

Распространение генов *mcr*-типа, кодирующих устойчивость к полимиксинам, в России и мире

*В. А. АГЕЕВЕЦ¹, О. С. СУЛЯН^{1,2}, И. В. ЛАЗАРЕВА¹, А. А. СУХИНИН²

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Dissemination of *MCR*-Type Genes Encoding Polymyxin Resistance in Russia and Across the Globe

*VLADIMIR A. AGEEVETS¹, OPHELIA S. SULYAN^{1,2},
IRINA V. LAZAREVA¹, ALEXANDER A. SUKHININ²

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В 2015 году впервые был описан ген устойчивости к полимиксинам *mcr*-типа, локализованный на мобильном генетическом элементе. После первого описания, последовали публикации, демонстрирующие глобальное распространение генов *mcr*-типа и роль животноводства в этом процессе. Одновременно, на фоне распространения генов приобретённой резистентности к карбапенемным антибиотикам, растёт практическое значение полимиксинов. Данный обзор кратко суммирует принципиальные данные, посвящённые данной проблеме.

Ключевые слова: полимиксины; гены *mcr*-типа; происхождение, распространение.

Для цитирования: Агеевец В. А., Сулян О. С., Лазарева И. В., Сухинин А. А. Распространение в России и мире генов *mcr*-типа, кодирующих устойчивость к полимиксинам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 1–2: 57–64. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-57-64.

Abstract

The *MCR*-type polymyxin resistance gene localized on a mobile genetic element was described in 2015 for the first time. Publications, following the first description, demonstrated the global distribution of *MCR*-type genes and the role of animal husbandry in this process. At the same time, practical importance of polymyxins is growing, considering spread of genes of acquired resistance to carbapenem antibiotics. This review briefly summarizes the principal data on this issue.

Keywords: polymyxins; *mcr*-type genes; origin, distribution

For citation: Ageevets V. A., Sulian O. S., Lazareva I. V., Sukhinin A. A. Dissemination of *MCR*-Type Genes Encoding Polymyxin Resistance in Russia and Across the Globe. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 1–2: 57–64. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1-2-57-64.

Введение

В 1947 г. из почвенной грамположительной бактерии *Paenibacillus polymyxa* subsp. *colistinus* был выделен первый антибиотик группы полимиксинов [1]. Молекулы полимиксинов состоят из пептида и остатка жирной кислоты [2]. На основе аминокислотной последовательности пептидной части молекулы выделяют пять групп полимиксинов (A–E), из которых полимиксин В и полимиксин Е (он же колистин) применяются в

клинической практике. Химическая структура полимиксинов принципиально схожа с катионными антимикробными пептидами (дефенсинами, бацитрацином и грамицидинами). Механизм действия полимиксина полностью не ясен [3]. Первым этапом действия полимиксина является электростатическое взаимодействие между положительно заряженными диаминомасляными группами полимиксина и отрицательно заряженными фосфатными группами липида А, а также

взаимодействие жирного ацильного хвоста полимиксина с липидными компонентами внешней мембраны. Результатом этого взаимодействия является изменение проницаемости внешней мембраны, в результате которого полимиксин получает доступ к цитоплазматической мембране. В результате воздействия на наружную и цитоплазматическую мембраны, которые служат барьерами проницаемости, происходит утечка внутриклеточного содержимого и гибель клеток. Электростатическое взаимодействие с внешней мембраной включает конкурентное вытеснение двухвалентных катионов (ионы кальция и магния) с отрицательно заряженных фосфатных групп мембранных липидов и липида А, которые могут снижать бактерицидный эффект полимиксинов [3, 4].

Полимиксины активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, включая *Enterobacterales* (за исключением *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Edwardsiella* spp., *Morganella* spp. и *Hafnia* spp.), неферментирующих бактерий *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Burkholderia*, и аэробных бактерий, например, *Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. (за исключением *Bacteroides fragilis*) [5].

После десяти лет активного применения, в 1970-х годах полимиксины постепенно уступили место новым менее токсичным антибиотикам из групп аминогликозидов, фторхинолонов и бета-лактамов. В течение более двадцати лет применение полимиксинов в клинической практике было ограничено, в то время как в животноводстве полимиксины активно применяются с конца 1980-х годов не только в качестве лечебного препарата, но и в качестве стимулятора роста [6]. Начиная с 2000-х годов, на фоне распространения грамотрицательных бактерий, демонстрирующих множественную резистентность (в частности, карбапенеморезистентные *K.pneumoniae*, *A.baumannii* и *Paeruginosa*), полимиксины возвращаются в клиническую практику в качестве «последней линии антимикробной обороны» [2, 7, 8].

Механизмы формирования устойчивости к полимиксинам

Природная резистентность к полимиксинам у некоторых видов грамотрицательных бактерий обусловлена особенностями строения их липополисахарида (LPS), отличающегося низкой аффинностью к антибиотику из-за снижения отрицательного заряда, в результате присоединения катионных групп 4-амино-4-деокси-1-арабинозы (L-Ara4N) и фосфоэтаноламина (PETN). Модификация липида А лежит в основе большинства механизмов резистентности. Одним из путей формирования устойчивости к полимиксинам является нарушение регуляции биосинтеза липида А (*lipA*). У грамотрицательных бактерий эту

функцию осуществляют гомологичные двухкомпонентные системы *pmrA/pmrB* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Acinetobacter baumannii*, и *Pseudomonas aeruginosa*), *phoP/phoQ* (*K.pneumoniae*, *Salmonella* spp.), *parR/parS* (*Paeruginosa*), *colR/colS* (*Paeruginosa*), и *cprR/cprS* (*Campylobacter jejuni*) [9]. У *K.pneumoniae* устойчивость часто формируется в результате изменений в гене *mgrB*, который кодирует отрицательный регулятор *phoP/phoQ* системы [10]. Так или иначе, механизмы устойчивости реализуются за счёт либо ингибирования биосинтеза липида А, либо за счёт добавления к липиду А катионных групп, что приводит к прекращению взаимодействия молекулы антибиотика с мишенью (исчезает возможность электростатического взаимодействия антибиотика и его мишени).

В 2015 г. в Китае впервые был обнаружен ген приобретённой устойчивости к полимиксинам *mcr*-типа (Mobile Colistin Resistance), локализованный на мобильном генетическом элементе у изолятов *E.coli* и *K.pneumoniae* [11]. Гены *mcr*-типа кодируют фосфоэтаноламинтрансферазу, которая модифицирует фосфатную группу липида А прикреплением положительно заряженного фосфоэтаноламина. Уменьшение отрицательного заряда бактериальной внешней мембраны приводит к ослаблению аффинности к антибиотику и формированию устойчивости.

Происхождение и механизмы распространения

Из-за относительно небольшой роли полимиксинов в клинической практике последние десятилетия, распространение генов *mcr*-типа долгое время оставалось скрытым от научного сообщества. Однако после первого описания гена *mcr-1* [11] последовало множество публикаций, посвящённых обнаружению генов *mcr*-типа в ранее собранных коллекциях грамотрицательных бактерий. При ретроспективном анализе одной из коллекций был обнаружен *mcr*-положительный изолят, полученный из животноводческого комплекса более трёх десятилетий назад, что примерно совпадает с началом применения полимиксинов в животноводстве [12].

Согласно основной гипотезе, резервуаром штаммов с генами *mcr*-типа являются животноводческие хозяйства, где наиболее активно применяются полимиксины и, как следствие, действует мощный селективный отбор в условиях контакта с почвенным биоценозом [13]. Появление и распространение генов *mcr*-типа связано с несколькими независимыми событиями переноса хромосомно-локализованных генов фосфоэтаноламинтрансферазы, например, от представителей

рода *Moraxella* spp. (*mcr-1*), *Buttiauxella* spp. (*mcr-10*) на мобильные генетические элементы, в составе которых они включились в процесс горизонтального переноса. Хромосомно-локализованные предшественники генов *mcr* выполняют аналогичную функцию модификации липида А при изменении катионного состава окружающей среды и определяют природную резистентность к полимиксинам.

В основе кластеризации условного филогенетического древа генов *mcr*-типа лежат отдельные независимые генетические события переноса хромосомно-локализованных предшественников генов *mcr*-типа от различных первичных хозяев на мобильные генетические элементы. Вероятные предшественники найдены для семейства (группы) *mcr-1* — хромосомные гены у представителей рода *Moraxella* [14], *mcr-2* имеет близкий вариант в геноме бактерии *Moraxella pluranimalium* [15], *mcr-3* связан с *Aeromonas* spp. [16], *mcr-4* — *Shewanella* spp. [17]. Происхождение вариантов *mcr-5* — 8 пока остаётся неизвестным. Варианты *mcr-9* и *mcr-10* берут своё начало от хромосомных генов бактерий рода *Buttiauxella* [18, 19]. Вероятно, список вариантов *mcr*-подобных генов будет расти за счёт новых мобилизованных вариантов и их хромосомно-локализованных предшественников. Кластерный анализ описанных на сегодняшний день вариантов генов *mcr*-типа представлен на рисунке [19].

Наиболее крупным резервуаром *mcr*-положительных штаммов, преимущественно у *E. coli*, являются свиноводческие хозяйства и птицефабрики. Предполагаемым географическим центром, откуда происходило распространение генов *mcr-1* является Китай и соседние регионы [20]. Частота образцов, в которых обнаруживается ген *mcr-1* в животноводческих и птицеводческих комплексах Китая варьирует от 5 до 61% [11, 21]. Оценка существенно отличается в зависимости от метода скрининга, так число *mcr*-положительных биологических образцов, выявляемых в ПЦР, существенно выше, чем число положительных изолятов, выделяемых культуральными методами. Гены *mcr*-типа описаны в подавляющем числе стран и имеют глобальное распространение. Так, в Бельгии по данным 2016 года — 13,2% образцов из свиноводческих хозяйств *mcr*-положительны [22], в Южной Африке — 2,4 % изолятов [23], в США — всего 0,35% изолятов из свиноводческих хозяйств, что существенно ниже чем во многих европейских странах [24], что, вероятно, объясняется тем, что колестин в США и Канаде не одобрен для ветеринарного применения [6].

mcr-1-положительные изоляты описаны у пациентов более чем в сорока странах и регионах на шести континентах. Среди клинических изолятов самая высокая частота *mcr*-положительных энтеробактерий, выявлена в Японии [25], Китае [26], Индии [27], Таиланде [20, 28], варьирует от 0,05%

до 4,73%. Наиболее значимым можно считать распространение генов *mcr-1* среди *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Salmonella* spp. Выявлена бессимптомная колонизация *mcr*-положительными штаммами кишечника здоровых людей. В азиатском регионе от 2 до 26% образцов кала от здоровых людей положительны по ПЦР на гены *mcr-1* группы [20].

Описано существование штаммов с генами *mcr*-группы у домашних и диких животных. Домашние животные, обитающие вместе с людьми («животные-компаньоны»), вероятно, связаны с теми же источниками *mcr*-положительных бактерий, что и их хозяева. Наличие генов *mcr*-типа у представителей микробиома диких животных представляет достаточно большой интерес, так как преимущественно описывается у птиц, которые могут играть существенную роль в глобальном распространении генов резистентности, в первую очередь, во время сезонных миграций. Например, гены *mcr*-типа были обнаружены у чаек (*Larus argentatus*) в 2016 г. в Южной Африке и Европе [29, 30].

Горизонтальный перенос генов *mcr-1*

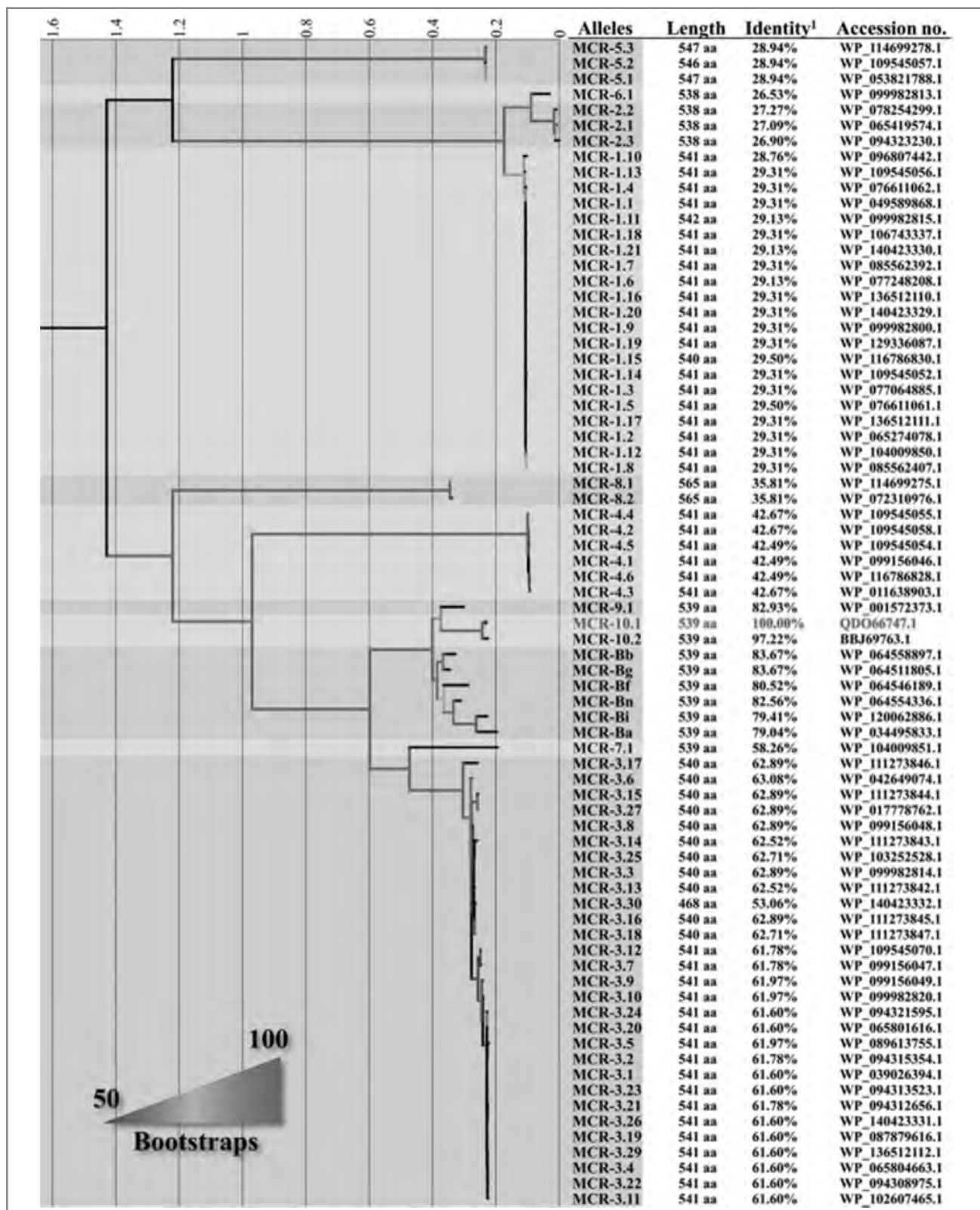
Описано, как минимум, 15 групп плазмид, несущих ген *mcr-1*, это IncFII, IncHI1, IncHI2, IncI2, IncP1, IncX4, IncY, IncF, IncK, IncFIB, IncI1-1Y, IncN, IncFIIs, IncO111 [31]. Подавляющее число плазмид обладают конъюгативной активностью. Доминирующими и наиболее распространёнными группами плазмид являются IncHI2, IncI2, и IncX4, при этом плазмиды демонстрируют высокий уровень консервативности, а также отсутствие выраженных доминирующих генетических линий бактерий, с которыми бы эти типы плазмид ассоциировались [32, 33].

Особенности распространения генов *mcr-2* — 10 типов

Ген *mcr-2* гомологичен с *mcr-1* на 76,7% по нуклеотидной последовательности и на 83,1% по аминокислотной последовательности [34]. Впервые был описан в 2016 г. в Бельгии, причём ген *mcr-2* по распространению превосходил в Бельгии *mcr-1*. Также гены *mcr-2* группы обнаружены в Англии, Ираке, Китае, Канаде и Египте [35–38]. Гены *mcr-2* менее распространены по сравнению с *mcr-1*.

Ген *mcr-3* описан, как минимум, в 22 странах. Аналогично всей группе генов, *mcr*-типа преимущественно распространён в животноводческих хозяйствах [35]. Имеет всего 34,2% гомологии аминокислотной последовательности с *mcr-1*.

Ген *mcr-4* выявлен в Италии, Испании, Бельгии, Китае, Бразилии, Сингапуре. Первое описание связано с изолятом *Salmonella enterica* serovar



Результат кластерного анализа аминокислотных последовательностей описанных вариантов генов *mcr*-типа, включая предшественников варианта *mcr*-10 (MCR-Bb-Bg-Bf-Bn-Bi-Ba — хромосомные варианты рода *Buttiauxella*).

Примечание. Светло-серой и серой горизонтальной заливкой выделены группы генов *mcr*-типа 19].

The result of cluster analysis of amino acid sequences of the described variants of *MCR*-type genes, including the pre-cursors of the *MCR*-10 variant (MCR-Bb-Bg-Bf-Bn-Bi-Ba are chromosomal variants of the genus *Buttiauxella*).

Note. Groups of *MCR*-19 genes are highlighted with light gray and gray horizontal shading.

Typhimurium, выделенным в 2013 г. в свиноводческом хозяйстве в Италии [17]. Также в Италии впервые был обнаружен ген *mcr-4* у клинического изолята, причём также *S. enterica* serovar Typhimurium [39]. После описания генов *mcr-4* группы в Италии, они также были обнаружены в Китае у *Acinetobacter baumannii* из свиноводческого комплекса [40]. Гомологичен по аминокислотной последовательности на 32,7% с *mcr-1*.

Ген *mcr-5* обнаружен, как минимум, в 15 странах. Первое описание гена этой группы связано с ретроспективным скринингом генов *mcr*-типа в коллекции *Salmonella paratyphi* в Германии, собранной в 2011–2016 годах [41]. *mcr-5* имеет аминокислотную гомологию с *mcr-1* 35,5%. Несмотря на первое описание в Европе, также был обнаружен в азиатском регионе у представителей разных видов, в том числе у *Aeromonas hydrophila* в Китае [42]. Также *mcr-5* первый из генов *mcr*-типа, обнаруженный у *Pseudomonas aeruginosa* (в США) [43].

Ген *mcr-6* является наименее распространённым в мире и единственным не выявленным в Китае. Опубликовано всего одно описание данного гена [36]. *mcr-6.1* на 82,8% гомологичен *mcr-1* по аминокислотной последовательности. Локализован на хромосоме *Moraxella pluranimalium*. В оригинальной публикации ему был присвоен номер *mcr-2.2*, но в дальнейшем было сделано изменение в номенклатуре [44].

Ген *mcr-7* впервые описан в 2018 г. у изолятов *K. pneumoniae*, собранных в период 2010–2015 гг. в птицефабриках нескольких провинций Китая [45]. По аминокислотной последовательности соответствует *mcr-1* на 34,1%. Кроме Китая, ген *mcr-7* обнаружен пока только в сточных водах Германии [46].

Ген *mcr-8* также описан впервые в Китае. Изолят *K. pneumoniae* выделен из ректального мазка свиньи в период между 2015 и 2017 годами. Анализ баз данных выявил изолят *K. pneumoniae*, полученный из мокроты пациента одного из китайских госпиталей, имеющий на 99% идентичную аминокислотную последовательность с *mcr-8* [47]. Для группы генов *mcr-8* в большей степени, чем для других описанных вариантов характерна циркуляция среди изолятов не относящихся в роду *Escherichia*. Хотя число описаний генов *mcr-8* группы насчитывает около двух десятков, они охватывают различные регионы и преимущественно связаны с множественно резистентными изолятами, что принципиально отличает эту группу [48, 49].

Ген *mcr-9* является самым широко распространённым после варианта *mcr-1*. Впервые описан в 2019 г. в США у клинического изолята *Salmonella enterica* [50]. После первого описания, изоляты с данным геном были выявлены в Китае, Швеции и Франции [51]. Анализ базы данных GenBank выявил гены *mcr-9* у изолятов *Enterobacteriaceae* по всему миру [50]. Среди выявленных изо-

лятов по видовой принадлежности на первом месте *Enterobacter* spp. (31% от числа выявленных *mcr-9* положительных изолятов), на втором месте *Klebsiella* spp. (30%), *Salmonella* spp. ($n=14$, 10,1%), а *Escherichia* spp. находятся только на четвёртом месте ($n=13$, 9,4%). По происхождению изоляты с геном *mcr-9* также отличаются от варианта *mcr-1*, 55,8% изолятов выделены от людей ($n=77$), на втором месте изоляты от животных — 29%, потом следуют единичные изоляты из окружающей среды и продуктов питания [51]. По аминокислотной последовательности *mcr-9* гомологичен другим вариантам *mcr* на 33–65%. Происхождение гена *mcr-9* связывают с *Buttiauxella* spp., представители которого имеют хромосомно-локализованные гены на 84% гомологичные *mcr-9* [18].

Гены группы *mcr-10* являются последними на этот момент описанными вариантами. Впервые описаны у клинического изолята *Enterobacter roggenkampii*, выделенного в китайском госпитале. Аналогично другим вариантам генов *mcr* (кроме *mcr-6*) имеет плазмидную локализацию. По аминокислотной последовательности на 82,93% гомологичен *mcr-9*, поэтому происхождение этого варианта гена может быть также связано с представителями рода *Buttiauxella* spp. После первого описания, гены *mcr-10* были обнаружены в базе данных GenBank. Самый ранний из обнаруженных изолятов выделен в 1998 г. — *Citrobacter freundii* в Китае, имеющий клиническое происхождение. В списке стран, где ретроспективно обнаружены изоляты с *mcr-10* есть США, Канада, Германия, Вьетнам, Япония, Таиланд, таким образом, *mcr-10* относится к глобально распространённым вариантам [19].

Описания в России

В России пока систематических данных о распространении генов *mcr*-группы нет, но по отдельным сообщениям можно составить представление о разработке данной проблемы. Ниже представлена вся найденная опубликованная информация, в том числе, представленная в тезисах конференций, отражающая распространение *mcr* в России.

Статья с первым описанием *mcr*-положительного изолята *E. coli* клинического происхождения была опубликована в 2018 г. Изолят был выделен в 2014 г., относился к ST156 и дополнительно нёс два гена β -лактамаз (TEM и CTX-M-1 групп). В публикации приводятся данные многоцентрового международного исследования и отсутствуют подробные данные, описывающие изолят 2014 г. [52]. Далее, в 2018 г., на европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID 2018, P2468), был сделан доклад, в котором представлены данные об

обнаружении ещё одного *mcr-1* положительного изолята *E.coli*, выделенного от пациента с инфекцией кровотока в 2015 г. [53].

В 2019 г. было опубликовано три сообщения посвящённых *mcr* в России:

1. Обнаружение *E.coli* в биологическом образце от чёрного коршуна (*Milvus milvus*), пойманного в Алтайском крае [54].

2. Сообщение результатов скрининга коллекции грамотрицательных изолятов на ECCMID 2019 — авторы обнаружили в коллекции, включающей 3050 изолятов *E.coli* 11 *mcr*-положительных, из которых пять относятся к внебольничным и шесть к нозокомиальным. На сегодняшний день эти данные дополнены и представлены в сервисе AMRmap (<http://amrmap.com/>). Всего в AMRmap представлено 19 изолятов из тринадцати городов России, самый восточный из которых Улан-Удэ, а западный Санкт-Петербург [55].

3. Обнаружен единственный изолят *Raeruginosa* с геном *mcr-1* [56].

4. Обнаружены два изолята *E.coli*, попавшие в коллекцию в 2016 г. из одного стационара, относящиеся к сиквенс-типам ST156 и ST359, но несущие идентичные плазмиды IncX4 группы [32].

В 2020 г. опубликованы следующие сообщения:

1. Описан изолят *E.coli* от новорожденного, находящегося в реанимации, демонстрирующий ко-продукцию *mcr-1* и карбапенемазы NDM-1. Плазмида, несущая ген *mcr-1*, оказалась гомологичной плазмиде, описанной у изолята от чёрного коршуна [57].

2. Авторы проанализировали 59 колистин-устойчивых изолятов, выделенных из птицеводческих комплексов, среди которых *mcr-1* был выявлен у десяти изолятов [58].

3. Также в 2020 г. вышло сообщение о выявлении двух изолятов *E.coli* (ST2016 и ST1080) в животноводческих учреждениях Северо-Западного региона с геном *mcr-1* [59].

4. Вышло сообщение в журнале Урология, в котором авторы проанализировали 18 изолятов от женщин разного возраста, среди которых обнаружили два изолята с генами *mcr*-типа [60].

Также отдельно нужно отметить обзорную работу 2020 г., где присутствуют данные об обнаружении гена *mcr-9* в России, но первоисточник этих данных не указан [35].

Заключение

В последнее десятилетие значение полимиксинов в клинической практике начало расти. Вероятнее всего, появление генов *mcr*-типа и их распространение стимулировалось активным применением полимиксинов в животноводстве, но выявление генов *mcr*-типа связано с возросшей ролью полимиксинов в клинической практике. К моменту первого описания генов *mcr*-типа они уже были распространены по всему миру. Распространение генов *mcr*-типа преимущественно за счёт переноса конъюгативных плазмид между различными генетическими линиями бактерий, включая межвидовой перенос, усложняет контроль над их распространением и при этом потенциально может обеспечивать высокую скорость (аналогичная ситуация была с карбапенемазами — прошло десять лет от единичных случаев до 40–50% в отделениях ОРИТ). Данный факт ставит под угрозу перспективы группы полимиксинов в роли «антибиотиков последней линии антимикробной обороны» и в мире, и в России, в частности. Согласно актуальным рекомендациям EUCAST, для оценки чувствительности к колистину нельзя применять диско-диффузионный метод, что создаёт трудности для выбора схемы антимикробной терапии на фоне возможного быстрого распространения приобретённой резистентности. Если рассматривать полимиксины как препарат, значение которого для клинической практики и дальше будет расти, то необходимо внедрение методов определения МПК полимиксинов в практику бактериологических лабораторий, а также, как сделали, например, в Китае или Эстонии — ограничить применение полимиксинов в животноводстве.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-74-00098.

Литература/References

1. Benedict R.G., Langlykke A.F. Antibiotic activity of Bacillus polymyxa. J Bacteriol. 1947; 54 (1): 24.
2. Li J., Nation R.L., Turnidge J.D., Milne R.W., Coulthard K., Rayner C.R., Paterson D.L. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis. 2006. 6 (9): 589–601. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70580-1.
3. Grayson M.L., Cosgrove S.E., Crowe S. et al. Kucers' the use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. Seventh edition. 2018; 5390.
4. Dixon R.A., Chopra I. Polymyxin B and polymyxin B nonapeptide alter cytoplasmic membrane permeability in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 1986; 18 (5): 557–563.
5. Storm D.R., Rosenthal K.S., Swanson P.E. Polymyxin and related peptide antibiotics. Annu Rev Biochem. 1977; 46: 723–763.
6. Rhouma M., Beaudry E., Theriault W., Letellier A. Colistin in pig production: chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. Front Microbiol. 2016; 7: 1789. doi: 10.3389/fmicb.2016.01789
7. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005; 40 (9): 1333–1341. doi: 10.1086/429323.
8. Biswas S., Brunel J.-M., Dubus J.-C., Reynaud-Gaubert M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012. 10 (8): 917–934. doi: 10.1586/eri.12.78
9. Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol. 2014; 5: 643.
10. Jayol A., Nordmann P., Brink A., Poirel L. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59 (5): 2780–2784. doi: 10.1128/AAC.05055-14

11. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. *et al.* Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (2): 161–168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
12. Shen Z., Wang Y., Shen Y. *et al.* Early emergence of mcr-1 in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16 (3): 293. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00061-X
13. Poirel L., Nordmann P. Emerging plasmid-encoded colistin resistance: the animal world as the culprit? *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (8): 2326–2327.
14. Kieffer N., Nordmann P., Poirel L. *Moraxella* species as potential sources of MCR-Like polymyxin resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (6): e00129–17. doi: 10.1128/AAC.00129-17
15. Poirel L., Kieffer N., Fernandez-Garayzar J. *et al.* MCR-2-mediated plasmid-borne polymyxin resistance most likely originates from *Moraxella pluranimalium*. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (10): 2947–2949. doi: 10.1093/jac/dkx225
16. Eichhorn I., Feudi C., Wang Y. *et al.* Identification of novel variants of the colistin resistance gene mcr-3 in *Aeromonas* spp. from the national resistance monitoring programme GERM-Vet and from diagnostic submissions. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (5): 1217–1221. doi: 10.1093/jac/dkx538
17. Carattoli A., Villa L., Feudi C. *et al.* Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. *Euro Surveill.* 2017; 22 (31): 30589. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589
18. Kieffer N., Royer G., Decousser J.-W. *et al.* mcr-9, an inducible gene encoding an acquired phosphoethanolamine transferase in *Escherichia coli*, and its origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (9): e00965. doi: 10.1128/AAC.00965-19
19. Wang C., Feng Yu, Liu L. *et al.* Identification of novel mobile colistin resistance gene mcr-10. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 508–516. doi: 10.1080/22221751.2020.1732231
20. Xiaomin S., Yiming Y., Zhanggi S. *et al.* Global impact of mcr-1-positive Enterobacteriaceae bacteria on «one health». *Crit Rev Microbiol* 2020; 46 (5): 565–577. doi: 10.1080/1040841X.2020.1812510
21. Chiou C.S., Chen Y.-T., Wang Y.-W. *et al.* Dissemination of mcr-1-carrying plasmids among colistin-resistant salmonella strains from humans and food-producing animals in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (7): e00338-17. doi: 10.1128/AAC.00338-17
22. Xavier B.B., Lammens C., Butaye P. *et al.* Complete sequence of an IncFII plasmid harbouring the colistin resistance gene mcr-1 isolated from Belgian pig farms. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (8): 2342–2344. doi: 10.1093/jac/dkw191
23. Perreten V., Strauss C., Collaud A., Gerber D. Colistin resistance gene mcr-1 in avian-pathogenic *Escherichia coli* in South Africa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (7): 4414–4415. doi: 10.1128/AAC.00548-16
24. Meinersmann R.J., Ladely S.R., Plumlee J.R. *et al.* Prevalence of mcr-1 in the Cecal Contents of Food Animals in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (2): e02244-16. doi: 10.1128/AAC.02244-16
25. Sato T., Fukuda A., Usui M. *et al.* Isolation of a mcr-1-harboring *Escherichia coli* isolate from a human clinical setting in Sapporo, Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 13: 20–21. doi: 10.1016/j.jgar.2018.02.010
26. Huang H., Dong N., Shu L. *et al.* Colistin-resistance gene mcr in clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China, 2014–2019. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 237–245. doi: 10.1080/22221751.2020.1717380
27. Singh S., Pathak A., Kumar A. *et al.* Emergence of chromosome-borne colistin resistance gene mcr-1 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (2): e01885-17. doi: 10.1128/AAC.01885-17
28. Eiamphungporn W., Yainoy S., Jumderm C. *et al.* Prevalence of the colistin resistance gene mcr-1 in colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from humans in Thailand. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 15: 32–35. doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.007
29. Liakopoulos A., Mevius D.J., Olsen B., Bonnedahl J. The colistin resistance mcr-1 gene is going wild. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (8): 2335–2336. doi: 10.1093/jac/dkw262
30. Ruzauskas M., Vaskeviciute L. Detection of the mcr-1 gene in *Escherichia coli* prevalent in the migratory bird species *Larus argentatus*. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (8): 2333–2334.
31. Xiaomin S., Yiming L., Zhanggi S. *et al.* Global impact of mcr-1-positive Enterobacteriaceae bacteria on «one health». *Crit Rev Microbiol.* 2020; 46 (5): 565–577. doi: 10.1080/1040841X.2020.1812510
32. Ageevets V., Lazareva I., Mrudova T. *et al.* IncX4 plasmids harbouring mcr-1 genes: Further dissemination. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 18: 166–167. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.002
33. Sulian O., Ageevets V., Lazareva I. *et al.* Co-production of MCR-1 and NDM-1 by *Escherichia coli* sequence type 31 isolated from a newborn in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis.* 2020; 101: 4–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1422
34. Xavier B.B., Lammens C., Ruhal R. *et al.* Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21 (27). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280
35. Ling Z., Yin W., Shen Z. *et al.* Epidemiology of mobile colistin resistance genes mcr-1 to mcr-9. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75 (11): 3087–3095. doi: 10.1093/jac/dkaa205
36. AbuOun M., Stubberfield E., Duggett N.A. *et al.* mcr-1 and mcr-2 (mcr-6.1) variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (10): 2904. doi: 10.1093/jac/dky272
37. Al-Kadmy I.M.S., Ibrahim S.A., Al-Saryi N. *et al.* Prevalence of Genes involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: first report from Iraq. *Microb Drug Resist.* 2020; 26 (6): 616–622. doi: 10.1089/mdr.2019.0243
38. Zhang X., Zhang B., Wang J. *et al.* Colistin resistance prevalence in *Escherichia coli* from domestic animals in intensive breeding farms of Jiangsu Province. *Int J Food Microbiol.* 2019; 291: 87–90. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.013
39. Carretto E., Brovarone F., Nardini P. *et al.* Detection of mcr-4 positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in clinical isolates of human origin, Italy, October to November 2016. *Euro Surveill.* 2018; 23 (2): 17–00821. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.2.17-00821
40. Ma F., Shen C., Zheng X. *et al.* Identification of a novel plasmid carrying mcr-4.3 in an *Acinetobacter baumannii* strain in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (6): e00133-19. doi: 10.1128/AAC.00133-19
41. Borowiak M., Fischer J., Hammerl J.A. *et al.* Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. enterica serovar Paratyphi B. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (12): 3317–3324. doi: 10.1093/jac/dkx327
42. Ma S., Sun C., Hulth A. *et al.* Mobile colistin resistance gene mcr-5 in porcine *Aeromonas hydrophila*. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (7): 1777–1780. doi: 10.1093/jac/dky110
43. Snesrud E., Maybank R., Kwak Y.I. *et al.* Chromosomally Encoded mcr-5 in Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62 (8): e00679-18. doi: 10.1128/AAC.00679-18
44. Partridge S.R., Pilato V.D., Doi Y. *et al.* Proposal for assignment of allele numbers for mobile colistin resistance (mcr) genes. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (10): 2625–2630. doi: 10.1093/jac/dky262
45. Yang Y.Q., Li Y.-X., Lei C.-W. *et al.* Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-7.1 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (7): 1791–1795. doi: 10.1093/jac/dky111
46. Kneis D., Berendonk T.U., Hess S. High prevalence of colistin resistance genes in German municipal wastewater. *Sci Total Environ.* 2019; 694: 133454. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.260
47. Wang X., Wang Y., Zhou Y. *et al.* Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, mcr-8, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7 (1): 122. doi: 10.1038/s41426-018-0124-z
48. Kyany'a C., Musila L. Colistin resistance gene mcr-8 in a high-risk sequence type 15 *Klebsiella pneumoniae* isolate from Kenya. *Microbiol Resour Announc.* 2020; 9 (39): e00783-20. doi: 10.1128/MRA.00783-20
49. Salloum T., Panossian B., Bitar I. *et al.* First report of plasmid-mediated colistin resistance mcr-8.1 gene from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate from Lebanon. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9 (1): 94. doi: 10.1186/s13756-020-00759-w
50. Carroll L.M., Gaballa A., Guldinmann C. *et al.* Identification of novel mobilized colistin resistance gene mcr-9 in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* serotype typhimurium isolate. *MBio.* 2019; 10 (3): e00853-19. doi: 10.1128/mBio.00853-19
51. Li Y., Dai X., Zeng J. *et al.* Characterization of the global distribution and diversified plasmid reservoirs of the colistin resistance gene mcr-9. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 8113. doi: 10.1038/s41598-020-65106-w
52. Wise M.G., Estabrook M.A., Sahm D.F. *et al.* Prevalence of mcr-type genes among colistin-resistant Enterobacteriaceae collected in 2014–2016 as part of the INFORM global surveillance program. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0195281. doi: 10.1371/journal.pone.0195281. eCollection 2018.
53. Klyasova G., Korobova A., Khrulnova S., Fedorova A., Vereschagina S., Molchanova I., Kutsevalova O. Detection of mcr-1 in *Escherichia coli* recovered from bloodstream infections in Russia: multicentre study. *ECCMID* 2018.
54. Tarabai H., Valcek A., Jamborova I. *et al.* Plasmid-mediated mcr-1 colistin resistance in *Escherichia coli* from a black kite in Russia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (9): e01266-19. doi: 10.1128/AAC.01266-19
55. Azizov I., Eheck E., Sukhorukova M., Edelstein M. Plasmid-mediated resistance to colistin in clinical isolates of *Klebsiella* spp. and *Escherichia*

- coli*: results of large retrospective surveillance in Russia. ECCMID P1413, 2019. doi:10.13140/RG.2.2.34812.59527
56. Скурихина Ю. Е., Туркутюков И.Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 14–38. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38 [Skurikhina Yu. E., Turkutjukov I.B. Mikrobiologicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekty antibiotikorezistentnosti *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Epidemiologiya i vaksino profilaktika. 2019; 18 (6): 14–38. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38 (in Russian)]
 57. Sulian O., Ageevets V., Lazareva I. et al. Co-production of MCR-1 and NDM-1 by *Escherichia coli* sequence type 31 isolated from a newborn in Moscow, Russia. Int J Infect Dis 2020; 101: 4–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09
 58. Krylova E.V., Soltynskaya I., Bogomazova A., Pleskacheva M.A. Colistin resistance in *Escherichia coli* isolated from poultry in Russia. Journal of Infection and Public Health. 2020; 13 (2): 342. doi: 10.1016/j.jiph.2020.01.099
 59. Sulian O., Ageevets V., Lazareva I., Sukhinin A., Sidorenko S. Occurrence of colistin resistance genes mcr-1 in livestock *E.coli* from in North-West of Russia. OHEJP ASM 2020 Abstracts book, 2020.
 60. Слукин П.В., Светоч Э.А., Асланян Е.М., Асташкин Е.И., Еришова М.Г., Полетаева Е.Д., Шепелин А.П., Фурсова Н.К. Фенотипические и молекулярно-генетические свойства клинических штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с урологическими заболеваниями. Урология, 2020. 2. ОI: doi: 10.18565/urology.2020.2.23-30

Информация об авторах

Агеевец Владимир Андреевич — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Russian Federation

Лазарева Ирина Владимировна — к. м. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Russian Federation

Сулян Офелия Спартаковна — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Russian Federation

Сухинин Александр Александрович — Санкт-Петербургский Государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Russian Federation

About the authors

Vladimir A. Ageevets — Ph. D. in Biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

Ophelia S. Sulian — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

Irina V. Lazareva — Ph.D. in Medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

Alexander A. Sukhinin — Saint Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation