

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-107>

Микробиота нижних дыхательных путей при внебольничных пневмониях, в том числе ассоциированных с SARS-CoV-2

Катаева Л.В.✉, Вакарина А.А., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б.

Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия

Аннотация

Введение. Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной пневмонии нуждаются во всестороннем комплексном изучении с использованием современных методов диагностики.

Цель исследования — изучение микробиоты нижних дыхательных путей при внебольничных пневмониях (ВБП), ассоциированных с SARS-CoV-2, оценка антибиотико- и фагорезистентности циркулирующих штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы. Проведён анализ биопроб от 486 пациентов, находящихся на стационарном лечении в 5 моногоспиталях Тюмени и Тюменской области с диагнозом ВБП средней и тяжёлой степени. Почти в 90% случаев пациенты получали оксигенотерапию, около 8% больных были подключены к аппаратам искусственной вентиляции лёгких. Посев клинического материала осуществлялся на протяжении 6 мес (с апреля по октябрь 2020 г.). Идентификацию выделенных штаммов бактерий выполняли методом масс-спектрометрии. У обнаруженных изолятов определяли резистентность к антимикробным препаратам и бактериофагам.

Результаты. В микробиоте нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом «ВБП, ассоциированная с SARS-CoV-2» преобладали грамположительные кокки, преимущественно условно-патогенные микроорганизмы рода *Streptococcus* и грибы рода *Candida*. При этом бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии встречались реже, чем у пациентов без COVID-19. В структуре патогенов лидирующее положение занимали бактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Анализ чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам показал наиболее высокую резистентность у штаммов *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp., коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. Установлено, что в группе пациентов с ВБП, ассоциированной с SARS-CoV-2, шансы встретить штаммы *Streptococcus* spp. с высокой устойчивостью к антибиотикам в 1,5 раза выше, а с учётом 95% доверительного интервала величина этого показателя колебалась в пределах 1,1–2,1 раза.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о том, что микробиота нижних дыхательных путей при ВБП, ассоциированных с SARS-CoV-2, представлена преимущественно бактериями рода *Streptococcus*, обладающими высоким уровнем резистентности к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, внебольничная пневмония, COVID-19, SARS-CoV-2, штаммы бактерий, мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии (протокол № 2 от 20.03.2020).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Катаева Л.В., Вакарина А.А., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б. Микробиота нижних дыхательных путей при внебольничных пневмониях, в том числе ассоциированных с SARS-CoV-2. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(5):528–537. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-107>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-107>

Microbiota of the lower respiratory tract in community-acquired pneumonia, including cases associated with SARS-CoV-2

Lyubov V. Kataeva✉, Arina A. Vakarina, Tatiana F. Stepanova, Kseniya B. Stepanova

Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia

Abstract

Introduction. Many aspects of the pathogenesis and pathomorphology of pneumonia associated with novel coronavirus require a comprehensive study using modern diagnostic methods.

The **aim** of the study was to study the microbiota of the lower respiratory tract in community-acquired pneumonia associated with SARS-CoV-2, to assess the antibiotic and phage resistance of circulating strains of microorganisms.

Materials and methods. The analysis of biosamples from 486 patients undergoing inpatient treatment in five mono-hospitals in Tyumen and Tyumen region with a diagnosis of moderate and severe community-acquired pneumonia was carried out. In almost 90% of cases patients received oxygen therapy, about 8% of patients were connected to ventilators. The inoculation of the cultures with clinical samples was carried out for six months (from April to October 2020). The isolated bacterial strains were identified by mass spectrometry. The resistance to antimicrobial drugs and bacteriophages was assessed for identified isolated.

Results. Gram-positive cocci, mainly opportunistic microorganisms of the genus *Streptococcus* and *Candida fungi* predominated in the microbiota of the lower respiratory tract of patients diagnosed with community-acquired pneumonia associated with SARS-CoV-2. At the same time, bacteria of the *Enterobacteriaceae* family and non-fermenting gram-negative bacteria were less common compared to patients without coronavirus infection. In the structure of pathogens, the leading position was occupied by the bacteria *K. pneumoniae* and *Acinetobacter* spp. The analysis of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs showed the highest resistance rates in strains of *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Coagulase-negative Staphylococcus*. It has been established that in the group of patients with community-acquired pneumonia associated with SARS-CoV-2, the risk of infection with *Streptococcus* spp. with high level of antibiotic resistance was 1.5 times higher, and taking into account the 95% confidence interval, the value of this indicator ranged from 1.1 to 2.1 times.

Conclusion. The data obtained indicate that the microbiota of the lower respiratory tract in community-acquired pneumonia associated with SARS-CoV-2 is represented mainly by bacteria of the genus *Streptococcus*, which have a high level of resistance to antimicrobial drugs.

Keywords: antibiotic resistance, community-acquired pneumonia, SARS-CoV-2, bacterial strains, sputum, bronchial lavage water, bronchoalveolar lavage

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Region Infection Pathology Research Institute (protocol No. 2, 20.03.2020).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kataeva L.V., Vakarina A.A., Stepanova T.F., Stepanova K.B. Microbiota of the lower respiratory tract in community-acquired pneumonia, including cases associated with SARS-CoV-2. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(5):528–537.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-107>

Введение

Микробиота лёгких функционирует в здоровой лёгочной ткани и оказывает влияние на иммунный ответ при физиологических и патологических состояниях. Незначительная численность микрофлоры лёгких затрудняет выделение, культивирование и идентификацию функциональных микробов. Тем не менее низкая биомасса не подрывает её потенциальную роль в формировании местного иммунитета лёгких [1].

Постоянство лёгочного микробиома определяется балансом 3 факторов: поступлением микробов в респираторные пути в процессе вдыхания; удалением микробов из дыхательных путей с кашлем; коэффициентом колонизации микробов. Местные условия в лёгких во время болезни резко меняются, запуская механизм избирательного размножения бактерий. Признанный феномен бактериальной колонизации на поздних стадиях заболеваний лёгких объясняет преимущественный рост видов бактерий, адаптированных к конкретным условиям. Установлена и экспериментально подтверждена распространённость субклинических микроаспираций фарингеальных секретов у здоровых людей.

Показано, что структура микробиома лёгких более сходна с микробиомом ротоглоточной слизи, чем носоглоточной. Имеются доказательства того, что бактериальные сообщества нижних дыхательных путей (НДП) могут играть определённую роль в патогенезе и прогрессировании интерстициальных болезней лёгких.

Установлено, что микробиом здоровых лёгких представлен бактериями *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Наиболее часто бронхиальное дерево колонизируют бактерии рода *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Megasphaera* и *Sphingomonas*. Изучение взаимодействия вирусов и бактерий в лёгких на уровне сообщества ещё находится в начале пути [2].

Внебольничные пневмонии (ВБП) являются серьёзной проблемой инфекционной патологии человека и одной из ведущих причин смерти [3]. По данным литературы, этиология ВБП установлена в 88,5% случаев методом ПЦР. Ведущими возбудителями указаны *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, которые были выявлены в 86,3 и 41,2% случаев соответственно. В число актуальных патогенов ВБП вошли *Mycoplasma pneumoniae* (23,6%),

Adenovirus (14,9%). *Chlamydomphila pneumoniae* обнаруживается значительно реже (6,7%) [4]. Несмотря на то что в популяции 1–6% населения являются носителями *Klebsiella pneumoniae*, локализованной в носоглотке, и 5–38% — в кишечнике, у госпитализированных пациентов носительство *K. pneumoniae* составляет 23% [5]. Указывается, что представители группы *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*) являются маркером прогностически неблагоприятного течения процесса в лёгких [6]. Информация по возбудителям бактериальных пневмоний свидетельствует о полимикробной этиологии и сочетании большого числа ассоциаций микроорганизмов и вирусов [4, 7].

На сегодняшний день пандемия COVID-19 по праву считается главной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения за столетие. У значительной части пациентов развивается пневмония, требующая госпитализации или прогрессирующая до манифестации респираторных осложнений [8]. SARS-CoV-2 становится исключительно опасным, если вторичная бактериальная пневмония поражает пациента с COVID-19 в качестве осложнения. Существенную часть тяжёлых течений инфекции и смертности, связанных с коронавирусом в России в марте–мае 2020 г., можно отнести на счёт вторичной бактериальной пневмонии и, в гораздо меньшей степени, сопутствующих вирусных инфекций [9].

Анализ результатов лабораторных исследований пациентов с ВБП, ассоциированными с COVID-19, представленных в научных изданиях указывает на различную частоту присоединения вторичных инфекций (0–54%) [3, 10–13]. В зарегистрированных осложнениях, обусловленных сопутствующими коинфекциями, этиологические агенты включали *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*. По данным М.В. Стуловой и соавт., к наиболее часто встречающимся бактериальным возбудителям относятся *S. pneumoniae* (70%), *S. agalactiae* (10%), *S. pneumoniae* в ассоциации с *Staphylococcus aureus* (6,6%) и *Pseudomonas aeruginosa* (13,3%) [8]. В исследованиях Е. Sharifpour и соавт. у пациентов с COVID-19 в 90% случаев идентифицированы бактерии *Acinetobacter baumannii* и в 10% — *S. aureus*, все штаммы *A. baumannii* оказались устойчивыми к антибиотикам [14]. По результатам изучения микробиоты пациентов в Ростовской области наиболее частым этиологическим агентом ВБП бактериальной природы явились бактерии рода *Streptococcus*. В исследовании N. Chen и соавт. только 4% госпитализируемых имели сопутствующие грибковые инфекции, представленные *Candida albicans* и *C. glabrata* [15]. Следует отметить, что идентификация патогенов является сложной задачей в странах с низким и средним уровнем доходов, поскольку отсутствуют легкодоступные и рентабельные клини-

ческие или биологические маркёры, которые могли бы эффективно различать бактериальные и вирусные инфекции [10].

Остаются нерешёнными вопросы о синергических взаимодействиях между вирусом SARS-CoV-2 и некоторыми сопутствующими бактериями, о влиянии на тяжесть заболевания коинфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями [16]. В числе механизмов взаимодействия коинфицирующих агентов особое внимание уделяется влиянию вирусов на токсинообразование бактерий, а бактерий — на инфекционность вирусов. Коинфицирующие микроорганизмы способствуют сочетанному преодолению ими эпителиального барьера, могут взаимовыгодно модифицировать функции клеток иммунной системы и способствовать ускользанию этих патогенов от иммунного ответа. Показано, что разнообразие бактериально-вирусных взаимодействий при коинфицировании не только вызывает необходимость новых подходов к их своевременному распознаванию и контролю, но и порождает новые биотехнологии и стратегии борьбы с коинфицированием, развитию которых во всём мире уделяется огромное внимание [17].

В настоящее время распространение антибиотикорезистентности приняло глобальный характер [16, 18]. Известно, что большинству госпитализированных пациентов с COVID-19 назначение антибактериальных препаратов проводится эмпирически [11, 12]. Это обеспечивает формирование и распространение антибиотикорезистентных штаммов [18–21]. Необходимо помнить, что основой рациональной антибиотикотерапии является региональная или локальная особенность резистентности бактериальных агентов [16, 18]. Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациента по сравнению с заболеваниями, обусловленными чувствительными микроорганизмами, результатом чего является более высокий показатель летальности [22, 23]. Рациональная антибактериальная терапия невозможна без современных знаний этиологической структуры заболевания, антибиотико- и фагочувствительности возбудителя.

Целью исследования явилось изучение микробного консорциума НДП при ВБП, ассоциированных с SARS-CoV-2, оценка антибиотико- и фагорезистентности циркулирующих штаммов микроорганизмов.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж 486 пациентов, находящихся на стационарном лечении в 5 моногоспиталях Тюмени и Тюменской области с подтверждённым диагнозом

ВБП средней и тяжёлой степени и давших информированное добровольное согласие на проведение исследования. Из них у 282 человек подтверждено наличие SARS-CoV-2. Почти в 90% случаев пациенты получали кислородотерапию, около 8% больных были подключены к аппаратам искусственной вентиляции лёгких.

Отбор и транспортировка биологического материала для лабораторного исследования проводились в соответствии с требованиями законодательства РФ в отношении возбудителей инфекционных заболеваний человека I–II групп патогенности¹. Посев клинических проб осуществлялся на протяжении 6 мес (с апреля по октябрь 2020 г.). Штаммы выделяли общепринятыми методами в соответствии с Приказом № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»². Отобранные бактерии идентифицировали по прямому белковому профилированию с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с программным обеспечением «Maldi BioTyper 3.0». Уровень достоверности выше 2,0 свидетельствовал о точном определении вида микроорганизма. Для каждого исследованного штамма бактерий приводилась ссылка на National Center for Biotechnology Information.

Резистентность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона («HiMedia»), результаты анализировали в соответствии с действующими нормативными документами³.

Чувствительность *Streptococcus* spp. (157 культур) оценивали к ампициллину, амоксициллин/клавулановой кислоте, клиндамицину, цефотаксиму, левофлоксацину, азитромицину. Бактерии рода *Staphylococcus* (46 штаммов) исследовали на устойчивость к ингибиторзащищённому ампициллину, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, имипенему, меропенему, цефокситину, клиндамицину, азитромицину, амикацину. У штаммов бактерии рода *Enterococcus* (22 штаммов) определя-

ли антибиотикограмму с использованием дисков с ампициллином, амоксициллин/сульбактамом, амоксициллин/клавулановой кислотой, ципрофлоксацином, левофлоксацином, имипенемом, меропенемом, гентамицином, ванкомицином. Проводилась интерпретация зон задержки роста изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий (74 штаммов) и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (95 культур микроорганизмов) под воздействием ампициллина, амоксициллин/клавулановой кислоты, амикацина, ципрофлоксацина, меропенема, имипенема, цефотаксима, цефепима, цефтазида, цефоперазон/сульбактама, ко-тримоксазола.

В соответствии с клиническими рекомендациями⁴ изучена чувствительность 30 штаммов *K. pneumoniae* к двум коммерческим бактериофагам (АО НПО «Микроген»): бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный (П261, выпуск 1118) и секстафаг (П11, выпуск 0219).

На сухую поверхность среды Мюллера–Хинтона наносили культуру микроорганизма в концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл и с помощью шпателя равномерно распределяли на поверхности питательной среды. Через несколько минут после подсыхания инокулята, не касаясь поверхности агара, капали исследуемые бактериофаги. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 24 ч.

Литическую активность фага оценивали по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»):

- «–» — отсутствие литической активности;
- «+» — низкая активность;
- «++» — образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий;
- «+++» — зона лизиса с единичными колониями вторичного роста;
- «++++» — прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения «Statistica v.22» («IBM SPSS»), предназначенного для научных работ. Если значения *p*-критерия были менее 0,05, а доверительные интервалы разности средних не содержали внутри себя 0, то гипотеза об их равенстве отвергалась и с достоверностью 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различались по величине оцениваемого явления.

Результаты и обсуждение

У 282 (58%) пациентов с диагнозом ВБП с помощью ПЦР выявлен вирус SARS-CoV-2. Практически у десятой части пациентов, вне зависимости

¹ СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». М., 2020; МР 4.2.0114-16 «Методические рекомендации. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии». М., 2016; МУК 4.2.3115-13 «Методические указания. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний». М., 2014.

² Приказ Министерства здравоохранения СССР от 22.04.1985 № 535 «Об унификации бактериологических (микробиологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

³ Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». М., 2017; МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». М., 2004.

⁴ Федеральные клинические (методические) рекомендации «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противэпидемической практике». М., 2014.

от наличия SARS-CoV-2, условно-патогенные бактерии в биоматериале не были обнаружены (SARS-CoV-2 обнаружен — 10,6%, SARS-CoV-2 не обнаружен — 12,3%).

В ходе бактериологического исследования в биопробах пациентов с положительными тестами на РНК SARS-CoV-2 выделено и изучено 430 штаммов микроорганизма, с отрицательными результатами — 297 культур. Безусловно, при сборе мокроты происходит её контаминация бактериями носоглоточной слизи (верхних дыхательных путей), поэтому при статистической обработке результатов учитывался диагностически значимый для мокроты титр количества микроорганизмов. В структуре бактерий преобладали грамположительные кокки, в основном они представлены родом *Streptococcus* и грибами рода *Candida*. Подавляющее большинство культур микроорганизмов рода *Streptococcus* spp. относились к сапрофитной микрофлоре слизистой верхних дыхательных путей, из условно-патогенных стрептококков был изолирован *S. pneumoniae* только у 5 пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19. По результатам идентификации клинических штаммов грибов рода *Candida* особое место заняли *C. albicans* (80%), кроме того, были выделены *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.

Сравнительная характеристика микробиоценоза мокроты, промывных вод бронхов и альвеолярного лаважа больных с ВБП в зависимости от лабораторного подтверждения SARS-CoV-2 представлена в **табл. 1**.

При оценке частоты встречаемости различных групп микроорганизмов было установлено, что шансы обнаружения грамположительных микро-

организмов были выше при наличии у пациентов в пробах РНК SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). Шанс выявления неферментирующих грамотрицательных бактерий и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* у данной категории обследованных оказался ниже, чем у пациентов с отрицательными результатами ПЦР-исследования на коронавирусную инфекцию ($p = 0,040$ и $p = 0,012$) соответственно. При сравнении частоты встречаемости других бактерий в зависимости от наличия SARS-CoV-2 статистически значимые различия отсутствовали.

В **табл. 2** показаны данные об основной структуре потенциальных возбудителей ВБП, выделенных из биоматериала пациентов. Лидирующее место из семейства *Enterobacteriaceae* занимают бактерии *K. pneumoniae*. Большая часть неферментирующих грамотрицательных бактерий представлена штаммами *Acinetobacter* spp.

Наибольшие уровни резистентности выявлены у штаммов *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp. и коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. (96,9, 75,8 и 75,4% соответственно), изолированных от пациентов с наличием вируса SARS-CoV-2. При этом у больных без лабораторного подтверждения SARS-CoV-2 наибольшая устойчивость бактерий зафиксирована у *Acinetobacter* spp., коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. и *K. pneumoniae* (92,3, 74,2 и 70% соответственно; **табл. 3**).

При сравнении показателей устойчивости микрофлоры в зависимости от наличия у пациентов SARS-CoV-2 с помощью расчёта шансов установлена статистически подтверждённая разница по антибиотикорезистентности штаммов в группе неферментирующих грамотрицательных бактерий и

Таблица 1. Результаты сравнения частоты обнаружения микроорганизмов в биопробах пациентов в зависимости от выявления SARS-CoV-2

Table 1. Results of comparison of the frequency of detection of microorganisms in biological samples of patients depending on the detection of SARS-CoV-2

Бактерии Bacteria	SARS-CoV-2				p	% (95% ДИ) % (95% CI)
	обнаружен / detected (n = 430)		не обнаружен / not detected (n = 297)			
	абс. / abs	%	абс. / abs	%		
Грамположительные бактерии (<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.) Gram-positive bacteria (<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.)	156	36,3	69	23,2	<0,001*	1,88 (1,34–2,62)
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria of the family <i>Enterobacteriaceae</i>	47	10,9	48	16,2	0,040*	1,56 (1,01–2,42)
Неферментирующие грамотрицательные бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria	38	8,8	44	14,8	0,012*	1,79 (1,12–1,66)
Грибы рода <i>Candida</i> <i>Candida</i> fungi	160	37,2	112	37,7	0,891	0,97 (0,72–1,32)
Прочие Others	29	6,7	24	8,1	0,496	0,82 (0,46–1,44)

Примечание. *Статистически значимые различия.

Note. *Statistically significant differences.

Таблица 2. Видовой состав микроорганизмов, обнаруженных в содержимом НДП пациентов с диагнозом ВБП
Table 2. Species composition of microorganisms found in the contents of the lower respiratory tract of patients diagnosed with community-acquired pneumonia

Виды бактерий Types of bacteria	Частота выявления SARS-CoV-2 / SARS-CoV-2 detection frequency			
	обнаружен / detected		не обнаружен / not detected	
	абс. / abs	%	абс. / abs	%
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria of the family <i>Enterobacteriaceae</i>				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	42,55	30	62,50
<i>Escherichia coli</i>	7	14,89	7	14,58
<i>Enterobacter</i> spp.	12	25,53	6	12,50
<i>Proteus mirabilis</i>	3	6,38	2	4,17
Прочие (единичные) Other (single)	5	10,64	3	6,25
Грамотрицательные неферментирующие бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria				
<i>Pseudomonas</i> spp.	10	26,32	11	25,00
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	42,11	28	63,64
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	13,16	4	9,09
Прочие (единичные) Other (single cases)	7	18,42	1	2,27
Грамположительные бактерии Gram-positive bacteria				
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	6,41	9	13,04
<i>Staphylococcus</i> spp., кроме <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> spp., except <i>S. aureus</i>	20	12,82	7	10,14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	3,21	2	2,90
<i>Streptococcus</i> spp., кроме <i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp., except <i>S. pneumoniae</i>	107	68,59	43	62,32
<i>Enterococcus</i> spp.	14	8,97	8	11,59

бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также у представителей рода *Streptococcus* spp. и у изолятов *S. aureus*.

Статистический анализ выявил, что в группе пациентов с ВБП, ассоциированными с SARS-CoV-2, шансы встретить резистентные штаммы *Streptococcus* spp. в 1,5 раза выше, а с учётом 95% доверительного интервала величина этого показателя составила 1,1–2,1 раза.

У пациентов с отрицательным ПЦР-тестом на COVID-19 шансы обнаружить антибиотико-резистентные штаммы выше в группе неферментирующих грамотрицательных бактерий за счёт *Pseudomonas* spp., среди штаммов семейства *Enterobacteriaceae* — за счёт *K. pneumoniae*. Также зафиксирован более высокий уровень устойчивых штаммов *S. aureus* у данной категории пациентов.

Данные о резистентности грамположительных и грамотрицательных бактерий в зависимости от вида антимикробного препарата представлены в **табл. 4** и **табл. 5**.

Группа бактерий *Streptococcus* spp. представлена преимущественно следующими видами: *S. mitis*,

S. parasanguinis, *S. vestibularis*, *S. salivarius*, *S. oralis*, которые проявляли наибольший уровень устойчивости к антимикробным препаратам пенициллинового ряда. Все указанные бактерии признаны доминирующей флорой слизистых оболочек верхних дыхательных путей, обеспечивающей нормобиоценоз у здоровых людей. Штаммы *S. pneumoniae*, изолированные от пациентов с подтверждённым COVID-19, отличались резистентностью к азитромицину. Среди бактерий рода *Staphylococcus* обнаружены *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, чаще демонстрирующие резистентность к пенициллиновой группе и азитромицину. Выявлены 2 штамма *S. aureus*, которые чувствительны только к амикацину. Штаммы бактерий рода *Enterococcus* представлены преимущественно видом *E. faecium*, отличались множественной резистентностью, исключение составил ванкомицин.

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* показывают высокий уровень толерантности к пенициллинам, что связано с природной устойчивостью штаммов *K. pneumoniae*, а также к цефалоспорином III поколения, при этом цефалоспорины IV поколения демонстрировали максимальную чувствитель-

Таблица 3. Антибиотикорезистентность бактерий, изолированных из биоматериала пациентов с ВБП**Table 3.** Antibiotic resistance of bacteria isolated from the biosamples of patients with community-acquired pneumonia

Бактерии Bacteria	SARS-CoV-2				p	% (95% ДИ) % (95% CI)
	обнаружен / detected (n = 299)		не обнаружен / not detected (n = 242)			
	абс. / abs	%	абс. / abs	%		
Неферментирующие грамотрицательные бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria	31	67,5	43	78,6	0,011*	1,8 (1,14–2,76)
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	96,9	28	92,3	0,131	2,6 (1,39–9,37)
<i>Pseudomonas</i> spp.	10	30,9	11	49,3	0,027*	2,2 (1,09–4,35)
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria of the family <i>Enterobacteriaceae</i>	47	31	48	48,4	<0,001*	2,1 (1,52–2,87)
<i>Escherichia coli</i>	7	25	7	32,7	0,377	1,5 (1,59–3,37)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	41,9	30	69,9	<0,001*	3,2 (2,04–5,1)
<i>Enterobacter</i> spp.	12	15,8	6	8,1	0,259	2,1 (1,78–8,05)
Грамположительные кокки: Gram-positive cocci:						
<i>Enterococcus</i> spp.	14	75,8	8	66,7	0,174	1,6 (1,22–3,01)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	16,7	9	29,0	0,036*	2,0 (1,04–4,02)
<i>Staphylococcus</i> spp., кроме <i>S. aureus</i> <i>Staphylococcus</i> spp., except <i>S. aureus</i>	20	75,4	7	74,2	0,854	1,1 (1,78–2,01)
<i>Streptococcus</i> spp.	112	51,2	45	41,0	0,019*	1,5 (1,07–2,13)

Примечание. *Статистически значимые различия.

Note. *Statistically significant differences.

ность. Для лечения пневмоний, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями, оптимально применять цефтазидим и цефоперазон/сульбактам. Практически все штаммы *Serratia marcescens* были чувствительны к ко-тримоксазолу, что является особенностью данной культуры.

Проведено исследование чувствительности 30 штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с ВБП, ассоциированной с SARS-CoV-2, к двум коммерческим бактериофагам (бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный и сектафаг) методом Spot-test. Выявлен один клинический штамм *K. pneumoniae*, проявляющий чувствительность к вышеуказанным бактериофагам. Концентрацию фаговых частиц определяли методом агаровых слоёв по Грациа [24]. Титр бактериофагов составлял 10^8 БОЕ/мл. Таким образом, решение вопроса о необходимости расширения банка бактериофагов к наиболее значимым возбудителям бактериальных инфекций требует дальнейших углублённых исследований.

Выводы

1. В структуре микробиоты НДП пациентов при ВБП средней и тяжёлой степени, ассоциированной с SARS-CoV-2, преобладала грамположительная кокковая флора, представленная в основном бактериями рода *Streptococcus*, достоверно отличающимися большей резистентностью к антибиотикам.

2. Микробиом отделяемого НДП пациентов с ВБП средней и тяжёлой степени при отсутствии подтверждения наличия SARS-CoV-2 характеризовался более частым обнаружением грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter* spp.).

3. Высокая антибиотикорезистентности от наличия коронавируса, регистрировалась преимущественно к пенициллиновой группе антимикробных препаратов.

4. Грамотрицательные изоляты семейства *Enterobacteriaceae* характеризуются резистентностью к пенициллиновой группе антимикробных препаратов и цефалоспорином III поколения; неферментирующие грамотрицательные бактерии — множественной лекарственной устойчивостью.

5. Исследованные штаммы *K. pneumoniae* показали высокую резистентность к коммерческим бактериофагам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang D., Xing Y., Song X., Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*. 2020; 159(2): 156–66. <https://doi.org/10.1111/imm.13139>
2. Похиленко В.Д. Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией. Чебоксары; 2020. <https://doi.org/10.21661/a-723>

Таблица 4. Антибиотикорезистентность грамположительных изолятов от пациентов с ВБП, %

Table 4. Antibiotic resistance of gram-positive bacteria isolates from patients diagnosed with community-acquired pneumonia, %

Антибиотики Antibiotics	<i>Streptococcus</i> spp.		<i>Staphylococcus</i> spp.		<i>Enterococcus</i> spp.	
	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)
Ампициллин / Ampicillin	79,6	70,7	–	–	86,7	75
Ампициллин/сульбактам Ampicillin/sulbactam	–	–	75	63,6	–	–
Амоксициллин/клавулановая кислота Amoxicillin/clavulanic acid	79,6	70,7	75	63,6	85,7	71,4
Амоксициллин/сульбактам Amoxicillin/sulbactam	–	–	–	–	100	71,4
Офлоксацин / Ofloxacin	–	–	54,2	41,7		
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	–	–	57,7	41,7	85,7	75
Левифлоксацин Levofloxacin	17,4	14,5	54,2	41,7	83,3	75
Имипенем / Imipenem	–	–	55,6	46,2	100	100
Меропенем / Meropenem	–	–	46,7	46,2	100	100
Цефокситин / Cefoxitin	–	–	62,0	60,0	–	–
Цефотаксим / Cefotaxime	46,9	28,2	–	–	–	–
Клиндамицин / Clindamycin	16,1	13,3	46,7	46,7	–	–
Азитромицин / Azithromycin	15,3	9,6	70	62,5	–	–
Амикацин / Amikacin	–	–	6,7	18,8	–	–
Гентамицин / Gentamicin	–	–	–	–	60	75
Ванкомицин / Vancomycin	–	–	–	–	0	0

Таблица 5. Антибиотикорезистентность грамотрицательных изолятов от пациентов с ВБП, %

Table 5. Antibiotic resistance of gram-negative bacteria isolates from patients diagnosed with community-acquired pneumonia, %

Антибиотики Antibiotics	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> Bacteria family <i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Неферментирующие грамотрицательные бактерии Non-fermenting gram-negative bacteria		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)
Ампициллин / Ampicillin	80	77,8	–	–	–	–	–	–
Амоксициллин/клавулановая кислота Amoxicillin/clavulanic acid	69,2	80	76,5	84,6	–	–	–	–
Амикацин / Amikacin	20	36,5	31,6	56,7	69,2	74,4	93,8	85,7
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	35,5	54,9	57,9	79,3	73,1	82,1	100	96,4
Имипенем / Imipenem	15,2	40,4	25	66,7	73,1	79,5	100	92,9
Меропенем / Meropenem	17,4	38,5	30	66,7	76,9	79,5	100	92,9
Цефепим / Cefepim	12,5	0	–	–	73,1	82,1	100	92,9
Цефотаксим / Cefotaxime	48,4	72,5	50	80	–	–	–	–
Цефтазидим / Ceftazidime	–	–	–	–	33,3	54,5	–	–
Цефоперазон/сульбактам Cefoperazone/sulbactam	20	30	23,1	60	22,2	50,0	–	–
Ко-тримоксазол / Co-trimoxazole	–	–	–	–	0	25	–	–
БЛРС / ESBL	41,2	42,9	33,3	37,5	–	–	–	–

3. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (4): 99–105. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-99-105>
4. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П., Черневская О.М., Орлова К.А., Сперанская Е.В. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Медицинский альманах*. 2009; (2): 118–21.
5. Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии). *Практическая пульмонология*. 2019; (1): 22–31.
6. Молчанова О.В., Хамидулина А.И., Щенников Э.Л., Иванова О.А., Шмыленко В.А. Этиологическая структура внебольничной пневмонии у больных с факторами риска неблагоприятного течения заболевания. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008; (12): 59–62.
7. Розанова С.М., Шилова В.П., Перевалова Е.Ю., Шевелева Л.В., Кругова К.В., Беикин Я.Б. и др. Микробиологическая диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии: практический опыт работы. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13(53): 64–7.
8. Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., Черенова Л.П., Аршба Т.Е., Лисина О.А. и др. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2020; (3): 134. <https://doi.org/10.17513/spno.29905>
9. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March–May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J. Glob. Health*. 2020; 10(2): 020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10-020504>
10. Lucien M.A.B., Canarie M.F., Kilgore P.E., Jean-Denis G., Fénélon N., Pierre M., et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int. J. Infect. Dis*. 2021; 104: 250–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>
11. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect*. 2020; 81(2): 266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
12. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2020; 53(4): 505–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
13. Getahun H., Smith I., Trivedi K., Paulin S., Balkhy H.H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull. World Health Organ*. 2020; 98(7): 442–A. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
14. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fotouhi-Ardakani R., Koohpaei A., et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20(1): 646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
15. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
16. Vaillancourt M., Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *mBio*. 2020; 11(4): e01806-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>
17. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Иммунология. Инфекционная патология*. 2018; 22(1): 29–42. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42>
18. Холодок Г.Н. Лекарственная резистентность клинических изолятов возбудителей пневмоний у детей Приамурья. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2009; (2): 38–40.
19. Cantón R., Gijón D., Ruiz-Garbayosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2020; 26(5): 433–41. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000755>
20. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg. Infect. Control*. 2020; 15: 35. <https://doi.org/10.3205/dgkh000370>
21. Ko K.S. Antibiotic-resistant clones in Gram-negative pathogens: presence of global clones in Korea. *J. Microbiol*. 2019; 57(3): 195–202. <https://doi.org/10.1007/s12275-019-8491-2>
22. Савенкова М.С. Макролиды: современные исследования и показания к назначению «нового» кларитромицина. *Детские инфекции*. 2012; 11(1): 37–43.
23. Цыганко Д.В., Бердникова Н.Г. Исследование микробиологических особенностей инфекций нижних дыхательных путей в стационаре. *Национальная ассоциация ученых*. 2015; (6-3): 36–9.
24. Васильев Д.А., Феоктистова Н.А., Алешкин А.В., Золотухин С.Н., Мاستиленко А.В., Киселева И.А. и др. *Разработка биотехнологических параметров создания бактериофаговых биопрепаратов для деконтаминации микрофлоры, вызывающей порчу пищевого сырья животного происхождения и мясных, рыбных, молочных продуктов (биопроцессинг)*. Ульяновск; 2019.

REFERENCES

1. Yang D., Xing Y., Song X., Qian Y. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation. *Immunology*. 2020; 159(2): 156–66. <https://doi.org/10.1111/imm.13139>
2. Pokhilenko V.D. How the Lung Microbiome Fights Bacterial and Viral Infection [Kak mikrobiom legkikh boretsya s bakterial'noy i virusnoy infektsiyey]. Cheboksary; 2020. <https://doi.org/10.21661/a-723> (in Russian)
3. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., Chemisova O.S., et al. Features of etiology of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (4): 99–105. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-99-105> (in Russian)
4. Brusnigina N.F., Mazepa V.N., Samokhina L.P., Chervenetskaya O.M., Orlova K.A., Speranskaya E.V., et al. Etiological structure of community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy al'manakh*. 2009; (2): 118–21. (in Russian)
5. Fesenko O.V., Shvayko S.N. Pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (Friedlander's pneumonia). *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (1): 22–31. (in Russian)
6. Molchanova O.V., Khamidulina A.I., Shchennikov E.L., Ivanova O.A., Shmylenko V.A. Etiological structure of nonhospital pneumonia for patients with risk factors with unfavourable disease process. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2008; (12): 59–62. (in Russian)
7. Rozanova S.M., Shilova V.P., Perevalova E.Yu., Sheveleva L.V., Kругова К.В., Beikin Ya.B., et al. Microbiological diagnostics of ventilator-associated pneumonia: practical experience. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 13(53): 64–7. (in Russian)
8. Stulova M.V., Kudryasheva I.A., Polunina O.S., Cherenova L.P., Arshba T.E., Lisina O.A., et al. Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia, bacterial etiology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020; (3): 134. <https://doi.org/10.17513/spno.29905> (in Russian)
9. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March–May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J. Glob. Health*. 2020; 10(2): 020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10-020504>

10. Lucien M.A.B., Canarie M.F., Kilgore P.E., Jean-Denis G., Fénélon N., Pierre M., et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 104: 250–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.087>
11. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2): 266–75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
12. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(4): 505–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013>
13. Getahun H., Smith I., Trivedi K., Paulin S., Balkhy H.H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull. World Health Organ.* 2020; 98(7): 442–A. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
14. Sharifipour E., Shams S., Esmkhani M., Khodadadi J., Fottouhi-Ardakani R., Koohpaei A., et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
15. Vaillancourt M., Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. *mBio.* 2020; 11(4): e01806-2. <https://doi.org/10.1128/mBio.01806-20>
16. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
17. Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Viral and bacterial coinfection as a global problem of modern medicine. *Immunologiya. Infektsionnaya patologiya.* 2018; 22(1): 29–42. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42> (in Russian)
18. Kholodok G.N. Drug resistant clinical isolates agent of pneumonia in children Amur-river region. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2009; (2): 38–40. (in Russian)
19. Cantón R., Gijón D., Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2020; 26(5): 433–41. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000755>
20. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg. Infect. Control.* 2020; 15: 35. <https://doi.org/10.3205/dgkh000370>
21. Ko K.S. Antibiotic-resistant clones in Gram-negative pathogens: presence of global clones in Korea. *J. Microbiol.* 2019; 57(3): 195–202. <https://doi.org/10.1007/s12275-019-8491-2>
22. Savenkova M.S. Macrolides: current research and indication for the appointment of a "new" clarithromycin. *Detskie infektsii.* 2012; 11(1): 37–43. (in Russian)
23. Tsyganko D.V., Berdnikova N.G. The study of the microbiological features of the lower respiratory tract infections in the hospital. *Natsional'naya assotsiatsiya uchenykh.* 2015; (6-3): 36–9. (in Russian)
24. Vasil'ev D.A., Feoktistova N.A., Aleshkin A.V., Zolotukhin S.N., Mastilenko A.V., Kiseleva I.A., et al. *Development of Biotechnological Parameters for the Creation of Bacteriophage Biological Products for Decontamination of Microflora that Causes Spoilage of Food Raw Materials of Animal Origin and Meat, Fish, Dairy Products (Bioprocessing) [Razrabotka biotekhnologicheskikh parametrov sozdaniya bakteriofagovykh biopreparatov dlya dekontaminatsii mikroflory, vyzyvayushchey porchu pishchevogo syr'ya zhivotnogo proiskhozhdeniya i myasnykh, rybnyykh, molochnykh produktov (bioprotsessing)].* Ulyanovsk; 2019. (in Russian)

Информация об авторах

Катаева Любовь Владимировна  — к.м.н., в.н.с., зав. бактериологической лабораторией ТНИИКИП, Тюмень, Россия, kataevalv@tniikip.rosпотребнадзор.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Вакарина Арина Александровна — м.н.с. бактериологической лаборатории ТНИИКИП, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4722>

Степанова Татьяна Федоровна — д.м.н., проф., директор ТНИИКИП, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Степанова Ксения Борисовна — к.м.н., в.н.с., зав. клиническим отделением ТНИИКИП, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5420-0919>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 04.05.2021;
принята к публикации 27.07.2021;
опубликована 25.10.2021

Information about the authors

Lyubov V. Kataeva  — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, kataevalv@tniikip.rosпотребнадзор.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Arina A. Vakarina — junior researcher, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3112-4722>

Tatiana F. Stepanova — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Kseniya B. Stepanova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Clinical department, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5420-0919>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 04.05.2021;
accepted for publication 27.07.2021;
published 25.10.2021