

Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*

*Т. С. КОМЕНКОВА, Е. А. ЗАЙЦЕВА

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток

Modern View on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Resistance Mechanisms to Antibiotics

*T. S. KOMENKOVA, E. A. ZAITSEVA

Pacific State Medical University, Vladivostok

В настоящее время энтерококки всё чаще становятся этиологическими агентами разнообразных инфекционных патологий. Наиболее распространёнными видами, вызывающими большинство энтерококковых инфекций являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*. Оба вида демонстрируют природную низкоуровневую устойчивость к аминогликозидам, цефалоспорином, хинолонам, клиндамицину и ко-тримоксазолу. Кроме того, особенности их генома позволяют легко приобретать резистентность к другим, широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам, посредством мутаций или путём горизонтального переноса генетических детерминант устойчивости. В обзоре изложены современные знания о механизмах резистентности энтерококков к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, антибактериальные препараты, устойчивость, механизмы резистентности, гены резистентности.

Enterococci are currently becoming one of the major causative agents of various infectious diseases. *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* are the most common species causing enterococcal infections. Both species exhibit natural low-level resistance to aminoglycosides, cephalosporins, quinolones, clindamycin, and co-trimoxazole. In addition, the peculiarities of their genome make it easy to acquire resistance to other antibiotics widely used in clinical practice, through mutations or by horizontal gene transfer. The review represents current knowledge about the mechanisms of enterococcal resistance to the most commonly used antibiotics.

Keywords: *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; antibiotics; resistance; resistance mechanisms; resistance genes.

В настоящее время энтерококки всё чаще становятся этиологическими агентами инфекций кровотока, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей и др. [1–4]. Наиболее распространёнными видами, вызывающими заболевания человека, главным образом среди пожилых, мултиморбидных пациентов и/или пациентов с ослабленным иммунитетом, являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* [5, 6]. Энтерококки обладают способностью быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды. При этом высокая скорость рекомбинации ДНК помогает им формировать устойчивость ко многим антимикробным препаратам (АМП), используемым в клинической практике, и приводит к селекции высоковирулентных штаммов [7, 8]. Поэтому знание основных механизмов формирования резистентно-

сти у клинически значимых энтерококков поможет врачам выбрать правильную тактику ведения пациентов с инфекциями, ассоциированными с *E. faecalis* и *E. faecium*.

Формирование резистентности к антимикробным препаратам — генетически обусловленный процесс, ассоциированный с приобретением новой генетической информации при помощи одного из трёх процессов горизонтального переноса генов (horizontal gene transfer — HGT) или посредством модификации собственного генома (мутациями или изменением уровня экспрессии генов) [9–13].

Подвижные генетические элементы (mobile genetic elements, MGE) способны самостоятельно перемещаться как между бактериями (конъюгативные плазмиды и конъюгативные транспозоны), так и в пределах бактериальной клетки (транспозоны, генные кассеты, интегроны и др.) [9–11]. При этом происходит распространение генов, кодирующих ферменты, вовлечённые в инактивацию АМП и синтез модифицированных

© Т. С. Коменкова, Е. А. Зайцева

*Адрес для корреспонденции: пр-т Острякова, 2 пр-т Острякова, 2, Тихоокеанский ГМУ, г. Владивосток, Приморский край, 690002. E-mail: elza200707@mail.ru

мишеней действия [10, 11]. Приобретение подвижных детерминант резистентности посредством горизонтального переноса является одним из важнейших факторов эволюции бактерий и отвечает за возникновение и распространение устойчивости ко многим часто используемым противомикробным препаратам.

Известно, что бактерии способны приобретать чужеродный генетический материал с помощью трёх основных процессов: трансформации, трансдукции и конъюгации [14]. Конъюгация — наиболее эффективный механизм для горизонтального переноса генов в больничной среде, которая с высокой частотой происходит у бактерий в желудочно-кишечном тракте человека при воздействии АМП [14]. Перенос генетического материала при конъюгации обеспечивается мобильными генетическими элементами [10, 15]. Конъюгация является наиболее описанным и изученным процессом передачи ДНК у энтерококков. Их способность к конъюгации, как представителей нормальной кишечной флоры, делает энтерококки основным резервуаром генетической информации и тем самым приводит к передаче разнообразных признаков, в том числе антибиотикорезистентности, другим видам и родам микроорганизмов [16].

На данный момент появилась информация об изменении генетической информации у энтерококков с помощью трансдукции с участием бактериофагов [16].

Существенный вклад в формирование устойчивости к антибактериальным препаратам вносят мутации собственных генов бактерий, которые кодируют: 1) мишень антимикробного препарата, 2) системы эффлюкса и пориновые каналы, 3) регуляторы, подавляющие экспрессию транспортёров [9, 10]. Бактерии, характеризующиеся наличием мутаций в данных генах, приобретают значительное преимущество при селективном воздействии противомикробных средств [9, 10]. Формирование резистентности посредством мутации в бактериальной хромосоме в большей степени характерно для химиопрепаратов (сульфаниламидов, фторхинолонов и др.) [9, 10].

Энтерококки обладают природной устойчивостью (резистентностью низкого уровня) к действию широкого спектра антибактериальных препаратов, таких как хинолоны, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды [17]. Гены резистентности к АМП у них могут локализоваться на бактериальной хромосоме и мобильных генетических элементах (плазмидах или транспозонах) [16].

Бета-лактамы АМП. Бензилпенициллин и ампициллин — наиболее активные бета-лактамы в отношении энтерококка, являются пре-

паратами выбора для лечения энтерококковых инфекций [17].

Механизм действия бета-лактамов связан с ингибированием пенициллин-связывающих белков (ПСБ), ответственных за образование наиболее распространённого типа поперечных связей пептидогликана ($4 \rightarrow 3$), основного полимера бактериальной клеточной стенки, придающего микроорганизмам постоянную форму [18]. Угнетение данных структур приводит к нарушению формирования клеточной стенки и гибели бактерий.

По последним данным у *E. faecalis* имеются шесть предполагаемых генов, ингибирующих ПСБ, три из которых класса А (*ponA*, *pbpF*, *pbpZ*) и три — класса В (*pbp5*, *pbpA*, *pbpB*) [19].

Формирование резистентности энтерококков к АМП класса бета-лактамов обусловлена механизмами «модификации мишени действия» (за счёт продукции низкоаффинного ПСБ) и «инактивации антибиотика» (продукции фермента бета-лактамазы) [19–21].

Механизм резистентности к пенициллинам через продукцию β -лактамаз чаще встречается у *E. faecalis*, чем у остальных энтерококков, универсален для всех энтерококков, конститутивен, является низкоуровневым и инокулюм-зависимым [22, 23]. Первоначально ген *blaZ*, кодирующий β -лактамазу, был описан у золотистого стафилококка [19]. Последующий анализ данного гена у энтерококка показал идентичность нуклеотидной последовательности с геном *blaZ Staphylococcus aureus*, и предполагает передачу данного гена от стафилококка к энтерококку [21, 24]. Первый изолят *E. faecalis*, продуцирующий β -лактамазу, был выделен в США в 1981 г. [21]. Позднее β -лактамазопозитивные штаммы *E. faecalis* были изолированы от пациентов в Ливане, Аргентине, Чили, Таиланде и Индии [21, 22, 25]. Несмотря на это, случаи выявления энтерококков, продуцирующих β -лактамазу, остаются редкими.

Высокоуровневая резистентность к пенициллинам у *E. faecalis* и *E. faecium* может быть связана со сверхэкспрессией низкоаффинного ПСБ и/или с мутациями в генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки (*pbp4* и *pbp5*) [26].

Установлено, что развитие высокоуровневой устойчивости *E. faecalis* к имипенему (минимальная подавляющая концентрация — МПК 32 мкг/мл) и ампициллину (МПК 16 мкг/мл) может зависеть от наличия двух точечных мутаций в *pbp4* (Tyr605His и Pro520Ser) [19]. V. H. Infante и соавт. [27] обнаружили другой вариант аминокислотной замены в *pbp4* (Asp573Glu), который связан с увеличением МПК пенициллина.

У *E. faecium* описывают различные аминокислотные замены, присутствующие в резистентных кли-

нических изолятах [28]. L. B. Rice [28] с соавт. выявили несколько точечных мутаций в *pbp5* (Met485Ala в сочетании с добавлением серина в 466 положении), которые придавали высокоуровневую устойчивость к ампициллину (МПК > 128 мкг/мл).

Ещё один механизм резистентности к бета-лактамам выявлен у *E.faecium*, опосредованный продукцией фермента L,D-транспептидазы (Ldtfm), который образует необычные (3 → 3) пептидогликановые поперечные сшивки [18]. Ldtfm гомологи встречаются спорадически среди таксономически отдалённых бактерий, указывая на то, что резистентность опосредованная L,D-транспептидазой может возникать у различных патогенов [18].

Аминогликозиды. Бактерицидное действия аминогликозидов связано с необратимым угнетением начальных этапов синтеза белка на уровне рибосом.

Энтерококки обладают природной устойчивостью к низким концентрациям аминогликозидов. Считается, что факультативный анаэробный метаболизм энтерококков ограничивает поглощение данных антибиотиков, тем самым обеспечивая их низкоуровневую резистентность (МПК от 4 мкг/мл до 256 мкг/мл для различных представителей этой группы антибиотиков) [19, 29–31].

Несмотря на наследственную резистентность к аминогликозидам энтерококки могут приобретать плазмиды, несущие детерминанты аминогликозид-модифицирующих ферментов [31]. Всё это приводит к появлению высокоуровневой устойчивости к аминогликозидам (МПК > 2000 мкг/мл — для стрептомицина и 500 мкг/мл — для гентамицина) и устраняет синергический бактерицидный эффект комбинированного воздействия антибиотиков. Высокоуровневая резистентность энтерококков к гентамицину (high level gentamicin resistance — HLGR) и стрептомицину (high level streptomycin resistance — HLSR) обусловлена работой двух механизмов: 1) модификацией участков связывания антибиотика на рибосоме, осуществляемой хромосомно-закодированной метилтрансферазой EfmM (*E.faecium methyltransferase*); 2) инак-

тивацией антибиотика за счёт продукции аминогликозид-превращающих ферментов [19, 30–32].

Существует три типа аминогликозид-модифицирующих ферментов: ацетилтрансферазы (aminoglycoside acetyltransferases, AAC), аденилилтрансферазы (aminoglycoside nucleotidyltransferases, ANT) и фосфотрансферазы (aminoglycoside phosphotransferases, APH) [32, 33]. Аденилилтрансферазы и фосфотрансферазы модифицируют гидроксильную группу аминогликозидов, а ацетилтрансферазы действует на аминогруппу. В результате чего происходит изменение структуры АМП, которое не позволяет ему связываться с рибосомой бактериальной клетки [32, 33].

Одним из наиболее распространённых среди фосфотрансфераз является APH(3'), обуславливающий устойчивость энтерококков к канамицину [34–37]. Данный фермент кодируется *aph(3')-IIIa* геном, расположенным на плазмиде pJH1 вместе с детерминантами устойчивости к стрептомицину и макролидам [38]. Ген *aph(3')-IIIa* был обнаружен от 40,4% до 100% у *E.faecalis* [34–37].

У энтерококков описаны гены, кодирующие фосфотрансферазы, локализованные на хромосоме (*aph(2'')-Ib* и *aph(2'')-Id*) и на плазмиде (*aph(2'')-Ic*).

Ген *aph(2'')-Ib* впервые был обнаружен в изолятах *E.faecium* и кодировал ферменты, которые придают устойчивость к канамицину, гентамицину, тобрамицину, нетилмицину и дибекацину (табл. 1) [31].

Ген *aph(2'')-Ic*, обуславливающий резистентность к канамицину, тобрамицину и гентамицину впервые был выявлен у *E.gallinarum* [31]. Однако среди изолятов *E.faecalis* до настоящего времени генов *aph(2'')-Ib* и *aph(2'')-Ic* обнаружено не было [37, 39].

Ген *aph(2'')-Id*, первоначально обнаруженный в *E.casseliflavus*, с высоким уровнем резистентности к гентамицину, выявлен у клинического изолята *E.faecalis*, устойчивого к ванкомицину [40].

Аденилилтрансферазы осуществляют инактивацию молекул аминогликозидных препаратов путём присоединения аденина [33]. У энтерокок-

Таблица 1. Гены, детерминирующие резистентность энтерококков к аминогликозидам [31]

Ген резистентности	Гентамицин	Стрептомицин	Тобрамицин	Амикацин	Канамицин	Нетилмицин	Дибекацин
<i>aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia</i>	+	—	+	+	+	+	+
<i>aph(2'')-Ib</i>	+	—	+	—	+	+	+
<i>aph(2'')-Ic</i>	+	—	+	—	+	—	—
<i>aph(2'')-Id</i>	+	—	+	—	+	+	+
<i>aph(3')-IIIa</i>	—	—	—	+	+	—	—
<i>aac(6')-Ii</i>	—	—	+	—	+	+	н. д.
<i>ant(3'')-Ia</i>	—	+	—	—	—	—	—
<i>ant(4'')-Ia</i>	—	—	+	+	+	—	н. д.
<i>ant(6'')-Ia</i>	—	+	—	—	—	—	—

Примечание. «+» — наличие гена; «—» — отсутствие гена; н. д. — нет данных.

Таблица 2. Характеристика часто выявляемых фенотипов резистентности к гликопептидам у энтерококков (переведено с иностранного языка [45])

Резистентность	Приобретённая		Природная
	высокоуровневая	вариабельная	низкоуровневая
Фенотип	VanA	VanB	VanC
Ванкомицин, МПК (мг/л)	64–1000	4–1000	2–32
Тейкопланин, МПК (мг/л)	16–512	0,5–1	0,5–1
Модификация мишени	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser
Экспрессия гена	Индукцибельная	Индукцибельная	Конститутивная или индуцибельная
Локализация гена резистентности	Плазмида или хромосома	Плазмида или хромосома	Хромосома
Мобильный элемент	Tn1546	Tn1547	
Встречается среди видов энтерококков	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>	<i>E.gallinarum</i> <i>E.casseliflavus</i>

ков известно четыре гена, кодирующие аденилтрансферазы — *ant(6')-Ia*, *ant(3'')-Ia*, *ant(4')-Ia* и *ant(9)-Ia*. Плазмидные гены *ant(6')-Ia* и *ant(3'')-Ia* придают высокоуровневую резистентность только к стрептомицину (МПК ≥ 1000 мкг/мл) [31]. Ген *ant(4')-Ia* обуславливает устойчивость к более широкому спектру аминогликозидных препаратов, а именно к тобрамицину, амикацину и канамицину [31]. Ген *ant(9)-Ia*, расположенный на плазмиде или транспозоне, кодирует устойчивость к спектиномицину [41].

Ацетилтрансферазы (aminoglycoside acetyltransferases, AAC) — ферменты, которые ацетилируют аминогруппы молекулы аминогликозидных препаратов с использованием в качестве кофактора ацетил коэнзим А [33]. Выработка энтерококками фермента AAC(6')-Ii обуславливает резистентность к тобрамицину, канамицину и нетилмицину, а также приводит к заметному снижению синергизма комбинации пенициллинов с аминогликозидами [31]. Образование AAC(6')-Ii кодируется одноименным хромосомным геном — *aac(6')-Ii* [41], который на сегодняшний день обнаружен только в изолятах *E.faecium* [35].

Наиболее клинически значимым геном энтерококков является *aac(6')-aph(2'')-Ia*, кодирующий одноименный бифункциональный фермент AAC(6')-APH(2'')-Ia, обуславливающий устойчивость к гентамицину, тобрамицину, амикацину, канамицину, нетилмицину и дебекацину, но не стрептомицину [31]. Ген *aac(6')-aph(2'')-Ia* находится в составе транспозона Tn5281, расположенного либо на плазмиде, либо в хромосомной ДНК [35]. Данный ген встречается у всех энтерококков, обладающих высокоуровневой устойчивостью к гентамицину (МПК ≥ 500 мкг/мл) [39, 42]. Однако в литературе появились сообщения о выявлении изолятов энтерококков с высокоуровневой резистентностью к гентамицину, не несущие ген *aac(6')-aph(2'')-Ia* [37]. Напротив, N. Kobayashi. и соавт. [34] и S.M. Donabedian и соавт. [43] обнаружили *aac(6')-aph(2'')-Ia* у энтерококков с низким уровнем резистентности к гентамицину.

Гликопептиды и липогликопептиды. Гликопептиды, такие как ванкомицин и тейкопланин, ингибируют синтез клеточной стенки бактерий путём образования водородных связей с концевыми аминокислотными остатками D-Ala-D-Ala — субъединиц пептидогликана [19]. Устойчивость к ванкомицину может быть высокого (МПК > 64 мкг/мл) и низкого уровня (МПК от 4 до 32 мкг/мл).

На сегодняшний день у энтерококков описаны восемь фенотипических вариантов приобретённой резистентности к гликопептидам (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, VanN) и один тип природной устойчивости (VanC) [19, 20, 26, 44].

Механизм резистентности энтерококков к данным антибиотикам основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Lac (фенотипы VanA, VanB, VanD, VanM) или реже на D-Ala-D-Ser (фенотипы VanC, VanE, VanG, VanL, VanN). Уровень резистентности зависит от типа аминокислотной замены. D-Ala-D-Ser обеспечивает низкоуровневую резистентность, снижая аффинность к антибиотикам примерно в семь раз. Устойчивость высокого уровня связана с D-Ala-D-Lac, которое уменьшает сродство с антибиотиком примерно в 1000 раз. Замена аминокислотных остатков происходит с участием нескольких ферментов, кодируемых *van* опероном [19, 20].

Фенотип VanA является наиболее распространённым и обеспечивает высокий уровень резистентности энтерококков к ванкомицину и тейкопланину, опосредованный транспозоном Tn1546 (табл. 2) [45]. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA, локализуются на плазмидах или на хромосомах [19, 20, 45] (см. табл. 2). Экспрессия генов устойчивости находится под регуляцией двухкомпонентной регуляторной системы. Эта система состоит из гистидин киназы VanS и регулятора цитоплазматического ответа VanR. VanS и VanR активируют транскрипцию генов, ответственных за синтез депсипептида D-Ala-D-Lac, который приводит к увеличению уровня резистентности к ванкомицину.

Фенотип VanB кодирует вариабельную устойчивость к ванкомицину, которая как и у фенотипа VanA связана с синтезом депсипептида D-Ala-D-Lac вместо D-Ala-D-Ala. Оперон *vanB* содержит гены, кодирующие дегидрогеназу, лигазу и дипептидазу, которые имеют высокий уровень идентичности последовательностей (67–76%) с соответствующими белками *vanA* оперона. Однако сенсорная киназа (*VanS_B*) и регулятор ответа (*VanR_B*) отдалённо схожи с их гомологом VanA (идентичность последовательностей 34 и 23%, соответственно) [19]. Штаммы с таким фенотипом остаются чувствительными к тейкопланину. Важно отметить, что устойчивость к тейкопланину может возникать в результате мутаций в сенсорной киназе или ухудшения регуляторной способности фосфатазы *VanS_B*, что приводит к экспрессии генов резистентности.

Детерминанты устойчивости фенотипа VanB локализируются на плаزمиде или на хромосомах [19, 20]. При этом ген *vanB* обнаружен в транспозоне Tn1547, который является частью более крупных конъюгативных хромосомно-расположенных элементов (от 90 до 250 kb) [46].

Штаммы энтерококков с фенотипом VanC обладают природной устойчивостью к низким концентрациям ванкомицина (МПК от 2 до 32 мг/л) и чувствительны к тейкопланину. Механизм резистентности основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Ser, для чего требуется координированная работа трёх генов: *vanT* (кодирует связанную с мембраной VanT сериновую рацемазу, продуцирующую D-Ser), *vanC* (кодирует синтез D-Ala-D-Ser) и *vanXYc* (кодирует белок VanXYC, позволяющий гидролизовать предшественников, оканчивающихся на D-Ala) [45]. Кластер генов, контролирующих этот фенотип, локализован на хромосоме [47]. Данный тип устойчивости имеет наименьшее клиническое значение и встречается преимущественно у *E.gallinarum* и *E.casseliflavus* [20]. В то же время появляются сведения об обнаружении гена *vanC* у *E.faecalis* и *E.faecium*, изолированных от человека, животных и объектов окружающей среды [44, 47, 48]. Считается, что детекция *vanC* у *E.faecalis* и *E.faecium* возможно является результатом горизонтального переноса гена от *E.gallinarum* между различными видами энтерококков [44, 47].

Гликопептид-зависимые штаммы. Клинически важным явлением, которое появилось у некоторых энтерококков VanA- и VanB-типа, является зависимость от гликопептидов. Эти штаммы не только устойчивы к ванкомицину и/или к тейкопланину, данные АМП необходимы для их роста. Варианты гликопептид-зависимых *E.faecalis* и *E.faecium* были выделены от пациентов, получавших ванкомицин в течение

длительного периода [49]. Появление этого фенотипа обусловлено мутацией в гене, кодирующем D-Ala:D-Ala-лигазу [50]. Поскольку эти штаммы требуют особых условий роста, их распространённость недооценивается. Предполагается, что реверсия к независимости от ванкомицина происходит в результате мутаций в сенсорных киназах *VanS* или *VanSB*, которые способствуют конститутивной продукции D-Ala-D-Lac, или в *ddl* гене, восстанавливая синтез D-Ala-D-Ala, что приводит к формированию VanB фенотипа [45].

Даптомицин — циклический липопептид, механизм действия, которого заключается в его взаимодействии с цитоплазматической мембраной (ЦМ) бактерии через кальций-зависимую вставку его гидрофобного фрагмента, приводящее к изменению мембранного потенциала и проницаемости [51].

Механизм устойчивости к даптомицину до конца не изучен. Известно, что резистентность к данному препарату связана с различными структурными и функциональными модификациями, такими как увеличение относительного положительного поверхностного заряда, утолщение, перисептальные выпячивания и изменение состава жирных кислот клеточной стенки [52]. Кроме того, мутации в генах, кодирующих регуляторные системы (*LiaFSR* и *YycFGHIJ*), и генах, участвующих в метаболизме фосфолипидов (*gdpD* и *cls*), связаны с развитием устойчивости к даптомицину [53].

LiaFSR представляет собой трёхкомпонентную систему ответа на стресс, которая регулирует целостность клеточной стенки [53, 54]. Удаление гена регулятора ответа (*LiaR*) приводит к повышенной восприимчивости к даптомицину. *LiaR*-регулируемый белок (*LiaX*), запускает защитное ремоделирование цитоплазматической мембраны. С-концевой домен *LiaX* ингибирует систему *LiaFSR*, а его отсутствие приводит к активации перераспределения анионных фосфолипидов. N-концевой домен, высвобождаясь во внеклеточную среду, связывает даптомицин, что приводит к активации системы *LiaFSR* и формированию даптомицинорезистентного фенотипа. Штаммы, которые проявляют *LiaX*-опосредованное ремоделирование ЦМ и устойчивость к даптомицину, демонстрируют повышенную вирулентность [54].

Также было доказано, что удаление изолейцина в 177 позиции в гене *liaF E.faecalis* приводит к увеличению МПК для даптомицина с 1 до 4 мкг/мл и устойчивости к данному препарату [55].

Считается, что точечные мутации в генах *liaFSR*, являются первым событием в поэтапном накоплении геномных мутаций, которые приводят к даптомицинорезистентному фенотипу [56].

Интересно, что развитие устойчивости к даптомицину обратно связано с повышенной восприимчивостью к β -лактамам [57]. Отмечено, что комбинации даптомицина с ампициллином, цефтриаксоном или цефтаролином являются синергетическими *in vitro* и улучшают клинические исходы пациентов [57]. Последние данные показали, что синергизм с ампициллином зависит от изменений в LiaFSR. Выяснение механизма этого взаимодействия требует дальнейшего изучения.

Оксазолидиноны. Формирование резистентности энтерококков к оксазолидинонам происходит по механизмам типов «модификация мишени действия антибиотика» и «рибосомальная защита» [19, 58].

Линезолид ингибирует синтез белка путём связывания с 23S рРНК на 50S субъединице рибосомы [20, 56, 59]. Наиболее распространённым механизмом устойчивости энтерококков к данному препарату являются мутации в генах, кодирующих 23S рРНК [20, 56, 59]. Следует отметить, что энтерококки, как и многие другие бактерии, несут множественные копии гена 23S рРНК, а количество мутировавших аллелей коррелирует с фенотипом резистентности [19]. На сегодняшний день выявлено шесть мутаций в 23S рРНК (G2576T, G2505A, U2500A, G2447U, C2534U, G2603U). Наиболее часто встречающаяся мутация — G2576T, которая определяет также устойчивость к тедизолиду [26, 60]. Кроме того, мутации в рибосомальных белках L3 (*rplC*) и L4 (*rplD*), при отсутствии мутации G2576T и гена *cfr*, приводят к низкоуровневой резистентности к линезолиду у энтерококков [61]. Вышеупомянутые механизмы резистентности не являются переносимыми, появление и закрепление мутаций связано с предыдущим воздействием и длительностью терапии данным препаратом [19, 26, 59].

Другие механизмы устойчивости к линезолидам включают метилирование аденина в 2503 позиции 23S рРНК с помощью метилтрансферазы Cfr, кодируемой одноимённым геном — *cfr* (chloramphenicol-*fl*orfenicol resistance gene), в результате чего происходит модификация мишени действия линезолида [19, 59]. Данный ген впервые был выявлен у *Staphylococcus sciuri* и предположительно отвечал за устойчивость к хлорамфениколу и флорфениколу [62]. Последующие исследования показали, что ген *cfr* способен придавать устойчивость как минимум к пяти классам антибиотиков, включая линезолид (но не тедизолид) [59, 63]. Фенотип резистентности, опосредованный Cfr метилтрансферазой, обозначают PhLOPSA, аббревиатурой устойчивости к фениколам (phenicols), линкозамидам (lincosamides), оксазолидинонам (oxazolidinones), плевромутилинам (pleuromutilins) и стрептогра-

мину А (streptogramin A) [59, 63, 64]. Первые сообщения о наличии данного гена у клинических изолятов энтерококков появились в 2011 г. [65]. За десятилетие *cfr*-несущие энтерококки (чаще *E. faecium*) были обнаружены во всем мире: в Китае [66], США [67], Германии [68], Великобритании [69], Таиланде [59] и Италии [70]. Исследование линезолидоустойчивого *E. faecalis* (МПК > 32 мг/л), выделенного в Таиланде [59] показало, что ген *cfr* расположен на конъюгативной плазмиде размером 97 kb и фланкирован IS256-подобной инсерционной последовательностью, которая сходна с последовательностями других плазмид, несущих *cfr*, ранее идентифицированных у стафилококков [71].

Механизмы немутационной устойчивости оксазолидинонов связаны и с работой генов *optrA* и *poxtA*, находящихся на мобильных генетических элементах энтерококков. Белки OptrA и PoxtA, гомологичные на 32%, принадлежат к семейству ABC-F протеинов (белки, определяющие множественную лекарственную устойчивость). Работая по механизму «рибосомальная защита», они определяют резистентность к фениколам, оксазолидинонам и тетрациклинам [58, 72, 73].

Тетрациклины. Препараты этой группы оказывают бактериостатический эффект, механизм которого опосредован угнетением синтеза белка, при связывании препарата с 30S субъединицей бактериальной рибосомы [19]. Известно два механизма резистентности к тетрациклинам: «эффлюкс» — активное выведение антибиотика и «рибосомальная защита». Гены *tetK* и *tetL*, кодирующие эффлюкс, являются плазмидными детерминантами, придающие устойчивость к тетрациклину, но не к миноциклину. Гены *tetM*, *tetO* и *tetS* — детерминанты хромосомной резистентности к доксициклину, миноциклину и тетрациклину [19].

Тигециклин — новый синтетический антибиотик, полученный путём структурного изменения тетрациклина. Подобно тетрациклинам, тигециклин связывается с 16S рРНК 30S субъединицы рибосомы [56, 74]. На сегодняшний день известны единичные случаи устойчивости энтерококков к тигециклину. Тигециклинорезистентные энтерококки были обнаружены в Испании [74], Германии [75], Великобритании [76], Португалии [77], Ирландии и Италии [56]. Чаще данная устойчивость встречается у клинических изолятов *E. faecalis* и *E. faecium*. Однако есть сообщения об обнаружении тигециклинорезистентных *E. faecalis*, выделенных от здоровых людей, мяса птицы и свиней [77]. Резистентность энтерококков к тигециклину ассоциирована с повышенной экспрессией генов *tetM*, *tetL* и мутациями в *rpsJ*, кодирующий белок S10 рибосомной субъединицы 30S [78].

tetM — наиболее часто встречающаяся детерминанта устойчивости к тетрациклину у энтерококков [79, 80]. Данный ген связан с конъюгативными транспозонами, относящимися к семейству Tn916 / Tn1545 [81]. Продукт гена *tetM* влияет на механизм биосинтеза белка, что приводит к устойчивости к тетрациклину *in vivo* и *in vitro*. TetM позволяет аминоксил-тРНК связываться с акцепторным сайтом рибосомы, несмотря на присутствие концентраций тетрациклина, которые обычно ингибируют трансляцию [82]. Кроме того, в ряде независимых экспериментов была показана важность сверхэкспрессии белка TetM и/или мутации в гене *tetM* у энтерококков, проявляющих резистентность к тигециклину [78, 83].

Анализ нуклеотидных последовательностей *tetM* и *tetO* показал 76% идентичности, что указывает на то, что данные гены имеют общего предка, но в отличие от *tetM*, ген *tetO* встречается значительно реже [79, 80, 84].

Ген *tetS* также редко обнаруживается среди клинических изолятов энтерококков и не детектируется у штаммов, выделенных от животных [84].

До недавнего времени считалось, что ещё один ген — *tetU*, впервые обнаруженный на плазмиде pKQ10 у *E.faecium*, ответственен за устойчивость к тетрациклину [85]. Впоследствии *tetU* выявлен у ванкомициноустойчивого *Staphylococcus aureus* [86]. На основании низкого уровня гомологии последовательностей с белком TetM было предположено, что продукт гена *tetU* также опосредует защиту рибосомы от тетрациклинов [85]. При дальнейшем изучении было доказано, что *tetU* не придаёт устойчивость к тетрациклину, а является 3'-концом гена *rep*, кодирующего белок инициатора репликации [87].

TetL и TetK являются представителями семейства эффлюксных насосов MFS (Major Facilitator Superfamily) [83]. Известно, что TetK экспортирует только тетрациклин, а TetL — тетрациклин и миноциклин из клетки, снижая внутриклеточную концентрацию данных лекарственных средств и защищая бактериальные рибосомы [83]. Детерминанты эффлюксных белков — *tetK* и *tetL* располагаются на плазмидах [88].

tetL является вторым по распространённости геном устойчивости к тетрациклину [80, 89]. В независимых исследованиях было продемонстрировано, что энтерококки часто несут различные *tet* гены, ответственные за разные механизмы устойчивости к тетрациклину (эффлюкс и рибосомальная защита) [89, 90]. Кроме того, экспериментально доказано, что суперэкспрессия сразу двух генов *tetL* и *tetM* придаёт энтерококкам устойчивость к тигециклину [83].

Макролиды, линкозамиды и стрептограмин Б. Хинупристин и далфопристин — антибиотики

группы линкозамидов, являющиеся полусинтетическими производными пристинамицина и стрептограмина А. Механизм действия связан с ингибированием биосинтеза белка в результате взаимодействия с 50S субъединицей бактериальной рибосомы [19]. Данное сочетание антибиотиков эффективно против *E.faecium*, но не *E.faecalis*. *E.faecalis* обладает хромосомным геном *lsa* [91]. Данный ген кодирует белок, точная функция которого остаётся неизвестной. Однако его наличие обеспечивает *E.faecalis* природную резистентность к стрептограмину А и линкозамиду и объясняет отсутствие действия хинупристина и далфопристина против этих микроорганизмов [91].

Среди энтерококков широко распространён фенотип MLSB (устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину Б), механизм возникновения которого связан с диметилированием остатков аденина в 23S рРНК в рибосомальной субъединице 50S, что приводит к снижению связывания макролидов с рибосомами [19]. Этот тип устойчивости кодируется чаще геном *ermB*, редко энтерококки этого фенотипа могут иметь ген *ermA*. Гены резистентности фенотипа MLSB расположены на плазмиде, транспозоне (Tn917) или близкородственных детерминантах [41, 92]. Известно, что часто плазмиды, формирующие MLSB фенотип резистентности, кодируют устойчивость к другим АМП [92]. Перекрёстная резистентность со всеми макролидами возникает в результате модификации A2508 23S рРНК ферментом метилазой, кодируемой различными генами, чаще всего *ermB*, в отличие от модификации A2503 метилтрансферазой Cfr при устойчивости к линезолиду [93].

Хинолоны. В основе противомикробного действия фторхинолонов лежит блокада двух жизненно важных ферментов бактериальной клетки: ДНК-гиразы (топоизомераза II типа) и топоизомеразы IV типа, ответственных за суперспирализацию и сохранение плотно упакованной спиралевидной структуры ДНК. ДНК-гираза релаксирует положительные супервитки, которые препятствуют синтезу ДНК, заменяя их на отрицательные, тем самым обеспечивая движение ДНК-полимеразы по ДНК. Топоизомераза IV типа отделяет недавно реплицированную взаимосвязанную двойную спираль ДНК до деления клетки. Воздействие хинолонов на комплекс фермент/ДНК приводит к нарушению непрерывности ДНК и остановке репликации [19].

Данные ферменты состоят из двух субъединиц: ДНК-гираза — из GyrA и GyrB, а топоизомераза IV типа — из ParC и ParE. Мишени действия фторхинолонов у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов отлича-

ются. У грамотрицательных организмов основной мишенью является ДНК-гираза, кодируемая *gyrA* [94]. У грамположительных бактерий, в том числе у *E.faecalis* и *E.faecium*, основная мишень действия — топоизомераза IV, кодируемая *parC*. Мутации в данном гене приводят к резистентности низкого уровня, наличие же дополнительных мутаций в *gyrA* формирует высокоуровневую устойчивость [94–96].

К хинолонам энтерококки обладают природной низкоуровневой резистентностью. Кроме этого, описаны механизмы приобретённой резистентности к высоким концентрациям данных антибиотиков. Мутации генов-мишеней, в частности аминокислотные замены субъединицы А (*GyrA*) ДНК-гиразы и субъединицы С (*ParC*) топоизомеразы в детерминантных участках резистентности к хинолонам, описанные у *E.faecium* и *E.faecalis*, изменяют аффинность к антибиотикам [95].

Активное выведение антибиотика через эффлюксные насосы — второй механизм устойчивости к хинолонам, обнаруженный у *E.faecium* и *E.faecalis* [97].

Третий механизм устойчивости, описанный у *E.faecalis*, опосредован геном *qnr*. Данный ген кодирует белок, уменьшающий связывание хинолона с ДНК и последующее образование комплекса хинолон-гираза [98].

Имеются данные, что между разными поколениями хинолонов наблюдается различное угнетение данных ферментов. Топоизомераза IV более чувствительна, чем ДНК-гираза, к ингибированию левофлоксацином, цiproфлоксацином, спарфлоксацином, тосуфлоксацином и гатифлоксацином [98].

Предполагается участие хромосомно-закодированного пентапептида EfsQng в защите *E.faecalis* от эффектов хинолонов путём изменения

действия гиразы в клетках. Данный белок уменьшает связывание ДНК-гиразы и топоизомеразы IV с хромосомной ДНК, что приводит к снижению количества доступных мишеней на бактериальной хромосоме [19, 41, 98].

Доказано, что предыдущее воздействие фторхинолонов также связано с наличием хромосомных мутаций в генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, расположенных в детерминантных участках устойчивости к хинолонам (QRDR — quinolone-resistance determining region) [96, 98].

Таким образом, *E.faecalis* и *E.faecium* обладают резистентностью ко многим антибактериальным препаратам с разным механизмом действия. В условиях растущего и повсеместного использования противомикробных препаратов энтерококки способны быстро адаптироваться, формируя устойчивость к данным соединениям через сложное взаимодействие различных механизмов по множеству эволюционных траекторий. Понимание механизмов, благодаря которым энтерококки становятся устойчивыми к антибиотикам, имеет первостепенное значение для разработки новых стратегий, направленных на ограничение возникновения и распространения резистентности, что требует дополнительных и разносторонних исследований.

Финансовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90036.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Коменкова Т. С. — поиск и анализ литературы, написание текста; Зайцева Е. А. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учётом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. Тихоокеанский медицинский журнал. — 2019. — № 4 (78) — С. 60–65 / Melnikova E.A., Zaitseva E.A., Luchaninova V.N., Krukovich E.V., Komenkova T.S., Feoktistova Yu.V. Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*. Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal 2019; 4 (78): 60–65 [in Russian] doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65
- Shrestha L.B., Baral R., Poudel P., Khanal B. Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal. BMC Pediatr 2019; 19 (1): 36. doi:10.1186/s12887-019-1410-1
- Weber S., Hogardt M., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Kempf V.A.J., Kessel J. et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci are associated with a decreased survival in patients with hematological diseases. Ann Hematol 2019; 98 (3): 763–773. doi:10.1007/s00277-019-03607-z URL
- Zhao-Fleming H.H., Wilkinson J.E., Larumbe E., Dissanaike S., Rumbaugh K. Obligate anaerobes are abundant in human necrotizing soft tissue infection samples — a metagenomics analysis. APMIS 2019; 127 (8): 577–587. doi:10.1111/apm.12969
- Libertucci J., Bassis C.M., Cassone M., Gibson K., Lansing B., Mody L. et al. Bacteria Detected in both Urine and Open Wounds in Nursing Home Residents: a Pilot Study. mSphere 2019; 4 (4): e00463-19. doi:10.1128/mSphere.00463-19
- Bi R., Qin T., Fan W., Ma P., Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. J Glob Antimicrob Resist 2018; 13: 11–19. doi: 10.1016/j.jgar.2017.10.018
- Mete E., Kaleli I., Cevahir N., Demir M., Akkaya Y., Kirazli Satilmis Ö. Evaluation of virulence factors in enterococcus species. Mikrobiyol Bul 2017; 51 (2): 101–114. doi:10.5578/mb.53992 URL
- Matlou D.P., Bissong M.E.A., Tchatchouang C.K., Adem M.R., Foka F.E.T., Kumar A., et al. Virulence profiles of vancomycin-resistant enterococci isolated from surface and ground water utilized by humans in the North West Province, South Africa: a public health perspective. Environ Sci Pollut Res Int 2019; 26 (15): 15105–15114. doi:10.1007/s11356-019-04836-5 URL
- Генная Н.В., Сазыкин И.С., Сазыкина М.А. Механизмы приобретения микроорганизмами резистентности к антибиотикам. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова. — 2018. — Т. 14. — № 1. — С. 77–85. / Gnennaya N.V., Sazykin I.S., Sazykina M.A. Mekhanizmy priobreteniya mikroorganizmami rezistentnosti k antibiotikam. Vestnik Biotekhnologii i Fiziko-Khimicheskoi Biologii imeni Yu.A. Ovchinnikova 2018; 14 (1): 77–85. [in Russian] URL https://elibrary.ru/item.asp?id=36309678
- Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. — 2004. — Т. 44 — № 2 — С. 263–306. / Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekulyarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam. Uspekhi Biologicheskoi Khimii

- 2004; 44 (2): 263–306. [in Russian] URL <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/sidorenko.pdf>
11. *Супотницкий М.В.* Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. Биопрепараты. — 2011. — № 2 — С. 4–11. / *Supotnitskii M.V.* Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Biopreparaty 2011; 2: 4–11 [in Russian] URL <https://elibrary.ru/item.asp?id=20370194>
12. *Holmes A.H., Moore L.S., Sundsfjord A., Steinbakk M., Regni S., Karkey A. et al.* Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; 387 (10014): 176–187. doi:10.1016/S0140-6736(15)00473-0
13. *Zaman S.B., Hussain M.A., Nye R., Mehta V., Mamun K.T., Hossain N.A.* Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus* 2017; 9 (6): e1403. doi:10.7759/cureus.1403
14. *Munita J.M., Arias C.A.* Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* 2016; 4 (2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi:10.1128/microbiolspec.
15. *Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O.* Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31 (4): e00088–17. doi:10.1128/CMR.00088-17
16. *Gilmore M.S., Clewell D.B., Ike Y., Shankar N., eds.* Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190424/>
17. *García-Solache M., Rice L.B.* The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32 (2): e00058–18. doi:10.1128/CMR.00058-18
18. *Triboulet S., Bougault C.M., Laguri C., Hugonnet J.E., Arthur M., Simorre J.P.* Acyl acceptor recognition by *Enterococcus faecium* L,D-transpeptidase Ldtfm. *Mol Microbiol* 2015; 98 (1): 90–100. doi:10.1111/mmi.13104
19. *Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A.* Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12 (10): 1221–1236. doi:10.1586/14787210.2014.956092
20. *O'Driscoll T., Crank C.W.* Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 217–230. doi:10.2147/IDR.S54125
21. *Murray B.E.* Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (11): 2355–2359. doi:10.1128/aac.36.11.2355 URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC284334/pdf/aac00375-0029.pdf>
22. *Sarti M., Campanile F., Sabia C., Santagati M., Gargiulo R., Stefani S.* Polyclonal diffusion of beta-lactamase-producing *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (1): 169–172. doi:10.1128/JCM.05640-11
23. *Agarwal J., Kalyan R., Singh M.* High-level aminoglycoside resistance and beta-lactamase production in enterococci at a tertiary care hospital in India. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62 (2): 158–159. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305061/>
24. *Hollenbeck B.L., Rice L.B.* Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence* 2012; 3 (5): 421–433. doi:10.4161/viru.21282
25. *Arias C.A., Singh K.V., Panesso D., Murray B.E.* Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including beta-lactamase-producing and vancomycin-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (6): 2043–2047. doi:10.1128/AAC.00131-07
26. *Munita J.M., Bayer A.S., Arias C.A.* Evolving resistance among Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2015; 61: Suppl 2: S48–S57. doi:10.1093/cid/civ523
27. *Infante V.H., Conceição N., de Oliveira A.G., Darini A.L.* Evaluation of polymorphisms in pbp4 gene and genetic diversity in penicillin-resistant, ampicillin-susceptible *Enterococcus faecalis* from hospitals in different states in Brazil. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363 (7): fnw044. doi:10.1093/femsle/fnw044
28. *Rice L.B., Carias L.L., Hutton-Thomas R., Sifaoui F., Gutmann L., Rudin S.D.* Penicillin-binding protein 5 and expression of ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (5): 1480–1486. doi:10.1128/AAC.45.5.1480-1486.2001
29. *Arias C.A., Contreras G.A., Murray B.E.* Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (6): 555–562. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03214.x
30. *Niu H., Yu H., Hu T., Tian G., Zhang L., Guo X. et al.* The prevalence of aminoglycoside-modifying enzyme and virulence genes among enterococci with high-level aminoglycoside resistance in Inner Mongolia, China. *Braz J Microbiol* 2016; 47 (3): 691–696. doi:10.1016/j.bjm.2016.04.003
31. *Chow J.W.* Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 586–589. doi:10.1086/313949
32. *Shete V., Grover N., Kumar M.* Analysis of Aminoglycoside Modifying Enzyme Genes Responsible for High-Level Aminoglycoside Resistance among Enterococcal Isolates. *J Pathog* 2017; 2017: 3256952. doi:10.1155/2017/3256952
33. *Решедько Г.К.* Значение ферментативной модификации аминогликозидов в развитии резистентности у бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т.1 — №1 С.40–50. / *Reshed'ko G.K.* Znachenie fermentativnoi modifikatsii aminoglikozidov v razvitii rezistentnosti u bakterii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 1999; 1(1): 40–50 [in Russian].] URL <https://cmac-journal.ru/publication/1999/1/cm-1999-t01-n1-p040/cm-1999-t01-n1-p040.pdf>
34. *Kobayashi N., Alam M., Nishimoto Y., Urasawa S., Uehara N., Watanabe N.* Distribution of aminoglycoside resistance genes in recent clinical isolates of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus avium*. *Epidemiol Infect* 2001; 126 (2): 197–204. doi:10.1017/s0950268801005271
35. *Watanabe S., Kobayashi N., Quiñones D., Nagashima S., Uehara N., Watanabe N.* Genetic diversity of enterococci harboring the high-level gentamicin resistance gene aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia or aph(2'')-Ie in a Japanese hospital. *Microb Drug Resist* 2009; 15 (3): 185–194. doi:10.1089/mdr.2009.0917
36. *El-Mahdy R., Mostafa A., El-Kannishy G.* High level aminoglycoside resistant enterococci in hospital-acquired urinary tract infections in Mansoura, Egypt. *Germs* 2018; 8 (4): 186–190. doi:10.18683/germs.2018.1145
37. *Padmasini E., Padmaraj R., Ramesh S.S.* High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus species* in Chennai, India. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 329157. doi:10.1155/2014/329157
38. *Wright G.D., Thompson P.R.* Aminoglycoside phosphotransferases: proteins, structure, and mechanism. *Front Biosci* 1999; 4: D9–D21. doi:10.2741/wright
39. *Amini F., Krimpour H.A., Ghaderi M., Vaziri S., Ferdowsi S., Azizi M. et al.* Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Enterococcus strains* in Kermanshah, Iran. *Iran J Med Sci* 2018; 43 (5): 487–493.
40. *Economou V., Sakkas H., Delis G., Gousia P.* Antibiotic resistance in enterococcus spp. friend or foe? Foodborne Pathogens and Antibiotic Resistance. John Wiley & Sons, Inc.; 2017; 365–395. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119139188.ch16>
41. *Alcock B.P. et al.* 2020. CARD 2020: antibiotic resistome surveillance with the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Nucleic Acids Research*, 48, D517–D525. doi: 10.1093/nar/gkz935.
42. *Abdelkareem M.Z., Sayed M., Hassuna N.A., Mahmoud M.S., Abdelwahab S.F.* Multi-drug-resistant *Enterococcus faecalis* among Egyptian patients with urinary tract infection. *J Chemotherapy* 2017; 29 (2): 74–82. doi:10.1080/1120009X.2016.1182358
43. *Donabedian S.M., Thal L.A., Hershberger E. et al.* Molecular characterization of gentamicin-resistant *Enterococci* in the United States: evidence of spread from animals to humans through food. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (3): 1109–1113. doi:10.1128/jcm.41.3.1109-1113.2003
44. *Светоч Э.А., Теймурзов М.Г., Тазина О.И., Абаймова А.А., Лев А.И., Асташкин Е.И. и др.* Антибиотикорезистентность культур *Enterococcus* spp., выделенных от промышленной птицы в 2013–2016 гг. в хозяйствах Российской Федерации, и детекция у них генов резистентности к ванкомицину. Альманах клинической медицины. — 2017. — № 45 (2) — С. 138–146. / *Svetoch E.A., Teymurazov M.G., Tazina O.I., Abaimova A.A., Lev A.I., Astashkin E.I. et al.* Antibacterial resistance of *Enterococcus* spp. isolated from commercial poultry of the Russian Federation farms in 2013–2016, and identification of vancomycin resistance genes. *Almanac of Clinical Medicine* 2017; 45 (2): 138–146. [in Russian]. doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-138-146
45. *Courvalin P.* Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006; 42 Suppl 1: S25–S34. doi:10.1086/491711
46. *Evers S., Quintiliani R.J., Courvalin P.* Genetics of glycopeptide resistance in enterococci. *Microb Drug Resist* 1996; 2 (2): 219–223. doi:10.1089/mdr.1996.2.219
47. *Sun M., Wang Y., Chen Z., Zhu X., Tian L., Sun Z.* The first report of the vanC1 gene in *Enterococcus faecium* isolated from a human clinical specimen. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109 (6): 712–715. doi:10.1590/0074-0276140019
48. *Nishiyama M., Iguchi A., Suzuki Y.* Identification of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* as vanC-type Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) from sewage and river water in the provincial city of Miyazaki, Japan. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2015; 50 (1): 16–25. doi:10.1080/10934529.2015.964599
49. *Bert F., Leflon-Guibout V., Le Grand J., Bourdon N., Nicolas-Chanoine M.H.* Emergence d'entérocoque dépendant de la vancomycine à la suite d'un traitement par glycopeptide: cas clinique et revue. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57 (1): 56–60. [in French] doi:10.1016/j.patbio.2008.07.017
50. *Prévost M., Van Belle D., Tulkens P.M., Courvalin P., Van Bambeke F.* Modeling of *Enterococcus faecalis* D-alanine: D-alanine ligase: structure-based study of the active site in the wild-type enzyme and in glycopeptide-dependent mutants. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2000; 2 (3): 321–330. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937441/>
51. *Silverman J.A., Perlmuter N.G., Shapiro H.M.* Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (8): 2538–2544. doi:10.1128/aac.47.8.2538-2544.2003

52. Mishra N.N., Bayer A.S., Tran T.T., Shamoo Y., Mileykovskaya E., Dowhan W. *et al.* Daptomycin resistance in enterococci is associated with distinct alterations of cell membrane phospholipid content. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43958. doi:10.1371/journal.pone.0043958
53. Arias C.A., Panesso D., McGrath D.M. *et al.* Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med* 2011; 365 (10): 892–900. doi:10.1056/NEJMoa1011138
54. Khan A., Davlieva M., Panesso D., Rincon S., Miller W.R., Diaz L. *et al.* Antimicrobial sensing coupled with cell membrane remodeling mediates antibiotic resistance and virulence in *Enterococcus faecalis* [published online ahead of print, 2019 Dec 9]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116 (52): 26925–26932. doi:10.1073/pnas.1916037116
55. Munita J.M., Tran T.T., Diaz L. *et al.* A liaF codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (6): 2831–2833. doi:10.1128/AAC.00021-13
56. Bender J.K., Cattoir V., Hegstad K., Sadowy E., Coque T.M., Westh H. *et al.* Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat* 2018; 40: 25–39. doi:10.1016/j.drug.2018.10.002
57. Beganovic M., Luther M.K., Rice L.B., Arias C.A., Rybak M.J., LaPlante K.L. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2018; 67 (2): 303–309. doi:10.1093/cid/ciy064
58. Cavaco L.M., Bernal J.F., Zankari E., Leon M., Hendriksen R.S., Perez-Gutierrez E. *et al.* Detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in *Enterococcus faecalis* from poultry meat from the American continent (Colombia). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (3): 678–683. doi:10.1093/jac/dkw490
59. Diaz L., Kiratitsin P., Mendes R.E., Panesso D., Singh K.V., Arias C.A. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to *cfr* in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (7): 3917–3922. doi:10.1128/AAC.00419-12
60. Klupp E.M., Both A., Belmar Campos C. *et al.* Tedizolid susceptibility in linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35 (12): 1957–1961. doi:10.1007/s10096-016-2747-0
61. Chen H., Wu W., Ni M., Liu Y., Zhang J., Xia F. *et al.* Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and *Staphylococcus cohnii* from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42 (4): 317–321. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.06.008
62. Schwarz S., Werckenthin C., Kehrenberg C. Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (9): 2530–2533. doi:10.1128/aac.44.9.2530-2533.2000
63. Long K.S., Poehlsgaard J., Kehrenberg C., Schwarz S., Vester B. The *Cfr* rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (7): 2500–2505. doi:10.1128/AAC.00131-06
64. Lazaris A., Coleman D.C., Kearns A.M., Pichon B., Kinney P.M., Earls M.R. *et al.* 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. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (12): 3252–3257. doi:10.1093/jac/dkx292
65. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: Suppl 5: 59–65. (in Spanish) doi:10.1016/S0213-005X(11)70045-3
66. Zhang Y., Dong G., Li J., Chen L., Liu H., Bi W. *et al.* A high incidence and coexistence of multiresistance genes *cfr* and *optrA* among linezolid-resistant enterococci isolated from a teaching hospital in Wenzhou, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37 (8): 1441–1448. doi:10.1007/s10096-018-3269-8
67. Deshpande L.M., Ashcraft D.S., Kahn H.P., Pankey G., Jones R.N., Farrell D.J. *et al.* Detection of a new *cfr*-Like gene, *cfr(B)*, in *Enterococcus faecium* isolates recovered from human specimens in the United States as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (10): 6256–6261. doi:10.1128/AAC.01473-15
68. Bender J.K., Fleige C., Klare I., Fiedler S., Mischnek A., Mutters N.T. *et al.* Detection of a *cfr(B)* variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. *PLoS One* 2016; 11 (11): e0167042. doi:10.1371/journal.pone.0167042
69. Inkster T., Coia J., Meunier D., Doumith M., Martin K., Pike R. *et al.* First outbreak of colonization by linezolid- and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* harbouring the *cfr* gene in a UK nephrology unit. *J Hosp Infect* 2017; 97 (4): 397–402. doi:10.1016/j.jhin.2017.07.003
70. Morroni G., Brenciani A., Antonelli A., D'Andrea M.M., Pilato V.D., Fioriti S. *et al.* Characterization of a multiresistance plasmid carrying the *optrA* and *cfr* resistance genes from an *Enterococcus faecium* clinical isolate. *Front Microbiol* 2018; 9: 2189. doi:10.3389/fmicb.2018.
71. Bonilla H., Huband M.D., Seidel J., Schmidt H., Lescoe M., McCurdy S.P. *et al.* Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a *cfr*-containing strain. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (7): 796–800. doi:10.1086/656281
72. Argudin M.A., Youzaga S., Dodémont M., Heinrichs A., Roisin S., Deplano A. *et al.* Detection of *optrA*-positive enterococci clinical isolates in Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38 (5): 985–987. doi:10.1007/s10096-019-03504-3
73. Brenciani A., Fioriti S., Morroni G., Cucco L., Morelli A., Pezzotti G. *et al.* Detection in Italy of a porcine *Enterococcus faecium* isolate carrying the novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene *poxTA*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (3): 817–818. doi:10.1093/jac/dky505
74. Marco F., Dowdzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004–2014. *J Glob Antimicrob Resist* 2016; 6: 50–56. doi:10.1016/j.jgar.2016.02.005 URL
75. Werner G., Gfrörer S., Fleige C., Witte W., Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (5): 1182–1183. doi:10.1093/jac/dkn065
76. Cordina C., Hill R., Deshpande A., Hood J., Inkster T. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* associated with omeprazole use in a surgical patient. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 (7): 1806–1807. doi:10.1093/jac/dks122
77. Freitas A.R., Novais C., Correia R., Monteiro M., Coque T.M., Peixe L. Non-susceptibility to tigecycline in enterococci from hospitalised patients, food products and community sources. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38 (2): 174–176. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.04.014
78. Dabul A.N.G., Avaca-Crusca J.S., Navais R.B., Merlo T.P., Van Tyne D., Gilmore M.S. *et al.* Molecular basis for the emergence of a new hospital endemic tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* ST103 lineage. *Infect Genet Evol* 2019; 67: 23–32. doi:10.1016/j.meegid.2018.10.018
79. Woźniak-Biel A., Bugla-Płoskońska G., Burdzy J., Korzekwa K., Ploch S., Wieliczko A. Antimicrobial resistance and biofilm formation in *Enterococcus* spp. isolated from humans and turkeys in Poland. *Microb Drug Resist* 2019; 25 (2): 277–286. doi:10.1089/mdr.2018.0221
80. Demirgöl F., Tuncer Y. Detection of antibiotic resistance and resistance genes in enterococci isolated from sucuk, a traditional turkish dry-fermented sausage [published correction appears in Korean J Food Sci Anim Resour 2017; 37 (6): 963. Korean J Food Sci Anim Resour 2017; 37 (5): 670–681. doi:10.5851/kosfa.2017.37.5.670
81. Agerso Y., Pedersen A.G., Aarestrup F.M. Identification of Tn5397-like and Tn916-like transposons and diversity of the tetracycline resistance gene *tet(M)* in enterococci from humans, pigs and poultry. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (5): 832–839. doi:10.1093/jac/dkl069
82. Burdett V. Tet(M)-promoted release of tetracycline from ribosomes is GTP dependent. *J Bacteriol* 1996; 178 (11): 3246–3251. doi:10.1128/jb.178.11.3246-3251.1996
83. Fiedler S., Bender J.K., Klare I., Halbedel S., Grohmann E., Szewzyk U. *et al.* Tigecycline resistance in clinical isolates of *Enterococcus faecium* is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants *tet(L)* and *tet(M)*. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (4): 871–881. doi:10.1093/jac/dkv420
84. Aarestrup F.M., Agerso Y., Gerner-Smidt P., Madsen M., Jensen L.B. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37 (2): 127–137. doi:10.1016/s0732-8893(00)00130-9
85. Ridenhour M.B., Fletcher H.M., Mortensen J.E., Daneo-Moore L. A novel tetracycline-resistant determinant, *tet(U)*, is encoded on the plasmid pKq10 in *Enterococcus faecium*. *Plasmid* 1996; 35 (2): 71–80. doi:10.1006/plas.1996.0009
86. Weigel L.M., Donlan R.M., Shin D.H. *et al.* High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (1): 231–238. doi:10.1128/AAC.00576-06
87. Caryl J.A., Cox G., Trimble S., O'Neill A.J. «*tet(U)*» is not a tetracycline resistance determinant. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 3378–3379. doi:10.1128/AAC.05957-11
88. Grossman T.H. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 (4): a025387. doi:10.1101/cshperspect.a025387
89. Said H.S., Abdelmegeed E.S. Emergence of multidrug resistance and extensive drug resistance among enterococcal clinical isolates in Egypt. *Infect Drug Resist* 2019; 12:1113–1125. doi:10.2147/IDR.S189341
90. Zilhao R., Papadopoulos B., Courvalin P. Occurrence of the *Campylobacter* resistance gene *tetO* in *Enterococcus* and *Streptococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32 (12): 1793–1796. doi:10.1128/aac.32.12.1793
91. Singh K.V., Weinstock G.M., Murray B.E. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1845–1850. doi:10.1128/aac.46.6.1845-1850.2002

92. *Horaud T., Le Bouguenec C., Pepper K.* Molecular genetics of resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin B (MLS) in streptococci. *J Antimicrob Chemother.* 1985;16 Suppl A: 111–135. doi:10.1093/jac/16.suppl_a.111
93. *Portillo A., Ruiz-Larrea F., Zarazaga M., Alonso A., Martinez J.L., Torres C.* Macrolide resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (4): 967–971. doi:10.1128/aac.44.4.967-971.2000
94. *Leavis H.L., Willems R.J., Top J., Bonten M.J.* High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in *gyrA* and *parC* confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (3): 1059–1064. doi:10.1128/JCM.44.3.1059-1064.2006
95. *Onodera Y., Okuda J., Tanaka M., Sato K.* Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1800–1804. doi:10.1128/aac.46.6.1800-1804.2002
96. *Yasufuku T., Shigemura K., Shirakawa T., Matsumoto M., Nakano Y., Tanaka K. et al.* Mechanisms of and risk factors for fluoroquinolone resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates from patients with urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (11): 3912–3916. doi:10.1128/JCM.05549-11
97. *Lynch C., Courvalin P., Nikaido H.* Active efflux of antimicrobial agents in wild-type strains of enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (4): 869–871. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC163815/pdf/410869.pdf>
98. *Arsène S., Leclercq R.* Role of a *qnr*-like gene in the intrinsic resistance of *Enterococcus faecalis* to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (9): 3254–3258. doi:10.1128/AAC.00274-07

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коменкова Татьяна Сергеевна — аспирант Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0001-5841-0369 ResearcherID: Q-1100-2017 eLIBRARY SPIN-код: 1830-1879

Зайцева Елена Александровна — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток. ORCID: 0000-0002-2625-8275 ResearcherID: AAE-5268-2019 eLIBRARY SPIN-код: 4617-8685