

© Евдокимова Н.В., Черненко Т.В.,
УДК 616-093/-098

Евдокимова Н.В., Черненко Т.В.

Современные представления о резистоме и перспективы их применения на практике

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 1

Под резистомом понимают пул генов микробиома, кодирующих механизмы устойчивости к антибиотикам. Результаты исследований резистомы показывают, что в природных микробных популяциях механизмы резистентности эволюционировали миллионы лет, являясь частью адаптивных реакций микробных клеток на стресс. С наступлением эры антибиотиков эволюция резистомов сильно ускорилась в сторону их усложнения и расширения. Изучение резистомы показало наличие множества узких мест в метаболизме резистентных клеток, которые можно использовать для их эрадикации. Предполагается, что в основе быстрого разрастания резистомов лежит горизонтальный перенос генов, поэтому прерывание процессов переноса генов должно лечь в основу борьбы с резистентностью. Особенно интенсивно обмен генов резистомы происходит у бактерий порядка *Enterobacterales*, среди которых немало возбудителей воспалительных осложнений у пациентов медицинских клиник. Самый крупный резервуар генов резистентности – кишечный микробиом, но этот факт пока слабо осознан. Применение пробиотиков и фекальной трансплантации требует разработки критериев эффективности и безопасности. Ведется разработка препаратов, замедляющих трафик генов резистентности в кишечном микробиоме, исследуются возможности эпигенетической регуляции активности генов резистомы.

Ключевые слова: резистом; горизонтальный перенос генов; замедление генного трафика; точки уязвимости в метаболизме; эрадикация; кишечный микробиом; пробиотики; фекальная трансплантация

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Современные представления о резистоме и перспективы их применения на практике. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 195-205.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.195-205

Участие авторов: концепция, подготовка рукописи к печати – Евдокимова Н.В.; редактирование – Черненко Т.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Евдокимова Наталья Витальевна, e-mail: env1111@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.01.2025

Принята к печати 20.10.2025

Опубликована 30.06.2026

Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V.

Modern concepts of resistome and prospects for their practical application

N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow, 129090, Russian Federation

The term resistance refers to a set of microbiome genes encoding the mechanisms of antibiotic resistance. The results of the resistome studies show that in natural microbial populations, the mechanisms of resistance have evolved over millions of years, being part of the adaptive responses of microbial cells to stress. With the advent of the antibiotic era, the evolution of resistomes has greatly accelerated towards their complexity and expansion. The study of the resistance showed the presence of many bottlenecks in the metabolism of resistant cells, which can be used for their eradication. It is assumed that the basis for the rapid proliferation of resistomes is horizontal gene transfer, therefore, the interruption of gene transfer processes should form the basis for the fight against resistance. The exchange of resistance genes is especially intense between members of *Enterobacterales*, among which there are many pathogens of inflammatory complications in patients of medical clinics. The largest reservoir of resistance genes is the intestinal microbiome, but this fact is still poorly realized. The use of probiotics and fecal transplantation requires the development of efficacy and

safety criteria. Drugs that slow down the traffic of resistance genes in the intestinal microbiome are being developed, and the possibilities of epigenetic regulation of resistance genes activity are being investigated.

Keywords: resistome; horizontal gene transfer; slowing of gene traffic; points of vulnerability in metabolism; eradication; intestinal microbiome; probiotics; fecal transplantation

For citation: Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Modern concepts of resistome and prospects for their practical application. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 195-205. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.195-205

Author's contribution: conceived the article and drafted the manuscript – Evdokimova N.V.; editing the text – Chernenkaya T.V. The final version approval, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Natalya V. Evdokimova*, PhD, Senior researcher at the laboratory of Clinical microbiology, Sklifosovsky Research institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation, e-mail: env1111@yandex.ru

Information about the authors:

Evdokimova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>

Chrenenkaya T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 31.01.2025

Accepted 20.10.2025

Published 30.06.2026

Введение

Число видов микроорганизмов, устойчивых к лечебным антибактериальным препаратам, в последние десятилетия достигло такой величины, что в медицинском сообществе заговорили об «эпидемии резистентности». В настоящее время считается, что устойчивость бактерий к антибиотикам реализуется за счет целого комплекса механизмов, что предполагает наличие особого пула генов, кодирующих эти процессы. Бурное развитие омиксных технологий подтолкнуло к появлению нового понятия – резистома, предложенного Wright G.D. в середине 2000-х [1]. Под резистомом стали подразумевать совокупный набор генов бактерий, обеспечивающих состояние резистентности микробных клеток в популяциях. Высокая скорость распространения резистентных штаммов уже на заре эры антибиотиков натолкнула на мысль о возможности непосредственной передачи генетической информации как внутри популяций бактерий, так и между популяциями. И действительно, оказалось, что гены резистентности могут передаваться от одной клетки к другой в результате горизонтального переноса, причем не только в рамках одного вида, но и между клетками разных видов и даже разных родов и семейств. Эта передача генов осуществляется с помощью мобильных генетических элементов, расположенных как на хромосомах, так и на плазмидах. В результате такого генного трафика резистом способен постоянно расширяться, охватывая все новые группы микроорганизмов.

В представленном обзоре мы попытались разобраться в том, насколько далеко продвинулись представления о резистоме за прошедшие годы, в какой степени они оказались полезными в качестве рабочего инструмента при изучении механизмов стремительного распространения устойчивости популяций бактерий к антибиотикам, а также представить, как знания о резистоме можно использовать в медицинской практике.

Что такое резистом

В последние годы внимание научного микробиологического сообщества приковано к изучению огромного и загадочного мира микробиома человека. В процессе изучения микробиома научная терминология пополнилась таким новым понятием, как мобилом – суммарный пул мобильных генетических элементов, составляющий разветвленную сеть, которая включена в генетический аппарат всего микробного сообщества, – в так называемый микробный «супергеном».

Существует два определения резистома – узкое и широкое. В рамках нашего обзора мы воспользуемся узкой трактовкой термина «резистом» и будем понимать под ним совокупность генов микробиома, которые обеспечивают устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1–4]. Очевидно, что резервуаром генов резистентности исходно могут являться не только патогенные микроорганизмы, но и виды, обитающие во внешней среде (почва, вода, воздух), многие из которых синтезируют вещества с антибактериальным дей-

ствием. Традиционно считается, что они используют эту способность для подавления роста конкурентов и обладают устойчивостью к этим антибиотикам [5]. Вполне закономерно, что процессы переноса генов резистентности исследованы преимущественно у патогенных видов микроорганизмов (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) [1, 2, 6].

Более широкое определение резистоста исходит из того, что гены резистоста самым тесным образом связаны с той частью мобилома, который содержит информацию о всех адаптивных механизмах, дающих возможность клеткам бактерий приспосабливаться и выживать в изменяющихся условиях среды обитания [7–9]. Поэтому резистостом можно рассматривать как совокупность генов, работа которых обеспечивает выживание клеток микроорганизмов в любых стрессовых ситуациях. Среди этих механизмов особняком стоят факторы патогенности, необходимые бактериям для поддержания баланса во взаимоотношениях с организмом человека и другими видами микроорганизмов [2].

Горизонтальный перенос генов

Уже считается аксиомой, что в основе быстрого распространения генов резистентности лежит горизонтальный перенос. Он представляет собой движение генов между клетками-соседями, в то время как вертикальный перенос осуществляется от предков к потомкам. При этом могут преодолеваются не только межвидовые, межродовые, но и междоменные границы, и даже возможна передача генетической информации от прокариотов к эукариотам [2]. У прокариот скорость такой генетической трансформации несопоставимо выше скорости клонального (вертикального) переноса. По сути, горизонтальный перенос у прокариот играет ту же роль, что и рекомбинация генов эукариот при половом размножении. Известно, что у микроорганизмов существует три основных способа горизонтального переноса генов: трансформация (природная способность получения экзогенной ДНК из окружающей среды), трансдукция (перенос генов с помощью бактериофагов) и конъюгация (перенос генов от клетки-донора клетке-реципиенту при непосредственном контакте). Показано, что для условно-патогенных микроорганизмов особо важную роль в осуществлении горизонтального переноса генов играют конъюгация и трансдукция, при этом перенос ДНК осуществляется с помощью плазмид, бактериофагов, а также с помощью других интегративных и конъюгативных элементов («ИКЭ» или англ. «ICE» – integrative, conjugative elements) [2, 7]. Если роль плазмид уже давно никем не оспаривается, то относительно ИКЭ нет до-

статочных данных, позволяющих оценить их реальный вклад в горизонтальный перенос генов резистентности. ИКЭ представляют собой группу мобильных генетических элементов, которые обнаружены у большинства таксономических групп бактерий. Предполагается, что эволюционно они являются более молодыми структурами, нежели плазмиды, но частая встречаемость в бактериальном геноме свидетельствует об их заметной подвижности [7]. Иными словами, именно плазмидам и ИКЭ в настоящее время приписывается особая роль в переносе генов резистентности не только в пределах одного вида, но и между клетками разных видов и даже родов [2]. ИКЭ расположены преимущественно на хромосоме клетки донора, как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, и они переносятся с помощью конъюгации [2]. Каждый ИКЭ содержит, помимо транспозона (переносимой последовательности), еще и весь аппарат для вырезания, переноса и повторного встраивания в новом участке ДНК. Интересно, что существует гипотеза о том, что «островки патогенности» представляют собой ИКЭ, потерявшие способность к перемещению.

Генетическое сходство клеток донора и реципиента повышает вероятность передачи генов в ходе конъюгации [2]. С другой стороны, структура мобильных элементов определяет характер и интенсивность их передвижения. Так, передача генов бактериофагов ограничивается рамками вида, в то время как плазмиды и ИКЭ преодолевают видовые и даже доменные границы [7].

Мобильные плазмиды

Вклад мобильных плазмид в горизонтальный перенос генетической информации, который осуществляется в ходе конъюгации, настолько велик, что о плазмидах стоит поговорить отдельно.

Чтобы предсказать направление возможных генетических трансформаций с помощью мобильных плазмид, исходно проводили их картирование и определение групп несовместимости по признаку невозможности одновременного нахождения плазмид в одной клетке [2, 10]. Классификация плазмид по степени генетического родства еще только разрабатывается. Параллельно делают попытки систематизировать разные группы ИКЭ [7].

Еще один подход состоит в привязке мобильных элементов к определенным хозяевам (видам бактерий) [2, 10]. Выявлены новые типы плазмид, показано широкое распространение родственных конъюгативных плазмид у членов одного семейства бактерий (до 90% от общего пула плазмид). Оставшиеся приблизительно 10% мобильных плазмид можно обнаружить у представителей разных

порядков. Учитывая общее число мобильных плазмид, являющихся активными игроками процессов переноса внутри семейств, общая вовлеченность микробного сообщества в генетический круговорот представляется уже весьма значительной [10]. Интересно, что привязка плазмид к определенным хозяевам (видо- и родоспецифичность) обнаруживалась у широкого круга прокариот (бактерий и архей). Деление на группы по признаку «хозяина» выявлялось у представителей таких типов, как *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, *Cyanobacteria* и *Archaea* и сохранялось при переходе на порядок ниже (на подтипы). Исключение составили представители семейства *Enterobacteriaceae* (порядок *Enterobacterales*), у которых четкие плазмидные кластеры не выделялись, что указывало на встречаемость одних и тех же плазмидных последовательностей у представителей разных родов этого семейства [2]. Иными словами, среди энтеробактерий процесс горизонтального переноса происходит особенно интенсивно. Причину такой интенсивности переноса генов резистентности среди энтеробактерий стоит искать, по-видимому, в совместном обитании в просвете кишечника, где создаются особо благоприятные условия для осуществления конъюгации.

Проблема трудности оценки генетического родства плазмид до настоящего времени не решена, поскольку обилие мобильных элементов в составе плазмид не всегда позволяет выделить «ядерную» (постоянно присутствующую) часть [2]. Тем не менее делаются попытки разработки систем классификации плазмид путем выделения неких плазмидных таксономических единиц (PTU) на основе идентичности нуклеотидных последовательностей [2]. Несмотря на определенную условность выделения, использование PTU позволило оценить встречаемость определенных групп генов резистентности у представителей разных таксономических групп. Изучение распределения PTU среди бактериальных геномов показало, что более 60 % плазмид способны преодолевать видовой барьер, а около 10 % одних и тех же мобильных плазмид встречаются у представителей разных порядков. Также оказалось, что представители трех родов энтеробактерий (*Escherichia*, *Klebsiella* и *Salmonella*) способны обмениваться плазмидами со всеми членами семейства энтеробактерий [2, 10]. Эта эволюционно сформированная особенность, по-видимому, играет важную роль в формировании и распространении полирезистентных штаммов энтеробактерий, выделяемых от пациентов клиник.

В последние годы результаты международных исследований генов резистентности все чаще представляются в виде баз данных, которые ежегодно пополняются

(например, Comprehensive Antibiotic Resistance Database, “CARD”, Макмастерский университет, Онтарио, Канада [11]). В некоммерческих целях доступ к этим базам является открытым.

Природная устойчивость бактерий к антибиотикам

Изучение механизмов устойчивости к антибиотикам штаммов бактерий, населяющих природные местообитания, привело к неожиданным открытиям [12]. Выяснилось, что у этих штаммов, а также у сконструированных мутантных штаммов, выявлены механизмы устойчивости, существование которых до недавнего времени даже не предполагалось. Оказалось, что современные механизмы резистентности являются продолжением древних «протомеханизмов», которые в течение не менее сотен миллионов лет эволюционировали на Земле [13]. В древних погребенных почвах в зоне вечной мерзлоты обнаружены гены резистентности к гликопептидам, беталактамам и тетрациклиновой группе антибиотиков, структурно близкие к генам резистентности современных патогенных штаммов [13]. Есть основание полагать, что многие из них продолжают эволюционировать и в настоящее время как в природных популяциях, так и у патогенных штаммов. В середине 20 века активное введение в лечебную практику антибиотиков и их накопление в окружающей среде привели к росту концентраций антибактериальных соединений, на несколько порядков превышающих уровни содержания их аналогов, существовавшие до этого времени. Это создало условия для интенсивного селективного отбора и сверхбыстрого роста числа резистентных штаммов микроорганизмов. Более того, в ряде исследований было показано, что селекция штаммов с высоким уровнем резистентности происходит в широком диапазоне концентраций – даже при низких сублетальных концентрациях антибиотиков. Более того, если летальные дозы аминогликозидов инициируют мутации в генах одной жизненно важной системы, например рибосом, то при сублетальных дозах инициируются мутации не столь масштабные, но сразу в нескольких точках. Помимо изменений в рибосомах, активируется синтез модифицирующих аминогликозиды ферментов, ингибируются системы транспорта аминогликозидов в клетку [14].

Из имеющихся в настоящее время данных складывается впечатление, что резистентность возникла «случайно», то есть антибиотики (их метаболиты или предшественники) могли выполнять внутри клетки иные разнообразные функции. Примером могут служить гены фермента 2'-N-ацетилтрансферазы бактерий *Providencia*

stuartii. Этот фермент участвует в трансформации пептидогликана клеточной стенки в процессе роста клетки. Оказалось, что аминогликозидные антибиотики структурно близки к субстратам этого фермента, поэтому эти ацетилтрансферазы легко инактивируют аминогликозиды [13, 14].

Мутации, в том числе приводящие к резистентности, происходят стохастически (случайным образом), а потому не поддаются прямому целенаправленному воздействию. Из этого следует, что даже снижение концентрации антибиотика вплоть до его полного удаления не приводит к ощутимому уменьшению числа устойчивых штаммов, что неоднократно пытались осуществить в условиях клиники [15]. Число резистентных штаммов снижается столь медленно, что временный отказ от использования не приводит к восстановлению чувствительности.

Может возникнуть ощущение, что изучение истории эволюционирования древнего резистоста или «проторезистоста» имеет чисто научный интерес. Однако незнание закономерностей эволюционирования резистостомов в природных популяциях микроорганизмов лишает нас возможности оценить перспективы и направленность процессов формирования резистоста в любых микробных популяциях, и «одомашненных» в том числе. Без знания этих закономерностей невозможно создание новых эффективных антибактериальных препаратов, не говоря уже о возможности разрабатывать эффективные методы борьбы с распространением генетических детерминант резистентности среди клинических изолятов, поскольку природный резервуар этих детерминант поистине неисчерпаем [14, 16]. Каким образом и насколько эти гены резистентности трансформируются в определенный фенотип, проходя «через узкое горлышко эпигенетических регуляций», является следующим шагом научных изысканий, к которому еще только приступают [17].

Результаты исследований резистентности природных популяций позволили сделать вывод о том, что антибиотики представляют собой не только оружие в конкурентной борьбе за выживание. Часть из них определенно является сигнальными молекулами, необходимыми для регулирования активности базовых биохимических процессов, определяющих физиологическое состояние микробных клеток и их жизнеспособность. Так, антибиотики регулируют процессы формирования биопленок, то есть непосредственно участвуют в межклеточном взаимодействии [18]. Иными словами, они включены в биосинтетическую, энергетическую и регуляторную составляющие метаболической системы всех клеток популяции. А это значит, что должны существовать способы воздействия на клетки, которые ранее не рассматрива-

лись, вследствие исходно более узкого подхода при оценке роли антибиотиков [12, 19–20].

Представление о том, что приобретение резистентности приводит к появлению новых «точек уязвимости» в метаболической системе бактерий, вызывает в последнее время все больший интерес. Специалистам, занимающимся изучением микробной физиологии, давно известен тот факт, что резистентные штаммы «теряют» в скорости роста по сравнению со своими чувствительными собратьями. У них также снижаются экономические показатели роста, например масса клеток на единицу потребленного субстрата. Из этого возникает вполне разумная мысль о возможности сделать так, чтобы траты на поддержание резистентности стали непомерно большими, и клетки прекращали бы свой рост [19]. Кроме того, можно усилить пагубное действие антибиотика на клетки бактерий, зная уязвимые точки в базовых системах поддержания их жизнеспособности. Например, выяснилось, что у резистентных к аминогликозидам мутантов бактерий происходят изменения в рибосомах, которые влияют на работу систем активного выведения аминогликозидов из клетки [20]. При этом возникает повышенная потребность в ионах магния (точка уязвимости!). Если попытаться создать стойкий дефицит ионов магния, то можно вызвать гибель клеток бактерий.

Резистом кишечника – самый крупный резервуар генов резистентности в организме человека

Кишечный микробиом (а с ним и метаболом, и транскриптом) представляет собой особый биотоп, в котором, как в гигантском котле, происходит трансформация огромного числа клеток микроорганизмов, их генов и метаболитов. Функционирование микробных сообществ кишечника можно исследовать как микромодель эволюции микробного мира, где процессы протекают чрезвычайно интенсивно за счет постоянного притока ростовых субстратов, высокой плотности биомассы клеток и большого видового разнообразия. Именно изучение кишечного микробиома значительно расширило наши представления о том, как реально функционируют микробные сообщества в ускоренном режиме.

К настоящему времени вполне утвердилось представление о том, что кишечный микробиом содержит обширный резистом и является источником генов резистентности для госпитальных штаммов бактерий [21]. Еще в период с 1970 по 1997 гг. в культуре клеток бактериоидов из кишечника здоровых людей были обнаружены гены резистентности к тетрациклину и эритромицину (*tetQ* и *ermF*), а затем у кишечных штаммов *Eggerthella lenta* и *Clostridium innocuum* были выявлены гены рези-

стентности к ванкомицину (*vanB*) [21, 22]. Эти находки привели к активному поиску новых генов резистентности и легли в основу теоретического и экспериментального обоснования того, что кишечный микробиом может нести в себе реальную угрозу, играть роль плацдарма для появления новых резистентных штаммов. Применение антибиотиков закономерно стимулирует рост числа генов резистентности в кишечном микробиоме у людей всех возрастов и разных этнических групп [2, 22]. Отмена антибиотикотерапии приводит к сокращению пула генов резистентности, но не возвращает к исходному состоянию. Иными словами, наблюдаемое накопление генов устойчивости носит односторонний необратимый характер.

Однако вклад конкретных механизмов горизонтального переноса генов остается неизученным. Предполагается, что этот процесс происходит через конъюгацию и трансдукцию, однако детали и масштабы происходящего требуют изучения. Остается неизвестным, каковы реальные возможности горизонтального переноса генов, например, когда перенос становится абсолютно невозможным, а когда может резко ускориться. Выявление схожих генов резистентности у далеко отстоящих друг от друга в таксономическом отношении групп микроорганизмов (например, строгих грамположительных анаэробов и факультативно-анаэробных грамотрицательных палочек), а также наличие сходных мобильных генетических элементов не всегда дает представление о том, в каком направлении и с какой скоростью происходил перенос генов и кто является донором.

Для выявления новых генов резистентности чаще всего применяют *метагеномный функциональный анализ* [21, 23]. Он позволяет подтвердить правильность выбора нуклеотидных последовательностей, которые положительно и составляют часть резистома. Для этого используются конъюгативные разновидности F-плазмид бактерий (фосмиды), которые в клетках бактерий содержатся в единственном экземпляре. В эти плазмиды встраивают случайные клоны генов, выделенные из кишечного микробиома. Культуру векторного организма (например, *E. coli*) помещают на среды с антибиотиками, и при фенотипическом проявлении резистентности в дальнейшем секвенируют участки плазмид клеток *E. coli*, несущие вставки случайных клонов генов, обеспечивших резистентность [23].

Результаты многочисленных исследований показали, что гены резистентности присутствуют у таких типичных представителей нормальной кишечной микрофлоры, как бактерии рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Enterococcus*, а также у других многочислен-

ных представителей порядка *Firmicutes*, которые вместе с представителями порядка *Bacteriales* наиболее многочисленны в кишечнике млекопитающих, и человека в том числе [3]. Необыкновенно высокая частота встречаемости генов резистентности была выявлена у грамотрицательных факультативно-анаэробных бактерий порядка *Enterobacterales*, которые представляют собой достаточно немногочисленную, однако физиологически активную группу обитателей кишечника. Именно к этой группе микроорганизмов относятся наиболее опасные возбудители гнойно-септических осложнений у пациентов медицинских стационаров (например, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) [23, 3].

Для оценки клинической значимости клонов генов резистентности пытаются использовать системы классификаций, основанные на «приверженности» того или иного клона к определенному хозяину (виду бактерий) или спектру хозяев [3]. «Географическая» классификация, как полагают исследователи, более удобна с практической точки зрения.

Необходимо особо сказать о методических трудностях, препятствующих созданию объективной картины микробиома кишечника. Одним из основных методических ограничений является несоответствие состава пристеночного и просветного микробных сообществ кишечника. Прямой отбор образцов слизистой представляет собой более сложную и травматичную процедуру, однако именно пристеночные микроорганизмы формируют более стабильные сообщества, во многом определяющие характер взаимоотношений организма человека и его микробиома. Обнаруживаемые несоответствия в строении пристеночных и просветных микробиомов оказались столь велики, что заставляют разрабатывать новые методы прямого отбора образцов пристеночной микрофлоры и производить соответствующую коррекцию данных, используя оба подхода [3].

Особо стоит сказать и об ограничениях, которые пока не удалось преодолеть при исследовании кишечного резистома. Участки генома, в которых находятся предполагаемые гены резистентности и соответствующие им подвижные генетические элементы, не столь велики и многочисленны. Это приводит к большому разбросу данных в процессе сшивки участков ДНК с помощью той или иной биоинформационной программы. С этим, в частности, связано несовпадение результатов исследований генов резистентности даже для хорошо изученных видов бактерий, полученных в разных лабораториях [3]. Полная картина того, как работают гены резистома, отсутствует и в силу множественности механизмов резистентности, а также разбросанности (неконсоли-

дированного расположения) генов резистентности в геноме бактерий. Это связано, прежде всего, со встроенностью механизмов резистентности в общую сеть биохимических процессов, обеспечивающих выживание и рост бактериальных клеток.

Некоторые медико-социальные аспекты, влияющие на распространение генов резистентности

В условиях медицинских стационаров к ускоренному накоплению генов резистентности, очевидно, приводит активное использование антибиотиков в лечебной практике. Интенсивность этого процесса зависит от выбранного препарата или группы препаратов, формы и дозы введения, продолжительности терапии [1, 24]. Так, использование ко-тримоксазола для профилактики воспалительных заболеваний у гематологических больных приводило к значительно большему накоплению генов резистентности по сравнению с терапией ципрофлоксацином [24]. Наличие сопутствующих патологий и связанная с этим специфическая терапия влияют не только на скорость накопления генов резистентности, но и на экспрессию этих генов [3]. Особенно убедительно показано влияние на резистом патологий, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (диабет 2 типа, цирроз печени, ожирение, синдром раздраженного кишечника). При этих патологиях обнаруживают увеличение и активацию генов резистомы [3–5]. По-видимому, воспалительные заболевания кишечника приводят к накоплению видов бактерий, являющихся носителями этих генов и плазмид. Ускорение процессов накопления генов резистентности наблюдается и у пациентов с колоректальным раком [3]. Более того, вся история контактов с антибактериальными препаратами, а также наличие сопутствующих патологий воспалительного характера оказывают порой катастрофическое влияние на резистом кишечника человека. Интересно, что терапия противовирусными препаратами со статическим действием также ускоряла накопление генов резистентности и усиливала горизонтальный перенос этих генов [3–5].

Среди рекордсменов по вовлеченности в передачу генов резистентности, как мы уже упоминали, неизменно отмечают представителей порядка *Enterobacterales*, у которых обилие генов резистентности позволяет им выживать в условиях антибактериального прессинга и формировать, пусть и измененную, но все же колонизационную резистентность, препятствуя тем самым проникновению другой, с большим патогенным потенциалом, микрофлоры (сальмонеллы, шигеллы, энтеровирусы и т.д.) [3]. Предположение о поддержании определенного уровня

колонизационной резистентности с помощью механизмов антибиотикорезистентности делается и в отношении бактерий рода *Enterococcus*, активное участие которых в приобретении генов резистентности привело к взрывному росту ванкомицин-резистентных штаммов (VRE). VRE вошли в число ведущих возбудителей госпитальных инфекций в последние два десятилетия. Исследование генетической структуры популяций энтерококков показало высокую частоту генных хромосомных рекомбинаций, а также высокую частоту встречаемости генов мобильных генетических элементов, которые участвуют в регуляции жизненных циклов этих популяций [25, 3]. В модельных опытах на гнотобиотических мышах была показана реальная возможность транзита генов *vanB2* из клеток *Clostridium symbiosum* в клетки *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* [25]. Варианты близких по строению к *vanA* генов резистентности, помимо энтерококков, были обнаружены у почвенных бактерий рода *Paenibacillus* [25]. Такие находки среди неблизких групп бактерий указывают на достаточно высокую частоту горизонтального переноса в условиях пребывания в одной экологической нише и высокой вероятности близкого контакта [3].

Среди прямых факторов ускорения циркуляции резистентных штаммов стоит упомянуть использование антибиотиков в животноводстве, откуда они потом попадают в продукты питания (мясные, молочные), а также загрязнение окружающей среды стоками (животноводческими и городскими) [26, 27]. В настоящее время также активно изучаются процессы глобального распространения генов резистентности по странам и континентам как результат разнообразных миграционных потоков и путешествий населения [6, 27–30].

Образ жизни, диета, двигательная активность, очевидно, также очень важны. Во многих исследованиях показано, что грудное вскармливание младенцев способствует формированию микробных сообществ, защищающих от ранней колонизации кишечника энтеробактериями, среди которых высока доля носителей генов резистентности [3, 28]. Другим общеизвестным примером является тот факт, что присутствие растительных волокон в рационе человека любого возраста приводит к сокращению числа представителей порядка *Enterobacterales*, бактерий рода *Enterococcus*, а с ними – числа генов резистентности и способных к горизонтальному переносу подвижных плазмид [3, 29]. Наследственный фактор, предрасположенность к определенным нарушениям в работе иммунной системы, несомненно, оказывает влияние. По некоторым данным, участие наследственного фактора можно предполагать с 25%-ной вероятностью [27].

Пробиотики и фекальная трансплантация

Очевидно, что удачно подобранная антибактериальная терапия может привести к снижению численности носителей генов резистентности, вплоть до полного их удаления. Остается открытым вопрос о том, как масштабные изменения, возникшие в результате применения антибактериальных препаратов, влияют на число и подвижность мобильных генетических элементов, а также на скорость горизонтального переноса генов – всего того, что может ускорить последующее распространение генов резистентности.

Для нормализации состава микробиоты кишечника и вытеснения патогенной кишечной микрофлоры уже давно используют пробиотики (живые лиофилизированные культуры «полезных» бактерий, например бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки и др.), а также пребиотики – их ростовые субстраты [31, 32].

Для лечения псевдомембранозного колита, вызванного штаммами *Clostridium difficile*, продуцирующими токсины (по новой номенклатуре – *Clostridioides difficile*), нередко весьма эффективно применяют фекальную трансплантацию от здоровых доноров. При применении фекальной трансплантации рядом исследователей было показано достоверное снижение числа генов устойчивости [33]. По-видимому, способность сообщества микроорганизмов заселять новое местообитание заведомо выше, чем у отдельных видов организмов [3]. Результаты использования фекальной трансплантации во многом инициировали разработку препаратов на основе искусственно сконструированных микробных сообществ. Предполагается, что с их помощью удастся избежать рисков заноса скрытых инфекций, а также добиться точно запрограммированного влияния на микробное сообщество кишечника [33].

Продолжаются исследования возможностей воздействия пробиотиков на профиль резистомы кишечника, и по мере накопления данных растёт скептицизм одних исследователей при сохранении оптимизма других [31, 32, 3]. Скептики справедливо отмечают основную трудность – отсутствие четких представлений о том, какие свойства культур пробиотиков способствуют активной колонизации ими кишечника, не говоря уже о последующем успешном вытеснении ими нежелательной патогенной микрофлоры.

Уже в ходе внедрения пробиотиков в лечебную практику, помимо оценки колонизационной активности культур пробиотиков, возникли серьезные опасения относительно безопасности этих культур. Первоначально факт природной устойчивости культур пробиотиков из груп-

пы продуцентов молочной кислоты (представители родов *Lactobacillus*, *Bacillus* и *Enterococcus*) расценивался как положительный, поскольку позволял использовать их параллельно с антибиотиками или сразу после окончания курса антибиотикотерапии. Обнаружение конъюгативных плазмид, несущих гены резистентности у молочнокислых бактерий, выделенных из сыра и других молочнокислых продуктов, заставило задуматься о высокой вероятности передачи генов резистентности от пробиотиков эндогенной микрофлоре человека в процессе проводимой терапии [3, 32, 34]. В лабораторных экспериментах на мышах была показана возможность передачи генов устойчивости к тетрациклину и эритромицину энтерококкам от лактобактерий [3, 34]. Также оказалась возможной обратная передача генов резистентности к тетрациклину от энтерококков к лактобактериям [35].

Недавние метагеномные исследования показали наличие генов устойчивости, расположенных на мобильных элементах, выделенных из молочных и мясных продуктов питания [35, 36]. Исследование 579 изолятов 12 видов культур пробиотиков показало широкое распространение генов резистентности, например, соотношение изолятов, содержащих и не содержащих гены устойчивости, составило [35]: *Bifidobacterium animalis* (65/0), *Lactiplantibacillus plantarum* (18/194), *Lactobacillus delbrueckii* (1/40), *Lactobacillus helveticus* (2/64), *Lactococcus lactis* (74/5), *Leuconostoc mesenteroides* (4/8), *Levilactobacillus brevis* (1/46), *Streptococcus thermophilus* (4/19). При этом у 66 % изолятов, содержащих гены резистентности, хотя бы один ген входил в состав генетических мобильных элементов, что свидетельствовало о высокой вероятности участия этих генов в горизонтальном переносе [35]. Следует отметить, что не было обнаружено генов резистентности, ассоциированных с фагами (о такой опасности много говорили).

Следует подчеркнуть, что оценка вероятности горизонтального переноса генов и связанных с ним рисков расширения кишечного резистомы за счет поступления мобильных генов резистентности вместе с пробиотиками требует знания тонких механизмов регуляции, которым мы пока не обладаем. Обнаружение генов резистентности у культур пробиотиков не является достаточным основанием для запрещения использования данных культур. Отсутствие любых вариантов мобильных элементов вкупе с доказательством их способности к перемещению уже является веским основанием для исключения возможных рисков. Требуется дальнейшая разработка критериев безопасности, особенно рисков непрямого воздействия, оценка соотношения возможных рисков и клинической эффективности.

Новейшие омиксные технологии и перспективы практического применения результатов исследования резистоста человека

Для воссоздания реальной картины того, как микробиом взаимодействует с организмом человека, на пороге 21 века появились новые методы изучения нативной ДНК, которые позволили исследовать пространственную структуру генома живых организмов. Эти методы начали применять для изучения генома человека, животных, растений, вирусов и бактерий [36]. Среди новых методов стоит упомянуть Hi-C метод геномного анализа, с помощью которого исследуются пространственные конформации хромосом, создаются карты вероятности близких пространственных контактов участков ДНК, что является, по сути, начальным этапом воссоздания пространственного строения ДНК, или создание так называемой 3D-геномики [36, 37]. В настоящее время активно исследуются близко расположенные в пространстве участки генов (спиралей ДНК), которые формируют так называемые «топологически ассоциированные домены» (устойчивые пространственные структуры) [37].

В микробиомных исследованиях метод Hi-C используют, в том числе, для того, чтобы из сложной смеси всей совокупности геномов разных видов, штаммов, а также плазмид и других подвижных элементов адекватно выделить каждый компонент. Процесс запущен, но далек от завершения. Зная пространственную организацию цепей ДНК, структуру хромосомных взаимодействующих доменов, можно выявлять новые гены резистентности, их принадлежность к тому или иному структурному мобильному генетическому элементу, а значит, и изучать реальный горизонтальный перенос генов, осуществляемый между конкретными штаммами [37]. Успешное использование этого подхода при изучении хромосом эукариот позволяет надеяться на его успешное применение и в микробиомных исследованиях.

Попробуем сформулировать некоторые аспекты наших представлений о резистосте, которые имеют определенную ценность с точки зрения медицинской практики. Во главу угла при разработке новых подходов для борьбы с распространением резистентных штаммов в медицинских стационарах, помимо выполнения уже имеющихся программ рационального использования антибиотиков и санитарно-эпидемиологического контроля, необходимо попытаться использовать результаты изучения процессов формирования кишечного резистоста. Учитывая все вышеизложенное, становится очевидной причина малой эффективности попыток преодоления резистентности путем воздействия на единичную ми-

шень (конкретный вид бактерий), игнорируя особенности функционирования микробных сообществ человека в целом. Задача ликвидации патогенных штаммов микроорганизмов должна решаться комплексно с использованием эколого-эволюционного подхода, при котором под прицел берется не только конкретный микроорганизм, но и тот пул микроорганизмов, который является резервуаром генов резистентности. Необходимо учитывать возможные узкие места в физиологии резистентных микроорганизмов, позволяющие разрабатывать препараты, применение которых затормозит рост клеток нежелательных популяций бактерий. В настоящее время уже ведутся исследования по разработке препаратов, обладающих свойством ингибировать конъюгацию, транспорт антибиотика в клетку, ведется поиск безопасных для человека соединений, снижающих частоту мутаций в бактериальном геноме или ускоряющих деградацию чужеродной ДНК [18]. Учитывая опыт применения фекальной трансплантации, разрабатываются искусственные микробные сообщества (по сути, комплексные пробиотики), которые призваны поддерживать видовое разнообразие не только как залог стабильности, но и как барьер для распространения генов резистентности путем сдерживания роста носителей этих генов, которые, как хорошо известно, в здоровых микробных сообществах входят в группу редко встречающихся. В настоящее время для ослабления возможного воздействия антибиотиков на кишечный микробиом исследуются новые оральные ферментные препараты, снижающие концентрацию антибиотиков в кишечнике без значимого изменения уровня антибиотика в плазме крови (фермент рибаксамаза) [18]. Как следует из приведенных результатов исследований, в борьбе с эпидемией резистентности основные усилия следует направить не столько на решение задачи избавления от конкретного вида, сколько на создание условий, при которых распространение генов резистентности было бы практически невозможно.

Заключение

Что же показали исследования резистоста? Было обнаружено, что резистентность не является простым следствием введения в лечебную практику препаратов с антибактериальным действием. Она формировалась миллионы лет и была направлена на повышение выживаемости природных микробных популяций в меняющихся условиях среды обитания. Резистентность к антибиотикам базируется на механизмах, которые, по сути, возникли как продукт адаптации к стрессовым воздействиям среды обитания. Представшая перед исследователями картина оказалась много сложнее, чем казалось ранее. Изме-

нения в микробных сообществах под влиянием антибиотиков носят необратимый характер, а потому особенно опасны. Под необратимостью следует понимать невозможность восстановления исходной структуры микробных сообществ (какой она была до взаимодействия с антибиотиком). Иными словами, расширение резистомы происходит при любом контакте с антибактериальными препаратами, попадающими в организм человека. Кишечный резистом, является самым крупным резервуаром генов резистентности в организме человека и животных, который потом «используется» для создания новых резистентных штаммов.

Исследование резистомы помогло понять реальную картину и географию распространения генов резистентности, движущую силу и перспективы этого распространения. Было показано, что роль локомотива столь быстрого расплозания генов резистентности играет горизонтальный перенос генов в популяциях бактерий. Стало очевидным, что именно торможение горизонтального переноса должно лечь в основу разработки новых методов борьбы с распространением устойчивости к антибактериальным препаратам.

Исследования резистомы позволили взглянуть на проблему антибиотикорезистентности с точки зрения микробной физиологии. Об ухудшении ростовых характеристик резистентных штаммов бактерий, связанных с необходимостью тратить немалые ресурсы на нейтрализацию губительного воздействия антибиотика (снижение скорости роста, высокие затраты на поддержание жизнеспособности), было известно еще в последней чет-

верти 20 века. Однако изучение резистомы показало наличие широкого спектра конкретных узких мест в метаболизме устойчивых клеток, которые можно использовать для ликвидации нежелательных штаммов. В настоящее время уже начаты исследования по применению в лечебной практике этих точек уязвимости.

Арсенал лечебных средств для борьбы с резистентными штаммами микроорганизмов в настоящее время крайне невелик. Обоснованное применение антибактериальных препаратов, соблюдение санитарно-эпидемиологических мероприятий, направленных на прерывание возможных путей передачи носителей генов резистентности, – это все, на что можно рассчитывать в настоящее время. Результаты применения пробиотиков и фекальной трансплантации пока остаются неоднозначными, поскольку данные подходы используются почти вслепую, без точного знания того, как поведут себя привнесенные культуры микроорганизмов у конкретного пациента. Также существует проблема скрытого присутствия генов резистентности в культурах пробиотиков.

Выявление генов резистентности, изучение механизмов их трансформации, а также путей передачи является первым шагом на пути создания системы защиты от их распространения. В перспективе возможность регуляции активности генов, кодирующих механизмы резистентности, может явиться следующим шагом в борьбе с резистентными штаммами микроорганизмов. В настоящее время уже ведется разработка новых лечебных препаратов, направленных на торможение процессов передачи генов резистентности в кишечном микробиоме.

Литература / References

1. Fredriksen S., de Warle S., van Baarlen P. et al. Resistome expansion in disease-associated human gut microbiomes. *Microbiome*. 2023; 11(1): 166. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01610-1>
2. Redondo-Salvo S., Fernández-López R., Ruiz R. et al. Pathways for horizontal gene transfer in bacteria revealed by a global map of their plasmids. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3602. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17278-2>
3. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome. *Gut Microbes*. 2022; 14(1): 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>
4. Brinkac L., Voorhies A., Gomez A., Nelson K.E. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome. *Microb. Ecol.* 2017; 74(4): 1001–8. <https://doi.org/10.1007/s00248-017-0985-z>
5. MacLean R.C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019; 365(6458): 1082–3. <https://doi.org/10.1126/science.aax3879>
6. Manaia C.M. Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol.* 2017; 25(3): 173–81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.014>
7. Botelho J., Schulenburg H. The Role of Integrative and Conjugative Elements in Antibiotic Resistance Evolution. *Trends Microbiol.* 2021; 29(1): 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.011>
8. Bombaywala S., Purohit H.J., Dafale N.A. Mobility of antibiotic resistance and its co-occurrence with metal resistance in pathogens under oxidative stress. *J. Environ. Manage.* 2021; 297: 113315. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113315>
9. Dias M.F., da Rocha Fernandes G., Cristina de Paiva M. et al. Exploring the resistome, virulome and microbiome of drinking water in environmental and clinical settings. *Water Res.* 2020; 174: 115630. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115630>
10. Garcillán-Barcia M.P., Redondo-Salvo S., de la Cruz F. Plasmid classifications. *Plasmid*. 2023; 126: 102684. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2023.102684>
11. Smith K.W., Alcock B.P., French S. et al. A standardized nomenclature for resistance-modifying agents in the Comprehensive Antibiotic

- Resistance Database. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11(6): e02744-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02744-23>
12. Laborda P., Gil-Gil T., Martínez J.L., Hernando-Amado S. Preserving the efficacy of antibiotics to tackle antibiotic resistance. *Microb. Biotechnol.* 2024; 17(7): e14528. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14528>
 13. Agudo R., Reche M.P. Revealing antibiotic resistance's ancient roots: insights from pristine ecosystems. *Front. Microbiol.* 2024; 15: 1445155. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1445155>
 14. Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K. et al. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1599. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04059-1>
 15. Sundqvist M., Geli P., Andersson D.I. et al. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(2): 350–60. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp387>
 16. Christaki E., Marcou M., Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J. Mol. Evol.* 2020; 88(1): 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
 17. Barcan A.S., Barcan R.A., Vamanu E. Genomic Insights into Bacterial Antimicrobial Resistance Transmission and Mitigation Strategies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2025; 26(12): 1859–81. <https://doi.org/10.2174/013892010304596240629102419>
 18. Singh S., Verma N., Taneja N. The human gut resistome: Current concepts & future prospects. *Indian J. Med. Res.* 2019; 150(4): 345–58. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1979_17
 19. Sandegren L., Lindqvist A., Kahlmeter G., Andersson D.I. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62(3): 495–503. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn222>
 20. Moon E.C., Modi T., Lee D.D. et al. Physiological cost of antibiotic resistance: Insights from a ribosome variant in bacteria. *Sci. Adv.* 2024; 10(46): eadq5249. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adq5249>
 21. McInnes R.S., McCallum G.E., Lamberte L.E., van Schaik W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020; 53: 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002>
 22. Reyman M., van Houten M.A., Watson R.L. et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat. Commun.* 2022; 13(1): 893. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
 23. Boolchandani M., Patel S., Dantas G. “Functional Metagenomics to Study Antibiotic Resistance”, *Antibiotics. Methods in Molecular Biology*, ed. by Sass P. New York: NY Humana Press, 2017; 1520: 307–29. ISBN: 978-1-4939-6634-9. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_19
 24. Willmann M., Vehreschild M.J.G.T., Biehl L.M. et al. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC Biol.* 2019; 17(1): 76. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0692-y>
 25. Ji T., Wang W., Wang L. et al. Development and application of a rapid visual detection technique for VanA gene in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *mSphere*. 2024; 9(10): e00666-24. <https://doi.org/10.1128/msphere.00666-24>
 26. Sun J., Liao X.P., D'Souza A.W. et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistome in livestock farms. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1427. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15222-y>
 27. Le Roy C.I., Bowyer R.C.E., Carr V.R. et al. Host genetic and environmental factors shape the human gut resistome. *bioRxiv. Preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.092973>
 28. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>
 29. Qiu Q., Wang J., Yan Y. et al. Metagenomic Analysis Reveals the Distribution of Antibiotic Resistance Genes in a Large-Scale Population of Healthy Individuals and Patients With Varied Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 590018. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.590018>
 30. D'Souza A.W., Boolchandani M., Patel S. et al. Destination shapes antibiotic resistance gene acquisitions, abundance increases, and diversity changes in Dutch travelers. *Genome Med.* 2021; 13(1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00893-z>
 31. Bang W.Y., Ban O.-H., Lee B.S. et al. Genomic-, phenotypic-, and toxicity-based safety assessment and probiotic potency of *Bacillus coagulans* IDCC 1201 isolated from green malt. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 48(5–6): kuab026. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab026>
 32. Montassier E., Valdés-Mas R., Batard E. et al. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner. *Nat. Microbiol.* 2021; 6(8): 1043–54. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00920-0>
 33. Langdon A., Schwartz D.J., Bulow C. et al. Microbiota restoration reduces antibiotic-resistant bacteria gut colonization in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection from the open-label PUNCH CD study. *Genome Med.* 2021; 13(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00843-9>
 34. Selvin J., Maity D., Sajayan A., Kiran G.S. Revealing antibiotic resistance in therapeutic and dietary probiotic supplements. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 22: 202–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.007>
 35. Tóth A.G., Judge M.F., Nagy S.Á. et al. A survey on antimicrobial resistance genes of frequently used probiotic bacteria, 1901 to 2022. *Euro Surveill.* 2023; 28(14): 2200272. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.14.2200272>
 36. Marbouty M., Koszul R. “Metagenomes Binning Using Proximity-Ligation Data”, *Hi-C Data Analysis. Methods in Molecular Biology*, ed. By Bicciato S., Ferrari F. New York: NY Humana Press, 2022; 2301: 163–81. ISBN: 978-1-0716-1390-0. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1390-0_8
 37. Du Y., Sun F. HiCBin: binning metagenomic contigs and recovering metagenome-assembled genomes using Hi-C contact maps. *Genome Biol.* 2022; 23(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02626-w>

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Черенькая Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, зав. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы