

- after allergen inhalation challenge in allergic asthmatics. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2014, 165 (1): 27-34.
13. Petrasek J., Iracheta-Vellve A., Saha B. et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. *J. Leukoc. Biol.* 2015, May 1. pii: jlb.3AB1214-590R.
 14. Redpath S.A., Heieis G., Perona-Wright G. Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo. *Cytokine.* 2015, 4 (1): 112-116.
 15. Rodríguez-Reyna T.S., Furuzawa-Carballeda J., Cabiedes J. Th17 peripheral cells are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis compared with limited illness: a cross-sectional study. *Rheumatol. Int.* 2012, 32 (9): 2653-2660.
 16. Shi X., Li D., Deng Q. et al. NEFAs activate the oxidative stress-mediated NF- κ B signaling pathway to induce inflammatory response in calf hepatocytes. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2015, Jan; 145: 103-112.
 17. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 2007, 13 (2): 139-145.
 18. Xiu F., Catapano M., Diao L. et al. Prolonged er stressed-hepatocytes drives an alternative macrophage polarization. *Shock.* 2015, 5 (2): 125-131.

Поступила 26.09.16

Контактная информация: Ахматова Э.А.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

В.Н.Царев, Е.В.Инполитов, Е.Н.Николаева

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ У БИОПЛЕНКО-ФОРМИРУЮЩИХ ШТАММОВ ОБЛИГАТНЫХ И ФАКУЛЬТАТИВНЫХ АНАЭРОБОВ

Московский государственный медико-стоматологический университет

Цель. Сравнительный анализ частоты выявления генетических маркеров устойчивости к антибиотикам, формирующейся у анаэробных бактерий в условиях смешанных биопленок в клинических условиях, и сравнение данных фенотипических и генотипических методов исследования. *Материалы и методы.* Исследовали 66 штаммов бактерий, образующих биопленку, у которых определяли гены резистентности к антибиотикам с помощью ПЦР: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, и анаэробных патогенов — *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*. Проводили моделирование микробных биопленок *in vitro* и сканирующую электронную микроскопию. *Результаты.* Установлено, что исследуемые штаммы резидентной и патогенной микробиоты имеют гены, кодирующие устойчивость к β -лактамным антибиотикам, карбапенемам, макролидам, тетрациклинам. В результате ПЦР у штаммов выявлены генетические маркеры устойчивости к β -лактамным антибиотикам (STX-M и MECA — цефалоспорины), включая карбапенемы (VIM и NDM, но не Окса-48), гликопептиды (VanA и VanB), макролидам (ERM), тетрациклину (Tet) и плазмиды QNRB — фторхинолонов. *Заключение.* Наиболее часто используемые в стоматологической практике препараты — метронидазол и линкомицин (за последние 20 — 30 лет) показали наибольшее число резистентных штаммов — 52,3 и 22,7% соответственно. Частота выявления генетических маркеров резистентности к другим изученным препаратам не превышала 2,5 — 11,4%. Минимальное количество резистентных штаммов анаэробных бактерий выявлено к карбапенемам и фторхинолонам.

Ключевые слова: генетические маркеры, резистентность к антибиотикам, анаэробные бактерии, биопленки, ПЦР, сканирующая электронная микроскопия

V.N.Tsarev, E.V.Ippolitov, E.N.Nikolaeva

PREVALENCE OF GENETIC MARKERS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN BIOFILM-FORMING STRAINS OF OBLIGATE AND ELECTIVE ANAEROBES

Moscow State Medical-Stomatological University, Russia

Aim. Comparative study of frequency of detection of genetic markers of resistance to antibiotics forming in anaerobic bacteria under the conditions of mixed biofilms in a clinical setting and comparison of data of phenotypic and genotypic methods of study. **Materials and methods.** 66 strains of bacteria forming biofilm with PCR detection of antibiotics were studied: *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and anaerobic pathogens — *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*. Modelling of microbial biofilms *in vitro* and scanning electron microscopy were carried out. **Results.** The studied strains of resident and pathogenic microbiota were established to have genes that code resistance to β -lactam antibiotics, carbapenems, macrolides, tetracyclines. Genetic markers of resistance to β -lactam antibiotics (STX-M и MECA — cephalosporines), including carbapenems (VIM and NDM, but not Oxa-48), glycopeptides (VanA and VanB), macrolides (ERM), tetracycline (Tet) and QNRB plasmids (fluoroquinolones) were detected in strains by PCR. **Conclusion.** The most frequently used preparations in dental practice — metronidazole and lincomycin (for the last 20 — 30 years) have shown the highest number of resistant strains — 52.3 and 22.7%, respectively. The frequency of detection of genetic markers of resistance to other studied preparations did not exceed 2.5 — 11.4%. Minimal quantity of resistant strains of anaerobic bacteria was detected for carbapenems and fluoroquinolones.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 2, P. 74—80

Key words: genetic markers, resistance to antibiotics, anaerobic bacteria, biofilms, PCR, scanning electron microscopy

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы получены принципиально новые данные о механизмах устойчивости к антибиотикам представителей анаэробной микробиоты организма при оппортунистических инфекциях [4, 5]. Если 10 — 15 лет назад считалось, что анаэробная флора обладает высокой чувствительностью к производным имидазола и линкосамидам, то сегодня резистентные штаммы из группы бактероидов, фузобактерий, пептострептококков, клостридий к препаратам этих классов выявляются достаточно часто [2, 5]. Кроме того, в крупных городах неуклонно растет частота выделения полирезистентных штаммов, особенно среди представителей семейства энтеробактерий, некоторые из которых колонизируют полость рта (например, *Klebsiella* spp.) [3, 7, 8].

Масштабное и долгосрочное использование ряда классов антимикробных препаратов привело к появлению и распространению микроорганизмов, реализующих лекарственную устойчивость за счет продукции различных вариантов β -лактамаз ферментов, разрушающих β -лактамы антибиотиков, модификации пенициллин-связывающих белков (ПСБ), являющихся мише-

нями действия для β -лактамовых антибиотиков, а также других достаточно хорошо изученных механизмов для ряда классов современных антибактериальных химиопрепаратов (эфлукс, гидролиз, шунтирующие ферментативные пути и т.п.) [6 — 8].

С другой стороны, по данным ряда отечественных и зарубежных исследователей значительный вклад в формирование резистентности к антибактериальным препаратам вносят адаптационные механизмы микробных популяций, связанные с их персистенцией и формированием микробных биопленок, однако решение данного вопроса находится пока в начальной фазе исследований [1, 2, 9].

Вместе с тем, разработка в нашей стране диагностических наборов для определения генов резистентности с помощью ПЦР (ООО НПФ «Литех», ООО НПФ «ГенЛаб» и др.), которые все шире внедряются в клиническую практику, позволяет в настоящее время быстро и качественно выявлять генетически обусловленную устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и способствует выбору адекватной лекарственной терапии.

Совокупность изложенных выше вопросов определила актуальность и явилась основанием для проведения настоящего исследования: провести сравнительный анализ частоты выявления генетических маркеров резистентности к антибиотикам, формирующейся у анаэробных бактерий в условиях смешанных биопленок в клинических условиях, и сравнить данные фенотипических и генотипических методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У больных хроническим генерализованным пародонтитом выделены штаммы факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий (свыше 600). Из них было выбрано 66 штаммов, формирующих биопленку *in vitro*, которые были подвергнуты молекулярно-биологическому исследованию. В их числе оказалось 30 штаммов резидентной микрофлоры и 36 анаэробных бактерий пародонтопатогенных видов 1 и 2 порядка.

Моделирование биопленки *in vitro* проводили на твердой подложке из акриловой пластмассы в прогрессивно истощающейся среде в нашей модификации, разработанной совместно с Диденко Л.В. [1] для контроля с помощью сканирующей электронной микроскопии. Образцы полимеров (пластины размером 1x1 см) помещали в питательный бульон LB, в который предварительно засеивали культуру бактерий в концентрации 10^6 /мл. Инкубацию образцов проводили при температуре 37°C в течение 1, 2, 7 и 14 суток. Сканирующая электронная микроскопия образцов биопленки на полиакрилатах проводилась с использованием сканирующего электронного двулучевого микроскопа Quanta 200 3D (FEI Company, США) в режиме высокого вакуума в установке SPI-Module Sputter/Carbon Coater System (SPI Inc., США).

Для генетического подтверждения пародонтопатогенов 1 порядка с помощью мультиплексной ПЦР использовали набор МультиДент-5 (ООО НПФ «ГенЛаб», Россия). Маркерные гены пародонтопатогенов 2 порядка определяли с помощью обратной гибридизации ДНК и набора Micro-IDent®plus («Hain Lifescience», Германия).

Определение генетических маркеров резистентности к антибиотикам проводили с помощью мультиплексной ПЦР. В образцах штаммов, выделенных из пародонтальных карманов, выявляли гены *Mec*, *VanA*, *VanB*, *Clx-m*, *Erm*, *Tet* и плазмиды *Qng A* и *B* с помощью ПЦР, используя мультипраймерные наборы

реагентов ООО НПФ «Литех», ООО НПФ «НПФ «Генлаб» соответственно для хромосомных и плазмидных участков (Москва). Выявление устойчивости микробов к антибиотикам проводили с помощью наборов реактивов в комплектации OneStep (ООО НПФ «Литех») для обнаружения генетически обусловленной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам методом ПЦР.

Результаты исследования обработаны статистически по методу Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования позволили сформировать группу штаммов — клинических изолятов, у которых проведено исследование фенотипических и генотипических признаков устойчивости к антибактериальным препаратам. Способность к формированию биопленки данными штаммами была проверена с помощью сканирующей электронной микроскопии [1, 2].

В эту группу были включены штаммы биопленкопродуцирующих представителей микрофлоры пародонтального кармана — *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также анаэробных внутриклеточных патогенов — пародонтопатогенных видов 1 порядка: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и 2 порядка — *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*.

В результате молекулярной детекции с помощью ПЦР у перечисленных штаммов были выявлены генетические маркеры резистентности к β -лактамным антибиотикам (СТХ-М и *MecA* к цефалоспорином), включая карбапенемы (VIM и NDM, но не OXA-48), а также к гликопептидам (*VanA* и *VanB*), макролидам (*Erm*), тетрациклином (*Tet*) и плазмиды *QnrB* (но не *QnrA*, *QnrS*) — к фторхинолонам.

Наиболее часто у представителей резидентной микрофлоры полости рта выявляли ген СТХ-М2, ответственный за резистентность к цефалоспорином-1 (1 типа).

Он выявлен у *S. sanguis* (2 штамма), *S. salivarius* (1 штамм), *Staphylococcus spp.* (2 штамма), *E. faecalis* (1 штамм), *K. pneumoniae* (1 штамм), *V. parvula* (1 штамм), то есть у 8 из 30 исследованных штаммов (26,6%). Среди пародонтопатогенных видов ген СТХ-М-2 выявлен у *T. forsythia* (1 штамм), *P. gingivalis* (1 штамм), *P. intermedia* (1 штамм), *P. micra* (1 штамм), *S. intermedius* (2 штамма), то есть в 6 из 36 исследованных штаммов (16,7%). Различия в 1,6 раза были статистически достоверны ($p=0,026$).

Другой ген, контролирующей резистентность к цефалоспорином — *Mec-1* выявляли реже — у *S. sanguis* (2 штамма) и *S. aureus* (1 штамм), то есть у 3 из 30 штаммов (10%), а у пародонтопатогенных видов — *T. forsythia* (1 штамм), *P. gingivalis* (1 штамм), то есть у 2 из 36 (5,5%). Различия почти в 2 раза также были статистически достоверны ($p=0,031$).

Как известно, более высокий уровень устойчивости возбудителей связан с генами резистентности к карбапенемам, которые можно разделить на несколько групп. Так, ген VIM был выявлен у 1 штамма *P. aeruginosa* (частота для резидентной флоры — 3,3%) и 1 штамма *P. micra* (частота для пародонтопатогенной флоры — 2,8%).

Другой ген, кодирующий резистентность к карбапенемам 2 типа — NDM выявлен у 1 штамма *K. pneumoniae* (частота для резидентной флоры — 3,3%) и ни в одном случае — у пародонтопатогенных бактерий.

И наконец, третий ген этой группы — OXA-48 не выявлен ни в одном слу-

чае. Таким образом, обсуждая устойчивость к карбапенемам, можно сделать заключение о единичных находках генетических маркеров резистентности среди представителей резидентной и патогенной микробиоты полости рта.

Резистентность к гликопептидным антибиотикам (ванкомицину, тейкопланину) кодируется генами *VanA* и *VanB*. Среди резидентной флоры выявлен 1 штамм *E. faecalis* с геном *VanB*, кодирующим устойчивость энтерококков к ванкомицину (частота 3,3%). Среди пародонтопатогенных видов данный ген не обнаружен, но выявлен 1 штамм с геном *VanA*, кодирующим расширенный спектр как против ванкомицина, так и против гликопептидного препарата нового поколения — тейкопланина (частота 3,3%). Таким образом, обсуждая устойчивость к гликопептидам можно также сделать заключение о единичных находках генов резистентности.

Генетические маркеры группы *Erm*, кодирующие резистентность к макролидам, были выявлены у 5 штаммов резидентной флоры из 30: у *S. sanguis* (1 штамм), *S. salivarius* (1 штамм), *S. aureus* (1 штамм), *E. faecalis* (1 штамм), *K. pneumoniae* (1 штамм), то есть с частотой 16,6%. У пародонтопатогенов несколько реже — *P. gingivalis* (1 штамм), *P. micra* (1 штамм), *S. intermedius* (2 штамма), то есть с частотой 11,1%. Различия в 1,5 раза были статистически достоверны ($p=0,05$).

Генетические маркеры группы *Tet*, кодирующие резистентность к тетрациклам, были выявлены у 7 штаммов резидентной флоры из 30: у *S. sanguis* (1 штамм), *S. epidermidis* (1 штамм), *S. aureus* (1 штамм), *K. pneumoniae* (1 штамм), *P. aeruginosa* (1 штамм), *V. parvula* (2 штамма), то есть с частотой 23,3%. У пародонтопатогенов несколько реже — у 4 штаммов: *T. forsythia* (1 штамм), *P. gingivalis* (1 штамм), *P. micra* (1 штамм), *S. intermedius* (1 штамм), то есть с частотой 11,1%. Различия в 2 раза были статистически достоверны ($p=0,025$).

Плазмидная резистентность к фторхинолонам *QnrB* (но не *QnrA*, *QnrS*) выявлена у 4 штаммов резидентных бактерий: у *S. sanguis* (2 штамма), *K. pneumoniae* (1 штамм), *V. parvula* (1 штамм), то есть с частотой 13,3%, в то время как среди пародонтопатогенных видов — только в 2 случаях: *P. gingivalis* (1 штамм), *S. intermedius* (1 штамм), то есть с частотой 5,5%. Различия более, чем в 2 раза, были статистически достоверны ($p=0,025$).

Следует отметить, что среди выделенных нами культур были штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам: *K. pneumoniae* — к 5, *S. aureus*, *S. sanguinis*, *P. gingivalis* — к 4, *Enterococcus faecalis*, *S. intermedius* — к 3 препаратам. Причем частота выявления штаммов с множественной устойчивостью среди резидентных видов составила 13,3% (4 штамма), а пародонтопатогенных — 5,5% (2 штамма). Различия почти в 2,5 раза были статистически достоверны ($p=0,025$).

Основное содержание дальнейшего исследования в этом направлении состояло в сравнении результатов фенотипического определения резистентности к антибактериальным препаратам, полученных диско-диффузионным методом, и детекции соответствующих генов резистентности с помощью ПЦР. Это позволило проследить связь между частотой встречаемости отдельных генетических маркеров резистентности и результатами стандартного метода определения чувствительности у микроорганизмов, формирующих биопленки десен (пародонтальных карманов) при воспалительных заболеваниях пародонта.

Для этого использовали следующие диски: метронидазол, линкомицин, метициллин (ампициллин), амоксициллин+клавуланат натрия, спирамицин,

ванкомицин, тетрациклин (доксциклин), имепенем, ципро- и моксифлоксацин.

Очевидно, что наиболее часто применяемые (за последние 20 — 30 лет) в стоматологической практике препараты — метронидазол и линкомицин продемонстрировали самое высокое число устойчивых штаммов — 52,3 и 22,7% соответственно, причем чувствительных к метронидазолу штаммов было в 3,9 раза меньше, чем устойчивых, а для линкомицина это соотношение приближалось к 1:1.

Количество метициллин-резистентных штаммов составило 11,4%, что коррелировало с выявлением генов резистентности СТХ-М2 у 16,7% штаммов ($r=0,789$; $p=0,032$). При использовании бета-лактамазо защищенных препаратов (амоксиклав) показатель резистентных штаммов снижался до 2,3%, что коррелировало с выявлением гена резистентности у 5,5% штаммов ($r=0,648$; $p=0,022$).

Резистентность к карбапенемам (имепенем) выявлена только у 2,3% штаммов, а ген *VIM* у 2,8%, то есть показана высокая прямая корреляционная зависимость ($r=0,799$; $p=0,01$).

Резистентность к макролидам (спирамицин) выявлена у 13,6% штаммов, а ген *Erm* выявлен у 11,1% штаммов, то есть также показана высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,764$; $p = 0,01$).

Резистентность к тетрациклинам (доксциклин) выявлена только у 4,6% штаммов, а ген *Tet* — у 11,1% штаммов, то есть статистически достоверная корреляционная зависимость не выявлена ($r=0,234$; $p=0,052$).

Резистентность к гликопептидам (ванкомицин) выявлена у 13,6% штаммов, а гены *VanA* и *VanB* выявлены у 3,3% штаммов, то есть корреляционная зависимость также не выявлена ($r=0,242$; $p=0,056$).

Резистентность к фторхинолонам разных поколений — ципрофлоксацину (2 поколение) и моксифлоксацину (4 поколение) выявлена у 13,6 и 4,6% штаммов соответственно, а плазмиды *QnrV* — у 5,5% штаммов, при этом установлена прямая высокая корреляционная зависимость для моксифлоксацина ($r=0,785$; $p=0,01$).

Таким образом, для большинства изученных антибактериальных препаратов (β -лактамы, карбапенемы, макролиды, фторхинолоны) установлена достоверная взаимосвязь между наличием генов, кодирующих резистентность, и результатами фенотипического метода определения чувствительности. Случаи ее отсутствия (тетрациклины, гликопептиды) могут быть объяснены наличием дополнительных генетических маркеров резистентности, которые не учитывались в нашем исследовании, так как помимо генов *Tet*, *VanA* и *VanB*, отвечающих за устойчивость к данным антибиотикам, возможно ее кодирование другими хромосомными генами и плазмидами.

Полученные данные позволяют сделать заключение о предпочтительном использовании ряда препаратов в комплексном лечении заболеваний пародонта как варианта анаэробной неклостридиальной инфекции. На наш взгляд, к ним могут быть отнесены те антибиотики внутриклеточного действия, к которым определена минимальная частота выявления генетических механизмов резистентности: современные макролиды (klarитромицин, джозамицин), тетрациклины (доксциклин, миноциклин) и фторхинолоны 3 — 4 поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Применение препаратов этих групп показано не только для терапии в острой фазе заболевания, но и в фазе ремиссии в качестве профилактических курсов.

Что касается других групп антибактериальных препаратов с низкой частотой

той выявления генов резистентности (β -лактамазо защищенные препараты, карбапенемы, ванкомицин), то их целесообразно применять исключительно в период обострения пародонтита, так как они не обладают способностью создавать высокие концентрации в клетках десневого эпителия, фагоцитирующих клетках и тканях пародонта. Применение таких препаратов желательнее проводить в виде ступенчатой терапии, причем второй ступенью назначать пациенту антибактериальный препарат внутриклеточного действия.

Предложенное обоснование, на наш взгляд, позволит оптимизировать существующие схемы применения антибактериальных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта, которое в настоящее время, к сожалению, проводится эмпирически и потому дает кратковременный эффект.

Разумеется это не означает ограничения применения β -лактамазо защищенных антибиотиков, карбапенемов, ванкомицина для периоперационной профилактики при амбулаторных хирургических операциях, а также при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диденко Л.В., Автандилов Г.А., Ипполитов Е.В., Царева Е.В., Смирнова Т.А., Шевлягина Н.В., Царев В.Н. Формирование биопленок на стоматологических полимерных материалах как основа персистенции микроорганизмов при патологии зубов и пародонта. *Эндодонтия Today*. 2015, 4: 13-17.
2. Ипполитов Е.В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта. Автореф. дисс. д.м.н. М., 2016.
3. Прямчук С.Д., Фурсова Н.К., Абаев И.В., Иванова Д.В., Сидоренко С.В., Светоч Э.А., Дятлов И.А. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., выделенных в России в 2003-2007 гг. *Антибиот. и химиотер.* 2010, 55 (9-10): 3-10.
4. Царев В.Н. Лабораторная диагностика анаэробной (неклостридиальной) инфекции. В: *Руководство по медицинской микробиологии*. Под ред. А.С.Лабинской, Н.Н.Костюковой. М., Бином, 2013.
5. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. Нейтрофилы и бактериальные биопленки: диалектика взаимоотношений. *Журн. микробиол.* 2013, 6: 105-112.
6. Baroud M., Dandache I., Araj G.F. et al. Underlying mechanisms of carbapenem resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates at a tertiary care centre in Lebanon: role of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2013 Jan; 41 (1): 75-79.
7. Flamm R.K. et al. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2012 Jun; 56 (6): 2933-2940.
8. Fursova N.K., Astashkin E.I., Knyazeva A.I., Kartsev N.N., Leonova E.S., Ershova O.N., Alexandrova I.A., Kurdyumova N.V., Sazikina S.Y., Volozhantsev N.V., Svetoch E.A., Dyatlov I.A. The spread of blaOXA-48 and blaOXA-244 carbapenemase genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterobacter* spp. isolated in Moscow, Russia. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2015, 14 (1): 46.
9. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections pathogens. 2013. 2: 288-356.

Поступила 05.10.16

Контактная информация: Царев В.Н., д.м.н., проф.,
124473, Москва, ул.Делегатская, 20, стр. 1, р.т. (495)609-67-00