

DOI: 10.22363/2313-2310-2023-31-3-323-338

EDN: SXEMXM

УДК 579.86

Научная статья / Research article

Изучение и анализ резистентности бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам

С.С. Ускова^{ORCID}, А.В. Мартынова^{ORCID}, А.В. Ким[✉]

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация
[✉]rectorat@dvfu.ru

Аннотация. Энтерококки приобрели резистентность почти ко всем классам антибиотиков. Цель данного исследования – изучение и анализ резистентности бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам, выделенных из водных объектов г. Владивостока. Была изучена антибиотикорезистентность 70 штаммов рода *Enterococcus* диско-диффузным методом к таким антибиотикам, как тетрациклин, стрептомицин, эритромицин, ампициллин, левофлоксацин, рифампицин, гентамицин, ванкомицин. Было выявлено, что в б. Золотой Рог более половины выделенных штаммов обладали резистентностью к стрептомицину, эритромицину и левофлоксацину, а в р. Вторая Речка более 50 % штаммов к стрептомицину и рифампицину. Выделенная популяция штаммов энтерококков характеризовалась мультирезистентностью к двум антибиотикам (41 %) в р. Вторая Речка и трем или более антибиотикам (45 %) в б. Золотой. Чаще всего встречалась резистентность к сочетанию таких антибиотиков, как стрептомицин, рифампицин и эритромицин.

Ключевые слова: энтерококки, свойства резистентности, антибиотики, бактерии

Благодарности и финансирование. Боготырченко Елене Александровне, сотруднику кафедры биоразнообразия и морских биоресурсов, ИМО, ДВФУ.

Вклад авторов: С.С. Ускова – получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, отбор проб; А.В. Мартынова – анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное утверждение присланной в редакцию рукописи; А.В. Ким – получение данных, написание статьи.

История статьи: поступила в редакцию 02.11.2022; доработана после рецензирования 12.01.2023; принята к публикации 20.04.2023.

© Ускова С.С., Мартынова А.В., Ким А.В., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Для цитирования: Ускова С.С., Мартынова А.В., Ким А.В. Изучение и анализ резистентности бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2023. Т. 31. № 3. С. 323–338. <http://doi.org/10.22363/2313-2310-2023-31-3-323-338>

Study and analysis of the resistance of *Enterococcus* bacteria to antibiotics

Svetlana S. Uskova , Alina V. Martynova , Aleksandra V. Kim 

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

rectorat@dvfu.ru

Abstract. Enterococci have acquired resistance to almost all classes of antibiotics. The purpose of this study was to study and analyze the resistance of *Enterococcus* bacteria to antibiotics isolated from Vladivostok water bodies. The antibiotic resistance of 70 strains of the genus *Enterococcus* to such antibiotics as tetracycline, streptomycin, erythromycin, ampicillin, levofloxacin, rifampicin, gentamicin, vancomycin was studied by disco diffusion. It turned out that in b. In the b. Zolotoy Rog, more than half of the isolated strains were resistant to streptomycin, erythromycin, and levofloxacin, and in the r. Vtoraya Rechka, more than 50 % of the strains were resistant to streptomycin and rifampicin. The isolated population of enterococcal strains was characterized by multiple resistance to two antibiotics (41 %) in the Second River and three or more antibiotics (45 %) in the Golden River. The most common was resistance to a combination of antibiotics such as streptomycin, rifampicin and erythromycin.

Keywords: enterococci, resistance properties, antibiotics, bacteria

Acknowledgements and Funding. Bogotyrenko Elena Alexandrovna, worker of the Department of Biodiversity and Marine Bioresources, IMO, FEFU.

Authors' contributions: S.S. Uskova – obtaining, analyzing and interpreting data, writing an article, sampling; A.V. Martynova – analysis and interpretation of data, writing the article, final approval of the manuscript sent to the editorial office; A.V. Kim – data acquisition, article writing.

Article history: received 02.11.2022; revised 12.01.2023; accepted 20.04.2023

For citation: Uskova SS, Martynova AV, Kim AV. Study and analysis of the resistance of *Enterococcus* bacteria to antibiotics. *RUDN Journal of Ecology and Life Safety*. 2023;31(3):323–338. (In Russ.) <http://doi.org/10.22363/2313-2310-2023-31-3-323-338>

Введение

Бактерии рода *Enterococcus* – представители не только типичной кишечной микрофлоры млекопитающих, но также они являются причиной многих заболеваний человека и животных. Среди них такие, как эндокардиты, маститы, метриты, сепсис новорождённых и др. [1]. Патогенность представителей рода *Enterococcus* неотъемлема от их чувствительности к антибиотикам и связана с наличием детерминант патогенности в одних и тех же носителях генетической информации [2].

На данный момент антибиотикорезистентность энтерококков, выделенных из животных, является серьезной проблемой, поскольку неправильное использование антибактериальных препаратов, а также применение в сельском хозяйстве ампициллина и гентамицина в качестве пищевых добавок для стимуляции роста создает условия для формирования в организме животных резистентных к антибиотикам штаммов энтерококков [3]. Доказано, что антибиотикорезистентные представители рода *Enterococcus* могут передаваться от заражённых животных к человеку из-за тесного контакта или при употреблении в пищу продуктов животного происхождения [4]. Помимо этого, было обнаружено, что в морской среде представители рода *Enterococcus* могут передавать свои гены другим видам микроорганизмов, а также возможен совместный перенос генов *tet (L)* и *erm (B)*, отвечающих за резистентность к тетрациклину и эритромицину [5]. В связи с этим **цель данного исследования** заключается в изучении и анализе резистентности бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам, выделенных из водных объектов г. Владивостока.

Материалы и методы

Было изучено 70 штаммов бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из водной среды с антропогенной нагрузкой на территории г. Владивостока. Было отобрано 20 проб воды в период с 17 января 2018 г. по 27 сентября 2020 г. из водных объектов б. Золотой рог и р. Вторая Речка, так как они находятся в черте города и подвержены сильному антропогенному воздействию.

Изучение резистентности определялась диско-диффузным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04. Статистическая обработка данных производилась в программе STATISTICA 10. Графики и таблицы формировались в программе Excel.

Результаты

Исследование резистентности к антибиотикам бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из б. Золотой Рог, показало, что 56 % чувствительны к тетрациклину, 67 % резистентны к стрептомицину, 56 % резистентны к эритромицину, 100 % чувствительны к ампициллину, 78 % резистентны к левофлоксацину, 89 % чувствительны к рифампицину, 100 % чувствительны к гентамицину, 67 % чувствительны к ванкомицину (табл. 1, рис. 1).

Штаммы, выделенные из б. Золотой Рог, имеют повышенный уровень резистентности к левофлоксацину. Также следует отметить повышенный уровень резистентности к тетрациклину и эритромицину. В особенности необходимо уделить внимание эритромицину, поскольку, по данным исследователей, выявлена связь между генами, отвечающими за устойчивость к эритромицину (*ermB*) и меди (*tcrB*), которая впервые была продемонстрирована на штаммах *E. faecalis* и *E. faecium* [6]. Необходимо отметить наличие штаммов с промежуточной устойчивостью к ванкомицину, что позволяет

предположить возможность формирования устойчивы к ванкомицину штаммов, что отразится на клиническом значении и роли данных изолятов в лечении инфекций, вызываемых энтерококками.

Исследование чувствительности к антибиотикам бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из р. Вторая Речка, показало, что 80 % чувствительны к тетрациклину, 66 % резистентные к стрептомицину, 54 % промежуточно устойчивые к эритромицину, 95 % чувствительны к ампициллину, 86 % чувствительны к левофлоксацину, 72 % резистентные к рифампицину, 100 % чувствительны к гентамицину, 72 % чувствительны к ванкомицину (табл. 2, рис. 2).

Таблица 1. Устойчивость к антимикробным химиопрепаратам штаммов рода *Enterococcus*, выделенных из б. Золотой Рог ($n = 9$)

Название антибиотика	Чувствительные		Промежуточно устойчивые		Резистентные	
	n	Процент штаммов, %	n	Процент штаммов, %	n	Процент штаммов, %
Тетрациклин	5	56	1	11	3	33
Стрептомицин	3	33	0	0	6	67
Эритромицин	3	33	1	11	5	56
Ампициллин	9	100	0	0	0	0
Левифлоксацин	0	0	2	22	7	78
Рифампицин	8	89	0	0	1	11
Гентамицин	9	100	0	0	0	0
Ванкомицин	6	67	3	33	0	0

Table 1. Resistance to antimicrobial chemotherapy drugs of strains of the genus *Enterococcus* isolated from b. Zolotoy Rog ($n = 9$)

Name of the antibiotic	Sensitive		Intermediate resistant		Resistant	
	n	Percentage of strains, %	n	Percentage of strains, %	n	Percentage of strains, %
Tetracycline	5	56	1	11	3	33
Streptomycin	3	33	0	0	6	67
Erythromycin	3	33	1	11	5	56
Ampicillin	9	100	0	0	0	0
Levofloxacin	0	0	2	22	7	78
Rifampicin	8	89	0	0	1	11
Gentamicin	9	100	0	0	0	0
Vancomycin	6	67	3	33	0	0

Схожий характер устойчивости к антибактериальным химиопрепаратам штаммов рода *Enterococcus* наблюдается фактически во всех обследованных водных объектах с антропогенной нагрузкой, за исключением штаммов, выделенных в р. Вторая Речка, где отмечается повышение уровня устойчивых к рифампицину и стрептомицину. А также наличие 3 % штаммов, резистентных к ванкомицину.

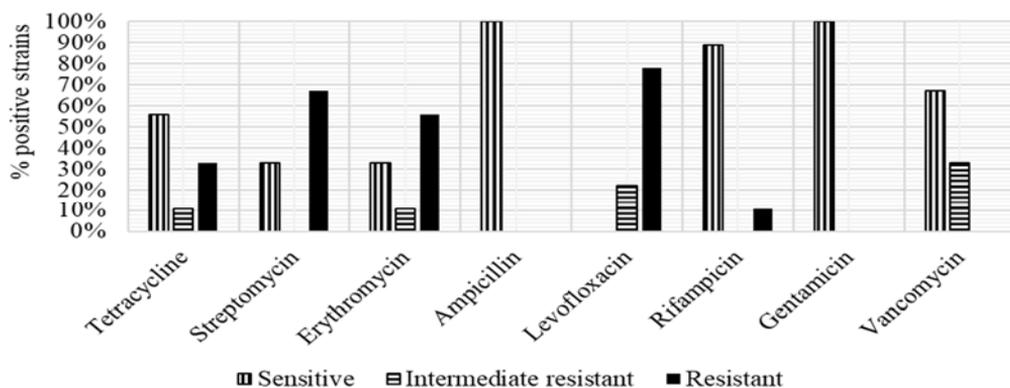
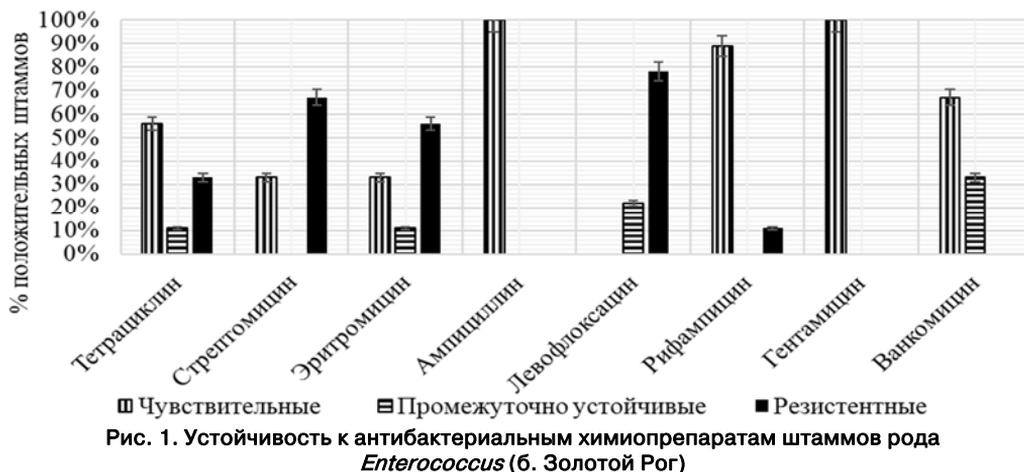


Figure 1. Resistance to antibacterial chemotherapy drugs of strains of the genus *Enterococcus* (b. Zolotoy Rog)

Общность характера формирования устойчивости к аминогликозидам и значительную долю резистентных к стрептомицину штаммов позволяет предположить возможность появления ванкомицин устойчивых штаммов энтерококков в ближайшем будущем, что является чрезвычайно актуальным для санитарно-микробиологической и гигиенической характеристики среды пребывания человека.

Таблица 2. Устойчивость к антимикробным химиопрепаратам штаммов рода *Enterococcus* выделенных из р. Вторая Речка (n = 61)

Название антибиотика	Чувствительные		Промежуточно устойчивые		Резистентные	
	n	Процент штаммов, %	n	Процент штаммов, %	n	Процент штаммов, %
Тетрациклин	49	80	3	5	9	15
Стрептомицин	7	11	14	23	40	66
Эритромицин	10	16	33	54	18	30
Ампициллин	58	95	0	0	3	5
Левофлоксацин	51	84	6	10	4	6
Рифампицин	11	18	6	10	44	72
Гентамицин	52	87	2	3	6	10
Ванкомицин	44	72	15	25	2	3

Table 2. Resistance to antimicrobial chemotherapy drugs of strains of the genus *Enterococcus* isolated from the r. Vtoraya Rechka (n = 61)

Name of the antibiotic	Sensitive		Intermediate resistant		Resistant	
	n	Percentage of strains, %	n	Percentage of strains, %	n	Percentage of strains, %
Tetracycline	49	80	3	5	9	15
Streptomycin	7	11	14	23	40	66
Erythromycin	10	16	33	54	18	30
Ampicillin	58	95	0	0	3	5
Levofloxacin	51	84	6	10	4	6
Rifampicin	11	18	6	10	44	72
Gentamicin	52	87	2	3	6	10
Vancomycin	44	72	15	25	2	3

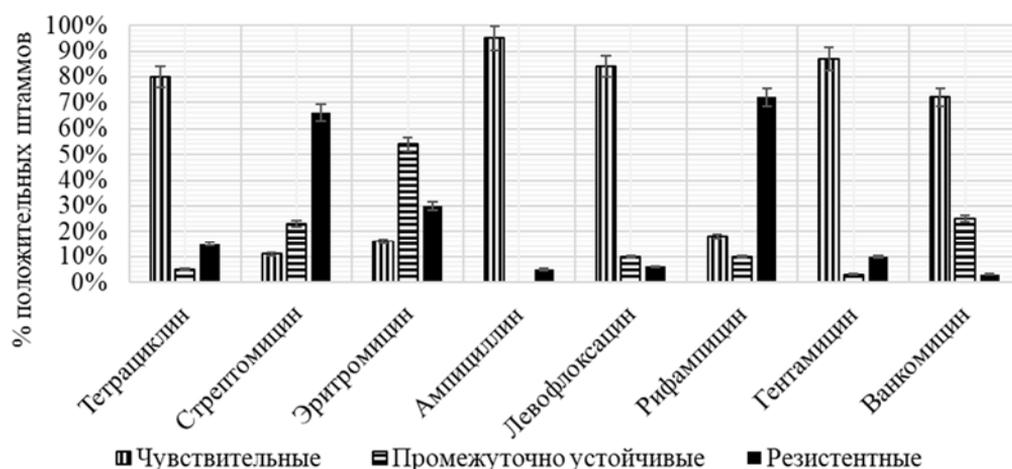


Рис. 2. Устойчивость к антибактериальным химиопрепаратам штаммов рода *Enterococcus* (р. Вторая Речка)

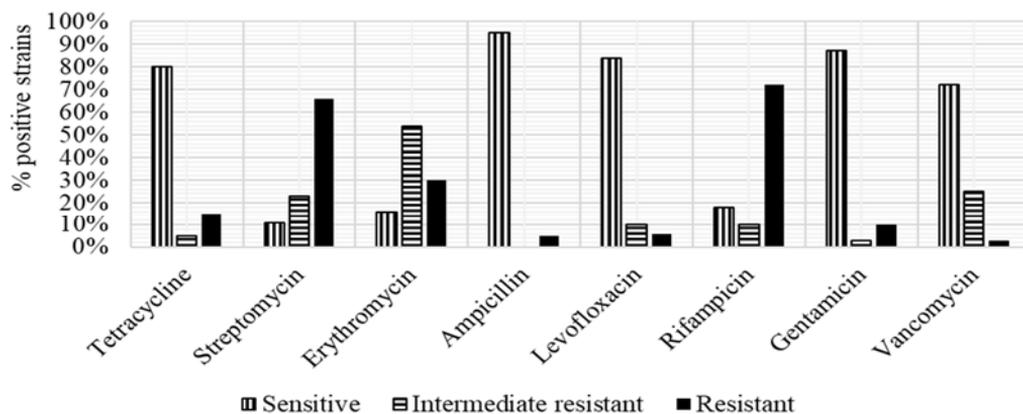


Figure 2. Resistance to antibacterial chemotherapy drugs of strains of the genus *Enterococcus* (r. Vtoraya Rechka)

Однако изучению мультирезистентности или множественной устойчивости к антибиотикам уделяется недостаточно внимание. Поэтому была проанализирована мультирезистентность 70 штаммов рода *Enterococcus*, выделенных из окружающей среды с антропогенной нагрузкой (б. Золотой Рог и

р. Вторая Речка) для 8 антибиотиков разных классов и механизмов действия (тетрациклин, стрептомицин, эритромицин, ампициллин, левофлоксацин, рифампицин, гентамицин и ванкомицин).

Было выявлено, что в б. Золотой Рог большинство штаммов рода *Enterococcus* проявляли устойчивость к трем антибиотикам, что составляло 45 % от всей выборки, к одному и двум – составляло по 22 %. И только 11 % штаммов проявляли устойчивость к четырем антибиотикам, а именно тетрациклину, стрептомицину, эритромицину и рифампицину (рис. 3).

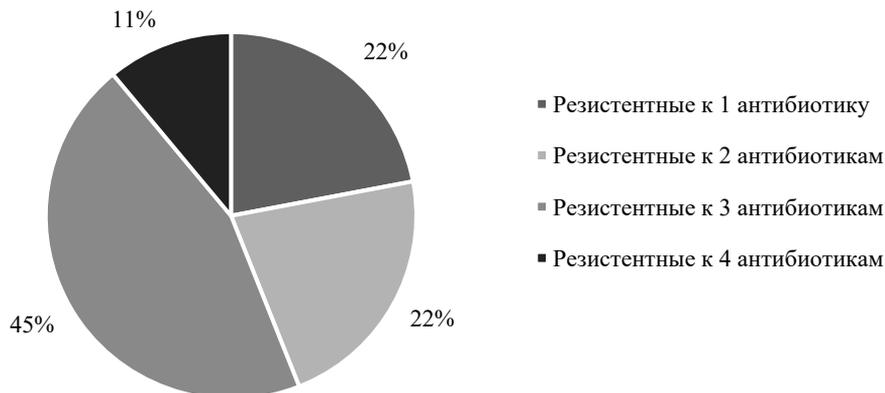


Рис. 3. Мультирезистентность бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам, выделенных из б. Золотой Рог

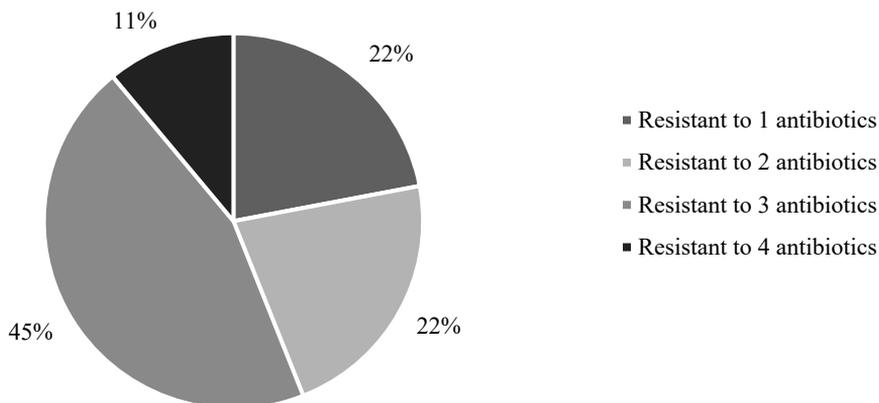


Figure 3. Multiresistance of bacteria of the genus *Enterococcus* to antibiotics isolated from b. Zolotoy Rog

В р. Второй Речке большинство штаммов проявляли резистентность к двум антибиотикам, а именно 41 % выделенных штаммов. 20 % были резистентны к трем антибиотикам, 21 % – чувствительны к 6 антибиотикам, 8 % – к четырем антибиотикам и только 2 % к шести антибиотикам. Также

следует отметить что было 8 % штаммов, не проявлявших резистентность, однако среди них встречались с промежуточной устойчивостью (рис. 4).

В целом выделенные штаммы характеризуются мультирезистентностью по отношению к таким антибиотикам, как стрептомицин, рифампицин и эритромицин, что можно считать отличительной особенностью бактерий рода *Enterococcus*, выделенного их водных объектов г. Владивостока. При этом в б. Золотой Рог чаще всего встречались штаммы с резистентностью к трем антибиотикам, реже к одному, двум и четырем, а в р. Вторая Речка чаще встречались к двум, реже одному, трем и четырём, однако также встречались чувствительные штаммы и резистентные к восьми антибиотикам.

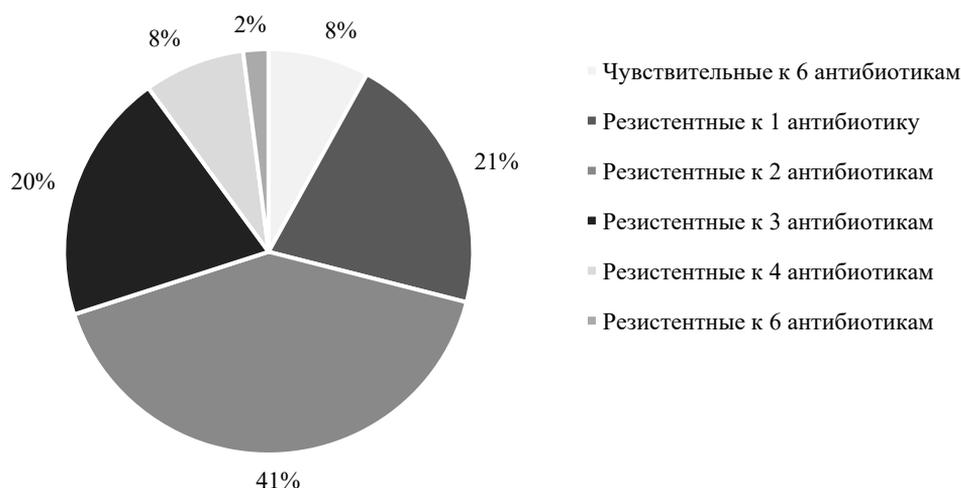


Рис. 4. Мультирезистентность бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам, выделенных из р. Вторая Речка

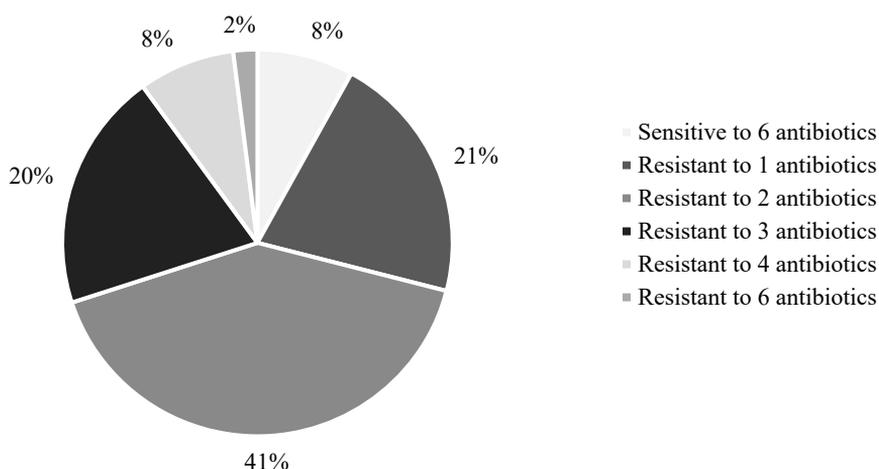


Figure 4. Multiresistance of bacteria of the genus *Enterococcus* to antibiotics isolated from the r. Vtoraya Rechka

Обсуждение

Устойчивость энтерококков к антибиотикам являются одной из основных причин внутрибольничных инфекций [7]. Виды энтерококков, включая наиболее клинически важных представителей этого рода, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, являются нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека и поэтому повсеместно встречаются в бытовых сточных водах. Сточные воды могут загрязнять поверхностные и грунтовые воды многими путями, включая неадекватную очистку сточных вод, разливы из-за неисправности или перегрузки инфраструктуры, а также удаление отходов животноводства в водные объекты [8].

Недавние сообщения указывают на то, что слишком много антибиотиков прописывают во всем мире [8; 9]. Например, в США выписывается около 300 миллионов рецептов антибиотиков ежегодно (что эквивалентно более чем 800 рецептам на 1000 человек), и это только для амбулаторного лечения [9]. По оценкам, 30 % этих рецептов антибиотиков были ненужными или несоответствующими, поскольку они были назначены при респираторных заболеваниях, для которых не были показаны (например, вирусные инфекции, бронхит, астма и аллергия, негнойный средний отит) или назначенные антибиотики не соответствовали общепринятым принципам лечения (например, β-лактамы являются терапией первой линии при распространенных бактериальных инфекциях, а азитромицин – наиболее часто назначаемый антибиотик) [9; 10].

Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам может быть двух типов. К первому относится врожденная устойчивость, ген которой располагается в хромосоме, а ко второму – приобретенная, ген которой возникает из-за мутаций или появляется при обмене ДНК между бактериями [11].

Тетрациклин обладает бактериостатическим действием, подавляет синтез белка бактериальной клетки на уровне рибосом, а также необратимо связывает металлы (Cu, Fe, Mg, Mn), образуя с ними хелатные соединения и ингибируя ферментные системы [12]. По различным литературным данным, от 60 до 80 % представителей рода *Enterococcus* имеют резистентность к тетрациклину [13]. Ген *prgQ* устойчивости к тетрациклину находится в плазмиде, а его конъюгация стимулируется пептидным ферментом cCF10 [14]. Также у энтерококков было выделено два варианта гена *tet*, отвечающего за защиту от действия тетрациклина. Первый вариант гена осуществляет защиту путем рибосомальной защиты, включая гены *tet (M)*, *tet (O)* и *tet (S)*, а второй провоцирует энергозависимый отток тетрациклина из клетки энтерококка и кодируется генами *tet (K)* и *tet (L)* [15].

Стрептомицин относится к аминогликозидам, которые действуют бактерицидно на бактериальную клетку, при этом необратимо связываются со специфичными рецепторами бактериальных рибосом и угнетают синтез

белка [12]. Поскольку представители рода *Enterococcus* обладают анаэробным метаболизмом, они практически неустойчивы к малым концентрациям аминогликозидов. Среди клинических изолятов все чаще встречаются энтерококки с генами устойчивости к аминогликозидам [16]. Существует три механизма устойчивости к данным антибиотикам: первый и второй можно объединить, так как они происходят из-за генных мутаций, а третий механизм связан с плазмидами. При первом механизме происходит изменение сайта мишени, при втором – изменения в транспорте антибиотика, а третий – происходит путем ферментативной дезактивации аминогликозидов [17]. Устойчивость к стрептомицину может быть связана как с мутацией рибосомного белка, так и с ферментативным расщеплением последнего [16].

Эритромицин относится к макролидам и обладает бактериостатическим действием, что проявляется в подавлении синтеза белка микробной клетки на уровне рибосом и связано с угнетением фермента пептидтранслоказы [12]. Существует два основных механизма, приводящих к устойчивости к макролидам: первый с помощью рибосомальной метилазы, которая кодируется геном *erm*, а второй – благодаря действию, опосредованному мембрано-связанным эффлюксным белком, кодирующимся генами *mef* (*A* или *E*) и *msr* (*M*) [18]. По литературным данным выявлена связь между генами, отвечающими за устойчивость к эритромицину (*ermB*) и меди (*tcpB*), которая впервые была продемонстрирована на штаммах *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных от свиней, позже показали подобную связь у *E. hirae*, который был выделен из морской воды [6].

Ампициллин – это β -лактамный антибиотик, имеющий бактериостатическое действие [12]. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с пенициллинсвязывающими белками, которые являются ферментами, ответственными за формирование структуры клеточной стенки [19]. Замены, которые ранее считались способствующими развитию устойчивости к ампициллину в клинических штаммах, при экспрессии плазмидным *pbp5* в чувствительном к нему хозяине *E. faecium* давали умеренные уровни устойчивости, тем самым обеспечивая прямое доказательство их влияния. Комбинации точечных мутаций, особенно Pbp5 M485A с вставкой Ser в положении 466, давали существенно повышенные уровни устойчивости. Кроме того, была установлена корреляция между сродством очищенных рекомбинантных мутантов Pbp5 к связыванию антибиотиков с уровнями устойчивости, обеспечиваемыми этими аллелями. Дальнейший анализ показал, что хромосомно-кодируемый детерминант *pbp5* может передаваться между штаммами *E. faecium* [20] путем конъюгации, что предполагает механизм, с помощью которого высокая устойчивость к ампициллину, обеспечиваемая мутантными аллелями *pbp5*, может распространяться среди клинических изолятов [21]. Подобно *E. faecium*, мутации в Pbp5 клинических изолятов *E. faecalis* могут также приводить к повышенной устойчивости к бета-лактамным антибиотикам, таким как ампициллин [22].

Левифлоксацин – это фторхинолон с бактерицидным действием, обладает выраженной противомикробной активностью за счет ингибирования двух ключевых ферментов клетки, отвечающих за биосинтез и репликацию ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [23]. Считается, что мутации в областях, определяющих устойчивость к хинолонам *gyrA*, кодирующей ДНК-гиразу, и *parC*, кодирующей ДНК-топоизомеразу IV, системы оттока, антимикробных ферментов устойчивости и плазмид-опосредованных механизмов, способствуют устойчивости к фторхинолонам [24]. Исследования факторов риска устойчивости к фторхинолонам при энтерококковых инфекциях мочевых путей продемонстрировали, что недавнее воздействие антибиотиков, таких как фторхинолоны, цефалоспорины широкого спектра действия и клиндамицин, в значительной степени связано с устойчивостью к фторхинолонам энтерококковых уропатогенов, включая *E. faecalis* и *E. faecium* [25].

Рифампицин относится к группе макролактадных антибиотиков, имеет бактерицидное действие и проявляется в подавлении синтеза РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой [12]. Изучение *E. faecium* показало, что 78,9 % энтерококков являются резистентными к рифампицину. Большинство микроорганизмов, включая энтерококки, вырабатывают резистентность путем мутаций в гене *rpoB*, который кодирует β -субъединицу РНК-полимеразы, существуют и другие механизмы устойчивости к рифампицину, однако они встречаются редко [26].

Гентамицин является аминогликозидом с бактерицидным действием [12]. Аминогликозиды действуют путем связывания с 16S рРНК 30S субъединицы рибосомы и препятствуют синтезу белка. Энтерококки обычно проявляют умеренный уровень внутренней устойчивости к аминогликозидам, что объясняется плохим усвоением антибиотиков. Анализ выбранных мутантов, которые проявляли повышенную устойчивость к гентамицину *in vitro*, показал, что нарушение усвоения гентамицина может непосредственно способствовать усилению устойчивости [27].

Ванкомицин – антибактериальный химиопрепарат, относящийся к гликопептидам с бактерицидным действием, при котором нарушается синтез клеточной стенки [12]. У микроорганизмов существует пять фенотипов резистентности к ванкомицину: VanA, VanB, VanC, VanD и VanE. Первые, два из которых стали выделять в последнее время, хотя до этого не выделяли, у *E. faecalis* и *E. faecium* [28]. В исследовании 1988 г. впервые упоминаются резистентные к ванкомицину штаммы *E. faecalis* и *E. faecium*. После этого их стали выделять все чаще в различных больницах [29]. В исследовании энтерококков госпитализированных и негоспитализированных лиц показало, что *E. faecium* имеет большую устойчивость к ванкомицину по сравнению с *E. faecalis* [29–30]. В России данная проблема не столь актуальна, однако, чтобы избежать негативного опыта других стран, необходимо сократить применение данного антибиотика и повысить санитарно-гигиенические меры во избежание энтерококковых инфекций.

Выводы

Было выявлено, что в б. Золотой Рог более половины выделенных штаммов обладали резистентностью к стрептомицину, эритромицину и левофлоксацину, а в р. Вторая Речка более 50 % штаммов – стрептомицину и рифампицину. Выделенная популяция штаммов энтерококков характеризовалась мультирезистентностью к двум антибиотикам (41 %) в р. Вторая Речка и трем или более антибиотикам (45 %) в б. Золотой. Чаще всего встречалась резистентность к сочетанию таких антибиотиков, как стрептомицин, рифампицин и эритромицин.

Список литературы

- [1] Красная Ю.В., Нестерев А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 1169–1178. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16620> (дата обращения: 17.07.2023).
- [2] Veljovic K. et al. Environmental waters as a source of antibiotic-resistant *Enterococcus* species in Belgrade, Serbia // Environmental Monitoring and Assessment. 2015. Vol. 187, № 9. P. 1–15. <http://doi.org/10.1007/s10661-015-4814-x>
- [3] Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health // Clinical Microbiology and Infection. 2012. Vol 18, № 7. P. 619–625. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03829.x>
- [4] Паивина Д. В. Характеристика вирулентного потенциала клинических изолятов энтерококков, выделенных от животных: дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2015. 116 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/kharakteristika-virulentnogo-potentsiala-klinicheskikh-izolyatov-enterokokkov-vydelennykh> (дата обращения: 17.07.2023).
- [5] Cesare Di A. et al. The marine environment as a reservoir of enterococci carrying resistance and virulence genes strongly associated with clinical strains // Environmental Microbiology Reports. 2014. Vol. 6, № 2. P. 184–190. <http://doi.org/10.1111/1758-2229.12125>
- [6] Pasquaroli S. et al. Erythromycin- and copper-resistant *Enterococcus hirae* from marine sediment and co-transfer of *erm*(B) and *tcrB* to human *Enterococcus faecalis* // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2014. Vol. 80, № 1. P. 26–28. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.002>
- [7] Weiner-Lastinger L.M. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017 // Infection Control Hospital Epidemiology. 2020. Vol. 41. P. 1–18. <http://doi.org/10.1017/ice.2019.296>
- [8] Korajkic A. et al. Antibiotic-resistant *Enterococcus* species in marine habitats: A review // Current Opinion in Environmental Science & Health. 2016. Vol. 16. P. 92–100. <http://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.07.003>
- [9] Hicks L.A. et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011 // Clinical Infectious Diseases. 2015. Vol. 60. P. 1308–1316. <http://doi.org/10.1093/cid/civ076>
- [10] Fleming-Dutra KE. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011 // Journal of American Medical Association. 2016. Vol. 315. P. 1864–1873 <http://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>

- [11] Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. 2018. Т. 16. № 3. С. 4–17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmu-mnozhestvennoy-ustoychivosti-bakteriy-k-antibiotikam> (дата обращения: 12.07.2023).
- [12] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: учебник. 6-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во МГУ, Наука, 2004. 580 с. URL: http://www.vixri.ru/d3/Egorov%20%20_Osnovu%20uchenija%20ob%20antibiotikah,%20izd.6,%202004,%20528s.pdf (дата обращения: 16.07.2023).
- [13] Acar J.F., Vuu-Hoi A.Y. Resistance patterns of important Gram-positive pathogens // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988. Vol. 21. P. 41–47. DOI: 10.1093/jac/21.suppl_c.41
- [14] Nakayama J. et al. The prgQ gene of the *Enterococcus faecalis* tetracycline resistance plasmid pCF10 encodes a peptide inhibitor, iCF10 // *Journal of Bacteriology*. 1994. Vol. 176, № 23. P. 7405–7408. <http://doi.org/10.1128/jb.176.23.7405-7408.1994>
- [15] Huys G. Prevalence and Molecular Characterization of Tetracycline Resistance in *Enterococcus* Isolates from Food // *Applied and Environmental Microbiology*. 2004. Vol. 70. P. 1555–1562. <http://doi.org/10.1128/AEM.70.3.1555-1562.2004>
- [16] Chow J.W. Aminoglycoside Resistance in Enterococci // *Clinical Infectious Diseases*. 2000. Vol. 31, № 2. P. 586–589. <http://doi.org/10.1086/313949>
- [17] Leclercq R. et al. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides // *Clinical Infectious Diseases*. 1992. Vol. 15, № 3. P. 495–501. <http://doi.org/10.1093/clind/15.3.495>
- [18] Zou L.K. Erythromycin resistance and virulence genes in *Enterococcus faecalis* from swine in China // *New Microbiologica*. 2011. Vol. 34, № 1. P. 73–80. URL: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2011/1/73.pdf (дата обращения: 17.07.2023).
- [19] Rafailidis P.I. Ampicillin/Sulbactam in Severe Bacterial Infections // Review Article. 2007. Vol. 67, № 13. P. 1829–1849. <http://doi.org/10.2165/00003495-200767130-00003>
- [20] Rice L.B. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci // *The Journal of Infectious Diseases*. 2005. Vol. 24, № 12. P. 804–814. <http://doi.org/10.1007/s10096-005-0057-z>
- [21] Marshall S.H. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002. Vol. 46, № 10. P. 3334–3336. <http://doi.org/10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002>
- [22] Oyamada Y. et al. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium* // *Journal of Medical Microbiology*. 2006. Vol. 55, № 6. P. 729–736. <http://doi.org/10.1099/jmm.0.46303-0>
- [23] Седова М.К. Разработка состава и методов контроля качества твердой лекарственной формы левофлоксацина: дис. ... канд. фарм. наук. М., 2016. 167 с. URL: <http://www.dslib.net/farmakognozia/razrabotka-sostava-i-metodov-kontrolja-kachestva-tverdoj-lekarstvennoj-formy.html> (дата обращения: 17.07.2023).
- [24] Yasufuku T. Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infections // *J. Clin. Microbiol.* 2011. Vol. 49, № 11. P. 3912–3916. <http://doi.org/10.1128/JCM.05549-11>
- [25] Rattanaumpawan P. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections in hospitalized patients // *Epidemiology and Infections* 2011. Vol. 139. P. 955–961. <http://doi.org/10.1017/S095026881000186X>
- [26] Enne V.I. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004. Vol. 53, № 2. P. 203–207. <http://doi.org/10.1093/jac/dkh044>

- [27] Aslangul E. Acquired Gentamicin Resistance by Permeability Impairment in *Enterococcus faecalis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006. Vol. 50, № 11. P. 3615–3621. <http://doi.org/10.1128/AAC.00390-06>
- [28] Jolivet S. First nosocomial outbreak of vanA-type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* in France // *Journal of Hospital Infection*. 2016. Vol. 94, № 4. P. 346–350. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.09.004>
- [29] Cetinkaya Y. Vancomycin-Resistant Enterococci // *Clin. Microbiol. Rev.* 2000. Vol. 13, № 4. P. 686–707. <http://doi.org/10.1128/CMR.13.4.686>
- [30] Hijazi N.M. Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples from Hospitalized Patients and Non-Hospitalized Individuals in Gaza City // *Journal of Public Health*. 2009. Vol. 17, № 19. P. 243–249. <http://doi.org/10.1007/s10389-008-0242-5>

References

- [1] Krasnaya YuV. Significance of bacteria of genus *Enterococcus* in human activity. *Modern problems of science and education*. 2014;6:1169–1178. (In Russ.) Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16620> <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16620> (accessed: 17.07.2023).
- [2] Veljovic K, Popvic N, Vidojevic M, Tolinacki M, Mihailovic S, Jovcic B, Kojic M. Environmental waters as a source of antibiotic-resistant *Enterococcus* species in Belgrade, Serbia. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2015;187(9):1–15. <http://doi.org/10.1007/s10661-015-4814-x>
- [3] Hammerum AM. Enterococci of animal origin and their significance for public health. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(7):619–625. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03829.x>
- [4] Pashvina DV. Peculiarities of virulence potential of clinical isolates of enterococci gained from animals: thesis for Candidate of biological science. Orenburg, 2015. 116 p. (In Russ.) Available from: <https://www.disserscat.com/content/kharakteristika-virulentnogo-potentsiala-klinicheskikh-izolyatov-enterokokkov-vydelennykh> (accessed: 17.07.2023).
- [5] Cesare Di A. The marine environment as a reservoir of enterococci carrying resistance and virulence genes strongly associated with clinical strains. *Environmental Microbiology Reports*. 2014;6(2):184–190. Available: <http://doi.org/10.1111/1758-2229.12125>
- [6] Pasquaroli S. et al. Erythromycin- and copper-resistant *Enterococcus hirae* from marine sediment and co-transfer of erm(B) and tcrB to human *Enterococcus faecalis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;80(1):26–28. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.002>
- [7] Weiner-Lastinger LM. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control Hospital Epidemiology*. 2020;41:1–18. <http://doi.org/10.1017/ice.2019.296>
- [8] Korajkic A, McMinn BR, Staley ZR, Ahmed W, Harwood VJ. Antibiotic-resistant *Enterococcus* species in marine habitats: A review. *Current Opinion in Environmental Science & Health*. 2016;16:92–100. <http://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.07.003>
- [9] Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, Schrag SJ. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60:1308–1316. <http://doi.org/10.1093/cid/civ076>
- [10] Fleming-Dutra KE. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *Journal of American Medical Association*. 2016;315:1864–1873. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>

- [11] Zemlyanko OM. Mechanisms of multiresistance of bacteria to antibiotics. *Ecological genetics*. 2018;16(3):4–17. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-mnozhestvennoy-ustoychivosti-bakteriy-k-antibiotikam> (accessed: 12.07.2023).
- [12] Egorov NS. *Basics of study of antibiotics./textbook 6 ed. revised and added*. Moscow: Moscow State University, Science. 2004. 580 p. (In Russ.) Available from: http://www.vixri.ru/d3/Egorov%20%20_Osnovy%20uchenija%20ob%20antibiotikax,%20izd.6,%202004,%20528s.pdf (accessed: 16.07.2023).
- [13] Acar JF, Buu-Hoi AY. Resistance patterns of important Gram-positive pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1988;21:41–47. http://doi.org/10.1093/jac/21.suppl_c.41
- [14] Nakayama J, Ruhfel RE, Dunny GM, Isogal A, Suzuki A. The prgQ gene of the *Enterococcus faecalis* tetracycline resistance plasmid pCF10 encodes a peptide inhibitor, iCF10. *Journal of Bacteriology*. 1994;176(23):7405–7408. <http://doi.org/10.1128/jb.176.23.7405-7408.1994>
- [15] Huys G, D’Haene K, Collard J, Swings J. Prevalence and Molecular Characterization of Tetracycline Resistance in *Enterococcus* Isolates from Food. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004;70(4):1555–1562. <http://doi.org/10.1128/AEM.70.3.1555-1562.2004>
- [16] Chow JW. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(2):586–589. <http://doi.org/10.1086/313949>
- [17] Leclercq R. et al. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;15(3):495–501. <http://doi.org/10.1093/clind/15.3.495>
- [18] Zou LK. et al. Erythromycin resistance and virulence genes in *Enterococcus faecalis* from swine in China. *New Microbiologica*. 2011;34(1):73–80. Available from: https://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2011/1/73.pdf (accessed 17.07.2023).
- [19] Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/Sulbactam in Severe Bacterial Infections. *Review Article*. 2007;67(13):1829–1849. <http://doi.org/10.2165/00003495-200767130-00003>
- [20] Rice LB. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;24(12):804–814. <http://doi.org/10.1007/s10096-005-0057-z>
- [21] Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(10):3334–3336. <http://doi.org/10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002>
- [22] Oyamada Y, Ito H, Fujimoto K, Asada R. et al. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium*. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;55(6):729–736. <http://doi.org/10.1099/jmm.0.46303-0>
- [23] Sedova MK. Development of content and methods of quality control of hard drug substance of levofloxacin: thesis of candidate pharmacological science. Moscow; 2016. 167 p. (In Russ.) Available from: <http://www.dslib.net/farmakognozja/razrabotka-sostava-i-metodov-kontrolja-kachestva-tverdoj-lekarstvennoj-formy.html> (accessed: 17.07.2023).
- [24] Yasufuku T. et al. Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(11):3912–3916. <http://doi.org/10.1128/JCM.05549-11>
- [25] Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections

- in hospitalized patients. *Epidemiology and Infections*. 2011;139:955–961. <http://doi.org/10.1017/S095026881000186X>
- [26] Enne VI, Delsol AA, Roe JM, Bennett PM. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53(2):203–207. <http://doi.org/10.1093/jac/dkh044>
- [27] Aslangul E, Massias L, Meulemans A, Chau F, Andremont A, Courvalin P, Fantin B, Ruimy R. Acquired Gentamicin Resistance by Permeability Impairment in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(11):3615–3621. <http://doi.org/10.1128/AAC.00390-06>
- [28] Jolivet S. et al. First nosocomial outbreak of vanA-type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* in France. *Journal of Hospital Infection*. 2016;94 (4):346–350. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.09.004>
- [29] Cetinkaya Y, Fallk P, Mayhall C. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clinical Microbiology Review*. 2000;13(4):686–707. <http://doi.org/10.1128/CMR.13.4.686>
- [30] Hijazi NM, Elmanama AA, Al-Hindi A. Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples from Hospitalized Patients and Non-Hospitalized Individuals in Gaza City. *Journal of Public Health*. 2009;17(19):243–249. <http://doi.org/10.1007/s10389-008-0242-5>

Сведения об авторах:

Ускова Светлана Сергеевна, аспирант, Институт Мирового океана, Дальневосточный федеральный университет, 690922, Российская Федерация, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10. ORCID: 0000-0001-7515-1207; SPIN-код: 2127-7799. E-mail: uskova.ss@yandex.com

Мартынова Алина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биоразнообразия и морских биоресурсов, Институт Мирового океана, Дальневосточный федеральный университет, 690922, Российская Федерация, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10. ORCID: 0000-0001-6823-5971; SPIN-код: 1842-1670. E-mail: clinmicro@yandex.ru

Ким Александра Вячеславовна, кандидат биологических наук, старший преподаватель каф. биоразнообразия и морских биоресурсов, Институт Мирового океана, Дальневосточный федеральный университет, 690922, Российская Федерация, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10. E-mail: kim-sandra@mail.ru

Bio notes:

Svetlana S. Uskova, post-graduate student, Institute of the World, Far Eastern Federal University, 10 p. Ajax, island Russian, st. Vladivostok, Primorsky Territory, 690922, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7515-1207; SPIN-код: 2127-7799. E-mail: uskova.ss@yandex.com

Alina V. Martynova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Biodiversity and Marine Bioresources, Institute of the World Ocean, Far Eastern Federal University, 10 p. Ajax, island Russian, st. Vladivostok, Primorsky Territory, 690922, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6823-5971; SPIN-код: 1842-1670. E-mail: clinmicro@yandex.ru

Aleksandra V. Kim, Ph.D. Biol. Sciences, Senior Lecturer, Dept. Biodiversity and Marine Bioresources, Institute of the World Ocean, Far Eastern Federal University. 10 p. Ajax, island Russian, st. Vladivostok, Primorsky Territory, 690922, Russian Federation. E-mail: kim-sandra@mail.ru