

Генетические маркеры антибиотикорезистентности в экспериментальных моделях и системах эпидемиологического надзора

✉ А. Х. ИСМАТОВ¹, В. С. РАХМАНИНА¹, М. А. АЛЕКСАХИНА¹, Г. Ф. АЗИЗОВА¹, А. А. ИЗМАЛКОВА¹, М. В. РОЩУПКИН¹, А. Ю. ИВАНЮК², О. М. ШУСТРОВА², С. Р. АЛИЕВА², А. О. ЯКОВЛЕВА², Л. Г. ПИРУМЯН³, Я. А. МАРТЫНОВА⁴, Э. Т. МАКАЕВА⁵

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

² Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

³ ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе, село Покровское, Российская Федерация

⁴ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁵ Липецкая городская поликлиника № 1, Липецк, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Антибиотикорезистентность (АМР) имеет высокую медико-социальную значимость, поскольку формируется на пересечении клинического применения антимикробных препаратов, ветеринарной практики, пищевого производства, экологического загрязнения и горизонтального переноса мобильных генетических элементов. Анализ АМР требует оценки не только отдельных генов устойчивости, но и моделей, диагностических подходов и систем эпиднадзора, отслеживающих распространение генов антибиотикорезистентности (antibiotic resistance genes, ARG) между клиническими, животными и экологическими резервуарами. **Цель.** Обобщить данные об экспериментальных и вычислительных моделях распространения ARG, охарактеризовать выбранные генетические маркеры АМР и оценить современные подходы к их выявлению. **Материал и методы.** Выполнен нарративный обзор с прозрачной методологией поиска и тематическим синтезом. Поиск проводился в PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar; последний поиск выполнен 2 мая 2026 г. После полнотекстовой оценки включено 46 источников. **Результаты.** Рассмотрены маркеры *blaCTX-M-15*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaOXA-23*, *floR* и *intI1*, а также мобильные генетические элементы, участвующие в их распространении. Обобщены возможности и ограничения *in vitro*-моделей, моделей кишечника, мышечных моделей, биоплёночных систем, математического моделирования, АСТ, ПЦР/qPCR, WGS, mNGS, ML и CRISPR-Cas12a-диагностики. **Заключение.** CRISPR-Cas12a-платформы могут использоваться для быстрого целевого скрининга заранее выбранных ARG, но не заменяют фенотипическое тестирование и геномный анализ. Наиболее обоснованным направлением является интеграция АСТ, WGS/mNGS, целевой молекулярной диагностики, ML и One Health-надзора.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; ARG; HGT; конъюгативные плазмиды; интегроны класса 1; *blaCTX-M-15*; *floR*; *Escherichia coli*; CRISPR-Cas12a; One Health

Для цитирования: Исмамов А. Х., Рахманина В. С., Алексахина М. А., Азизова Г. Ф., Измакова А. А., Рошупкин М. В., Иванюк А. Ю., Шустрова О. М., Алиева С. Р., Яковлева А. О., Пирумян Л. Г., Мартынова Я. А., Макаева Э. Т. Генетические маркеры антибиотикорезистентности в экспериментальных моделях и системах эпидемиологического надзора. *Антибиотики и химиотерапия*. 2026; 71 (5–6): 61–73. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-5-6-61-73>. EDN: QJRZYS.

Genetic Markers of Antimicrobial Resistance in Experimental Models and Surveillance Systems

✉ ABDULLO KH. ISMATOV¹, VIKTORIA S. RAKHMANINA¹, MARINA A. ALEKSAKHINA¹, GYULSONA F. AZIZOVA¹, ALINA A. IZMALKOVA¹, MIKHAIL V. ROSHCHUPKIN¹, ANGELINA YU. IVANYUK², OLGA M. SHUSTROVA², SABIAT R. ALIEVA², ARINA O. YAKOVLEVA², LIANA G. PIRUMYAN³, YANA A. MARTYNOVA⁴, ELVINA T. MAKAEVA⁵

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³ Central District Hospital in Neklinovsky District, Pokrovskoye Village, Russian Federation

⁴ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁵ Lipetsk City Polyclinic No. 1, Lipetsk, Russian Federation

Abstract

Background. Antimicrobial resistance (AMR) has high medical and social significance, as it is shaped by clinical, veterinary, agricultural, and environmental processes, as well as horizontal transfer of mobile genetic elements. Its analysis requires the assessment of individual resistance genes, experimental models, diagnostic approaches, as well as surveillance systems

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: mff5475485@gmail.com



✉ Correspondence to:
E-mail: mff5475485@gmail.com

EDN: QJRZYS



that track antibiotic resistance genes (ARGs) across human, animal, and environmental reservoirs. *The aim of the study was to summarize data on experimental and computational models of ARG dissemination, characterize selected AMR markers, and evaluate current methods for their detection. Material and methods.* A narrative review with a transparent search strategy and thematic synthesis was conducted. The search included PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar; the last search was performed on May 2, 2026. After full-text assessment, 46 sources were included in the review. *Results.* The review discusses *blaCTX-M-15*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaOXA-23*, *floR* and *intI1* markers, as well as mobile genetic elements involved in their dissemination. It summarizes the strengths and limitations of *in vitro* models, gut models, mouse models, biofilm systems, mathematical modelling, AST, PCR/qPCR, WGS, mNGS, machine learning, and CRISPR-Cas12a diagnostics. *Conclusion.* CRISPR-Cas12a platforms may support rapid targeted screening of predefined ARGs but do not replace phenotypic susceptibility testing or genome-scale analysis. The most robust strategy is the integration of AST, WGS/mNGS, targeted molecular diagnostics, machine learning, and One Health surveillance.

Keywords: antimicrobial resistance; ARGs; horizontal gene transfer; conjugative plasmids; class 1 integrons; *blaCTX-M-15*; *floR*; *Escherichia coli*; CRISPR-Cas12a; One Health

For citation: Ismatov AKh., Rakhmanina VS, Aleksakhina MA, Azizova GF, Izmalkova AA, Roshchupkin MV, Ivanyuk AYu, Shustrova OM, Alieva SR, Yakovleva AO, Pirumyan LG, Martynova YA, Makaeva ET. Genetic markers of antimicrobial resistance in experimental models and surveillance systems. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (5–6): 61–73. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-5-6-61-73>. EDN: QJRZYS.

Введение

Согласно глобальному анализу бремени бактериальной антибиотикорезистентности (AMP), в 2019 г. с устойчивостью бактерий к антимикробным препаратам было ассоциировано около 4,95 млн смертей, из которых 1,27 млн были непосредственно обусловлены AMP. Прогнозы до 2050 г. указывают, что число смертей, напрямую связанных с бактериальной AMP, может достигнуть 1,91 млн в год [1]. Эти данные подчёркивают необходимость рассматривать AMP не только как проблему выбора антибактериальной терапии, но и как эволюционный, экологический и геномный процесс, влияющий на клинический исход, качество эпиднадзора и организацию противоэпидемических мероприятий. Внедрение антибиотиков радикально изменило клиническую медицину: снизилась летальность от бактериальных инфекций, повысилась безопасность хирургических вмешательств, расширились возможности лечения инфекционных осложнений [2]. Наряду с этим широкое и не всегда рациональное применение антимикробных препаратов создало устойчивое селективное давление, способствующее распространению резистентных клонов и мобильных генетических элементов. На популяционном уровне избыточное использование антибиотиков ассоциируется не только с ростом устойчивости у отдельных патогенов, но и с расширением экологических резервуаров генов антибиотикорезистентности (antibiotic resistance genes, ARG), включая кишечный микробиом, животноводческие хозяйства, сточные воды и природные водоёмы [3–6].

Антибиотикорезистентность уже не может рассматриваться только как проблема больничных изолятов. Одни и те же ARG выявляются в клинических коллекциях, кишечной микробиоте, животноводческих хозяйствах, сточных водах и природных экосистемах. Распространение AMP поддерживается применением антибиотиков в клинической практике, ветеринарии и животноводстве,

циркуляцией устойчивых штаммов между человеком, животными и окружающей средой, накоплением ARG в сточных водах, почве и водных экосистемах, а также горизонтальным переносом генов (horizontal gene transfer, HGT) между бактериями [3–6]. В настоящем обзоре акцент сделан на маркерах, которые одновременно обладают клинической значимостью, часто связаны с мобильными генетическими элементами и используются в экспериментальных или диагностических моделях AMP. К ним относятся гены карбапенемаз *blaNDM*, *blaKPC* и *blaOXA-23*, гены β-лактамаз расширенного спектра, прежде всего *blaCTX-M-15*, ген устойчивости к амфениколам *floR* и маркер интегронов класса 1 *intI1*. Такой фокус не охватывает весь спектр ARG: в обзор намеренно не включены детерминанты *tesA*, *vanA/vanB*, *mcr*, *erm*, *tet* и ряд других важных маркеров. Задача работы состоит не в создании исчерпывающего каталога ARG, а в сопоставлении клинически значимых, экологически релевантных и методологически хорошо изученных детерминант устойчивости [7–15].

Особое клиническое значение имеют *blaCTX-M-15*, *blaNDM*, *blaKPC* и *blaOXA-23*, поскольку они связаны с устойчивостью к бета-лактамам и препаратам резерва [7–9]. Распространение этих детерминант часто ассоциируется с конъюгативными плазмидами, интегрирующими конъюгативными элементами, транспозонами и другими мобильными генетическими структурами [10]. Для One Health-надзора не менее важны маркеры, циркулирующие между животными, человеком и окружающей средой. К таким маркерам относится *floR*, обеспечивающий устойчивость к амфениколам, включая флорфеникол, широко используемый в животноводстве [11, 12]. Хотя *floR* традиционно связывали преимущественно с животноводческими и пищевыми цепочками, его выявление у клинических изолятов человека указывает на возможное расширение границ циркуляции этого маркера [12]. Ген *intI1*, кодирующий

интегразу интегронов класса 1, занимает особое положение среди рассматриваемых маркеров. В отличие от отдельных ARG, *intI1* не указывает на устойчивость к конкретному антибиотику, но отражает наличие генетических платформ, способных накапливать и экспрессировать кассеты устойчивости. В связи с этим *intI1* рассматривается как косвенный показатель антропогенного давления AMP и множественной лекарственной устойчивости в клинических и экологических образцах [13–15].

Цель обзора — обобщить данные об экспериментальных и вычислительных моделях распространения ARG, охарактеризовать выбранные генетические маркеры AMP и оценить современные подходы к их выявлению, включая ПЦР/qPCR, WGS, mNGS, ML и CRISPR-Cas12a-диагностику.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена как нарративный обзор с прозрачной методологией поиска и тематическим синтезом. Нарративный формат выбран ввиду методологической неоднородности литературы: частоты конъюгации, данные WGS, результаты мышиных моделей, метагеномный анализ и показатели диагностических тестов невозможно корректно объединить в единую количественную оценку без утраты биологического и клинического контекста. Поиск литературы проводился в PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Последний поиск выполнен 2 мая 2026 г. Рассматривались публикации на английском и русском языках, опубликованные преимущественно в период с 2015 по 2026 гг.; более ранние работы включались при их фундаментальном значении для понимания HGT, интегров, эволюции плазмид или корреляции генотипа и фенотипа. Использовались ключевые слова и их комбинации: «antimicrobial resistance», «antibiotic resistance genes», «ARG», «horizontal gene transfer», «conjugative plasmids», «integrative conjugative elements», «integrations», «intI1», «blaCTX-M-15», «blaNDM», «blaKPC», «blaOXA-23», «floR», «whole-genome sequencing», «metagenomics», «machine learning», «CRISPR-Cas12a diagnostics», «One Health».

Отбор источников проводился в два этапа: сначала по названию и аннотации, затем по полному тексту. Дубликаты удалялись вручную. Оригинальные экспериментальные исследования использовались как основной источник данных о частоте HGT, характеристиках ARG, эффективности диагностических платформ и связи генотипа с фенотипом. Систематические обзоры и метаанализы привлекались для оценки широты доказательной базы и эпидемиологического контекста. Нарративные обзоры включались в тех случаях, когда они обобщали механизмы, недостаточно представленные в отдельных оригинальных исследованиях, либо уточняли терминологию и классификацию. Методологические статьи использовались для описания диагностических подходов, включая WGS, mNGS, CRISPR-Cas12a и ML. Исключались публикации без полнотекстового доступа, работы без молекулярного, фенотипического или геномного подтверждения устойчивости, исследования, не относящиеся к бактериальной AMP, а также статьи, в которых выводы о распространении ARG не были связаны с мобильными генетическими элементами, экспериментальными моделями, диагностическими методами или эпиднадзором. После полнотекстовой оценки в обзор включено 46 источников, отобранных по релевантности к тематическим блокам рукописи. Синтез данных проводился по следующим направлениям: ключевые ARG и мобильные элементы, экспериментальные модели HGT, *in vivo* и микробиомные модели, методы генотипического выявления, вычислительные подходы, ограничения и перспективы One Health-надзора.

Ключевые ARG и мобильные генетические элементы

Не все ARG имеют одинаковую клиническую и эпидемиологическую значимость. Одни маркеры, например *blaKPC* или *blaNDM*, важны из-за связи с устойчивостью к препаратам резерва; другие, такие как *floR*, могут служить индикаторами межсекторного обмена между животными, пищевыми цепочками и человеком; третьи, включая *intI1*, отражают не устойчивость к конкретному препарату, а генетическую среду, в которой накапливаются кассеты множественной лекарственной устойчивости [7–15]. Гены семейства *blaCTX-M*, особенно *blaCTX-M-15*, относятся к наиболее широко распространившимся детерминантам β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий. Их клиническая значимость связана с устойчивостью к цефалоспорином расширенного спектра, а эпидемиологическая — с распространением у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, включая высокорисковые клональные линии [7, 8]. В отличие от них, *floR* чаще рассматривается в контексте ветеринарной практики и животноводства, поскольку флорфеникол широко применялся у животных. Выявление *floR* у клинических изолятов человека указывает, что разделение ARG на «животные» и «человеческие» маркеры условно и зависит от интенсивности межэкосистемного обмена бактериями и мобильными элементами [11, 12].

Карбапенемазы *blaNDM*, *blaKPC* и *blaOXA-23* имеют особое клиническое значение из-за связи с устойчивостью к препаратам резерва [9, 16–18]. Их распространение часто ассоциируется с плазмидами, транспозонами и клональной экспансией госпитальных линий [9, 10]. При этом наличие гена карбапенемазы не всегда полностью объясняет фенотип: уровень экспрессии, копияемость плазмиды, проницаемость наружной мембраны, эффлюкс и дополнительные β-лактамазы могут изменять величину минимальной подавляющей концентрации (МПК) и клиническую интерпретацию результата [9]. Интегроны класса 1 не кодируют устойчивость к одному конкретному препарату, но обеспечивают захват и экспрессию кассет генов, часто связанных с устойчивостью к аминогликозидам, сульфаниламидам, триметоприму, бета-лактамам, фениколам и дезинфектантам. В связи с этим *intI1* рассматривается как индикатор генетической среды, благоприятной для накопления множественной устойчивости, особенно в сточных водах, антропогенно нагруженных экосистемах и Enterobacteriaceae [13–15]. Сводная характеристика выбранных маркеров, их резервуаров и методов выявления представлена в табл. 1.

Таблица 1. Ключевые генетические маркеры антибиотикорезистентности, их механизмы, резервуары и методы выявления

Table 1. Key genetic markers of antibiotic resistance, their mechanisms, reservoirs, and detection methods

Маркер	Основной механизм	Типичные хозяева / контексты	Основные резервуары	Методы выявления	Ключевое ограничение клинической интерпретации
<i>blaCTX-M-15</i>	β-лактамаза расширенного спектра; гидролиз цефалоспоринов	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Клинические изоляты, кишечный микробиом, животные, сточные воды	ПЦП/qPCR, WGS, mNGS, CRISPR-Cas12a	Наличие гена не всегда точно предсказывает уровень МПК без учёта экспрессии и геномного контекста [7, 8]
<i>blaNDM</i>	Металло-β-лактамаза; устойчивость к карбапенемам	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.	Больничная среда, кишечная колонизация, сточные воды	ПЦП/qPCR, WGS, секвенирование длинных прочтений, CRISPR-подходы	Возможна ко-локализация с другими ARG; для интерпретации важна структура плазмиды [16–18]
<i>blaKPC</i>	Сериновая карбапенемаза	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Госпитальные клоны, кишечная колонизация	ПЦП/qPCR, WGS, секвенирование длинных прочтений, CRISPR-подходы	Межвидовой перенос плазмид может усиливаться при антибиотическом давлении [17, 18]
<i>blaOXA-23</i>	Оксациллиназа; карбапенеморезистентность	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Больничная среда, отделения интенсивной терапии	ПЦП/qPCR, WGS	Фенотип зависит от экспрессии, вставочных последовательностей и дополнительных механизмов устойчивости [9]
<i>floR</i>	Эффлюкс-опосредованная устойчивость к амфениколам	Животные изоляты, <i>Enterobacteriaceae</i> , клинические изоляты	Животноводство, пищевые цепочки, человек, окружающая среда	ПЦП/qPCR, WGS, CRISPR-Cas12a	Клинические пороги для флорфеникола ограничены; связь гена и клинической интерпретации не всегда прямая [11, 12]
<i>intI1</i>	Интеграза интегрона класса I; маркер кассет ARG	<i>Enterobacteriaceae</i> , экологические сообщества	Сточные воды, почва, клинические и животные образцы	ПЦП/qPCR, WGS, mNGS, CRISPR-Cas12a	Косвенный показатель MDR-контекста, а не маркер устойчивости к конкретному антибиотику [13–15]

Примечание. ARG — гены антибиотикорезистентности; AMP — антибиотикорезистентность; MDR — множественная лекарственная устойчивость; WGS — полногеномное секвенирование; mNGS — метагеномное секвенирование нового поколения; МПК — минимальная подавляющая концентрация. Указанные резервуары и методы выявления отражают наиболее часто описанные контексты и не исчерпывают весь спектр возможных хозяев и экосистем. Источник: составлено авторами по данным литературы [7–18].

Note. ARGs — antibiotic resistance genes; AMP — antibiotic resistance; MDR — multidrug resistance; WGS — whole genome sequencing; mNGS — metagenomic next-generation sequencing; MIC — minimum inhibitory concentration. The listed reservoirs and detection methods reflect the most frequently described contexts and do not exhaust the entire spectrum of possible hosts and ecosystems. Source: compiled by the authors based on literature data [7–18].

Экспериментальные модели горизонтального переноса генов

HGT включает конъюгацию, трансформацию, трансдукцию и перенос с участием внеклеточных везикул [6, 10, 16, 17]. В исследованиях ARG наибольшее внимание уделяется конъюгации, поскольку многие клинически значимые гены устойчивости локализованы на плазмидах, способных переходить между штаммами и видами бактерий [16, 17]. Трансформация и трансдукция также могут участвовать в HGT, особенно в природных и

биоплённых сообществах, но именно конъюгация чаще всего ассоциируется с быстрым межвидовым переносом крупных плазмид множественной устойчивости у клинически значимых грамотрицательных бактерий [16, 17]. Конъюгация представляет собой контакт-зависимый механизм передачи генетического материала между соседними бактериальными клетками, опосредованный конъюгативными пилиями, мембранными каналами и аппаратом секреции IV типа [16, 17]. В контексте плазмидно-опосредованного распространения ARG она рассматривается как один из наиболее значимых путей HGT, особенно для *En-*

terobacteriaceae и других грамотрицательных бактерий, способных переносить крупные плазмиды множественной резистентности [16–18].

Плазмиды IncX3, IncN и другие репликонные группы могут переносить *blaNDM*, *blaKPC* и дополнительные ARG между *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp. и другими бактериями кишечной микробиоты [18]. В исследовании *CM Rooney и соавт.* [19] на *in vitro*-модели кишечника человека показано, что антибиотическое давление ассоциируется не только с клональной экспансией резистентных штаммов, но и с увеличением горизонтального межвидового переноса плазмид, несущих *blaKPC-2* и *blaNDM-1* [19]. В этих условиях доля резистентных популяций возрастала с <0,01% до >45%, что подчёркивает необходимость анализа не только исходного штамма-донора, но и динамики всего микробного сообщества.

Математические модели дополняют экспериментальные данные, позволяя формализовать условия инвазии и персистенции плазмид. Классические модели массового действия описывают динамику доноров, реципиентов и трансконъюгантов в хорошо перемешиваемых средах [20, 21]. Индивидуум-ориентированные модели применяются для биоплёнок и пространственно структурированных сообществ, где физический контакт клеток становится одним из ключевых ограничений переноса [20]. По данным исследований, устойчивость плазмиды в популяции зависит не только от скорости конъюгации, но и от фитнес-стоимости, сегрегационной стабильности, плотности хозяев, вторичного переноса от трансконъюгантов и межпопуляционной конкуренции [22–24]. Сравнение основных экспериментальных и вычислительных моделей HGT приведено в табл. 2.

Таблица 2. Экспериментальные и вычислительные модели HGT: возможности и ограничения

Table 2. Experimental and computational models of HGT: capabilities and limitations

Модель	Предмет изучения	Преимущества	Ограничения	Наиболее информативные конечные точки
<i>In vitro</i> -конъюгационные модели	Передача плазмид между донором и реципиентом	Контроль условий, воспроизводимость, возможность варьировать хозяина, антибиотиков и плотность клеток	Упрощённая экология, отсутствие микробиоты и факторов	Частота конъюгации, доля трансконъюгантов, стабильность плазмиды [16, 17]
<i>In vitro</i> -модель кишечника	Перенос ARG в сложной микробной среде	Более близкое воспроизведение кишечной экосистемы, возможность имитации антибиотического давления	Ограниченное воспроизведение иммунных, метаболических и пространственных факторов хозяина	Изменение доли резистентных популяций, межвидовой перенос плазмид [19]
Мышиные модели	HGT <i>in vivo</i> , влияние микробиоты, воспаления и антибиотиков	Учёт факторов хозяина и структуры кишечной среды	Видовые различия, влияние предобработки антибиотиками, ограниченная переносимость данных на человека	Колонизация, частота переноса, устойчивость плазмиды, изменения микробиоты [25–31]
Биоплёночные модели	HGT в пространственно структурированных сообществах	Оценка роли контакта клеток, матрикса и градиентов антибиотиков	Сложность стандартизации и визуализации событий переноса биоплёнки [20]	Локализация трансконъюгантов, влияние плотности и структуры
Математические модели	Условия инвазии, персистенции и утраты плазмид	Проверка гипотез и прогнозирования динамики	Зависимость от параметров; неизбежное упрощение биологических процессов	Порог инвазии, фитнес-стоимость, баланс вертикальной и горизонтальной передачи [20–24]

Примечание. HGT — горизонтальный перенос генов; ARG — гены антибиотикорезистентности. Модели различаются по степени контролируемости и физиологической релевантности; их результаты следует интерпретировать как взаимодополняющие, а не взаимозаменяемые доказательства. Источник: составлено авторами по данным литературы [16–31].

Note. HGT — horizontal gene transfer; ARG — antibiotic resistance genes. Models differ in their degree of controllability and physiological relevance; their results should be interpreted as complementary, not interchangeable, evidence. Source: compiled by the authors based on literature data [16–31].

***In vivo* и микробиомные модели**

Кишечный микробиом человека является одним из наиболее значимых резервуаров ARG. Он характеризуется высокой плотностью бактериальных клеток, таксономическим разнообразием, постоянным воздействием диетических, лекарственных и иммунных факторов, а также присутствием мобильных генетических элементов [25–27]. В такой среде ARG могут сохраняться даже при отсутствии выраженного клинического фенотипа, а патогены способны приобретать гены устойчивости от комменсальных бактерий [25–27]. Частота конъюгационного переноса в кишечнике зависит от типа плазмиды. По данным *KNeil и соавт.* [26], плазмиды IncI2 могут демонстрировать более высокую эффективность переноса *in vivo*, тогда как некоторые плазмиды IncP передаются менее эффективно в сопоставимых условиях. Эти данные свидетельствуют, что переносимость ARG не может оцениваться только по наличию гена; необходим анализ плазмидного контекста, репликонного типа, генов переноса, стабильности плазмиды и свойств потенциальных реципиентов [26, 29].

Мышинные модели с гуманизированной микробиотой используются для оценки переноса плазмид в условиях, более приближённых к физиологическим, чем классические *in vitro*-тесты [28, 29]. В таких моделях плазмиды широкого спектра хозяев переходят от донорской *E. coli* к представителям различных семейств кишечной микробиоты, включая Lachnospiraceae, Clostridiaceae и Pseudomonadaceae [28]. При этом эффективность переноса определяется не только характеристиками донора и плазмиды, но и моторикой, приспособленностью и пространственной доступностью реципиентов [29]. Антибиотики в кишечнике оказывают двойное действие: они селективируют уже резистентные популяции и одновременно могут повышать вероятность HGT за счёт изменения плотности доноров и реципиентов, нарушения колонизационной резистентности и перестройки микробных взаимодействий [30, 31]. В связи с этим модели, учитывающие только фенотипическую селекцию без горизонтального переноса, могут недооценивать скорость формирования резистентных сообществ [30, 31].

Генотипическое выявление: ПЦР/qPCR, WGS, mNGS и CRISPR-Cas12a

AST остаётся клинической основой интерпретации устойчивости, поскольку непосредственно оценивает рост бактерии в присутствии препарата и связано с выбором антибактериальной те-

рапии [32]. В то же время AST не раскрывает генетический механизм устойчивости и обычно не позволяет определить, связан ли фенотип с плазмидным переносом, клональной экспансией, точечной мутацией или их комбинацией [32]. Поэтому молекулярные методы целесообразно рассматривать не как замену AST, а как диагностические подходы, дополняющие фенотипическую оценку данными о механизме, мобильности и эпидемиологическом контексте устойчивости [32]. ПЦР и qPCR остаются наиболее доступными целевыми методами выявления известных ARG. Их преимущества включают скорость, специфичность, относительно низкую стоимость и пригодность для скрининга больших наборов образцов [32]. Основное ограничение состоит в том, что метод выявляет только заранее выбранные мишени и не определяет новые варианты генов, мутации регуляторных областей или неожиданный геномный контекст [32].

WGS расширяет диагностические возможности за счёт выявления известных и новых детерминант устойчивости, определения клональной принадлежности изолята, плазмидного контекста и связей между вспышками [33]. Вместе с тем короткие прочтения могут неправильно реконструировать плазмиды, разрывать сборку в участках повторов и затруднять локализацию ARG [34]. Для анализа мобильных элементов возрастает значение секвенирования длинных прочтений и гибридныхборок [35]. Даже при использовании WGS связь между генотипом и фенотипом не всегда однозначна: на неё влияют экспрессия гена, промоторные варианты, копияность плазмид, порины, эффлюкс, компенсаторные мутации и синергичные механизмы устойчивости [36].

mNGS имеет особое значение при анализе сложных образцов — фекалий, сточных вод, почвы, биоплёнок и культурально-негативных клинических материалов [33, 35]. Метод даёт возможность описывать резистом сообщества, но его интерпретация ограничивается несколькими факторами: низкоабундантные ARG могут быть пропущены, сборки часто разрываются вблизи ARG, а привязка гена к конкретному бактериальному хозяину требует дополнительных подходов, включая Hi-C, секвенирование длинных прочтений или целевую сборку [33–35]. CRISPR-Cas12a-диагностика занимает практическую нишу в ситуациях, когда необходимо быстро проверить наличие заранее выбранного ARG, но выполнение WGS или mNGS для каждого образца организационно или экономически затруднено [37–39]. Механизм Cas12a-опосредованного выявления основан на распознавании РАМ-последовательности, гибридизации crRNA с целевым участком и активации trans-нуклеазной активности, приводящей к расщеплению мече-

ного одноцепочечного ДНК-зонда и появлению флуоресцентного или латерально-поточного сигнала [37–39]. Преимуществом таких систем является двойная специфичность, связанная с праймерами и crRNA; главным ограничением остаётся необходимость заранее знать целевую последовательность [37–39].

Показательным примером целевого CRISPR-Cas12a-скрининга является платформа C12a для выявления *blaCTX-M-15*, *floR* и *intI1* [40]. В пилотных испытаниях C12a^bCTX и C12aFLO пределы обнаружения составили 70 аМ и 50 аМ для очищенных ампликонов, а при оценке бактериальных культур — 77 КОЕ/мл для *blaCTX-M-15* и 173 КОЕ/мл для *floR* [40]. В небольшой proof-of-concept выборке *E. coli* результаты C12a совпадали с фенотипическими тестами для изолятов, в которых устойчивость была связана с заранее выбранными мишенями: 7 из 15 ESBL-продуцентов были положительными по *blaCTX-M-15*, а 11 из 17 флорфениколорезистентных изолятов — положительными по *floR* [40]. Эти данные не следует трактовать как доказательство универсальной способности C12a выявлять все ESBL-механизмы или все механизмы устойчивости к амфениколам.

Модуль C12aINT для *intI1* выявил этот маркер у 17 из 18 ARG-положительных изолятов; анализ коротких прочтений показал наличие кассетных массивов у 11 из 18 изолятов [40]. При этом *blaCTX-M-15* и *floR* не входили непосредственно в кассетные массивы интегронов [40]. Это наблюдение имеет методологическое значение: *intI1* может использоваться как индикатор MDR-контекста, но не заменяет прямое выявление конкретных ARG [13–15, 40]. Платформа C12a была протестирована в трёх форматах считывания сигнала: флуориметрическом, визуальном и латерально-поточном [40]. Такой дизайн потенциально полезен для скрининга в условиях ограниченных лабораторных ресурсов. Для применения в One Health-надзоре требуется дальнейшее изучение на более крупных и разнообразных наборах образцов, включая клинические изоляты, сточные воды, почву, животноводческие объекты и смешанные микробные сообщества [40]. Как и другие молекулярные методы, C12a определяет наличие выбранного гена, но не даёт прямой оценки клинической чувствительности изолята [32, 36, 40].

Сравнительная характеристика основных методов выявления AMP представлена в табл. 3.

Вычислительные подходы и машинное обучение

ML представляет интерес для AMP-надзора, поскольку устойчивость часто определяется не одним ARG, а сочетанием генов, мутаций, регуля-

торных изменений и клонального фона [41–43]. Высокая точность моделей в одной коллекции изолятов может отражать не универсальные механизмы устойчивости, а клональную структуру выборки, географическую неоднородность данных или различия лабораторных протоколов [43]. В связи с этим для оценки таких моделей принципиально важны внешняя проверка, контроль утечки данных между обучающей и тестовой выборками и анализ переносимости между независимыми бактериальными популяциями [41–43].

В исследовании *Y Ren и соавт.* [41] модели логистической регрессии, метода опорных векторов, случайного леса и свёрточных нейросетей применялись для прогнозирования устойчивости *E. coli* к ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефтазидиму и гентамицину; в отдельных задачах AUC достигала 0,96. Для *Pseudomonas aeruginosa* также описаны высокие показатели классификации для набора антибиотиков [42]. Эти результаты имеют значение для развития геномного эпиднадзора, но не должны автоматически переноситься на рутинную клиническую практику. На качество моделей влияют клональная структура выборки, география изолятов, стандартизация AST, баланс классов, качество сборки геномов и внешняя проверка [41–43]. Наиболее обоснованный сценарий применения ML на ближайшем этапе — поддержка эпиднадзора, а не замена AST. К потенциальным задачам относятся приоритизация изолятов для секвенирования, выявление необычных комбинаций ARG, прогнозирование риска MDR-фенотипа и анализ больших геномных коллекций [41–43]. В клиническом контексте ML-прогноз должен рассматриваться как вспомогательная информация, сопоставляемая с фенотипическим тестированием, фармакокинетикой препарата и состоянием пациента.

Ограничения моделей и диагностических платформ

Экспериментальные модели HGT дают возможность контролировать отдельные параметры: антибиотическое давление, плотность клеток, состав сообщества, тип плазмиды, свойства донора и реципиента [16, 17, 20–24]. Это преимущество одновременно является методологическим ограничением: упрощённые модели часто не воспроизводят сложность реальной экосистемы. Например, *in vitro*-конъюгационные тесты измеряют частоту переноса между двумя штаммами, но не учитывают конкуренцию микробиоты, иммунные факторы, пространственные барьеры, метаболические взаимодействия и флуктуации концентраций антибиотиков [19, 29–31]. Животные модели ближе к физиологическим условиям, но не полностью воспроизводят

Таблица 3. Методы выявления AMP: применимость, скорость и ограничения
Table 3. AMR detection methods: applicability, speed, and limitations

Метод	Что выявляет	Ориенти- рующая скорость	Стоимость / инфраструктура	Сильные стороны	Основные ограничения
AST	Фенотипиче- скую чувстви- тельность	18–48 ч, ино- гда дольше	Низкая-средняя	Клиническая интерпретируе- мость, связь с терапией	Не раскрывает механизм устойчивости; медленнее молекулярных методов [32]
ПЦР/qPCR	Известные ARG или му- тации	1–3 ч	Низкая-средняя	Быстрота, до- ступность, при- годность для скрининга	Не выявляет новые ми- шени; не показывает пол- ный геномный контекст [32]
WGS	ARG, мутации, кло- наль- ность, геном- ный контекст	От 1–3 дней до недели	Средняя-высо- кая	Высокое разре- шение, эпиднад- зор, расследова- ние вспышек	Требуется биоинформатиче- ской инфраструктуры; ко- роткие прочтения ограни- ченно подходят для сборки плазмид [33, 34]
Секвенирование длинных прочтений / гибридное WGS	Плазмиды, локализацию ARG, струк- турные вари- анты	1–5 дней	Высокая	Улучшает сборку мобильных эле- ментов	Стоимость, требования к качеству ДНК, необходи- мость стандартизации анализа [35]
mNGS	Резистом со- общества	1–7 дней	Высокая	Подходит для сложных и куль- турально-нега- тивных образцов	Сложная интерпретация; трудность привязки ARG к хозяину [33–35]
ML	Вероятност- ное предска- зание фено- типа по геномным признакам	Зависит от вы- числительного конвейера и доступности геномных дан- ных	Высокие затраты на сбор обучаю- щих данных, сек- венирование, вычислительную инфраструктуру и внешнюю про- верку; низкая предельная стои- мость отдель- ного прогноза после внедрения модели	Выявление не- тривиальных ге- номных призна- ков	Требуется больших воспроиз- водимых выборок; риск плохой переносимости между когортами и лабора- ториями [41–43]
CRISPR-Cas12a	Заранее вы- бранные ARG	Около 1–2 ч с амплифика- цией	Низкая-средняя	Быстрота, специ- фичность, воз- можность поле- вого считывания	Не заменяет AST/WGS; ограничено выбранными мишенями [37–40]

Примечание. AST — фенотипическое тестирование чувствительности к антибиотикам; WGS — полногеномное секвенирование; mNGS — метагеномное секвенирование нового поколения; ML — машинное обучение; ARG — гены антибиотикорезистентности. Указанная скорость зависит от лабораторной инфраструктуры, типа образца и необходимости предварительного культивирования. Источник: составлено авторами по данным литературы [32–43].

Note. AST — phenotypic antibiotic susceptibility testing; WGS — whole genome sequencing; mNGS — metagenomic next-generation sequencing; ML — machine learning; ARG — antibiotic resistance genes. The indicated speed depends on the laboratory infrastructure, sample type, and the need for pre-cultivation. Source: compiled by the authors based on literature data [32–43].

человеческий кишечный микробиом. Предварительная обработка антибиотиками, особенности кормления, иммунный статус животных и состав колонизирующей микробиоты могут существенно менять частоту HGT [28–31]. Ввиду этого результаты мышиных моделей следует интерпретировать как механистические, а не напрямую клинические.

Диагностические подходы имеют разный уровень доказательности и клинической готовности.

AST остаётся клиническим стандартом, но не раскрывает генетический механизм [32]. ПЦР и CRISPR-Cas12a быстро выявляют известные мишени, но не обнаруживают неожиданные механизмы и не показывают плазмидный контекст [32, 37–40]. WGS и mNGS дают более широкую картину, но требуют лабораторной инфраструктуры, биоинформатической экспертизы и стандартизированных вычислительных конвейеров [33–35]. Даже при наличии ARG фенотип устойчивости мо-

жет зависеть от регуляции, копийности, экспрессии, компенсаторных мутаций и взаимодействия нескольких механизмов [36].

Отдельная проблема связана с сопоставлением данных в рамках One Health. Клинические, ветеринарные и экологические исследования часто используют разные протоколы отбора образцов, разные панели антибиотиков, разные критерии интерпретации AST и неодинаковую глубину геномного анализа [4–6, 33]. В результате обнаружение одного и того же ARG в больничных изолятах, сточных водах и животных образцах не всегда означает прямую передачу между этими резервуарами. Для доказательства маршрутов распространения необходимы данные о плазмидном контексте, клональной структуре, временной динамике, географии отбора и возможных эпидемиологических связях [4–6, 33–35]. Отдельное ограничение касается коллатеральной чувствительности. Устойчивость к одному антибиотику может создавать уязвимость к другому, но этот эффект часто зависит от генетического фона штамма [44–46]. Например, у *P. aeruginosa* коллатеральная чувствительность к фосфомицину после приобретения устойчивости к тобрамицину наблюдалась не у всех клинических изолятов [44]. Разные эволюционные траектории могут приводить как к коллатеральной чувствительности, так и к перекрёстной резистентности [45, 46]. В связи с этим терапевтические подходы, основанные на данном феномене, требуют индивидуального фенотипирования и анализа геномного контекста.

Ограничения. Обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, работа носит нарративный характер и не включает количественный метаанализ, что ограничивает возможность прямого сравнения эффективности различных экспериментальных моделей и диагностических платформ. Во-вторых, включённые исследования различаются по объектам анализа, типам образцов, бактериальным видам, наборам ARG и методам фенотипической оценки, что затрудняет унифицированную интерпретацию результатов. В-третьих, часть перспективных технологий, включая CRISPR-Cas12a-выявление и ML, пока изучена преимущественно в пилотных или лабораторных исследованиях и требует независимой проверки на крупных клинических, ветеринарных и экологических выборках [40–43]. Наконец, связь между наличием конкретного ARG и клиническим фенотипом устойчивости не всегда является прямой, поскольку на неё влияют уровень экспрессии, регуляторные мутации, копийность плазмид, генетический фон штамма и условия культивирования [36].

Перспективы One Health-надзора

AMP-надзор в логике One Health должен объединять клинические, ветеринарные, пище-

вые и экологические данные [4–6]. Для практического внедрения такого подхода необходимы не только сбор изолятов из разных источников, но и сопоставимость методов: единые протоколы AST, стандартизированное секвенирование, согласованные базы ARG, а также метаданные о применении антибиотиков, географии, типе образца и возможных путях передачи [4–6, 33]. Метагеномный надзор сточных вод и окружающей среды выявляет изменения в составе резистомы, которые не всегда фиксируются рутинной клинической статистикой [5, 33]. В отдельных случаях такие данные могут служить ранним сигналом изменения AMP-нагрузки, но их клиническая и эпидемиологическая интерпретация требует сопоставления с клиническими изолятами, данными о потреблении антибиотиков, сезонностью, структурой населения и источниками загрязнения [4–6, 33].

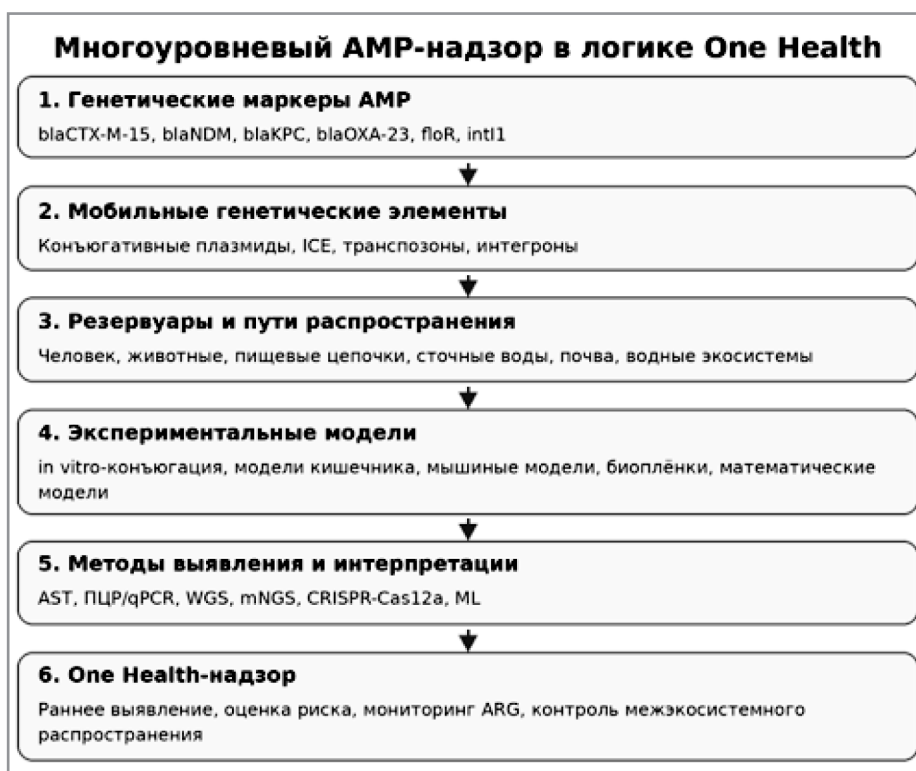
CRISPR-Cas12a-системы, включая платформы для выявления *blaCTX-M-15*, *floR* и *int11*, могут дополнять существующий инструментарий AMP-надзора в условиях ограниченных лабораторных ресурсов [37–40]. Их наибольшая потенциальная ценность связана не с заменой существующих диагностических подходов, а с включением в многоуровневую схему, объединяющую AST, WGS/mNGS, целевую молекулярную диагностику и эпидемиологический анализ [32–40]. Перспективным направлением остаётся интеграция ML и геномики, а также разработка моделей, учитывающих не только наличие ARG, но и плазмидный контекст, экспрессию, клональную линию, экологический источник и антибиотическое давление [41–43]. Для клинического применения такие модели должны проходить внешнюю проверку на независимых наборах данных и демонстрировать переносимость между странами, лабораториями и бактериальными популяциями [41–43].

Следующий этап AMP-надзора, вероятно, будет связан не с выбором одного универсального метода, а с согласованием нескольких уровней данных: фенотипа, генома, мобильного элемента, резервуара и эпидемиологического контекста. Такая связка необходима для разграничения локального присутствия ARG и их действительного распространения между клиническими, животными и экологическими нишами [4–6, 33–35]. Концептуальная схема многоуровневого AMP-надзора представлена на рисунке.

Заключение

Генетические маркеры антибиотикорезистентности следует рассматривать не как изолированные молекулярные признаки, а как элементы динамических систем, включающих бактериального хо-

зьяина, мобильные генетические элементы, экологические резервуары и селективное давление антибиотиков. Гены *blaCTX-M-15*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaOXA-23*, *floR* и маркер *int11* отражают разные стороны этой системы: клинически значимую устойчивость к β -лактамам и карбапенемам, межсекторное распространение амфеникольной устойчивости и накопление кассет ARG в интегронах класса 1. Экспериментальные модели HGT, включая *in vitro*-конъюгационные тесты, модели кишечника, мышинные модели, биоплёночные системы и математические подходы, позволяют анализировать отдельные механизмы распространения ARG. Ни одна из этих моделей не является универсальной. Наибольшую методологическую ценность имеет их комбинированное применение: лабораторные модели обеспечивают контроль параметров, животные модели приближают исследование к физиологическим условиям, а вычислительные модели помогают проверять гипотезы о порогах инвазии, персистенции и утраты плазмид. Диагностические подходы также являются взаимодополняющими. AST остаётся клинической основой оценки чувствительности; ПЦП/qPCR и CRISPR-Cas12a пригодны для быстрого целевого скрининга; WGS и mNGS позволяют анализировать геномный и экологический контекст; ML может усиливать интерпретацию больших геномных коллекций, но требует строгой внешней проверки. Исходя из приведённых данных, наиболее перспективной стратегией является интеграция этих подходов в One Health-надзор, где генетические маркеры, мобильные элементы, резервуары и фенотипические данные анализируются как части единой эпидемиологической системы. Практическим следствием такого подхода должно стать не простое расширение числа тестируемых ARG, а создание сопоставимых протоколов отбора образцов, фенотипирования, секвенирования и целевого молекулярного вы-



Концептуальная схема многоуровневого AMP-надзора в логике One Health.

Примечание. Схема отражает связь между генетическими маркерами антибиотикорезистентности, мобильными генетическими элементами, резервуарами распространения, экспериментальными моделями, методами выявления и практическими задачами эпиднадзора. ARG — гены антибиотикорезистентности; ICE — интегрирующие конъюгативные элементы; AST — фенотипическое тестирование чувствительности; WGS — полногеномное секвенирование; mNGS — метагеномное секвенирование нового поколения; ML — машинное обучение. Источник: авторская схема.

Conceptual diagram of multi-level AMR surveillance in the One Health surveillance system.

Note. The diagram illustrates the relationship between genetic markers of antibiotic resistance, mobile genetic elements, reservoirs of dissemination, experimental models, detection methods, and practical tasks of epidemiological surveillance. ARGs — antibiotic resistance genes; ICE — integrating conjugative elements; AST — phenotypic susceptibility testing; WGS — whole genome sequencing; mNGS — metagenomic next-generation sequencing; ML — machine learning. Source: author's diagram.

явления, позволяющих отличать локальное накопление генов устойчивости от их реального межэкосистемного распространения.

Дополнительная информация

Этическое одобрение. Этическое одобрение не требовалось, поскольку настоящая работа является обзором опубликованных данных и не включает новые эксперименты с участием людей, животных или персональных данных пациентов.

Источники финансирования. Финансирование настоящей работы отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Доступность данных. Редакционная политика по доступу к данным к настоящей работе неприменима, поскольку обзор основан на ранее

опубликованных исследованиях. Все использованные источники приведены в списке литературы.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Инструменты генеративного ис-

кусственного интеллекта использовались только для языковой редакции и повышения ясности изложения отдельных фрагментов рукописи.

Литература/References

- Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459): 1199–1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
- Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019; 51: 72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8 (4): 347–354. doi: 10.3201/eid0804.010312.
- Arnold KE, Laing G, McMahon BJ, Fanniing S, Stekel DJ, et al. The need for One Health systems-thinking approaches to understand multiscale dissemination of antimicrobial resistance. *Lancet Planet Health*. 2024; 8: e124–e133. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00278-4.
- Huijbers PMC, Blaak H, de Jong MCM, Graat EAM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, de Roda Husman AM. Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: a review. *Environ Sci Technol*. 2015; 49 (20): 11993–12004. doi: 10.1021/acs.est.5b02566.
- von Wintersdorff CJH, Penders J, van Niekirk JM, Mills N, Majumder S, van Alphen LB, Savelkoul PHM, Wolfs PFG. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2016; 7: 173. 10.3389/fmicb.2016.00173.
- D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: A successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol*. 2013; 303 (6–7): 305–317. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.008.
- Castanheira M, Simmer PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: An update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist*. 2021; 3 (3): dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092.
- Poirer L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 (9): 826–836. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x.
- Tokuda M, Shintani M. Microbial evolution through horizontal gene transfer by mobile genetic elements. *Microb Biotechnol*. 2024; 17: e14408. doi: 10.1111/1751-7915.14408.
- Li P, Zhu T, Zhou D, Lu W, Liu H, Sun Z et al. Analysis of resistance to florfenicol and the related mechanism of dissemination in different animal-derived bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 369. doi: 10.3389/fcimb.2020.00369.
- Lu J, Zhang J, Xu L, Liu Y, Li P, Zhu T, et al. Spread of the florfenicol resistance *floR* gene among clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 127. doi: 10.1186/s13756-018-0415-0.
- Gillings MR, Gaze WH, Pruden A, Smalla K, Tiedje JM, Zhu Y-G. Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. *ISME J*. 2015; 9 (6): 1269–1279. doi: 10.1038/ismej.2014.226.
- Zhang S, Abbas M, Rehman MU, Huang Y, Zhou R, Gong S, et al. Dissemination of antibiotic resistance genes via integrons in *Escherichia coli*: a risk to human health. *Environ Pollut*. 2020; 266 (Pt 2): 115260. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115260.
- Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy MC. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 2012; 3: 119. doi: 10.3389/fmicb.2012.00119.
- Tang L, Yang W, Yang L, Lv Y, Zhang J. Targeting horizontal gene transfer to combat antimicrobial resistance: a review of mechanisms, drivers, and multi-omics strategies. *Infect Drug Resist*. 2026: 589–962. doi: 10.2147/IDR.S589962. doi: 10.2147/IDR.S589962.
- Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 77 (3): 556–567. doi: 10.1093/jac/dkab450.
- Ji J, Zhu Y, Zhao F, Zhang J, Yao B, Zhu M, et al. Co-colonization of different species harboring KPC or NDM carbapenemase in the same host gut: insight of resistance evolution by horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2024; 15: 1416454. doi: 10.3389/fmicb.2024.1416454.
- Rooney CM, Sheppard AE, Clark E, Davies K, Hubbard ATM, Sebra R, et al. Dissemination of multiple carbapenem resistance genes in an *in vitro* gut model simulating the human colon. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74 (7): 1876–1883. doi: 10.1093/jac/dkz106.
- Hernández-Beltrán JCR, San Millán A, Fuentes-Hernández A, Peña-Miller R. Mathematical models of plasmid population dynamics. *Front Microbiol*. 2021; 12: 606396. doi: 10.3389/fmicb.2021.606396.
- Liu F, Luo Y, Xu T, Lin H, Qiu Y, Li B. Current examining methods and mathematical models of horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the environment. *Front Microbiol*. 2024; 15: 1371388. doi: 10.3389/fmicb.2024.1371388.
- Lopez JG, Donia MS, Wingreen NS. Modeling the ecology of parasitic plasmids. *ISME J*. 2021; 15 (10): 2843–2852. doi: 10.1038/s41396-021-00954-6.
- Yong M, Low WW, Mishra S, et al. Differential gut transmission of IncP plasmid clades involving hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* reveals plasmid-specific ecological adaptation. *Nat Commun*. 2025; 16: 11353. doi: 10.1038/s41467-025-66413-4.
- Huisman JS, Bernhard A, Iglar C. Should I stay or should I go: transmission trade-offs in phages and plasmids. *Trends Microbiol*. 2025; 33 (5): 484–495. doi: 10.1016/j.tim.2025.01.007.
- Wang S, Jiang Y, Che L, Wang RH, Li SC. Enhancing insights into diseases through horizontal gene transfer event detection from gut microbiome. *Nucleic Acids Res*. 2024; 52 (14): e61. doi: 10.1093/nar/gkae515.
- Neil K, Allard N, Rodrigue S. Molecular mechanisms influencing bacterial conjugation in the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2021; 12: 673260. doi: 10.3389/fmicb.2021.673260.
- Lerner A, Matthias T, Aminov R. Potential effects of horizontal gene exchange in the human gut. *Front Immunol*. 2017; 8: 1630. doi: 10.3389/fimmu.2017.01630.
- Sher AA, Whitehead-Tillery CE, Peer AM, Bell JA, Vocelle DB, Dippel JT, et al. dynamic spread of antibiotic resistance determinants by conjugation to a human-derived gut microbiota in a transplanted mouse model. *Antibiotics (Basel)*. 2025; 14 (2): 152. doi: 10.3390/antibiotics14020152.
- Kessler C, Hou J, Neo O, Buckner MMC. In situ, *in vivo*, and *in vitro* approaches for studying AMR plasmid conjugation in the gut microbiome. *FEMS Microbiol Rev*. 2023; 47 (1): fuac044. doi: 10.1093/femsre/fuac044.
- Stercz B, Farkas FB, Tóth Á, Gajdács M, Domokos J, Horváth V, et al. The influence of antibiotics on transitory resistome during gut colonization with CTX-M-15 and OXA-162 producing *Klebsiella pneumoniae* ST15. *Sci Rep*. 2021; 11: 6335. doi: 10.1038/s41598-021-85766-6.
- Liu W, Huang Y, Zhang H, Liu Z, Huan Q, Xiao X, et al. Factors and mechanisms influencing conjugation *in vivo* in the gastrointestinal tract environment: a review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (6): 5919. doi: 10.3390/ijms24065919.
- Kaprou GD, Bergšpica I, Alexa EA, Alvarez-Ordóñez A, Prieto M. Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (2): 209. doi: 10.3390/antibiotics10020209.
- Oniciuc EA, Likotrafti E, Alvarez-Molina A, Prieto M, Santos JA, Alvarez-Ordóñez A. The present and future of whole genome sequencing and whole metagenome sequencing for surveillance of antimicrobial resistant microorganisms and antimicrobial resistance genes across the food chain. *Genes (Basel)*. 2018; 9 (5): 268. doi: 10.3390/genes9050268.
- Juraschek K, Borowiak M, Tausch SH, Malorny B, Käsböhrer A, Otani S, et al. Outcome of different sequencing and assembly approaches on the detection of plasmids and localization of antimicrobial resistance genes in commensal *Escherichia coli*. *Microorganisms*. 2021; 9 (3): 598. doi: 10.3390/microorganisms9030598.
- Sierra R, Roch M, Moraz M, Prados J, Vuilleumier N, Emonet S, et al. Contributions of Long-Read Sequencing for the Detection of Antimicrobial Resistance. *Pathogens*. 2024; 13 (9): 730. doi: 10.3390/pathogens13090730.
- Rebello AR, Bortolaia V, Leekitcharoenphon P, Hansen DS, Nielsen HL, Ellermann-Eriksen S, et al. One day in denmark: comparison of phenotypic and genotypic antimicrobial susceptibility testing in bacterial isolates from clinical settings. *Front Microbiol*. 2022; 13: 804627. doi: 10.3389/fmicb.2022.804627.
- Li SY, Cheng Q-X, Wang J-M, Li X, Zhang Z-L, Gao S, et al. CRISPR-Cas12a-assisted nucleic acid detection. *Cell Discov*. 2018; 4: 20. doi: 10.1038/s41421-018-0028-z.
- Stella S, Mesa P, Thomsen J, Paul B, Alcón P, Jensen SB, et al. Conformational activation promotes CRISPR-Cas12a catalysis and resetting of the endonuclease activity. *Cell*. 2018; 175: 1856–1871.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.045.
- Kaminski MM, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Zhang F, Collins JJ. CRISPR-based diagnostics. *Nat Biomed Eng*. 2021; 5: 643–656. doi: 10.1038/s41551-021-00760-7.

40. Vargas-Reyes M, Alcántara R, Alfonsi S, Peñaranda K, Petrelli D, Spurio R, et al. Versatile and portable Cas12a-mediated detection of antibiotic resistance markers. *Sci Rep.* 2026;16:11509. doi: 10.1038/s41598-026-42073-2.
41. Ren Y, Chakraborty T, Doijad S, Falgenhauer L, Falgenhauer J, Goesmann A, et al. Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning. *Bioinformatics.* 2022; 38 (2): 325–334. doi: 10.1093/bioinformatics/btab681.
42. Noman SM, Zeeshan M, Arshad J, Deressa Amentie M, Shafiq M, Yuan Y, et al. Machine learning techniques for antimicrobial resistance prediction of *Pseudomonas aeruginosa* from whole genome sequence data. *Comput Intell Neurosci.* 2023; 2023: 5236168. doi: 10.1155/2023/5236168.
43. Scaglione G, Mastroianni N, Rizzo A, Palomba E, Carcione D, Brigante G, et al. Integrating artificial intelligence with genome sequencing against antimicrobial resistance: a narrative review. *Front Public Health.* 2026; 14: 1757161. doi: 10.3389/fpubh.2026.1757161.
44. Genova R, Laborda P, Cuesta T, Martínez JL, Sanz-García F. Collateral Sensitivity to fosfomycin of tobramycin-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa* is contingent on bacterial genomic background. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (8): 6892. doi: 10.3390/ijms24086892.
45. Barbosa C, Trebosc V, Kemmer C, Rosenstiel P, Beardmore R, Schulenburg H, et al. Alternative evolutionary paths to bacterial antibiotic resistance cause distinct collateral effects. *Mol Biol Evol.* 2017; 34 (9): 2229–2244. doi: 10.1093/molbev/msx158.
46. Barbosa C, Roemhild R, Rosenstiel P, Schulenburg H. Evolutionary stability of collateral sensitivity to antibiotics in the model pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *eLife.* 2019; 8: e51481. doi: 10.7554/eLife.51481.

Поступила / Received 05.05.2026

Принята в печать / Accepted 20.05.2026

Информация об авторах

Исмаев Абдулло Хабибуллоевич — студент 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-7022-3132

Рахманина Виктория Сергеевна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-5637-8205

Алексахина Марина Александровна — студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0001-5499-9807

Азизова Гюльсона Фикретовна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-6191-7832

Измалкова Алина Андреевна — студентка 6 курса, педиатрический факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0000-0003-2637-1312

Рошупкин Михаил Вячеславович — студент 5 курса, стоматологический факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-9856-0018

Иванюк Ангелина Юрьевна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-7260-2961

Шустрова Ольга Михайловна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-8310-0671

Алиева Сабият Расуловна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кур-

About the authors

Abdullo Kh. Ismatov — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-7022-3132

Victoria S. Rakhmanina — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-5637-8205

Marina A. Aleksakhina — 6th-year student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0001-5499-9807

Gyulsona F. Azizova — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-6191-7832

Alina A. Izmalkova — 6th-year student, Faculty of Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0000-0003-2637-1312

Mikhail V. Roshchupkin — 5th-year student, Faculty of Dentistry, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-9856-0018

Angelina Yu. Ivanyuk — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-7260-2961

Olga M. Shustrova — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-8310-0671

Sabiyat R. Aliyeva — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

ский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация

Яковлева Арина Олеговна — студентка 6 курса, лечебный факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-8451-015X

Пирумян Лиана Герасимовна — врач-терапевт поликлинического отделения ГБУ РО «Центральная районная больница» в Неклиновском районе, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-0966-0075

Мартынова Яна Андреевна — студентка 6 курса, педиатрический факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0002-9306-294X

Макаева Эльвина Тахировна — врач-терапевт участковый, Государственное учреждение здравоохранения «Липецкая городская поликлиника №1», Липецк, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-8082-4331

Arina O. Yakovleva — 6th-year student, Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0001-8451-015X

Liana G. Pirumyan — physician, outpatient department, Central District Hospital in Neklinovsky District, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-0966-0075

Yana A. Martynova — 6th-year student, Faculty of Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0002-9306-294X

Elvina T. Makaeva — District General Practitioner, Lipetsk City Polyclinic No. 1, Lipetsk, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-8082-4331