

Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных

О. С. СУЛЯН^{1,2}, В. А. АГЕЕВЕЦ², А. А. СУХИНИН¹, И. В. АГЕЕВЕЦ²,
С. Р. АБГАРЯН¹, С. А. МАКАВЧИК¹, О. А. КАМЕНЕВА³, К. Г. КОСЯКОВА⁴,
Т. М. МРУГОВА⁵, Д. А. ПОПОВ⁶, О. Е. ПУНЧЕНКО^{4,7}, *С. В. СИДОРЕНКО^{2,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁶ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Associated Resistance of *Escherichia coli* Isolated From Humans and Animals to Polymyxin and Beta-Lactam Antibiotics

OPHELIA S. SULIAN^{1,2}, VLADIMIR A. AGEEVETS², ALEXANDER A. SUKHININ¹,
IRINA V. AGEEVETS², SUSANNA R. ABGARYAN¹, SVETLANA A. MAKAVCHIK¹,
OLGA A. KAMENEVA³, KARINA G. KOSYAKOVA⁴, TATYANA M. MRUGOVA⁵,
DMITRY A. POPOV⁶, OLGA E. PUNCHENKO^{4,7}, *SERGEY V. SIDORENKO^{2,4}

¹ Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City Children's Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev, Moscow, Russian Federation

⁶ Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Резюме

В исследование были включены изоляты *Escherichia coli*, выделенные из различных источников в период с 2018 по 2019 гг. Гены *mcr-1* были обнаружены у двух из 105 штаммов, выделенных от животных (2%), и у семи из 928 штаммов, выделенных от человека (0,8%). Все *mcr-1*-положительные штаммы проявляли невысокий уровень устойчивости к колистину (МПК от 4 до 8 мкг/мл). Оба штамма, выделенные от животных сохраняли чувствительность к бета-лактамам антибиотикам и не содержали генов бета-лактамаз. Бета-лактамазы отсутствовали лишь у одного из штаммов, выделенных от человека. Четыре штамма проявляли устойчивость к цефалоспорином при чувствительности к карбапенемам и несли гены бета-лактамаз расширенного спектра класса A (*bla*_{CTX-M-15} или *bla*_{CTX-M-1}) или класса C (*bla*_{CMY-2}). Один штамм демонстрировал устойчивость к цефалоспорином и меропенему и содержал гены четырёх бета-лактамаз: *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1B} и *bla*_{CMY-6}. Лишь один штамм, выделенный от животных, сохранял чувствительность к ципрофлоксацину, все остальные проявляли высокий уровень устойчивости, у них были выявлены аминокислотные замены в генах ДНК-гираз либо мутации, приводящие к гиперэкспрессии гена *mdfA*. По уровню устойчивости к аминогликозидам штаммы варьировали в широких пределах и несли до четырёх генов аминогликозид-модифицирующих ферментов. Устойчивость к тигециклину проявлял один штамм, выделенный от человека, однако генов устойчивости к этому антибиотику обнаружено не было. Полученные данные обосновывают необходимость проведения расширенных исследований по молекулярной эпидемиологии ассоциированной резистентности к полимиксинам и бета-лактамам.

Ключевые слова: *mcr-1*, колистин; *Enterobacteriaceae*; *E. coli*

Для цитирования: Сулян О. С., Агеевец В. А., Сухинин А. А., Агеевец И. В., Абгарян С. Р., Макавчик С. А., Каменева О. А., Косьякова К. Г., Мругова Т. М., Попов Д. А., Пунченко О. Е., Сидоренко С. В. Ассоциированная устойчивость к полимиксину и бета-лактамам *Escherichia coli*, выделенных от людей и животных. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 11–12: 9–17. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: 11-я Парковая улица, 32, НИИ пульмонологии, г. Москва, Российская Федерация, 105077. E-mail: sidorserg@gmail.com

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 32 11th Parkovaya Street, Pulmonology Research Institute, Moscow, 105077 Russian Federation. E-mail: sidorserg@gmail.com

Abstract

Escherichia coli isolates from various sources from 2018 to 2019 were included in the study. *Mcr-1* genes were found in two of 105 animal strains (2%) and seven of 928 human strains (0.8%). All *mcr-1*-positive strains showed a low level of resistance to colistin (MIC ranged from 4 to 8 µg/ml). Both strains isolated from animals remained sensitive to beta-lactam antibiotics and did not contain beta-lactamase genes. Beta-lactamases were absent only in one of the strains isolated from humans. Four strains were resistant to cephalosporins with sensitivity to carbapenems and carried class A (*bla*_{CTX-M-15} or *bla*_{CTX-M-1}) or class C (*bla*_{CMY-2}) extended-spectrum beta-lactamase genes. One strain showed resistance to cephalosporins and meropenem and contained four beta-lactamase genes: *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1B} and *bla*_{CMY-6}. Only one strain isolated from animals remained sensitive to ciprofloxacin, the rest showed high level of resistance, had amino acid substitutions in the DNA gyrase genes or mutations leading to overexpression of the *mdfA* gene. In terms of resistance to aminoglycosides, the strains varied widely and carried up to four aminoglycoside-modifying enzyme genes. One strain isolated from humans showed resistance to tigecycline, but no genes conferring resistance to this antibiotic were found. The data obtained substantiate the need for extended studies on the molecular epidemiology of associated resistance to polymyxins and beta-lactams.

Keywords: *mcr*; colistin, Enterobacteriaceae, *E. coli*

For citation: Sulian O. S., Ageevets V. A., Sukhinin A. A., Lazareva I. V., Abgaryan S. R., Makavchik S. A., Kameneva O. A., Kosyakova K. G., Mrugova T. M., Popov D. A., Punchenko O. E., Sidorenko S. V. Associated resistance of *Escherichia coli* isolated from humans and animals to polymyxin and beta-lactam antibiotics. *Antibiotiki i Khimioter* = *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 11–12: 9–17. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-9-17.

Введение

Полимиксиновые антибиотики впервые были выделены в Японии в 1947 г. из спорообразующей почвенной бактерии *Paenibacillus polymyxa*. Полимиксины относятся к циклическим нерибосомным полипептидам. *P. polymyxa* продуцирует несколько структурно сходных соединений, но в клинике для системного применения используют только два из них: полимиксин В и полимиксин Е (колистин). Они отличаются одной аминокислотой в положении 6 пептидного кольца: фенилаланин в полимиксине В, лейцин — в колистине. В свою очередь оба антибиотика представляют собой смесь из соединений, идентичных по аминокислотной последовательности, но различающихся по структуре жирнокислотного фрагмента [1, 2]. Механизм действия полимиксинов заключается в вытеснении ионов кальция (Ca^{2+}) и магния (Mg^{2+}) из фосфатных групп липида А, входящего в состав липополисахарида внешней мембраны бактерий, связывании положительно заряженной молекулы полимиксина с отрицательно заряженной молекулой липида А, проникновении полимиксина в периплазматическое пространство, последующей дестабилизации цитоплазматической мембраны и гибели бактериальной клетки [3, 4].

Колистин был одобрен FDA для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями ещё в 1959 г. [5], однако после появления менее токсичных аминогликозидов, а затем и цефалоспоринов применение полимиксинов было ограничено вплоть до начала 2000-х годов, когда потребность в этих антибиотиках возросла на фоне распространения среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам. Однако полимиксины применяют не только для лечения инфекционных болезней

человека. Существенно большие объёмы антибиотика используют в сельском хозяйстве в качестве стимуляторов роста животных и в ветеринарии. Так, по неподтверждённым данным, в США на эти цели уходит более 80% потребляемых в стране антибиотиков (Questions and Answers: Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals | FDA). Для формирования стратегии разумного использования антибиотиков, с 2003 г. Всемирная Организация здравоохранения регулярно оценивает риски развития резистентности к антибиотикам из-за их применения в ветеринарии и сельском хозяйстве. Последнее обновление было издано в 2019 г. [<https://www.who.int/foodsafety/cia/en/>]. Полимиксины отнесены к критически важным для здравоохранения антибиотикам, резистентность к которым связана с применением в ветеринарии и сельском хозяйстве.

Полимиксины, обладают активностью в отношении большинства грамотрицательных бактерий, однако некоторые из них (*Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholera*) обладают природной устойчивостью [6, 7]. Природная устойчивость объясняется особенностями структуры липида А, модифицированного у указанных бактерий молекулами фосфоэтаноламина или 4-амино-4-деокси-L-арабинозы, и обладающего сниженным отрицательным зарядом, недостаточным для эффективного связывания с полимиксинами. Модификацию липида А осуществляет комплекс конститутивно экспрессирующихся белков (*arnBCADTEF* оперон). Природно чувствительные бактерии также обладают механизмами модификации липида А, однако эти механизмы

экспрессируются индуцибельно, в ответ на изменение ионного состава внешней среды. При нарушении механизмов регуляции экспрессия становится конститутивной, что проявляется в снижении отрицательного заряда липида А и появлении приобретённой резистентности. У *Enterobacteriales* последний этап присоединения фосфоэтаноламина к липиду А выполняет продукт гена *pmrC*, фермент фосфоэтанолминтрансфераза [8]. Механизмы и природной, и приобретённой устойчивости опосредуются генами хромосомной локализации, что исключает их быстрое внутри- и межвидовое распространение.

Впервые ген приобретённой устойчивости к полимиксинам, локализованный на плазмиде (mobile colistin resistance — *mcr*), был описан в 2015 г. у изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из свиноводческих комплексов Китая. Ген кодирует фосфоэтанолминтрансферазу, обеспечивающую присоединение к липиду А фосфоэтаноламина, что уменьшает отрицательный заряд внешней мембраны и приводит к формированию устойчивости [9]. Появление генов *mcr*-типа явилось результатом мобилизации на плазмиде генов хромосомных фосфоэтанолминтрансфераз *Moraxella plautim* [10] и других бактерий. На сегодняшний момент описано десять семейств генов *mcr*-типа (от *mcr-1* до *mcr-10*), их выделяют от диких и сельскохозяйственных животных, человека, а также из объектов внешней среды [11–20].

Конвергенция устойчивости к бета-лактамам и полимиксинам представляет одну из серьёзных угроз существующей системе здравоохранения, поскольку потенциально может привести к формированию панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, не поддающихся лечению доступными антибиотиками. Вероятность формирования таких штаммов возрастает на фоне плазмидной резистентности к полимиксинам, оценка их распространения составила цель настоящей работы.

Материал и методы

Проведён анализ музейной коллекции штаммов *E. coli*, выделенных из различных источников. Чистые культуры подвергали реидентификации с помощью времяпролётного MALDI масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Биологические образцы из жиесборников сельскохозяйственных предприятий высеивали на среду Эндо с добавлением комбинации антибиотиков полимиксин/ванкомицин (3/4 мг/л) и цефтриаксон/ванкомицин (3/4 мг/л) для подавления грамположительной микрофлоры и выделения грамотрицательной, чашки инкубировали в течение 18 ч при температуре 37°C. Однотипные колонии использовали для выделения чистых культур и видовой реидентификации с помощью времяпролётного MALDI масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Все штаммы *E. coli* подверглись молекулярно-генетическому анализу методом ПЦР с электрофоретической detec-

цией гена *mcr-1*, с праймерами, представленными в работе Shen Z [21]. Каждый *mcr-1* положительный изолят тестировался не менее трёх раз.

Чувствительность *mcr-1* положительных штаммов к цефепиму, меропенему, ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефтазидиму, гентамицину, амикацину, колистину, тигециклину и ко-тримоксазолу была оценена методом серийных микроразведений в соответствии с ISO 20776-1 (2006), результаты интерпретировали по рекомендациям Европейского комитета по оценке чувствительности к антибиотикам (EUCAST) [22].

Геном *mcr-1* положительных изолятов был отсекарован с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina). Подготовка библиотек проводилась набором Nextera XT DNA Library Preparation Kit, согласно инструкции производителя. Для определения вероятной принадлежности контигов к хромосомным или плазмидным последовательностям, для выравнивания нуклеотидных последовательностей использовали веб-ресурс BLAST (The Basic Local Alignment Search Tool) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) сервера NCBI (National Centre for Biotechnology Information). Собранные геномы аннотировались с помощью веб-ресурса PATRIC v. 3.6.9. (<https://www.patricbrc.org/>) и визуализировали в программе SnapGene Viewer v 5.0.6.

Поиск репликонов плазмид, определение групп несоместимости плазмид, поиск генов устойчивости к АБП, генов вирулентности, а также определение сиквенс-типа (MLST) данных штаммов осуществляли с помощью инструментов центра геномной эпидемиологии (CGE) (Centre of Genomic Epidemiology <http://www.genomicepidemiology.org/>) PlasmidFinder, ResFinder, VirulenceFinder, MLST, соответственно.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты

В исследование были включены изоляты *E. coli*, выделенные в период с 2018 по 2019 гг. Всего 928 изолятов было выделено от пациентов с различными внебольничными и госпитальными инфекциями в стационарах Москвы и Санкт-Петербурга и 105 изолятов — от животных (коровы, свиньи, птицы, рыбы) из животноводческих комплексов Ленинградской области (всего обследовано 8 комплексов). В ходе работы гены *mcr-1* были обнаружены у двух из 105 штаммов, выделенных от животных (2%), и у семи из 928 штаммов, выделенных от человека (0.8%). Значения МПК антибиотиков в отношении указанных штаммов, выявленные гены резистентности и типы репликонов плазмид представлены в таблице.

Прежде всего следует отметить генетическую гетерогенность продуцентов *mcr-1*, все они принадлежали к различным сиквенс-типам. Все исследованные *mcr-1* штаммы *E. coli* проявляли невысокий уровень устойчивости к колистину, диапазон МПК от 4 до 8 мкг/мл. Штаммы, выделенные от животных (Есо-151 и Есо-103), отличались существенно меньшей ассоциированной устойчивостью к антибиотикам в сравнении со штаммами, выделенными от пациентов.

Оба штамма, выделенные от животных, сохраняли полную чувствительность к бета-лактамам антибиотикам, что согласуется с отсут-

Характеристика *mcr-1* положительных изолятов
Characteristics of *mcr-1* positive isolates

Изоля- та (ST)	Антибиотики												Плазмиды	
	Критерии EUCAST													
	гентамицин	амикацин	меропенем	цефотаксим	цефтазидим	ципрофлоксацин	тигексиклин	ко-тримоксазол	колистин					
	Ч≤2	У>2	Ч≤8	У>8	Ч≤2	У>2	Ч≤1	У>1	Ч≤0,25	У>0,25	Ч≤0,5	У>0,5	Ч≤2	У>2
Eco-103 (ST2016)*	МПК 64	2	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,25	Ч≤1 <0,12	У>1 <0,25	Ч≤1 <0,25	У>1 <0,12	Ч≤0,25 <0,06	У>0,25 <0,12	Ч≤0,5 >32	У>0,5 >32	4	Col156, IncFIB, IncFII, IncI2, p0111
Гены	mdf(A), p.S83L, p.D87N													
Eco-151 (ST1080)	МПК 32	16	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,12	Ч≤1 <0,12	У>1 <0,25	Ч≤1 <0,25	У>1 <0,12	Ч≤0,25 >8	У>0,25 <0,12	Ч≤0,5 <0,25	У>0,5 <0,25	8	IncFIA, IncFIB, IncFII, IncHI, IncHI2A, IncN
Гены	aadA5													
Eco-49 (ST156)	МПК 4	8	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,12	Ч≤1 <0,12	У>1 <0,25	Ч≤1 <0,12	У>1 <0,25	Ч≤0,25 >64	У>0,25 <0,12	Ч≤0,5 <0,25	У>0,5 <0,25	4	IncFIA, IncFIB, IncFII, IncI1, IncX4
Гены	aac(3)-IIa													
Eco-84 (ST369)	МПК 4	8	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,25	Ч≤1 >64	У>1 >64	Ч≤1 >64	У>1 >64	Ч≤0,25 32	У>0,25 32	Ч≤0,5 0,5	У>0,5 >128	4	IncFIB, IncFIC(FII), IncI1, IncX4
Гены	aac(3)-IId													
Eco-5571 (ST31)	МПК >256	16	Ч≤2 >256	У>2 >256	Ч≤1 >256	У>1 >256	Ч≤1 >256	У>1 >256	Ч≤0,25 8	У>0,25 >256	Ч≤0,5 >256	У>0,5 >256	4	IncC, IncFIB, IncFII, IncI1, IncI2
Гены	aadA5, aadA2, aac(6')-Ib3, aac(3)-IId, rmtC													
Eco-529 (ST205)	МПК 64	4	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,25	Ч≤1 128	У>1 128	Ч≤1 128	У>1 128	Ч≤0,25 16	У>0,25 16	Ч≤0,5 0,25	У>0,5 HД	8	IncFII, IncX4
Гены	aac(3)-IId													
Eco-636 (ST2)	МПК 64	4	Ч≤2 0,25	У>2 0,25	Ч≤1 128	У>1 128	Ч≤1 128	У>1 128	Ч≤0,25 8	У>0,25 8	Ч≤0,5 0,12	У>0,5 HД	4	IncX4, IncQ1
Гены	aph(3')-Ia, aph(3'')-Ib													
Eco-1607 (ST367)	МПК <2	2	Ч≤2 0,25	У>2 0,25	Ч≤1 256	У>1 256	Ч≤1 256	У>1 256	Ч≤0,25 8	У>0,25 8	Ч≤0,5 2	У>0,5 HД	4	IncI2, p0111
Гены	—													
Eco-1870 (ST3)	МПК 4	8	Ч≤2 <0,25	У>2 <0,25	Ч≤1 <1	У>1 <1	Ч≤1 <1	У>1 <1	Ч≤0,25 8	У>0,25 8	Ч≤0,5 0,12	У>0,5 HД	8	IncX4, p0111
Гены	aadA1, ant(2'')-Ia													

Примечание. Ч — чувствительный; П — чувствительный при повышенной экспозиции; У — устойчивый; * — Сиквенс тип определен по классификации Ачман.
Note. Ч — sensitive; П — sensitive at high exposure; У — resistant. * — sequence type was determined according to the Achtman classification.

ствием у них бета-лактамаз. Штаммы, выделенные от человека, существенно различались по уровню чувствительности к бета-лактамам и наличию бета-лактамаз. Бета-лактамазы отсутствовали лишь у одного из этих штаммов (Есо-1870), который демонстрировал полную чувствительность к цефалоспорином и карбапенемам. Такой же фенотип демонстрировал штамм Есо-49, содержащий ген бета-лактамазы широкого спектра *bla_{TEM-1B}*. Четыре штамма проявляли устойчивость к цефалоспорином при чувствительности к карбапенемам, три из них несли гены бета-лактамаз расширенного спектра класса А (*bla_{CTX-M-15}* или *bla_{CTX-M-1}*), а один – ген бета-лактамазы класса С (*bla_{CMY-2}*). Штамм Есо-5571 демонстрировал высокий уровень устойчивости к цефалоспорином и невысокий уровень устойчивости к меропенему, штамм несли гены четырёх бета-лактамаз: *bla_{NDM-1}*, *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{TEM-1B}* и *bla_{CMY-6}*.

По уровню устойчивости к аминогликозидам штаммы от человека и животных существенно не различались. Штамм Есо-151 проявлял ассоциированную устойчивость к гентамицину и амикацину, у него обнаружен ген аминогликозид-нуклотидилтрансферазы (*aadA5*). Штамм Есо-103 был устойчив к гентамицину, но сохранял чувствительность к амикацину, генов аминогликозидмодифицирующих ферментов у него обнаружено не было. Среди штаммов, выделенных от человека, лишь один (Есо-1607) не содержал генов аминогликозид-модифицирующих ферментов, и был полностью чувствителен к гентамицину и амикацину. Высокие значения МПК (>256,0 мкг/мл) гентамицина и амикацина были выявлены в отношении одного штамма (Есо-5571), содержавшего гены четырёх ферментов (*aadA5*, *aadA2*, *aac(6)-Ib3* и *aac(3)-IIa*), а также ген метилтрансферазы 16S рРНК (*rmtC*). Остальные изоляты, выделенные от человека, несли по 1–2 гена различных ферментов, проявляли различный уровень устойчивости к гентамицину, но сохраняли чувствительность к амикацину.

Из исследованных штаммов лишь один (Есо-103), выделенный от животных, сохранял чувствительность к ципрофлоксацину (МПК>0,06 мкг/мл) несмотря на то, что у него присутствовали детерминанты устойчивости к фторхинолонам (аминокислотные замены в гене ДНК-гиразы и гиперэкспрессия гена *mdfA*, кодирующего эффлюксный транспортёр семейства MFS). Все остальные штаммы проявляли высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину (МПК≤8,0 мкг/мл), у них были выявлены аминокислотные замены в генах ДНК-гираз либо мутации, приводящие к гиперэкспрессии гена *mdfA*.

Устойчивость к тигециклину (МПК=2,0 мкг/мл) проявлял один штамм (Есо-1607), выделенный от человека, однако генов устойчивости к этому ан-

тибиотику обнаружено не было. При этом у пяти из семи штаммов, выделенных от человека, были обнаружены гены устойчивости к тетрациклинам (*tet(A)* или *tet(B)*), кодирующие системы эффлюкса. Тигециклин способен преодолевать указанный механизм резистентности.

Не было выявлено полного соответствия между наличием генов устойчивости к сульфаниламидам (*sul1* и *sul2*, кодирующие дигидроптеорат синтазы) и триметоприму (*dfrA12*, *dfrA17*, *dfrA36*, кодирующие дигидрофолат редуктазы) и уровнем устойчивости к ко-тримоксазолу.

Все изученные изоляты существенно различались по наличию репликационных плазмид, количество которых у отдельных изолятов варьировало от двух до шести. У пяти из девяти изолятов были обнаружены плазмиды с репликационными типами IncX4, являющиеся одними из наиболее частых хозяев генов *mcr-1*. К потенциальным хозяевам генов *mcr-1* относятся также плазмиды репликационных IncI2 и IncHI2.

Обсуждение

На сегодняшний день полимиксины представляют одну из немногих опций для моно- или комбинированной терапии инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами устойчивыми к карбапенемам. Формирование микроорганизмов, проявляющих ассоциированную устойчивость к обоим антибиотикам, существенно сокращает и без того ограниченные возможности терапии. Наибольшую угрозу из-за возможного быстрого распространения представляют штаммы, в которых гены устойчивости к бета-лактамам (прежде всего к карбапенемам) и полимиксином локализованы на плазмидах. Если плазмидные гены карбапенемаз изначально распространены среди бактерий, циркулирующих в человеческой популяции, то появление плазмидных генов устойчивости к полимиксином связывают с массовым применением этих антибиотиков в сельском хозяйстве, что подтверждается преимущественным распространением генов *mcr*-типа среди изолятов от животных. Для практики важно ответить на вопрос насколько быстро гены этой группы выйдут за пределы популяций сельскохозяйственных животных и начнут распространяться среди бактерий, циркулирующих в человеческой популяции. Предпосылки для такого перехода вполне реальны, так как *in vitro* показано, что плазмиды, несущие гены карбапенемаз, могут эффективно передаваться штаммам, содержащим плазмиды с генами *mcr*-типа и наоборот [23].

Применение полимиксинов в сельском хозяйстве началось давно, в Европе антибиотик широко используется для лечения инфекций практически у всех сельскохозяйственных животных [24]. Од-

нако основное значение для формирования и распространения резистентности имеет использование полимиксинов в качестве стимуляторов роста. В тех странах, где такая практика не распространена частота распространения генов *mcr*-типа не высока [25, 26].

Наибольший интерес представляет опыт Китая. Ретроспективные исследования показали, что первые *mcr*-позитивные изоляты *E.coli* появились в этой стране ещё в 1970 годах прошлого века, когда началось применение полимиксинов в сельском хозяйстве в ограниченных объёмах, преимущественно для лечения животных. До второй половины 2000 годов их распространённость была крайне незначительной, после чего на фоне перехода к массовому применению полимиксина как стимулятора роста наблюдали резкий подъём распространённости. В 2014 г. до 30% штаммов *E.coli*, выделенных от цыплят несли ген *mcr-1* [21]. На этом фоне в мае 2017 г. применение полимиксина в качестве стимулятора роста в Китае было запрещено, но разрешено для клинического применения у людей, в результате частота выделения *mcr*-позитивных изолятов *E.coli* от свиней в 2018 г. снизилась от 45 до 19% по сравнению с 2016 г. [27]. Существенное снижение частоты выделения колистинорезистентных *E.coli* от сельскохозяйственных животных и здоровых людей-носителей после ограничения применения этого антибиотика в Китае было подтверждено ещё в одном исследовании [28]. Аналогичные результаты после резкого ограничения потребления полимиксинов в качестве стимуляторов роста были получены и в Японии [29].

В настоящее время глобальная распространённость генов *mcr*-типа среди штаммов *Enterobacterales*, циркулирующих у людей, значительно ниже, чем среди штаммов от животных, имеются также особенности в распространении отдельных генов *mcr*-типа между разными странами [30]. По данным многоцентрового исследования в Китае в период 2014–2016 гг. частота *mcr*-позитивных изолятов среди возбудителей интраабдоминальных инфекций составила 0,34%, среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей — 0,23%, среди возбудителей инфекций дыхательных путей таких штаммов обнаружено не было [31]. При инфекциях кровотока частота выделения *mcr*-позитивных штаммов в Китае также не превышала 1% [32–34]. В других регионах мира частота выделения *mcr*-позитивных *Enterobacterales* от людей ещё ниже. Приведённые данные свидетельствуют о наличии определённых барьеров, препятствующих распространению генов *mcr*-типа от животных к человеку.

Однако, как уже было отмечено выше, особо актуальна проблема ассоциированной устойчивости к полимиксинам и бета-лактамам, прежде

всего, к карбапенемам. К настоящему времени обнаружение изолятов, несущих гены бета-лактамазы и гены *mcr*-типа, не является редкостью в Китае и Юго-Восточной Азии, при этом данные весьма не однородны. Так, в ходе ретроспективного исследования в Китае, включавшего 12,858 изолятов *Enterobacterales*, выделенных в период с 2010 по 2019 гг., гены *mcr-1* были обнаружены у 0,68% штаммов, полученных от человека, у 4,07% — из мясной продукции и у 5,43% — из окружающей среды, на этом фоне лишь у шести штаммов выделенных от человека (0,1%) и сохранявших чувствительность к полимиксинам были обнаружены гены *bla_{NDM}* [35]. В другом исследовании из Китая в период с 2014 по 2019 гг. было собрано 1868 карбапенеморезистентных *Enterobacteriaceae*, у 96,18% из них устойчивость была связана с продукцией карбапенемазы NDM или KPC. У 0,41% выделенных до 2017 г. и у 1,38% выделенных позже были обнаружены гены *mcr-1* [36]. Уместно напомнить, что именно в 2017 г. полимиксин был разрешён в Китае для применения у людей. В исследовании из Южной Кореи зафиксированы как значительное генетическое разнообразие карбапенеморезистентных изолятов *Enterobacterales* несущих гены *mcr*-типа, так и вспышки госпитальных инфекций, вызванных близкородственными линиями таких изолятов. Авторы делают вывод о скрытом распространении генов *mcr*-типа среди продуцентов карбапенемазы [37]. По данным обзора, опубликованного в 2019 г. частота ассоциированной устойчивости к карбапенемам и полимиксинам среди *Klebsiella* spp., выделенных от пациентов превышала 5% в Индонезии, Филиппинах, Таиланде и Вьетнаме, в других странах Юго-Восточной Азии этот показатель оказался ниже, преобладающей причиной было одновременное наличие генов карбапенемазы и *mcr*-типа [38]. В Европейском Союзе выделяют единичные штаммы с ассоциированной устойчивостью к полимиксинам и карбапенемам [39–41].

Представленные данные свидетельствуют о сложности процессов формирования и распространения плазмидной резистентности к полимиксинам, которые необходимо учитывать при оценке полученных ограниченных данных по Российской Федерации. Распространённость генов *mcr*-типа среди *Enterobacterales*, циркулирующих у сельскохозяйственных животных Ленинградской области, находится на невысоком уровне (приблизительно 2%). Примечательно, что ген *mcr-1* обнаружен у животных из здорового стада, что говорит о возможном применении колистина не для терапевтических целей, а в качестве стимулятора роста животных. Достоверных данных о распространённости такой практики в России обнаружить не удалось. Экстраполировать эти данные на другие регионы

России необходимо с осторожностью. Для «животноводческих» изолятов был характерен невысокий уровень ассоциированной устойчивости к антибиотикам других групп, что также соответствует мировому опыту.

Все изоляты, выделенные от людей, были генетически гетерогенны. Даже изоляты Есо-49 и Есо-84, выделенные в одном стационаре и содержащие идентичные плазмиды *IncX4*, относились к разным сиквенс-типам [42]. Для штаммов, выделенных от пациентов, был характерен несколько более высокий уровень ассоциированной резистентности к антибиотикам разных групп, так пять из семи изолятов проявляли устойчивость к цефалоспорином III поколения, несли гены бета-лактамаз расширенного спектра группы СТХ-М и/или бета-лактамаз класса С. Особый интерес представляет, выделенный в г. Грозный у новорождённого ребенка с пороком сердца, изолят Есо-5571, у которого были одновременно выявлены гены *mcr-1* и *bla_{NDM-1}* [43]. При этом ген *mcr-1* был локализован на плазмиде практически идентичной плазмиде, выделенной в 2018 г. на Алтае от дикой птицы Чёрный коршун (*Milvus migrans*) [44]. Факты обнаружения генов *mcr-1* у перелётных птиц и пингвинов известны [44, 45]. Однако каких-либо эпидемиологических данных, объясняющих формирование и появление изолята Есо-5571, выявить не удалось. Трудно также объяснить происхождение изолятов Есо-1870 и Есо-1607, выделенных от детей 2-месячного и годовалого возраста, соответственно. В обоих случаях не удалось выявить каких-либо эпидемиологических данных о контактах детей, находившихся на грудном

вскармливании, или их родителей с сельскохозяйственными животными.

Анализ окружения генов *mcr-1* не выявил каких-либо особенностей, все они были локализованы на плазмидах наиболее часто известных как «хозяева» этих генов (*IncX4*, *IncI2*, *IncHI2*).

Распространение генов *mcr*-типа среди диких и сельскохозяйственных животных, а также в человеческой популяции, вероятно, связанные, но относительно независимые процессы. Если формирование и накопление генов происходит в популяции сельскохозяйственных животных, то после их попадания в результате относительно редких событий в человеческую популяцию дальнейшее распространение будет происходить независимо. Иными словами: меры по ограничению потребления полимиксинов в сельском хозяйстве вряд ли остановят распространение генов *mcr*-типа в человеческой популяции, если их внедрение уже произошло. Не ясно возможно ли затормозить массовое распространение ассоциированной устойчивости к полимиксинам и карбапенемам. Роль диких животных в распространении *mcr* генов ещё предстоит выяснить. Прогнозировать динамику распространения генов *mcr*-типа в России в условиях ограниченности исходных данных практически невозможно, именно это обосновывает необходимость максимально быстрого получения объективных данных об объёмах потребления полимиксинов в сельском хозяйстве и проведения расширенных исследований по молекулярной эпидемиологии ассоциированной резистентности к полимиксинам и бета-лактамам. Такие данные теоретически могут позволить обосновать комплекс мер по сдерживанию распространения резистентности.

Литература/References

1. Gregoire N., Aranzana-Climent V., Magréault S. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. Clin Pharmacokinet. 2017; 56 (12): 1441–1460. doi: 10.1007/s40262-017-0561-1.
2. Nation R.L., Velkov T., Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clin Infect Dis. 2014. 59 (1): 88–94. doi: 10.1093/cid/ciu213. Epub 2014 Apr 3.
3. Lee J.Y., Park Y.K., Chung E.S. et al. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep. 2016; 6: 25543. doi: 10.1038/srep25543.
4. Lee J.Y., Park Y.K., Chung E.S. et al. Corrigendum: Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep. 2016; 6: 30365. doi: 10.1038/srep30365.
5. Bialvaei A.Z., Kafil H.S. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Curr Med Res Opin. 2015; 31 (4): 707–721. doi: 10.1185/03007995.2015.1018989. Epub 2015 Mar 19.
6. 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. Epub 2005 Mar 22.
7. Storm D.R., Rosenthal K.S., Swanson P.E. Polymyxin and related peptide antibiotics. Annu Rev Biochem. 1977; 46: 723–763. doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.003451.
8. Poirel L., Jayol A., Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev. 2017; 30 (2): 557–596. doi: 10.1128/CMR.00064-16.
9. 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. Epub 2015 Nov 19.
10. Poirel L., Kieffer N., Fernandez-Garayzabal J.F. 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.
11. Elbediwi M., Li Y., Paudyal N. et al. Global burden of colistin-resistant bacteria: mobilized colistin resistance genes study (1980–2018). Microorganisms. 2019; 7 (10): 461. doi: 10.3390/microorganisms7100461.
12. Xavier B.B., Lammens C., Ruhul 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.
13. Yin W. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. mBio. 2017; 8 (3): e00543-17. doi: 10.1128/mBio.00543-17.
14. Yin W., Li H., Shen Y. et al. Erratum for Yin et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. mBio. 2017; 8 (4): e01166-17. doi: 10.1128/mBio.01166-17.
15. 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.
16. Borowiak M., Fisher 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.
17. AbuOun M., Stubberfield E.J., 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.
18. 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.

19. 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.
20. Carroll L.M., Gaballa A., Guldman 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.
21. Shen Z., Wang Y., Shen Y. et al. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 16 (3): 293. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00061-X.
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>
23. Liu X., Chan E.W.-C., Chen S. Transmission and stable inheritance of carbapenemase gene (*bla_{KPC-2}* or *bla_{NDM-1}*)-encoding and *mcr-1*-encoding plasmids in c doi: 10.1016/j.jgar.2021.05.022. Epub 2021 Jul 7. Clinical Enterobacteriaceae strains. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2021; 26: 255–261.
24. Sun J., Zhang H., Liu Y.-H. et al. Towards understanding MCR-like colistin resistance. Trends Microbiol. 2018; 26 (9): 794–808. doi: 10.1016/j.tim.2018.02.006.
25. Meinersmann R.J., Ladely S.R., Plumblee J.R. et al. Prevalence of *mcr-1* in the cecal contents of food animals in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 2017; 61: e02244-16. doi: 10.1128/AAC.02244-16.
26. Irrgang A., Roschanski N., Tenhagen B.-A. et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from livestock and food in Germany, 2010–2015. PLoS One. 2016; 11: e0159863. doi: 10.1371/journal.pone.0159863. eCollection 2016.
27. Shen C. et al. Dynamics of *mcr-1* prevalence and *mcr-1*-positive *Escherichia coli* after the cessation of colistin use as a feed additive for animals in China: a prospective cross-sectional and whole genome sequencing-based molecular epidemiological study. Lancet Microbe. 2020; 1 (1): e34-e43.
28. Wang Y., Xu C., Zhang R. et al. Changes in colistin resistance and *mcr-1* abundance in *Escherichia coli* of animal and human origins following the ban of colistin-positive additives in China: an epidemiological comparative study. Lancet Infect Dis. 2020; 20 (10): 1161–1171. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30149-3.
29. Usui M., Nozawa Y., Fukuda A. et al. Decreased colistin resistance and *mcr-1* prevalence in pig-derived *Escherichia coli* in Japan after banning colistin as a feed additive. J Glob Antimicrob Resist. 2021; 24: 383–386. doi: 10.1016/j.jgar.2021.01.016. Epub 2021 Feb 3.
30. 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.
31. Jiang B., Du P., Jia P. et al. Antimicrobial susceptibility and virulence of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in China, a Multicenter Longitudinal Epidemiological Study. Front Microbiol. 2020; 11: 1611. doi: 10.3389/fmicb.2020.01611. eCollection 2020.
32. Wang Y., Tian G.-B., Zhang R. et al. Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study. Lancet Infect Dis. 2017; 17: 390–399. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30527-8. Epub 2017 Jan 28.
33. Quan J., Li X., Chen Y. et al. Prevalence of *mcr-1* in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* recovered from bloodstream infections in China: a multicentre longitudinal study. Lancet Infect Dis. 2017; 17 (4): 400–410. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30528-X. Epub 2017 Jan 28.
34. Zheng B., Xu H., Yu X. et al. Low prevalence of MCR-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infections in China. Clin Microbiol Infect. 2018; 24: 205–206. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.004. Epub 2017 Aug 12.
35. Fan R., Li C., Duan R. et al. Retrospective screening and analysis of *mcr-1* and *bla_{NDM}* in gram-negative bacteria in China, 2010–2019. Front Microbiol. 2020; 11: 121. doi: 10.3389/fmicb.2020.00121. eCollection 2020.
36. 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.
37. Kim J.S., Yu J.K., Jeon S.J. et al. Distribution of *mcr* genes among carbapenem-resistant Enterobacteriales clinical isolates: High prevalence of *mcr*-positive *Enterobacter cloacae* complex in Seoul, Republic of Korea. Int J Antimicrob Agents. 2021; 58 (5): 106418. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106418.
38. Malchione M.D., Torres L., Hartley D.M. et al. Carbapenem and colistin resistance in Enterobacteriaceae in Southeast Asia: Review and mapping of emerging and overlapping challenges. Int J Antimicrob Agents. 2019; 54 (4): 381–399. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.019. Epub 2019 Jul 29.
39. Falgenhauer L., Waezsada S.-E., Yao Y. et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. The Lancet Infect Dis. 2016; 16 (3): 282–283. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00009-8.
40. Corbella M., Mariani B., Ferrari C. et al. Three cases of *mcr-1*-positive colistin-resistant *Escherichia coli* bloodstream infections in Italy, August 2016 to January 2017. Euro Surveill. 2017; 22: e30517. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30517.
41. Hasman H., Hammerum A.M., Hansen F. et al. Detection of *mcr-1* encoding plasmid-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. Euro Surveill. 2015; 20 (49). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30085.
42. Ageevets V., Lazareva I., Mrugova 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.
43. 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. Epub 2020 Sep 24.
44. 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.
45. Liakopoulos A., Mevius D.J., Olsen B. et al. The colistin resistance *mcr-1* gene is going wild. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (8): 2335–6. doi: 10.1093/jac/dkw262. Epub 2016 Jun 20.

Информация об авторе

Сулянь Офелия Спартакровна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Агеевец Владимир Андреевич — к. б. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Сухинин Александр Александрович — д.б.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1245-3440. WOS Researcher ID: AAB-9644-2022. Scopus Author ID: 57219424465

Агеевец Ирина Владимировна — к. м. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-

About the authors

Ophelia S. Sulian — Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Vladimir A. Ageevets — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Alexander A. Sukhinin — D.Sc. in biology, Professor, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1245-3440. WOS Researcher ID: AAB-9644-2022. Scopus Author ID: 57219424465

Irina V. Ageevets — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal

клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Абгарян Сусанна Рафиковна — к. в. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6970-428X

Макавичик Светлана Анатольевна — к. в. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5435-8321. WOS Researcher ID: K-2887-2017. Scopus Author ID: 57211625230

Каменева Ольга Анатольевна — Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждения здравоохранения «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6488-1826. Scopus Author ID: 57203148265

Косякова Карина Георгиевна — к. м. н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9900-5332. WOS Researcher ID: M-1161-2014. Scopus Author ID: 56657503200

Мругова Татьяна Маратовна — к. м. н., Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-4127-7415. WOS Researcher ID: D-9468-2019. Scopus Author ID: 57210186625

Попов Дмитрий Александрович — д. м. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева», Минздрава России, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1473-1982. WOS Researcher ID: H-5556-2012. Scopus Author ID: 14120091800

Пунченко Ольга Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской микроэкологии, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1847-3231. WOS Researcher ID: ID L-9448-2014. Scopus Author ID: 56657489900

Сидоренко Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3550. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509

Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Susanna R. Abgaryan — Ph.D. in veterinary sciences, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6970-428X

Svetlana A. Makavchik — Ph.D. in veterinary sciences, Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5435-8321. WOS Researcher ID: K-2887-2017. Scopus Author ID: 57211625230

Olga A. Kameneva — St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution City Children's Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6488-1826. Scopus Author ID: 57203148265

Karina G. Kosyakova — Ph. D. in medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9900-5332. WOS Researcher ID: M-1161-2014. Scopus Author ID: 56657503200

Tatyana M. Mrugova — Ph. D. in medicine, Moscow State Clinical Hospital named after V. V. Veresaev, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4127-7415. WOS Researcher ID: D-9468-2019. Scopus Author ID: 57210186625

Dmitry A. Popov — D. Sc. in medicine, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1473-1982. WOS Researcher ID: H-5556-2012. Scopus Author ID: 14120091800

Olga E. Punchenko — Ph. D. in medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1847-3231. WOS Researcher ID: ID L-9448-2014. Scopus Author ID: 56657489900

Sergey V. Sidorenko — D.Sc. in medicine, Professor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3550. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509