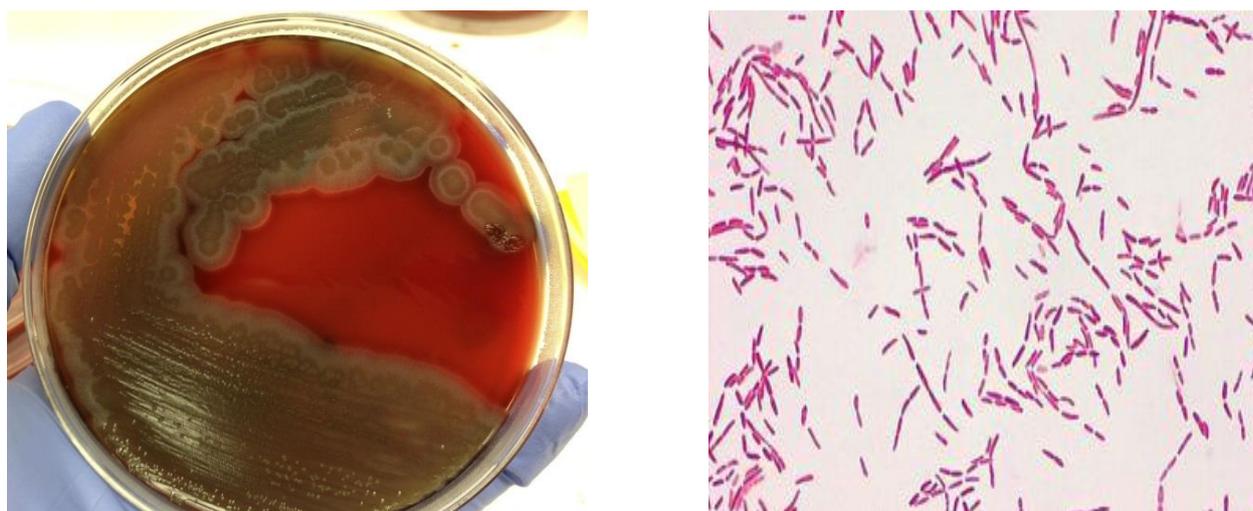


Рисунок 14 — Рост *P. aeruginosa* на агаре и микроскопическая картина.
Окраска по Граму

P. aeruginosa продуцируют растворимые белки — лейкоцидин, фосфолипазу и лецитиназу, которые, действуя синергически, разрушают липиды, фибронектин и лецитин, обуславливают цитостатические эффекты и инвазию бактерий внутрь эукариотических клеток (Alouso B. et al., 2020). Некрозы и деградацию тканей вызывают также бактериальные токсины *P. aeruginosa*, секретируемые иглоподобной структурой — системой секреции III типа (Шеремет А.Б. и др., 2020). Экзополисахариды *P. aeruginosa*

защищают их от действия активных форм кислорода, выделяемых клетками иммунной системы, при этом образовавшиеся свободные радикалы повреждают окружающие ткани (Li Y. et al., 2023).

Генетическая пластичность *P. aeruginosa* реализуется за счёт дополнения core-генома клетки большим количеством добавочного генетического материала и наличия необычного для бактерий количества регуляторных генов – до 8,4% от общего объема хромосомы (Ковалевич А.А. и др., 2024; AlousB. Et al., 2020). Следствием генетической пластичности является быстрая утрата либо приобретение новых признаков, что позволяет бактериям адаптироваться к внешним воздействиям в короткие сроки. Кроме того, существует не менее 1800 ORF (от англ. Open Reading Frame) — открытых рамок считывания — последовательностей нуклеотидов, принадлежащих к дополнительному геному, который включает в основном ORF, которые связаны с транспозонами и бактериофагами, а также гены, участвующие в адаптации ниши, специфичной для каждого штамма (Асташкин Е.И. и др., 2019; Бочарова Ю.А. и др., 2021; Савинова Т.А. и др., 2021; Скурихина Ю.Е. и др., 2024; Aguilar-Rodea P. et al., 2022).

Еще в 1912 году Л.А. Тарасевич, анализируя частоту выделения *P. aeruginosa*, пророчески предупреждал о возможности «завоевания синегнойной палочкой хирургических отделений». В те же годы микробиологи обратили внимание на необычно высокую степень природной устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам. В настоящее время доказано, что *Pseudomonas aeruginosa* обладает природной устойчивостью к целому ряду антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины I и II поколений, линкозамиды, макролиды, гликопептиды, тетрациклины (Савинова Т.А. и др., 2021; Скачкова Т.С. и др., 2023; Tsolakidis S. et al., 2022). Основы природной резистентности *P. aeruginosa* связаны с отсутствием мишеней для целого ряда антибиотиков, наличием естественно-продуцируемых бета-лактамаз и других ферментов, инактивирующих антибиотики, а также особенностями

пориновой проницаемости и активностью эффлюкс-насосов (Ковалевич А.А. и др., 2024; Bandari S. et al., 2022; Kocsis B. et al., 2021). Таким образом, перечень антибиотиков, чувствительность к которым необходимо оценивать у *P. aeruginosa* при помощи лабораторных методов, не очень велик, он включает несколько пенициллинов (пиперациллин, пиперациллин-тазобактам, тикарциллин, тикарциллин-клавуланат), четыре препарата из группы цефалоспоринов (цефепим, цефтазидим, цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам), карбапенемы (имипенем, меропенем и дорипенем), монобактамы (азтреонам), фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин), аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, тобрамицин) и полимиксины (колистин).

Кроме существенной врожденной устойчивости синегнойной палочки параллельно с появлением и широким использованием новых классов антибиотиков эволюционировала и приобретенная антибиотико-резистентность, при этом клинические штаммы *P. aeruginosa* нередко характеризуются множественной резистентностью. Множественная лекарственная устойчивость изолятов *P. aeruginosa* формируется в результате различных генетических событий, таких как мутации и горизонтальный перенос генов резистентности (Иванов М.Э. и др., 2022; Elfadany A. et al., 2023).

Чувствительность к антибиотикам изученных в работе клинических изолятов *P. aeruginosa* представлена на рисунке 15.

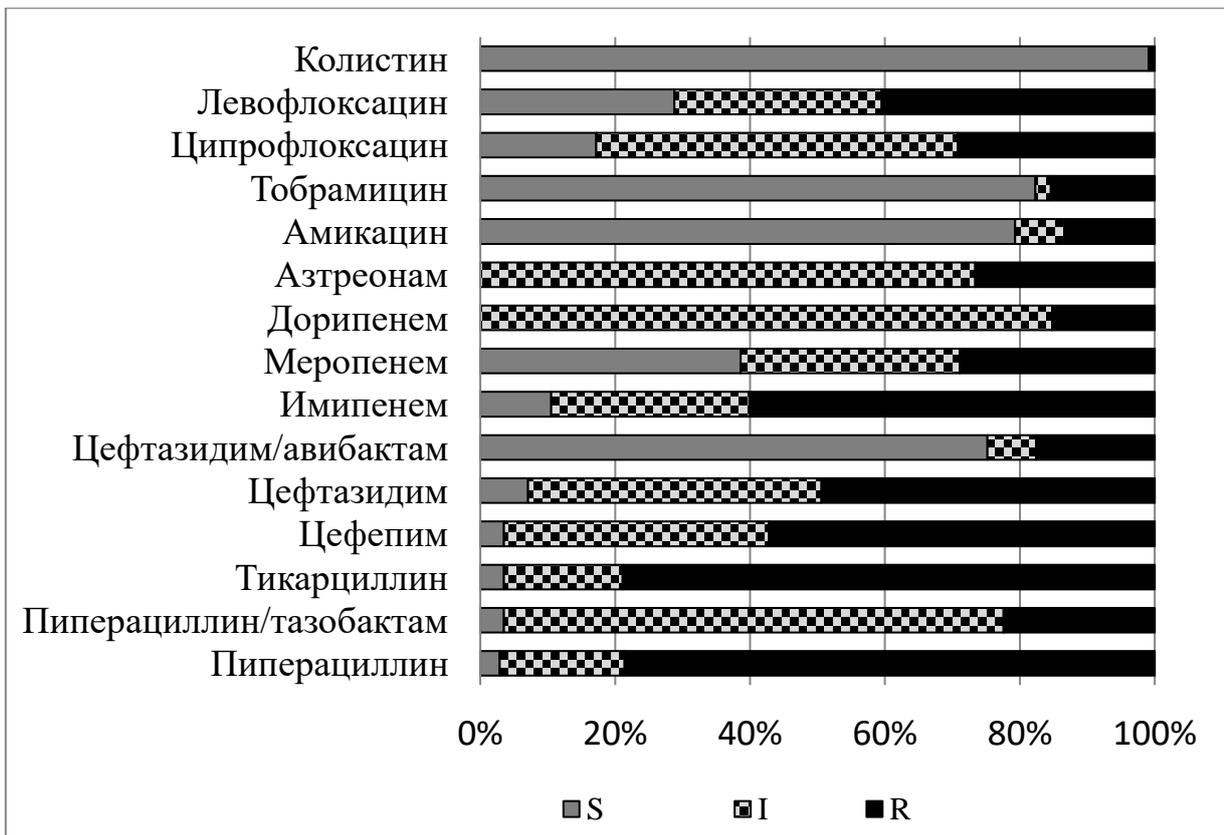


Рисунок 15 — Фенотип антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* (n=103)

Анализ фенотипических проявлений антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa* показал, что более половины штаммов характеризуются множественной устойчивостью. Чувствительность псевдомонад к карбапенемам зависела от конкретного препарата, имипенем был активен в отношении 10% штаммов, меропенем – 38%, а при тестировании дорипенема 84,8% штаммов были в категории умеренно резистентных, т.е. препарат работал только при повышенных дозировках.

Чувствительность изученных *P. aeruginosa* к фторхинолонам была невысокой, левифлоксацин сохранял активность в отношении четверти штаммов, а ципрофлоксацин — менее чем у 20,0%, при этом значительное количество изолятов были чувствительными при повышенных дозировках препаратов. Аминогликозиды — амикацин и тобрамицин *in vitro* проявляли в отношении *P. aeruginosa* высокую активность, 80% штаммов были чувствительны. Максимальная активность отмечена у колистина, только один штамм *P. aeruginosa* (0,9%) имел МПК колистина 8 мкг/мл.

Распространение резистентных к антибиотикам штаммов синегнойной палочки в настоящее время достигло глобальных масштабов. Так нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в России, по данным исследования «МАРАФОН 2015-2016», в 52-60% случаев устойчивы к антисинегнойным цефалоспорином (цефепим, цефтазидим), в 66,0% и 60,0% случаев — к имипенему и меропенему соответственно, в 58,0% случаев — к пиперациллину/тазобактаму, более чем в 60% случаев — к фторхинолонам и более чем в 50% случаев — к аминогликозидам. Резистентность клинических изолятов *P. aeruginosa* к отдельным группам антибиотиков может достигать 100,0%. Увеличивается число штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам (Tchakal-Mesbahi A. Et al, 2021; Yang K. et al., 2021). С помощью ПЦР метода у штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, была проведена детекция генов сериновых карбапенемаз и металло-бета-лактамаз (таблица 12).

Таблица 12. Частота обнаружения карбапенемаз у *P. aeruginosa*

Группа карбапенемаз	Частота обнаружения (%)
ОХА 23/40	46,3
МБЛ Vim	9,2
Imp	0
NDM	3,7

Фенотипом множественной резистентности к антибиотикам, принадлежащим как минимум к трем различным классам, обладали 83,0% изолятов, фенотип экстремальной резистентности к препаратам всех, за исключением одного или двух классов антибиотиков, наблюдали у 51,0% изолятов, обнаружены два штамма с фенотипом панрезистентности.

Цефтазидим/авибактам сохранял высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, чувствительность к нему проявляли большее количество штаммов, чем к карбапенемам. Более того, при использовании *in vitro* метода двойных дисков с азтреонамом и цефтазидим/авибактамом 37,0% % штаммов

характеризовались чувствительностью, что согласуется с литературными данными по эффективности азтреонам/авибактама (Khan A. et al, 2021; Verschelden G. et al, 2023).

Если устойчивость *P. aeruginosa* ко всем бета-лактамным препаратам, включая карбапенемы, наблюдается в настоящее время достаточно часто, то резистентность к полимиксидам у клинических изолятов пока остается редкостью. В то же время в научной литературе встречаются сообщения о выявленных полимиксинустойчивых штаммах *P. aeruginosa* (Савинова Т.А., и др., 2022; Nameed F. Et al., 2019; Teclucksigh K. et al., 2022). Полимиксины в настоящее время оказываются последним классом антибактериальных препаратов, сохраняющими активность в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, так среди проанализированных изолятов обнаружены только два штамма, устойчивые к колистину с МПК=8 мкг/мл.

Основная характеристика фенотипа антибиотикорезистентности всех проанализированных *P. aeruginosa* — это устойчивость к антибиотикам трех и более классов, т. е. множественная устойчивость. Наиболее активными антибактериальными препаратами, в отношении исследованных штаммов псевдомонад были аминогликозиды, цефтазидим/авибактам, азтреонам и колистин.

Таким образом, клинические изоляты *Pseudomonas aeruginosa* в настоящее время отличаются множественной лекарственной устойчивостью. Появились единичные штаммы устойчивые к колистину. В то же время, на фоне высокой резистентности ко всем бета-лактамным препаратам, включая карбапенемы, более половины штаммов *P. aeruginosa* сохраняют чувствительность к представителям других классов антибиотиков. Регулярный микробиологический мониторинг антибиотикорезистентности позволяет определить наиболее активные антисинегнойные препараты для составления протоколов стартовой терапии, для проведения коррекции антибактериального лечения пациентов, а также для анализа локальной эпидемиологической ситуации.

4.2. Антибиотикорезистентность *Acinetobacter baumannii*

Бактерии рода *Acinetobacter*, в частности *Acinetobacter baumannii*, занимают лидирующие позиции в ряду патогенов, являющихся этиологическим фактором раневых ожоговых инфекций и связанных с оказанием медицинской помощи. Вопрос о природных резервуарах *A. baumannii* остаётся до конца не ясным.

Ацинетобактеры — палочковидные грамотрицательные бактерии из семейства Moraxellaceae, рода *Acinetobacter* spp., включающего в себя более 50 видов. Они входят в состав сапрофитной микрофлоры кожи, ЖКТ, верхних дыхательных путей, урогенитального тракта и до недавнего времени считались малопатогенными для человека. Однако современные исследования выявили ряд штаммов ацинетобактерий, которые при определенных условиях приобретают выраженные вирулентные свойства и приводят к развитию тяжелых инфекционных процессов у госпитализированных больных.

Ацинетобактеры лишены жгутиков, поэтому их буквальное название в переводе означает «неподвижная палочка». Они относятся к строгим аэробам. В зависимости от условий и фазы роста могут иметь кокковидную (шаровидную) или коккобациллярную (шаровидно-цилиндрическую) форму (Рис. 16). Бактерии *A. baumannii* распространены повсеместно (в почве, воде, пыли), в помещениях контаминируют различные поверхности и материалы, в стационарах обнаруживаются в системах вентиляции, на сантехническом оборудовании, продуктах питания, кухонном и уборочном инвентаре, медицинском оборудовании (аппаратах ИВЛ, ингаляторах, дренажных системах).

Серьезность лечебной проблемы инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, обусловлена их способностью быстро приобретать устойчивость к антимикробным препаратам. *Acinetobacter baumannii* — повсеместно распространенный, свободно живущий, сапрофитный микроорганизм, обитающий у здоровых людей на коже, в кишечнике и урогенитальном

тракте. Эти микробы обычно колонизируют участки кожного покрова на стопах, в подмышечной и паховой области. Как возбудители инфекционных процессов *Acinetobacter spp.* изначально выделялись у иммунокомпрометированных пациентов. В течение последнего десятилетия *A. baumannii* из патогена, который в основном обнаруживали в отделениях реанимации и неотложной терапии, перешел в разряд патогенов, которые поражают пациентов в любых отделениях медицинских организаций и военных госпиталей (Шек Е.А. и др., 2019; Arraneal H.J. et al., 2022).

На рисунке 16 показана морфологическая и микроскопическая картина *Acinetobacter baumannii*.

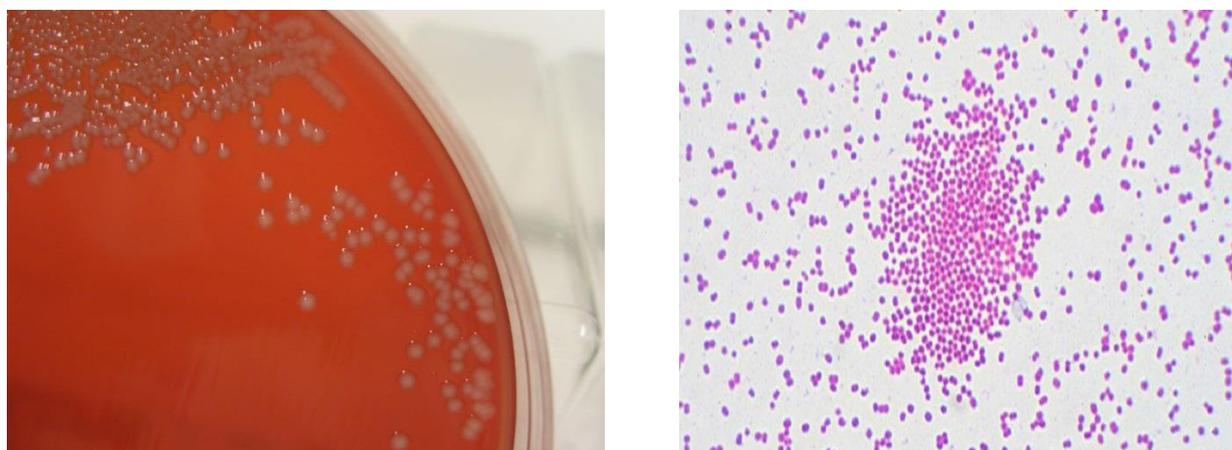


Рисунок 16 — Морфология колоний на агаре и микроскопическая картина *Acinetobacter baumannii*. Окраска по Граму

Особенностями микроорганизмов рода *Acinetobacter* и в частности *A. baumannii* являются высокая резистентность к различным классам антимикробных препаратов, наличие межклеточной сигнальной системы «quorum sensing», обеспечивающей бактериям преодоление защитных сил макроорганизма и высокая способность к формированию биопленок.

Изоляты *Acinetobacter baumannii* способны колонизировать стерильные объекты и выживать как во влажных, так и в сухих условиях (Шмакова М.А., 2019). Высокую частоту инфекций, вызванных *A. baumannii*, наблюдают в отделениях термической травмы, у гематологических больных, пациентов с онкологическими заболеваниями (Дмитриева Н.В. и др., 2019; Курдюмо-

ва Н.В. и др., 2019; Садеева З.З. и др., 2023; Хрульнова С.А. и др., 2019; Falcone M. et al., 2022). В настоящее время в разных странах отмечается увеличение частоты выделения штаммов *A. baumannii* с множественной и экстремальной резистентностью к антимикробным препаратам (Тапальский Д.В. и др., 2020; Eales V.M. et al., 2022; Tavakol M. et al., 2018). Антибиотикорезистентные изоляты *Acinetobacter baumannii* нередко обнаруживают в продуктах питания (Шек Е.А. и др., 2019; Farouk F. et al., 2020). *Acinetobacter baumannii* классифицируется как один из наиболее опасных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью в медицинских организациях по всему миру (ВОЗ, 2019). Среди различных изолятов *A. baumannii* значительное количество штаммов характеризуются устойчивостью к карбапенемам. По данным российского исследования «МАРАФОН 2015-2016», доля клинических изолятов карбапенем-резистентных *A. baumannii* возросла до 77,0% (Шек Е.А. и др., 2019).

У клинических штаммов *Acinetobacter spp.*, отобранных на основании анализа фенотипа антибиотикорезистентности, видовую идентификацию проводили по биохимической активности и методом ПЦР-РВ. Все отобранные изоляты *Acinetobacter spp.* принадлежали к комплексу *A. baumannii/calcoacetices*. По результатам выполнения молекулярно-генетических исследований у всех указанных штаммов обнаружена видоспецифичная для *A. baumannii* β -лактамаза ОХА-51, что подтверждает видовую характеристику.

Частота выделения изолятов *Acinetobacter baumannii* как возбудителей различных инфекций в последние годы значительно увеличилась. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий штаммы *A. baumannii* составили в среднем 65,5% (Гончарова В.В. и др., 2024). При этом главной характеристикой клинических изолятов *Acinetobacter baumannii* является их антибиотикорезистентность. фенотип антибиотикорезистентности клинических штаммов *A. baumannii* представлен на рисунке 17. Устойчивость к трем и более классам антимикробных препаратов выявлена более чем

у половины исследованных штаммов *A. baumannii*. Высокие показатели устойчивости отмечены в отношении фторхинолонов (82,9%) и аминогликозидов (79,2%).

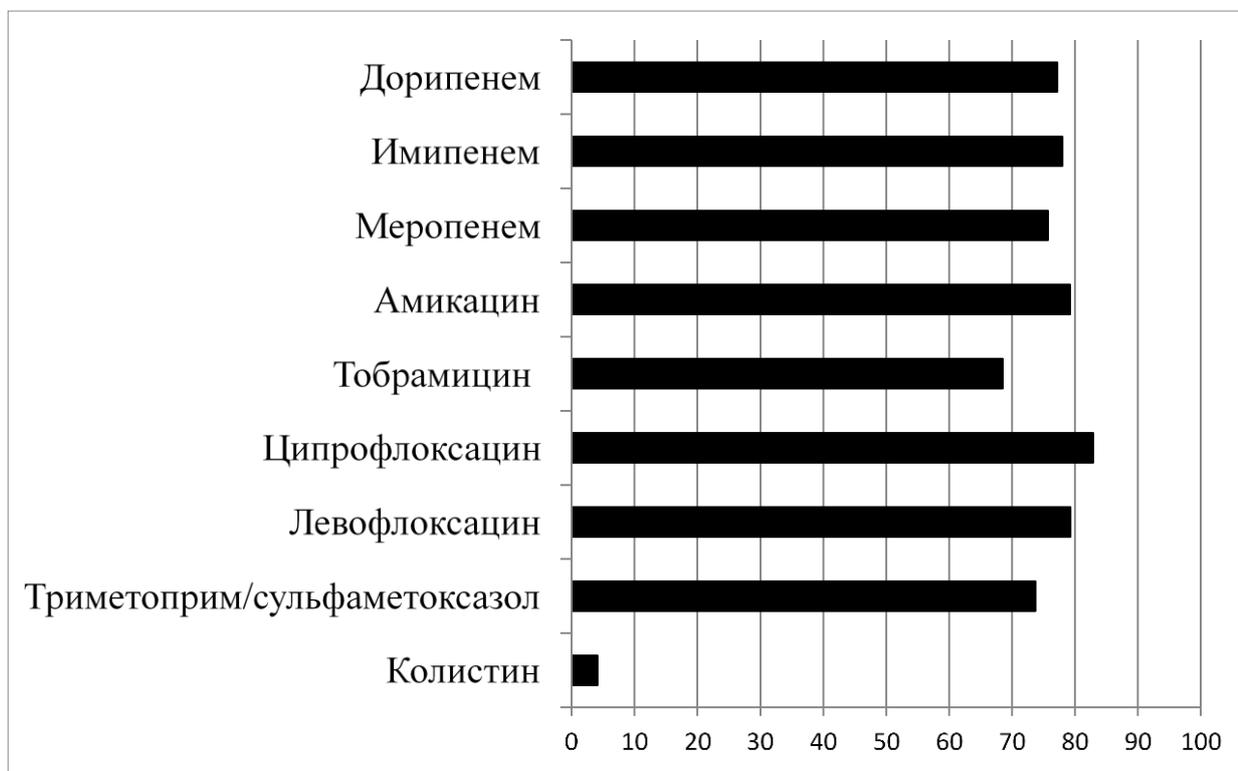


Рисунок 17 — Антибиотикорезистентность изолятов *A. baumannii* (n=123)

Количество резистентных к триметоприм/сульфаметоксазолу штаммов *Acinetobacter baumannii* за период наблюдения составило 73,7%. Две трети изолятов *A. baumannii* были устойчивы к карбапенемам, в частности к меропенему, дорипенему и имипенему характеризовались 75,7%, 77,2% и 78,0% соответственно. Наиболее высокая активность *in vitro* отмечена у колистина, в отношении которого выявлено только пять штаммов резистентных изолятов с МПК препарата 4 мкг/мл.

Таким образом, вместе с увеличением численности изолятов *Acinetobacter baumannii* в структуре возбудителей инфекционной патологии, наблюдается нарастание их устойчивости к большинству антибактериальных препаратов с формированием фенотипа экстремальной антибиотикорезистентности и даже панрезистентности.

Одной из основных причин множественной и экстремальной устойчивости *A. baumannii* к антибактериальным препаратам является продукция приобретенных β -лактамаз класса D (групп ОХА-23, ОХА-24/40 и ОХА-58), а также класса В (групп VIM, IMP и NDM), способных разрушать карбапенемы (Wang H., et al., 2017).

В результате ПЦР исследований у 80,8% карбапенемрезистентных изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группе ОХА (таблица 13).

Таблица 13. Количество карбапенемазопродуцирующих штаммов *Acinetobacter baumannii*

Гены карбапенемаз	Количество штаммов (%)
<i>bla</i> _{ОХА24/40}	80,8
<i>bla</i> _{ОХА23}	53,3
<i>bla</i> _{ОХА24/40} + <i>bla</i> _{ОХА23}	46,5
<i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{NDM}	0

Практически у половины изолятов *A. baumannii* обнаружено одновременное наличие генов *bla*_{ОХА-24/40}- и *bla*_{ОХА-23}-подобных β -лактамаз, гены металло- β -лактамаз обнаружены не были. Сравнение полученных данных с результатами предшествующих исследований свидетельствует о продолжающемся росте устойчивости к карбапенемам и продукции карбапенемаз у клинических изолятов *A. baumannii* в регионе, в основном, за счет распространения ферментов группы ОХА-24/40 (Гординская Н.А. и др., 2016).

Увеличение количества штаммов *A. baumannii*, содержащих гены *bla*_{оха-23}-подобных карбапенемаз, может предположительно свидетельствовать о распространении в регионе изолятов, принадлежащих международному клону G1 (ICII), т.е. наряду с горизонтальной передачей генов резистентности немаловажную роль играет и распространение успешных клонов ацинетобактеров (Катаева Л.В. и др., 2022; Kyriakidis I.

et al., 2023). В тоже время возможен и другой механизм формирования фенотипа полирезистентных штаммов у большого числа *A. baumannii* — это активация эффлюксных насосов (Basatyan-Tashkent B. et al., 2020).

Если инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызванные *A. baumannii*, встречаются повсеместно, то внебольничные — в основном в странах жаркого климата в сезоны дождей. Вспышки обусловлены способностью *A. baumannii* формировать множественную лекарственную устойчивость в отношении антибиотиков и длительно сохраняться в условиях высушивания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов (бактерий) уходит своими корнями в экологические и эволюционные отношения между представителями микроорганизмов окружающей среды, сложившиеся задолго до создания человеком антибиотиков как лекарственных препаратов. В естественных условиях микроорганизмы образуют коммуникативные сообщества, включающие бактерии разных таксонов между которыми обмен информацией осуществляется через диффундирующие сигнальные молекулы (diffusible signal molecules). Это низкомолекулярные вещества, взаимодействующие с системой клеточных рецепторов, к которым относятся и антибиотики. Бактерии используют диффундирующие сигнальные молекулы для мониторинга бактериальной популяции (quorum sensing), координации поведения в ответ на изменение условий внешней среды, защиты своей экологической ниши и контролирования других коммуникативных сообществ. Окружающая человека среда: вода, почва, пища, животные, растения — это все огромные резервуары микроорганизмов, продуцирующих антибактериальные соединения, которые, в свою очередь, становятся индукторами развития резистентности.

На протяжении последних лет во всем мире отмечается рост устойчивости возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам. Возникновение резистентности является естественным биологическим ответом на использование антибиотиков, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов. Актуальность проблемы распространения антибиотикорезистентности микроорганизмов поддерживается тем, что в общем объеме выпускаемых в мире лекарственных средств на долю антибиотиков приходится более 30 % с варьированием в структуре потребления в зависимости от специфики регионов от 15% до 40 %.

С целью лечения и профилактики инфекций антибиотики применяются практически у всех хирургических больных, включая детей, в урологических стационарах, гематологических, онкологических, а также у пациентов клиник внутренних болезней, включая педиатрию. Примерно 700 000 человек ежегодно умирают из-за бактериальных инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми микроорганизмами, и, по расчетам экспертов ВОЗ, к 2050 году этот показатель может возрасти до 10 миллионов человек в год. Следует подчеркнуть, что избыточное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, назначающими препараты, ведет к распространению устойчивости микроорганизмов. Повсеместное увеличение использования антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарии, способствует накоплению детерминант резистентности в окружающей среде.

В настоящее время в нашей стране принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» в рамках выполнения которой требуется проведение системного аналитического микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности на различных уровнях.

Распространение устойчивости к противомикробным препаратам является одной из самых острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран. Антибиотикорезистентность бактерий снижает эффективность мероприятий по профилактике и лечению инфекционных болезней человека, животных и растений; приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, что способствует повышению смертности и ухудшению показателей здоровья среди населения, гибели животных и растений.

К основным направлениям реализации мероприятий, направленных на совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с устойчивостью к антимикробным препаратам, относится системный локальный мониторинг

за распространением антибиотикорезистентности в каждом конкретном стационаре, организации, регионе, а также обеспечение мониторинга распространения, основанного на данных лабораторной диагностики по определению устойчивости в качестве одного из основных направлений биологических и химических угроз в Российской Федерации.

В этой связи Всемирная организация здравоохранения разработала концепцию Единое здоровье (One Health) планеты, в которой рассматривают антибиотикорезистентность бактерий в здравоохранении, сельском хозяйстве, ветеринарии и дикой природе в целом. Конечная цель концепции «Единое здоровье» — это контроль над глобальным здоровьем нашей планеты с помощью междисциплинарного подхода, включающего знания специалистов из разных областей. В будущем планируется координация усилий врачей, ветеринаров и экспертов по охране окружающей среды для работы в одной команде, чтобы гарантировать здоровье нашей планеты и устойчивое будущее для всех. Важным звеном в контроле за антибиотикорезистентностью является постоянная качественная работа систем мониторинга. Оптимальным является вариант проведения надзора, основанного на многоцентровых исследованиях, с внедрением анализа данных по антибиотикорезистентности в различных типах учреждений, так как в настоящее время локальные данные публикуют преимущественно из крупных многопрофильных больниц. Постоянное включение новых участников в процесс мониторинга антибиотикорезистентности сможет более точно охарактеризовать картину устойчивости микроорганизмов, а представленная информация поможет корректировать фармакотерапию с использованием антибактериальных препаратов не только в региональном, но и в глобальном и национальном масштабе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абаева, Д.С. Проблема антибиотикорезистентности в современном мире (обзор литературы) / Д. С. Абаева, Х. Р. Цугаева. – DOI: [moluch.ru/archive/451/99538](https://doi.org/10.26907/2542-4552.2023.451.85-86) // Молодой ученый. – 2023. – Т.4, № 451. – С. 85-86.
2. Агеевец, В.А. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* / В.А. Агеевец, В.И. Агеевец, С.В. Сидоренко. – DOI: [10.15789.2220-7619-COM-1825](https://doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825) // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т.12, № 3. – С. 450-460.
3. Азизов, И.С. Выявление *mcr-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacterales* методом нанесения хелатора на диск с колистином / И.С. Азизов, А.А. Мартинович. – DOI: [10.36488/смас.2022.3.254-260](https://doi.org/10.36488/смас.2022.3.254-260) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. –Т. 24, №3. – С. 254-260.
4. Азизов, И.С. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в Казахстане /И.С. Азизов, А.В. Лавриненко, С.И. Колесниченко [и др.]. – DOI: [10.36488/смас.2019.2.187-192](https://doi.org/10.36488/смас.2019.2.187-192) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №2. – С.187-192.
5. Алиева, К.Н. Прогнозирование развития резистентности *Staphylococcus aureus* в эксперименте с линезолидом и его комбинацией с даптомицином в динамической системе *in vitro*: специальность 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики»: автореф. дис. на сискание ученой степени канд. биол. наук /К.Н. Алиева; ФГБНУ «НИИНА». – Москва, 2021. – 21 с.
6. Антипов, М.О. Эпидемиологическая характеристика наиболее актуальных болезней органов пищеварения инфекционной природы в регионах России /М.О. Антипов, А.Я. Миндлина. – DOI: [10.17116/profmed20202303176](https://doi.org/10.17116/profmed20202303176) // Профилактическая медицина. – 2020. Т. 23, №3. – С. 76-80.

7. Асташкин, У.И. Три новых интегрона класса 1, обнаруженных в полирезистентных госпитальных штаммах *Pseudomonas aeruginosa* / У.И. Асташкин, А.И. Лев, О.Н. Ершова [и др.]. – DOI: 10.17116/molgen2019370119 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2019. – №1. – С. 9-16.

8. Афанасьевская, Е.В. Анализ многолетней динамики антибиотико-чувствительности коагулазоотрицательных стафилококков, изолированных в различные сроки от пациентов хирургического стационара / Е.В. Афанасьевская, А.В. Касатов, Н.В. Николаева, С.В. Пospelова. – DOI: 10.17816/pmj4125-10 // Пермский медицинский журнал имени академика Е.А. Вагнера. – 2024. – Т. 41, №2. – С. 5-10.

9. Баранцевич, Н.Е. Антимикробная резистентность энтерококков / Н.Е. Баранцевич, С.В. Волкова, А.Ю. Зарицкий, Е.П. Баранцевич. – DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-9-10-12-16 // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 9–10. – С. 12-16.

10. Бардашева, А.В. Генетическая характеристика клинических изолятов клебсиелл, циркулирующих в Новосибирске / А.В. Бардашева, Н.В. Фоменко, Т.В. Калымбетова, [и др.]. – DOI: 10.18699/VJ21.49-о // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2021. – Т.25, №2. – С.234–245.

11. Большая российская энциклопедия, 2005. <https://old.bigeng.ru>.

12. Бочанова, Е.Н. Антибиотикорезистентность *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом и гнойно-септическом центрах Красноярска / Е.Н. Бочанова, Е.О. Бучко, Н.И. Головина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28676> (дата обращения: 22.04.2025).

13. Бочарова, Ю.А. Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa* / Ю.А. Бочарова, Т.А. Савинова, Н.А. Маянский, И.В. Чеботарь. – DOI: 10.36488/стас.2023.4.401-407 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, №4. – С. 401-407.

14. Бочарова, Ю.А. Особенности геномов и антибиотикорезистентные свойства штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации / Ю.А. Бочарова, Т.А. Савинова, А.В. Лямин [и др.]. – DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-629-634 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021.– Т.66, №10.– С.629-634.

15. Бухарин, О.В. Анализ антибиотикорезистентности клинических изолятов *Escherichia coli* с генетическими детерминантами CLBBN и IUCBC / О.В. Бухарин, Е.В. Иванова, И.А. Здвизжкова, Н.Б. Перунова. – DOI: 10.51620/0869-2023-68-7-489-495 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т.68, №8. – С. 489-495.

16. ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), 2017. Бремя болезней пищевого происхождения в европейском регионе [электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/foodsafety/publications/2017/the-burden-of-foodborne-diseases-in-the-who-europeanregion-2017>.

17. ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), 2017. Список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. 190 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/newsroom/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-areurgently-needed>.

18. ВОЗ Совместный план действий «Единое здоровье» 2022–2026 годы. Совместная работа по устранению угроз здоровью людей, животных, растений и окружающей среды. 2023. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.woah.org/app/uploads/2024/02/one-health-joint-plan-in-russian.pdf>.

19. Волкова, Н.В. Концепция здоровья в 21 веке / Н.В. Волкова, Н.В. Карева, Г.В. Гудина. – DOI: 10.24412/2520-2480—2020-3183-36-39 // Colloquium-journal. – 2020. – № 31 (83). – С.36-39.

20. Ганина, Е.Б. Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus*, выделенных от здоровых школьников Тверской области: специальность 1.5.11 «Микробиология»: автореф. дис. на соискание ученой

степени канд. биол. наук / Е.Б. Ганина; ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – Тверь, 2021. – 23 с.

21. Глухарева, Т. В. Основы получения и применения антибиотиков: учебное пособие: Рекомендовано методическим советом Уральского федерального университета в качестве учебного пособия для студентов вуза, обучающихся по направлению подготовки 19.03.01 «Биотехнология» / Т. В. Глухарева, И. С. Селезнева, Е. Н. Уломский; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2021. – 150 с. – ISBN 978-5-7996-3190-1. – Текст: непосредственный.

22. Гненная, Н.В. Механизмы приобретения микроорганизмами резистентности к антибиотикам / Н.В. Гненная, И.С. Сазыкин, М.А. Сазыкина // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2018. – Т.14, №1. – С.77-85.

23. Гончар, Н.В. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения / Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, О.И. Климова [и др.]. // Медицина экстремальных ситуаций. 2020; 22(2): 148-156.

24. Гончарова, А.Р. Возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми *Acinetobacter baumannii* / А.Р. Гончарова, В.В. Гостев, Н.Е. Гончаров [и др.]. – DOI: 10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-53-66 // Антибиотики и Химиотерапия. – 2024. – Т. 69, №7-8. – С.53-66.

25. Гординская, Н.А. Распространение карбапенемрезистентных штаммов *Acinetobacter spp.* в ожоговых стационарах / Н.А. Гординская, Е.В. Сабирова, Н.В. Абрамова, Г.Н. Карасева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12-8. – С. 1417-1420; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11053> (дата обращения: 22.04.2025).

26. Горелова, Л.Е. Антибиотики. Враги или друзья? (страницы истории) / Л.Е. Горелова // Российский медицинский журнал. – 2009. – №15. – С.1006-1008.

27. Горяинова, А.В. Активность тобрамицина в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с муковисцидозом / А.В. Горяинова, С.В. Поликарпова, С.Ю. Семькин [и др.]. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-3-17-23 // Доктор Ру. – 2021. – Т. 20, №3. – С. 17-23.

28. Гостев, В.В. Геномная характеристика мсА-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину / В.В. Гостев, О.С. Сулян, П.А. Павлова [и др.]. – DOI: 10.36488/смас.2023.2.116-122 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25, №2. – С.116-122.

29. Гудуева, Е.Н. Устойчивость к антимикробным препаратам *Acinetobacter baumannii* / Е.Н. Гудуева, О.С. Чемисова, В.А. Лычман [и др.]. – Doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-2-97-103 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т.69, №2. – С. 97-103.

30. Давидович, Н.В. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (Обзор литературы) / Н.В. Давидович, Н.Н. Кукалевская, Е.Н. Башилова, Т.А. Бажукова. – DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т.65, №6. – С.387-393.

31. Даудова, А.Д. Антибиотикорезистентность. Вызов современности / А.Д. Даудова, Ю.З. Демина, Г.Н. Генатуллина [и др.]. – DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75 // Антибиотики и Химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 3-4. – С.66-75.

32. Дехнич, А.В. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров / А.В. Дехнич, А.И. Данилов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, №4. – С.295-313.

33. Дмитриева, Н.В. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных / Н.В. Дмитриева, М.В. Эйдельштейн, В.В. Агинова [и др.]. – <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33> // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т.18, №3. – С. 26-33.

34. Дмитриенко, А.О. Структурные особенности генома метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), устойчивого к цефтаролину представителя эпидемического клона ST239, выделенного в России / О.А. Дмитренко, А.В. Чаплин, Т.А. Тихомиров [и др.]. – [Doi.org/10.17116/molgen202038041170](https://doi.org/10.17116/molgen202038041170) // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – №4. – С.170-179. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strukturnye-osobennosti-genoma-metitsillin-rezistentnogo-staphylococcus-aureus-mrsa-ustoychivogo-k-tseftarolinu-predstavitelya> (дата обращения: 22.04.2025).

35. Дмитрова, Н.И. Чувствительность и резистентность к анти-микробным препаратам БЛРС-продуцирующих и не продуцирующих БЛРС штаммов *E. coli* у больных с инфекцией мочевыводящих путей / Н.И. Дмитрова, Т.Д. Басретова, Э.Л. Алутина, Г.Г. Харсеева Г.Г. – DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-104-110 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. –Т. 64, №2. –С. 104-110.

36. Егоров, А.М. Ингибиторы β-лактамаз. Новая жизнь β-лактамных антибиотиков / А.М. Егоров, М.М. Уляшова, М.Ю. Рубцова. – DOI: 10.31857/S0320972520110020 // Биохимия – 2020. – Т. 85, №11. – С. 1519-1539.

37. Зубарева, В.Д. Молекулярные механизмы и генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам (Обзор) / В.Д. Зубарева, О.В. Соколова, Н.А. Безбородова [и др.]. – DOI: 10.15389/agrobiology.2.237.rus // Сельскохозяйственная биология. – 2022. – Т. 57, №2. – С. 237-256.

38. Зырянов, С.К. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения /С.К. Зырянов, И.Н. Сычев, Ю. М. Гущина // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, № 7-8. – С. 69-79.

39. Иванов, М.Э. Суперсемейства эффлюксных насосов *Pseudomonas aeruginosa* (Обзор литературы) / Э.М. Иванов, Н.К. Фурсова, В.Д. Потапова. – DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58> // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, №1. – С. 53-58.

40. Иванчик, Н.В. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017» / Н.В. Иванчик, А.Н. Чагарян, М.В. Сухорукова [и др.]. – DOI: [10.36488/ctac.2019.3.230-237](https://doi.org/10.36488/ctac.2019.3.230-237) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, №3. – С. 230-237.

41. Катаева, Л.В. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области /Л.В. Катаева, О.Н. Колотова, Т.Ф. Степанова [и др.]. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231> // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, №3. – С. 343-52.

42. Ковалевич, А.А. Современные аспекты генетической организации *Pseudomonas aeruginosa* как одного из возбудителей внебольничных и нозокомиальных пневмоний / А.А. Ковалевич, А.С. Водопьянов, Р.В. Писанов. – DOI: [10.20953/2500-1027-2024-1-87-94](https://doi.org/10.20953/2500-1027-2024-1-87-94) // Бактериология. – 2024. – Т.9, №1. – С. 87-94.

43. Козлов, Р.С. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий / Р.С. Козлов, О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. –Т. 20, №1. – С. 24–34.

44. Козлов, Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее: монография / Р.С. Козлов. – Смоленск, 2005. -128 с.

45. Козлов, Р.С. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM») / Р.С. Козлов, А.А. Муравьев, А.Н. Чагарян [и др.]. – DOI: [10.36488/ctac.2021.2.127-137](https://doi.org/10.36488/ctac.2021.2.127-137) //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 2. – С.127-137.

46. Коменкова Т.С. Фенотипическое и генотипическое разнообразие *Enterococcus faecalis* при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы у детей : специальность 03.02.03 «Микробиология»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Т.С. Коменкова; ФГБОУ ВО Тихоокеанский ГМУ Минздрава России. – Владивосток, 2022. – 23 с.

47. Коменкова, Т.С. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* / Т.С. Коменкова, Е.А. Зайцева. – DOI: 10/37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48 // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 11-12. – С. 38-48.

48. Концевая, А.В. Концепция «Единое здоровье»: комплексный подход к здоровью человека, животных и окружающей среды / А. В. Концевая, А. А. Анциферова, Д. К. Муканеева [и др.]. – DOI: 10.17116/profmed2024271117 // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 11. – С. 7-12.

49. Корниенко М.А. Биохимические и генетические особенности реализации патогенности госпитальными штаммами *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*: специальность 03.02.07 «Генетика»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / М.А. Корниенко; ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России. – Москва, 2016. – 24 с.

50. Кошелева, И.А. Антибиотикорезистентные микроорганизмы и детерминанты множественной лекарственной устойчивости у бактерий рода *Pseudomonas* в очистных сооружениях г. Пущино / И.А. Кошелева, Т.Ю. Измалкова, О.И. Сазонова [и др.]. – DOI: 10.31857/50026365621020087 // Микробиологи – 2021. – Т. 90, №2. – С. 179–190.

51. Кошкарина, Е.А. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний / Е.А. Кошкарина, О.В. Кова-

лишена, Н.В. Саперкин [и др.]. – DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-4-21-29 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – Т.5, №4. – С. 21-29.

52. Крайф (Крюи), Поль де. Охотники за микробами. Борьба за жизнь (Гл. XII. П.Эрлих. Магическая пуля) / Поль де Крюи; пер. с англ. О.Колесников. – под общ. ред. Д.И. Калабухова. – Москва: АСТ Publishers, 2017. – 434 с. – ISBN: 978-5-17-105544-8.

53. Кузина, Е.С. Интегроны классов 1 и 2 у госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Москве и регионах Российской Федерации / Е.С. Кузина, Е.И. Асташкин, И.А. Лев [и др.]. – DOI: 10.17116/molgen20193701117 // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. – 2019. – Т. 34, №1. – С. 17-24.

54. Кузьменко, С.А. Факторы риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентов детских медицинских организаций / С.А. Кузьменко, М.А. Шмакова, Е.Б. Брусина. – DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-40-47 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – Т. 19, №2. – С. 40-47.

55. Курдюмова, Н.В. Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у пациентов отделения нейрореанимации / Н. В. Курдюмова, И. А. Савин, О. Н. Ершова [и др.]. – DOI: 10.17116/anaesthesiology201904143 // *Анестезиология и реаниматология*. – 2019. – №4. – С. 43-49.

56. Куркова, А.А. Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфическая вакцинопрофилактика пневмонийной инфекции / А.А. Куркова, А.А. Муравьев, Р.С. Козлов. – DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3655 // *Пульмонология*. – 2023. – Т. 33, №4. – С. 534-541.

57. Лагун, Л.В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам / Л.В. Лагун. – DOI: 10.51523/2708-6011.2012-9-3-16 // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2012. – №9. – С. 3-16.

58. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия. Пер. с англ. Москва: Прогресс, 1992. – 775 с.

59. Леонтьева, А.В. Анализ антибиотикорезистентности стафилококков полости рта, кишечника и влагалища / А.В. Леонтьев, Л.А. Потоцкая, Ю.В. Червинец // Тверской медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 196-199.

60. Лямин, А.В. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом /А.В. Лямин, М.О. Золотов, О.В. Кондратенко [и др.]. – DOI: 10.21518/ms2023-346 // Медицинский совет. – 2023. – Т.17, № 20. – С.114–120.

61. Макарова, М.А. Гетерогенность популяции патогенных *E. coli* – возбудителей кишечных инфекций и заболеваний внекишечной локализации: специальность 03.02.03 «Микробиология»: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук / А.М. Макарова: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. – Санкт-Петербург, 2021. – 46 с.

62. Малеев, В.В. Коагулазонегативные стафилококки как факторы развития синдрома системного воспалительного ответа у пациентов с отягощенным коморбидным фоном /В.В. Малеев, Е.Н. Лазарева, Ж.Б. Понезева, Ю.В. Кузнецова. – DOI:10.26442/00403660.2024.11.202994 // Терапевтический архив. – 2024. – №11. – С. 1021-1027.

63. Мартынова, А.В. Анализ устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам /А.В. Мартынова, С.С. Ускова. – DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-55-59 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – №2. – С. 55-59.

64. Марьянович, А. Т. Илья Ильич Мечников: начало пути. К 175-летию со дня рождения / А.Т. Марьянович, М.В. Андреевская // Russian Biomedical Research. – 2019. – Т.3, №2. – С. 22-27.

65. Маслов, Ю. Н. Коагулазоотрицательные стафилококки как возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Ю.Н. Маслов, Л.А. Галямова, А.Ю. Пономарев. – DOI: 10.14489/icmp.2023.03.pp.026-034 // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2023. – Т.3, №3. – С. 26-34.

66. Миронов, К.О. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования / К.О. Миронов, В.И. Корчагин, Ю.В. Михайлова [и др.]. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118> // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 2. – С. 113-118.

67. Невежина, А.В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам / А.В. Невежина. – DOI: [10.29413/ABS.2020-5.6.11](https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.11) // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т. 5, №6. – С. 95-102.

68. Нечаева, О.В. Антибиотики: учебное пособие для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов / О.В. Нечаева, И.Г. Швиденко, Г.М. Шуб. – Саратов: СГМУ, 2009. – 65 с.

69. Носков, О.А. Антибиотикорезистентность возбудителей генерализованных гнойно-септических инфекций у детей / О.А. Носков, Е.Д. Савилов, Н.Н. Чемезова, Н.Л. Белькова. – DOI: [10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-56-61) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т.19, № 6. – С. 56-61.

70. Отамуратова, Н.Х. Мониторинг устойчивости к антимикробным препаратам уропатогенных штаммов *Escherichia coli* / Н.Х. Отамуратова, Г.К. Абдухалилова, М.Д. Ахмедова. – DOI: [10.33029/2305-3496-2023-12-4-59-64](https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-4-59-64) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 59-64.

71. Полотебнов, А.Г. Патологическое значение плесени // [Соч.] Д-ра А.Г. Полотебнова, доц. при С.-Петербур. мед.-хирург. акад.. – Санкт-Петербург : тип. Я. Третья, 1873. – [2], 26, 9–71 с., 1 л. ил.: 21.

72. Попов, Д.А. Азтреонам: клинико-фармакологическая характеристика на современном этапе / Д.А. Попов, Н.А. Зубарева, А.А. Паршаков. – DOI: [10.36488/стас.2023.1.19-25](https://doi.org/10.36488/стас.2023.1.19-25) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25, №1. – С. 19-25.

73. Потапов, А.Ф. Микрофлора ран и резистентность к антибиотикам у пострадавших с термической травмой / А.Ф. Потапов, С.Х. Шамаева, А.А. Иванова, С.В. Семенова. – DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-81-85 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 81-85.

74. Романов, А.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014 гг. / А.В. Романов, А.В. Дехнич, М.В. Сухорукова [и др.]. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19, №1. – С. 57-62.

75. Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2024-02 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – № 26, прил. 2.

76. Русских, А.А. Предварительные результаты исследования на основе полногеномного секвенирования резистентных штаммов *K.pneumoniae* в многопрофильном стационаре г. Барнаула / А.А. Русских, Н.В. Лукьяненко, А.В. Руденко [и др.] // Медицина. – 2023. – Т. 11, №4. – С. 42-54.

77. Савинова, Т.А. Компьютерная программа для выявления и анализа поринзависимой антибиотикорезистентности бактерий / Т.А. Савинова, А.А. Самченко, Ю.А. Бочарова [и др.]. – DOI: 10.17691/stm2021.13.6.02 // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, №6. – С.15-23.

78. Савинова, Т.А. Меропенем-индуцированное снижение чувствительности к колистину у *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 / Т.А. Савинова, Ю.А. Бочарова, А.В. Чаплин [и др.]. – DOI: 10.24075/vrgmu.2022.001 // Вестник РГМУ. – 2022. – №1. – С.31-35.

79. Садеева, З.З. *Acinetobacter baumannii* при инфекциях кровотока и центральной нервной системы у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: молекулярно-генетическая характеристика и клиническая значимость / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, Н.М. Алябьева [и др.] // Инфекции и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 289-301.

80. Садеева, З.З. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей / З.З. Садеева, И.Е. Новикова, Н.М. Алябьева [и др.]. – DOI: 10.36233/0372-9311-241 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т.99. С. 309-321.

81. Светоч, Э.А. Антибиотикорезистентность культур *Enterococcus spp.*, выделенных от промышленной птицы в 2013–2016 гг. в хозяйствах Российской Федерации, и детекция у них генов резистентности к ванкомицину / Э.А. Светоч, М.Г. Теймуразов, О.И. Тазина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т.45, №2. – С. 138-146.

82. Семенова, Д.Р. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией / Д.Р. Семенова, И.В. Николаева, С.В. Фиалкина [и др.]. – DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163 // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65, №5. – С. 158- 163.

83. Сиддиков, О.А. Фармакоэпидемиологическое изучение резистентности и чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам / О.А. Сиддиков, Л.Т. Даминова, Р.М. Нуралиева // Universum: химия и биология : электрон. научн. журн. 2023. 8 (110). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/15836> (дата обращения: 23.04.2025).

84. Сидоренко, С.В. β-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7, №1. – С. 92-96.

85. Сидоренко, С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции / С.В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. –Т.4, №6. – С. 1-12.

86. Сизенцов, А. Н. Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник / А. Н. Сизенцов, И. А. Мисетов, И. Ф. Каримов; под ред. С.В. Лебедева. – Оренбургский гос. ун-т – Оренбург: ОГУ, 2012. – 489 с.

87. Скачкова, Т.С. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом / Т.С. Скачкова, Е.В. Князева, Е.Н. Головешкина [и др.]. – DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22, №4. – С. 44-48.

88. Скачкова, Т.С. Уровень и структура заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, обусловленными стафилококками, в 2018-2021 гг. / Т.С. Скачкова, Е.Н. Головешкин, О.А. Абросимова [и др.]. – DOI: 10.18565/epidem.2023.13.2.28-33 // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2023. – Т.13, №2. – С. 28-33.

89. Скрыбин, Ю.П. Молекулярная характеристика штаммов *Staphylococcus aureus*, возбудителей токсико-инфекций, изолированных в различных регионах России: специальность 03.02.03 «Микробиология»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / Ю.П. Скрыбин; ФБУН ГНЦ ПМБ. – Оболенск, 2021. – 24 с.

90. Скурихина, Ю.Е. Молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* / Ю.Е. Скурихина, У.Е. Зайцева, А.А. Сараговец. – DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-47-50 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – №2. – С. 47-50.

91. Смольянинова, Д.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с мочекаменной болезнью / Д.С. Смольянинова, Г.А. Батищева, Н.В. Габбасова, Н.Ю. Гончарова. – DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.30188> // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30188> (дата обращения: 23.04.2025).

92. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под ред. Козлов Р.С., Дехнич А.В. – Смоленск: МАКМАХ, 2013. – 480 с. ISBN 978-5-9903685-2-1.

93. Страчунский, Л.С. β-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т.7, №1. – С. 92-96.

94. Страчунский, Л.С. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности / Л.С. Страчунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 32-46.

95. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – Москва: Боргес, 2002. – 436 с. – ISBN 5-94630-002-4.

96. Сужаева, Л.В. Резистентность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей / Л.В. Сужаева, С.А. Егорова. – DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-638-644 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т.65, №10. – С. 638-644.

97. Сулян, О.С. Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных / О.С. Сулян, В.А. Агеевец, А.А. Сухинин [и др.]. – DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17 // Антибиотики и химиотер. – 2021. – Т. 66, № 11-12. – С. 9-17.

98. Супотницкий, М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. – 2011. – №2. – С.4-11.

99. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» / М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн, Н.В. Иванчик [и др.] – DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С.147-159.

100. Тапальский, Д.В. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп. / Д.В. Тапальский, Т.А. Петровская, А.И. Козлова, М.В. Эйдельштейн. – DOI: 10.36488/смас

2020. 2.128-136 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т.22, № 2. – С. 128-136.

101. Тарасевич, Л.А. Медицинская микробиология. СПб—Киев, 1912. – С. 155-162.

102. Торопыно, А.В. Биохимические свойства выделенных из фецес культур *E. coli* и чувствительность эшерихий к антибиотикам / А.В. Торопыно, А.А. Шевченко // Ветеринарная патология. – 2020. – Т.71, №1. – С. 32-40. – ISSN 2949-4826.

103. Федорова, А.В. Фенотипические и генотипические особенности *Enterococcus spp.*, выделенных из крови больных с гематологическими заболеваниями: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови»: автореф. дис на соискание ученой степени канд. мед. наук / А.В. Федорова: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. – Москва, 2022. – 24 с.

104. Фесенко, О.В. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии) / О.В. Фесенко, С.Н. Швайко // Практическая пульмонология. – 2019. – №1. – С. 22-30.

105. Филимонова, О.Ю. Динамика и клиническая значимость резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам / О.Ю. Филимонова, Т.Б. Сафонова, Л.В. Золотарева [и др.]. – DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-7-13 // Бактериология. – 2023. – Т.8, №4. – С. 7-13.

106. Хаертынов, Х.С. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, А.А. Ризванов [и др.]. – DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №5. – С.139-146.

107. Хохлова, О.Е. Молекулярно-генетические механизмы резистентности к антибиотикам основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у больных с термическими ожогами / О.Е. Хохлова, И.В. Владимир, Р.С. Козлов [и др.]. – DOI: 10.17116/molgen 20224004122 // Молеку-

лярная генетика, микробиология и вирусология. – 2022. – Т.40, №4. – С. 22-29.

108. Хохлова, О.Е. Молекулярно-генетические особенности нозокомиальных и внебольничных MRSA и их роль в развитии инфекционных заболеваний различного генеза: специальность 03.02.03. «Микробиология»: автореф. дис... д-ра биол. наук / О.Е. Хохлова: ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. – Оболенск, 2019. – 47 с.

109. Хохлова, О.Е. Частота выявления *S.aureus*, MRSA среди различных групп населения / О.Е. Хохлова, И.Т. Решетникова, О.В. Перьянова, О.Б. Завьялова // Вестник Сибирского государственного аэрокосмического университета им. акад. М.Ф. Решетнева. – 2011. – Т. 7, №4. – С. 230-233.

110. Хрульнова, С.А. Детекция генов приобретенных карбапенемаз у изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из гемокультур больных опухолями системы крови / С.А. Хрульнова, А.Г. Коробова, А.В. Федорова [и др.]. – DOI: 10.36488/стас.2019.1.56-60 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №1. – С. 56-60.

111. Хрульнова, С.А. Изменение клонального состава карбапенем-нечувствительных изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови больных опухолями системы крови / С.А. Хрульнова, А.Г. Коробова, А.В. Федорова [и др.]. – DOI:10.17116/molgen202038031120 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – № 3. – С. 120-127.

112. Шамина, О.В. Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*: специальность 03.02.03. «Микробиология»: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук / О.В. Шамина: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 24 с.

113. Шевченко, А.А. Роль коров в распространении патогенных эшерихий потомству / А.А. Шевченко, А.В. Торопыно, Л.В. Шевченко. – DOI:

10.25690/VETPAT.2021.16.54.007 // Ветеринарная патология. – 2021. – Т. 1, №75. – С. 14-18.

114. Шек, Е.А. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» / Е.А. Шек, М.В. Сухорукова, М.В. Эйдельштейн [и др.] – DOI: 10.36488/смас.2019.171-180 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. –Т. 21, №2. – С. 171-180.

115. Шеремет, А.Б. Третья транспортная система *Pseudomonas aeruginosa* как мишень для разработки антивирулентных препаратов / А. Б. Шеремет, Л. Н. Нестеренко, Н. А. Зигангирова. – DOI: 10.17116/molgen2020380113 // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2020. – Т. 38, №1. – С. 3-14.

116. Шмакова, М.А. Бактерии рода *Acinetobacter* как внутрибольничные патогены: эпидемиологические особенности / М.А. Шмакова. – DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-1-66-72 // Фундаментальная клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, №1. – С. 66-72.

117. Эйдельштейн, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. / М.В. Эйдельштейн, М.В. Сухорукова, Е.Ю. Склеенова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т.19, №1. – С. 37-41.

118. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. СПб.: Семеновская Типография (И.А. Ефрона), 1890-1907. – 86т.

119. Юшина, Ю.К. Научные основы реинжиниринга процедур обеспечения микробиологической безопасности мясной продукции: специальность 05.18.04 «Технология мясных, молочных и рыбных продуктов холодных производств»: дис. на соискание ученой степени д-ра техн. наук / Ю.К. Юшина: ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН. – Москва, 2022. – 250 с.

120. Яковлев, С.В. Клиническая эффективность цефтазидима–авибактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными бактериями / С.В. Яковлев. – DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-7-8-67-82 // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т.66, №7-8. – С. 67-82.

121. Abele, A.A. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat / A.A. Abele, A.G. Birhanu. – DOI: 10.2147/IDR.S428103 // Infect Drug Resist. – 2023. –no 16. – P. 7641-7662.

122. Abraham, E.P. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin / E.P. Abraham, E. Chain // Nature. – 1940 –no.146 – P. 837

123. Aguilar-Rodea, P. Nucleotide substitutions in the mexR, nalC and nalD regulator genes of the MexAB-OprM eff lux pump are maintained in *Pseudomonas aeruginosa* genetic lineages / P. Aguilar-Rodea, G. Zúñiga, R. Cerritos [et al.]. – doi: 10.1371/journal.pone.0266742 // PLoS One. – 2022. – Vol. 17, no.5: e0266742.

124. Ahmed, A.S. Study of antibiotic resistance to *Escherichia coli* bacteria isolated from urinary tract ingress / A.S. Ahmed, A.K. Al-Masoodi, A.K. Abdullah. – DOI: 10.20953/1729-9225-2022-4-63-68 // Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 20, no 4. – P. 63-68.

125. Alonso, B. Characterization of the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* Strains causing ventilator-associated pneumonia / B. Alonso, L. Fernandez-Barat, M. Guembe M. [et al.]. – DOI: 10.1186/s12879-020-05534-1 // BMC Infection Diseases. –2020. – Vol.20, no.1. – P. 951.

126. Ambler R.P. The structure of b-lactamases / R.P. Ambler. – DOI: 10.1098/rstb.1980.0049 // Philosophical transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences. – 1980 – Vol. 289, no. 1036 – P. 321-331.

127. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data (2023). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Cataloguing-in-Publication (CIP) data. Available at: <http://apps.who.int/iris>. (Accessed June 24, 2023).

128. Appaneal, H.J. Treatment, Clinical Outcomes, and Predictors of Mortality among a National Cohort of Admitted Patients with Acinetobacter

baumannii Infection / H.J. Appaneal, V.V. Lopes, K.L. LaPlante, A.R. Caffrey. – DOI: 10.1128/AAC.01975-21 // Antimicrob Agents Chemother. – 2022. –Vol. 66, no. 3: e0197521.

129. Aslam, B. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook / B. Aslam, M. Khurshid, M. Arshad [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.771510 // Front.Cell.Infect.Microbiol. – 2021. – Vol.11: 771510.

130. Ballén, V. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources / V. Ballén, Y. Gabasa, C. Ratia [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.738223 // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol. 11: 738223.

131. Bandari, S. Antibiotic Resistance, Biofilm Formation and Detection of mexA/mexB Efflux-Pump Genes Among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Tertiary Care Hospital Nepal / S. Bandari, S. Adhikari, D. Karki [et al.]. – DOI: 10.3389/fitd.2021.810863 //Front Trop Dis. – 2021; Vol.2.

132. Basatyan-Tashkent, B. Evaluation of antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from Tehran hospitals due to the presence of genes encoding efflux pumps (adeA and adeS genes) using a molecular method / B. Basatyan-Tashkent, M. Niakan, H. Khaledi [et al.]. – DOI: 10.1186/s13104-020-05387-6 // BMC Research Notes. – 2020. –Vol. 13, no.1: 543.

133. Bender, D.K. Nosocomial Cluster of Tigecyclin- and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates and the Impact of *rps I* and *tet (M)* Mutations on tigecycline Resistance / D.K. Bender, I. Klare, C. Fleige, G.A. Werner. – DOI:10.1089/mdr.2019.0346 // Microb Drug Resist. – 2020. – Vol. 26, no.6. – P. 576-582.

134. Bender, J.K. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature / J.K. Bender, V. Cattoir, K. Hegstad [et al.]. – DOI: 10.1016/j.drug.2018.10.002 // Drug Resist Updat. – 2018. – Vol. 40. – P. 25-39.

135. Bhatti, J. Antibiotic choices among healthcare professionals for enterococcal bacteremia with patterns of resistance and risk factors of mortality, in settings of poor antibiotic stewardship program — a five-year retrospective

cohort study / J. Bhatti, S. Raza, A.F. Alam [et al.]. – DOI: 10.1186/s12879-023-08498-0 // BMC Infectious diseases. – 2023. – Vol. 23: 514.

136. Bi, R. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci / R. Bi, T. Qin, W. Fan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jgar // J.Glob.Antimicrob Resist. – 2018. – Vol. 13. – P. 11-19.

137. Bocharova, Y. Genotypes, carbapenemase carriage, integron diversity and oprD alterations among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Russia / Y. Bocharova, T. Savinova, A. Lasareva [et al.]. – DOI: 10.1016/J.ijantimicag.2020.105899 // Internat Journal Antimicrob Agents. – 2020. – Vol. 55, no.4: 105899.

138. Boucher, H.W. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / H.W. Boucher, G.H. Talbot, J.S. Bradley [et al.]. – DOI: 10.1086/599017 // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, no.1. – P. 1-12.

139. Bush, K. Updated Functional Classification of beta-Lactamases / K. Bush, G.A. Jacoby. – DOI: 10.1128/AAC.01009-09 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, no. 3. – P. 969–976.

140. Camprubi-Font, C. Study of a classification algorithm for AIEC identification in geographically distinct *E. coli* strains / C. Camprubi-Font, P. Bustamante, R.M. Vidal. – DOI:10.1038/s41598-020-64894-5 // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10: 8094.

141. Cave, R. Comparative Genomic Analysis Demonstrated a Link Between *Staphylococci* Isolated From Different Sources: A Possible Public Health Risk / R. Cave, R. Mishra, J. Chen [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2021.576696 // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12:576696.

142. Choi, U. Distinct Roles of outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli* / U. Choi, C-R Lee. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00953 // Front Microbiol. – 2019. – Vol. 10:953.

143. Chopjitt, P. Genetic characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* harboring colistin-resistant gene isolated from food animals in food supply chain / P. Chopjitt, P. Boueroy, M. Morito [et al.]. –

DOI: 103389/fcimb.2024.1289134 // Front.Cell.Infect.Microbiol. – 2024. – Vol. 14:1289134.

144. Crespo-Piazuelo, D. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonization / D. Crespo-Piazuelo, P.G. Lawlor. – DOI:10.1186/s13620-021-00200-7 // Ir Vet J. – 2021. – Vol. 74, no.1: 21.

145. Cubero, M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 clinical isolates form robust biofilms at the air-liquid interface / M. Cubero, M.A. Marti, M.Á. Domínguez [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0222628 // PloS One. – 2019. – Vol. 14, no. 9 : e0222628.

146. Dadshi, M. The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecyclin, and Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinic Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Dadshi, P. Shantian, N. Bostonghadin [et al.]. – DOI: 10.3389/fmed.2021.720647 // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol.8: 720647.

147. Dalmasso, G. Genes *msr* improve the intestinal fitness of pathogenic *E. coli* and balance their lifestyle to commensalism /G. Dalmasso, R. Beyrouthy, S. Brugiroux [et al.]. – DOI: 10.1186/s40168-022-01457-y // Microbiome. – 2023. – Vol. 11, no. 1:12.

148. Del Barrio-Tofiño, E. *Pseudomonas aeruginosa* Epidemic high-risk clones and their association with horizontally acquired β -lactamases / E. Del Barrio-Tofiño, C. López-Causapé, A. Oliver. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106196 // Int J Antimicrob Agents. – 2020. – Vol. 56, no. 6:106196.

149. Duin, van D. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae /van D. Duin, J.J. Lok, M. Earley [et al.]. – DOI: 10.1093/cid/cix783 // Clin Infect Dis. – 2018. – Vol. 66, no.2. – P. 163-171.

150. Eales, B.M. Case Commentary: Novel Therapy for Multidrug – Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection / B.M. Eales, V.H. Tan. – DOI: 10.1128/AAC.01996-21 // Antimicrob Agents Chemother.- 2022. – Vol. 66, no.1: e0199621.

151. Elfadadny, A. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* : navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies / A. Elfadadny, R.F. Ragab, M. AlHarbi [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2024.1374466 // Front Microbiol. – 2024. – Vol.15: 1374466.

152. Elfadadny, A. Antimicrobial resistance and genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the ear canals of dogs in Japan /A. Elfadadny, J. Uchiyama. K. Goto [et al.]. – DOI:10.3389/fvets.2023.1074127 // Frontiers in Veterinary Science. – 2023. – Vol. 10: 1074127.

153. Elshamy, A.A. A review on Bacterial Resistance to Carbapenems: Epidemiology, detection and Treatment Options / A.A. Elshamy, K.M. Aboshanab. – DOI:10/2144/fsoa-2019-0098 // Future Science OA. – 2020. – Vol. 6, no. 3.

154. Etefia, E.U. Virulence markers, phylogenetic evolution, and molecular techniques of uropathogenic *Escherichia coli* / E.U. Etefia, S.A. Ben. – DOI: 10.4103/JNSM.JNSM_31_19 // Journal of Nature and Science Medicine. – 2020. – Vol. 3. P. 13-22.

155. Falcone, M. Cefiderocol- Compared to Colistin – Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem – Resistant *Acinetobacter baumannii* / M. Falcone, G. Tiseo, A. Leonidi [et al.]. – DOI: 10.1128/aac.02142-21 // Antimicrob Agents Chemother. – 2022. – Vol. 66, no.5: e02142-21.

156. Farouk, F. Detection of *Acinetobacter baumannii* fresh produce using modified magnetic nanoparticles and PCR / F. Farouk, R. El Shimy, A. Abdel-Motaleb. – DOI: 10.1016/j.ab.2020.113890 // Anal Biochem. – 2020. – Vol. 609: 113890.

157. Fatoba, D.O. Transmission of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* from Chicken Litter to Agricultural Soil /D.O. Fatoba, D.G. Amoako, A.L. King

Abia, S.Y. Essack. – DOI: 10.3389/fenvs.2021.751732 // *Frontiers in Environmental Science*. 2022. –Vol. 9: id.751732.

158. Feng, K. Aztreonam/avibactam effect on pharmacodynamic indices for mutant selection of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harbouring serine- and New Delhi metallo- β -lactamases / K. Feng , N. Jia, P. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1093/jac/dkab292 // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. – Vol. 76, no.11: P. 2875-2883.

159. Fleming, A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae by Alexander Fleming, Reprinted from the *British Journal of Experimental Pathology* 10:226-236, 1929 / A. Fleming // *Rev.Infect.Dis*. – 1980. – Vol 2, no, 1. – P. 129-139.

160. Garch, F. El. Fluoroquinolones induce the expression of patA and patB, which encode ABC efflux pumps in *Streptococcus pneumoniae* / F. El Garch, A. Lismond, L.J. Piddock [et al.]. – DOI: 10.1093/jac/dkq287 // *J. Antimicrob Chemother*. 2010. – Vol. 65, no. 10. – P. 2076-2082.

161. Garvey, M.I. Overexpression of patA and patB, which encode ABC transporters, is associated with fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* / M.I. Garvey. – DOI: 10.1128/AAC.00672-10 // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2011. – Vol. 55, no.1. – P. 190-196.

162. Guan, L. Global Status of antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates: systematic review and meta-analysis / L. Guan, M. Bei, L. Wang [et al.]. – DOI: 10.1186/s12941-024-00728-w // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2024. – Vol. 23, no.1: 80.

163. Guo, Y, Prevalence and Therapies of Antibiotic -Resistance in *Staphylococcus aureus* / Y. Guo, G. Song, M. Sun [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107 // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2020. – Vol. 10:107.

164. Hameed, F. Plasmid-mediated mcr-1 gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: first report from Pakistan / F. Hameed, M.A. Khan, H. Muhammad [et al.]. – DOI: 10.1590/0037-8682-0237-2019 // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. – 2019. – Vol. 52: e20190237.

165. Hao, M. Comparative genome analysis of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* JNQH-PA57, a clinically isolated mucoid strain with comprehensive carbapenem resistance mechanisms / M. Hao, W. Ma, X. Dong [et al.]. – DOI: 10.1186/s12866-021-02203-4 // BMC Microbiology. – 2021. – Vol. 21, no.1:133.

166. Javed, S. Phylogenetic group B2 expressed significant biofilm formation among drug resistant uropathogenic *Escherichia coli* / S. Javed, Z.A. Mirani, Z.A. Pirzada. – DOI: 10.1080/19932820.2020.1845444 // Libyan J Med. – 2021. – Vol. 16, no.1:1845444.

167. Khan, A. Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in *Enterococcus faecalis* / A. Khan, M. Davlieva, D. Panesso [et al.]. – DOI:10.1073/pnas.1916037116 // Proc Natl Acad Sci USA. – 2019. – Vol. 116, no. 52. – P. 26925-26932.

168. Kitaya, Sh. Clinical Characteristics and Outcomes of Persistent Staphylococcal Bacteremia in a Tertiary Care Hospital / Sh. Kitaya, H. Kanamori, Y. Katori, K. Tokuda. – DOI: 10.3390/antibiotics12030454 // Antibiotics (Basel). – 2023. – Vol. 12, no. 3 :454.

169. Kocsis, B. Diversity and distribution of resistance markers *Pseudomonas aeruginosa* international high-risk clones /B. Kocsis, D. Gulyás, D. Szabó. – DOI: 10.3390/microorganisms9020359 // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, no. 2:359.

170. Kyriakidis, I. Acinetobacter baumannii Antibiotic Resistance Mechanisms / I. Kyriakidis, E. Vasileiou, Z. Pana, A. Tragiannidis. – DOI: 10.3390/pathogens10030373 //Pathogens. – 2021. – Vol. 10, no.3: 373.

171. Ladhani, H.A. Burn Wound Colonization, Infection and Sepsis / H.A. Ladhani, C.J. Yowler, J.A. Claridge. – DOI: 10.1089/sur.2020.346 // Surg Infect (Larchmt). – 2021. – Vol. 22, no. 1. – P.44-48.

172. Larsen, J. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics / J. Larsen, C.L. Reisen, X. Ba [et al.]. – DOI: 10.1038/s41586-021-04265-w // Nature. – 2022. – Vol. 602, no.7895. – P. 135-141.

173. Lazaris, A. Novel multiresistance cfr plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of cfr and optrA in VRE / A. Lazaris, D.C. Coleman, A.M. Kearns [et al.]. – DOI: 10.1093/jac/dkx292 // J Antimicrob Chemother. – 2017. – Vol. 72, no. 12. – P. 3252-3257.

174. Li, X. *Pseudomonas aeruginosa*: A typical biofilm forming pathogen and an emerging but underestimated pathogen in food processing / X. Li, N. Gu, T. Huang [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2022.1114199 // Front. Microbiol. – 2023. – Vol. 13: 1114199.

175. Li, Y. The global epidemiology of ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review and meta-analysis / Y. Li, J.A. Roberts, M.M. Walker [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijid.2023.11.023 // Int J Infect Dis. – 2024. – Vol. 139. – P. 78-85.

176. Liang, Z. Host defense against the infection of *Klebsiella pneumoniae*: New strategy to kill the bacterium in the era of antibiotics? / Z. Liang, Y. Wang, Y. Lai [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.1050396 // Fron Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol.12:1050396.

177. Liu, Y.Y. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study / Y.Y. Liu, Y. Wang, T.R. Walsh [et al.]. – DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7 // Lancet Infect Dis. – 2016. – Vol. 16, no. 2. – P.161-168.

178. Livermore, D.M. AmpC β -lactamase induction by avibactam and relebactam / D.M. Livermore, D. Jamrozy, S. Mushtang [et al.]. – DOI: 10/1093/jac/dkx298 // J Antimicrob Chemother. – 2017. – Vol. 72, no.12. –P. 3342-3348.

179. Lomonaco, S. Resistome of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates / S. Lomonaco, M.A. Grawford, C. Larson [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0198526 // PloS One. – 2018. Vol. 13, no.6: e0198526.

180. Lu, X. Efflux pump inhibitor combined with ofloxacin decreases MRSA biofilm formation by regulating the gene expression of NorA and quorum sensing / X. Lu, G. Wang, Y. Xie [et al.]. – DOI: 10.1039/d2ra06696c // RSC Adv. – 2023. – Vol. 13, no.4. – P.2707-2717.

181. Manandhar, S. High level of persister frequency in clinical staphylococcal isolates / S. Manandhar, A. Singh, S. Varma [et al.]. – DOI: 10.1186/s12866-022-02529-7 // BMC Microbiol. – 2022. – Vol. 22, no.1: 109.

182. Martin, R.M. Colonization, infection and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae* / R.M. Martin, M.A. Bachman. – DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004 // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. – Vol. 22, no. 4:8.

183. Matuszewska, M. Stable antibiotic resistance and rapid human adaptation in livestock-associated MRSA / M. Matuszewska, GGR. Murray, X. Ba [et al.]. – DOI: 10.7554/eLife.74819 // Elife. – 2022. – Vol. 11: e74819.

184. Michalik, M. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) as a significant etiological factor of laryngological infections: a review / M. Michalik, A. Samet, A. Podbielska-Kubera [et al.]. – DOI: 10.1186/s12941-020-00367-x // Ann Clin Microbiol Antimicrob. – 2020. – Vol. 19, no.1: 26.

185. Nojoomi, F. The relation of phylogroups, serogroups, virulence factors and resistance pattern of *Escherichia coli* isolated from children with septicemia / F. Nojoomi, A. Ghasemian. – DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100517 // New Microbe and New Infect. – 2019. – Vol. 29: 100517.

186. Oqutti, L. Prevalence and Predictors of Antimicrobial Resistance Among *Enterococcus spp.* From Dogs Presentad at a Veterinari Teaching Hospital. South Africa / L. Oqutti, D. Qekwava, A. Odoi. – DOI: 10.3389/fvets.2020.589439 // Front Vet Sci. – 2020. – Vol. 7: 589430.

187. Orlek, A. Factor associated with plasmid Antibiotic resistance Gene carriage revealed using large-scale multivariable analysis / A. Orlek, F.M. Anjum, A. E. Mather [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-023-29530-y // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, no.1:2500.

188. Paranthaman, K. Trends in coagulase-negative staphylococci (CoNS), England, 2010–2021 / K. Paranthaman, A. Wilson, N. Verlander [et al.]. – DOI:10.1099/acmi.0.000491.v3 // Access Microbiol. – 2023. – Vol. 5, no.6: acmi000491.v3.

189. Paterson, D.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update / D.L. Paterson, R.A. Bonomo. – DOI: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005 // Clin Microbiol Rev. – 2005. – Vol.18, no.4. – P. 657-686.

190. Peterson, E. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinations of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens / E. Peterson, P. Kaur. – DOI: 10.3309/fcmicb.2018.02928 // Front.Microbiol. – 2018. – Vol.9: 2928.

191. Pirolo, M. Unidirectional animal-to-human transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pig farming; evidence from a surveillance study in southern Italy / M. Pirolo, D. Visaggio., A. Giofrè [et al.]. – DOI: 10.1186/s13756-019-0650-z // Antimicrobial Resistance & Infection Control. – 2019. – Vol. 8: 187.

192. Raimondi, S. Antibiotic resistance, virulence factors, phenotyping, and genotyping of *E. coli* isolated from the feces of healthy subjects / S. Raimondi, L. Righini, F. Candeliere [et al.]. – DOI: 10.3390/microorganisms7080251 // Microorganisms. 2019. – Vol. 7, no. 8. – P. 251-263.

193. Ranjbar, R. Shiga (Vero)-toxin producing *Escherichia coli* isolated from the hospital foods; virulence factors, o-serogroups and antimicrobial resistance properties / R. Ranjbar, M. Masoudimanesh, F.S. Dehkordi. – DOI: 10.1186/s13756-016-0163-y // Antimicrob Resist Infect Control. – 2017. – Vol. 6:4.

194. Rudd, K.E. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study / K.E. Rudd, S.C. Johnson, K.M. Agesa [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395:10219. – P. 200-211.

195. Salqueiro, V.C. Methicillin resistance and virulence genes in invasive and nasal *Staphylococcus epidermidis* isolated from neonates / V.C. Salqueiro,

N.L. Iorio, M.C. Ferreira [et al.]. – DOI: 10.1186/s12866-017-0930-9 // BMC Microbiol. – 2017. – Vol. 17, no. 1:15.

196. Samreen, I. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health / I. Samreen, H.A. Ahmad, H.H. Malak. – DOI: 10.1016/j.jgar.2021.08.001 // J Glob Antimicrob Resist. - 2021 – Vol.27. – P. 101-111.

197. Sander, H.S. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam and imipenem-relebactam activities against from United States Medical Center (2018-2022) / H.S. Sander, R.E. Mendes, L. Duncan. – DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115945 // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2023. – Vol. 106, no.2:115945.

198. Sawa, T. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama. – DOI: 10.1186/s40560-020-0429-6 // J intensive care. – 2020. – Vol. 8: 13.

199. Schwarz, S. Identification of a plasmidborne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri* /S. Schwarz, C. Werckenthin, C. Kehrenberg. – DOI: 10.1128/aac.44.9.2530-2533 // Antimicrob Agents Chemother. – 2000. – Vol.44, no. 9. – P. 2530-2533.

200. Sepp, E. Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Escherichia coli* Northern Europe / E. Sepp, R. Anderson, A. Balode [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.02465 // Front Microbiol. 2019 [Электронный ресурс].

201. Soeorg, H. Genomic Relatedness of *Staphylococcus haemolyticus* Gut and Breast Milk of Thrir Mothers / H. Soeorg, H. Metsvaht, E. Keranen. – DOI: 10/1097/INF. 0000000000002056 // Pediatr Infect Dis J. – 2019. – Vol. 38, no.3. – P.308-313.

202. Song, K. Factors associated with in-hospital mortality in adult sepsis with *Escherichia coli* infection / K. Song, C. Guo, Z. Zeng [et al.]. – DOI: 10.1186/s12879-022-07201-z // BMC Infect Dis. – 2022. – Vol. 22, no. 1:197.

203. Souhail, B. Antibiotic therapy for Enterococcus bacteraemia: warning for the antimicrobial stewardship team / B. Souhail, M.L. Marechal, R. Manuello [et al.]. – DOI: 10.1007/s10096-019-03645-5 // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2019. – Vol. 38, no.11. – P. 2987-2095.

204. Sugawara, Y. Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae harbouring bla_{NDM} or bla_{IMI} in local market foods of Yangon, Myanmar / Y. Sugawara, H. Hagiya, Y. Akeda [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-019-51002-5 // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, no. 1: 14455.

205. Suvorov, A. Enterococcus as probiotics: what is the advantage? / A. Suvorov, E. Ermolenko, G. Alechina [et al.]. – DOI: 10.17470/NF-019-0003 // Nutrafoods. – 2019. – Vol. 1. – P. 17-25.

206. Swarthout, T.D. Evaluation of Pneumococcal Serotyping of Nasopharyngeal-Carriage Isolates by Latex Agglutination, Whole-Genome Sequencing (PneumoCaT), and DNA Microarray in a High-Pneumococcal-Carriage-Prevalence Population in Malawi /T.D. Swarthout, A. Gori, N. Bar-Zeev. – DOI: 10.1128/JCM.02103-20 // Journal of Clinical Microbiology. – 2020. – Vol. 59, no. 1: e02103-20.

207. Tavakol, M. Genotyping and distribution of virulence factors and antibiotic resistance genes of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from raw meat / M. Tavakol, H. Momtaz, P. Mohajeri [et al.]. – DOI: 10.1186/S13756-018-0405-2 // Antimicrob Resist Infect Control. – 2018. – Vol. 120, no.4. – P.62-67.

208. Tchakal-Mesbahi, A. Characterization of antibiotic resistance profiles in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from burn patients / A. Tchakal-Mesbahi, M. Meters, V. Singh [et al.].- DOI: 10.1016/j.burns.2021.03.005 // Burns. – 2021. – Vol. 47, no.8. – P. 1833-1843.

209. Teclucksigh, K. Clinical characteristics, appropriateness of empiric antibiotic therapy and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia across multiple community hospitals / K. Teclucksigh, E. Shaw. – DOI: 10.1007/s10096-021-04342-y // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2022. – Vol. 41, no.1. – P.53-62.

210. The World Health Organization, EMP Department Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, 2017.

211. Tsolakidis, S. Infections in Burn Patients: A Retrospective View over Seven Years / S. Tsolakidis, D.L. Freytag, E. Dovern [et al.]. – DOI: 10.3390/medicina58081066 // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58:1066.

212. Wang, H. Identification of antibiotic resistance genes in the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain, MDR-SHH02, using whole-genome sequencing / H. Wang, J. Wang, P. Yu [et al.]. – DOI: 10.3892/ijmm.2016.2844 // Int J Mol Med. – 2017. – Vol. 39, no.2. – P.364-372.

213. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistance Bacteria to Guide Research, Discovery and Development of New Antibiotics. Geneva. World Health Organization, 2017. Available at: //apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23171en/. Accessed August 2019.

214. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistance Bacteria to Guide Research Discovery and Development of New Antibiotics. Geneva // apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Is23171en/. Accessed August 2019.

215. Wu, X. Etiology of Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae* in Adults Based on Metagenomic Next-Generation Sequencing: A Prospective Multicenter Study / X. Wu, Y. Li, M. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1007/s40121-020-00353-y // Infectious Diseases and Therapy. – 2020. – Vol. 9, no.4. – P. 1003-1015.

216. Xiao, Ch. Prevalence and molecular characteristics of polymyxin-resistant Enterobacterales in a Chinese tertiary teaching hospital / Ch. Xiao, X. Li, L. Huang [et al.]. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1118122 // Front.Cell. Infect Microbiol. – 2023. – Vol.13: 1118122.

217. Xiao, G. The Combination of Antibiotic and Non-Antibiotic Compounds Improves Antibiotic Efficacy against Multidrug-Resistant Bacteria / G. Xiao, J. Li, Zh. Sun. – DOI: 10.3390/ijms242015493 // Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, no.20:15493.

218. Yang, K. Socioeconomic burden of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China / K. Yang, T. Xiao, Q. Shi [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jgar.2021.03.032 // J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – Vol. 26. – P. 101-107.

219. Yang, Q. Interphylum dissemination of NDM-5-positive plasmids in hospital wastewater from Fuzhou, China: a single-centre, culture-independent, plasmid transmission study / Q. Yang, X. Ma, L. Zeng [et al.]. – DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00227-6 // Lancet Microbe. – 2024. – Vol. 5, no. 1: e13-e23.

220. Yuan, Y. bla NDM-5 carried by a hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with sequence type 29 / Y. Yuan, Y. Li, G. Wang [et al.]. – DOI: 10.1186/s13756-019-0596-1 // Antimicrob Resis Infect Control. – 2019. – Vol. 8: 140.

221. Zhang, X. Evaluation and analysis of multidrug resistance- and hypervirulence-associated genes in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains among children in an area of China for five consecutive years / X. Zhang, Y. Zhu, Y. Gao [et al.]. – DOI: 10.3389/fmicb.2023.1280012 // Front Microbiol. – 2023. – Vol. 14:1280012.

Научное издание

Гординская Наталья Александровна

Зайцева Наталья Николаевна

Полянина Анастасия Викторовна

и др.

Приобретенная антибиотикоустойчивость бактерий

Монография

В монографии использованы рисунки
с Российского Микробиологического Портала <http://Microbius.ru>

Подписано в печать 14.11.2025. Формат 60x84/16.

Усл. печ. л. 7,21. Тираж 500 экз. Заказ № 1584.

Издание и печать «**Издательский салон**» ИП Гладкова О.В.
603022, Нижний Новгород, Окский съезд, 2, оф. 39
тел.: 8-915-945-45-11, (831) 439-45-11