

© А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин,
Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев,
Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, О.Ю. Борисова,
Е.Г. Овсянникова, О.В. Рубальский, А.Л. Пылев,
С.С. Бочкарева, В.Г. Сердюков, Е.Е. Рубальская,
А.Д. Воропаев, Р.С. Махмудов, 2018

**МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕНИЯ ВИРУЛЕНТНОСТИ
УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ
И ФОРМИРОВАНИЯ ПУЛА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ
В МИКРОБИОЦЕНОЗАХ СЛИЗИСТЫХ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ ОРГАНИЗМА**

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.com.

Бондаренко Наталья Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-731-75-58, e-mail: bondarenkomed@yandex.ru.

Воропаева Елена Александровна, доктор биологических наук, и.о. заместителя директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.com.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-964-646-43-79, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

Борисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-147-19-60, e-mail: olgaborisova@mail.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8927)284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Рубальский Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Пылев Андрей Львович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ООО «Центр инновационных медицинских технологий» (Европейская Клиника), Россия, 115191, г. Москва, пер. Духовской, д. 22Б, тел.: 8-903-199-19-30, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Бочкарева Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Воропаев Александр Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Махмудов Раджаб Сейфулахович, студент V курса медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-996-305-39-05, e-mail: strong.ma93.93@mail.ru.

Впервые приведены и обобщены результаты собственных исследований и данные литературы, вскрывающие механизмы воссоздания патогенных агентов и нозокомиальных штаммов из условно-патогенных и индигенных микроорганизмов и возможной их реверсии в исходные формы в микробиоценозах слизистых. Установлено, что в макроорганизме под воздействием внешней окружающей среды, его общей физиологической и общей иммунологической реактивностей, в том числе мукозального иммунитета, а также при непосредственном участии горизонтального переноса генов происходит формирование или потеря патогенных и вирулентных свойств у микроорганизмов. Вновь возникшие микробные патогены вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. Однако в случае выздоровления приобретенные факторы патогенности ими же теряются. Пластичность генофондов микроорганизмов и макроорганизма позволяет им адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды организма, совершенствоваться и повышать общую и иммунологическую реактивности макроорганизма в онтогенезе. С учетом вновь приобретаемых или теряемых факторов патогенности и вирулентности, а также формирования у микроорганизмов новых фенотипов или генотипов пластичность генофондов позволяет формировать оптимальные для конкретных ситуаций симбиотические или антагонистические отношения между микробиотой и макроорганизмом. Горизонтальный генетический перенос – процесс движения генетической информации, который возможен во всех направлениях: между прокариотическими (межродовой и межвидовой перенос) и эукариотическими клетками, а также внутри одной клетки.

Ключевые слова: *внешняя среда, мукозальный иммунитет, микробиоценоз, пластичность генов, генотипические и фенотипические свойства микроорганизмов.*

MECHANISMS OF VIRULENCE ACQUISITION OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND NOSOCOMIAL STRAINS POOL FORMATION IN MUCOSAL MICROBIOCENOSSES OF OPEN CAVITIES OF THE BODY

Karaulov Alexander V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Afanas'ev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the RF, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist of the RF, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.:(495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.com.

Bondarenko Natal'ya L., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-731-75-58, e-mail: bondarenkomed@yandex.ru.

Voropaeva Elena A., Dr. Sci. (Biol.), Acting Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaevaea2011@gmail.com.

Afanas'ev Maksim S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Nesvizhskiy Yuriy V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Borisova Ol'ga Yu., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Laboratory for Diphtheria and Pertussis Infections Diagnostics, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-147-19-60, e-mail: olgborisova@mail.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Rubalsky Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Pylev Andrey L., Cand. Sci. (Med.), Deputy Head Physician for Medical Work, LLC "Innovative Medical Technology Centre" (European Clinic), 22B Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia, tel.: 8-903-199-19-30, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Bochkareva Svetlana S., Cand. Sci. (Biol.), Senior Scientist, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Serdyukov Vasilii G., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Voropaev Aleksandr D., Research Assistant, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Makhmudov Radzhab S., fifth-year student, Faculty for Preventive Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-996-305-39-05, e-mail: strong.ma93.93@mail.ru.

The results of original research and literature data revealing the mechanisms of recreation of pathogenic agents and nosocomial strains from opportunistic and indigenous microorganisms and their possible reversion to the initial forms in microbiocenoses of mucosae are shown and summarized for the first time in the review. It is defined that pathogenicity and virulence of microorganisms can be formed or lost due to the influence of their surrounding environment, their general physiological and general immunological reactivity, including mucosal immunity, and with the direct horizontal gene transfer involvement as well. Newly arisen microbial pathogens cause infectious-inflammatory diseases. However in case of recovery the microbes lose the acquired factors of pathogenicity. Gene pools plasticity of microorganisms and the macroorganism allows them adequately responding to changes in the external environment and internal environment of the body, improving and enhancing the macroorganism's general and immunological reactivity in the ontogenesis. Taking into account newly acquired or lost factors of pathogenicity and virulence as well as

formation of new pheno- or genotypes of microorganisms the gene pools plasticity allows to create symbiotic or antagonistic relationships between microbiota and the macroorganism optimal for specific situations. Horizontal gene transfer is the process of genetic information motion which is possible in all directions: between prokaryotic (intergeneric and interspecies transfer) and eukaryotic cells, as well as inside a single cell.

Key words: *external environment, mucosal immunity, microbiocenosis, plasticity of genes, genotypic and phenotypic properties of microorganisms.*

Этиологическая структура инфекций значительно изменилась в связи с постоянным эволюционным процессом у бактерий, в результате которых в патологические процессы вовлекаются условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) индигенной микрофлоры. В обычных условиях они безвредны для макроорганизма, постоянно присутствуют в организме в качестве комменсалов и в окружающей его среде, способны становиться этиопатогенами при определенных эндогенных и экзогенных воздействиях. Заметно выросла встречаемость дисбиотических нарушений микробиоценозов слизистых открытых полостей организма, одним из проявлений которых является верификация индикаторных штаммов микроорганизмов с разнообразным набором факторов патогенности. При нормализации клинических проявлений дисбиозов индикаторные штаммы освобождаются от этих факторов [1].

Микробное разнообразие, контакт с непатогенными и патогенными микробами и общение с разными людьми и животными являются важными факторами в обучении реактивности организма и иммунитета в онтогенезе. Однако пребывание микроорганизмов на слизистых открытых полостях и коже макроорганизма на фоне влияния на генофонды макро- и микроорганизмов благоприятных и/или неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, генетической предуготовленности макро- и микроорганизмов может сопровождаться обменом факторами патогенности и вирулентности между прокариотами и эукариотами, родами и видами прокариотов. Это может привести к появлению новых патогенных агентов, а также потере инфекционными агентами патогенности и вирулентности [1].

На основе собственных исследований и данных литературы обобщены механизмы динамического воссоздания патогенных агентов из условно-патогенных и индигенных микроорганизмов с последующей возможной их реверсией в исходные формы в микробиоценозах слизистых.

Внешняя среда через модуляцию реактивности макроорганизма оказывает существенное влияние на патогенность и вирулентность микробного агента инфекционного процесса. В обычных условиях микроорганизмы находятся в определенных симбиотических отношениях с организмом человека. Но при появлении экзогенных неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности, а также в результате ослабления макроорганизма они способны к перестройке своего метаболизма, в результате которого у них фенотипически появляются факторы патогенности, и они вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. У носителей УПМ фактором риска возникновения инфекционного процесса является колонизация этими микроорганизмами различных биотопов организма, которая может быть причиной развития внебольничных и нозокомиальных инфекционных заболеваний. Климатогеографические и экологические факторы, в том числе обусловленное урбанизацией ухудшение техногенной обстановки, могут одновременно снижать иммунореактивность человека, а также воздействовать на микроорганизмы микробиоценозов индивидуума. При этом изменения в составе микрофлоры слизистых происходят значительно раньше, чем появляются клинические симптомы, поэтому их можно считать предвестниками обусловленных УПМ патологических процессов. Действие таких факторов окружающей среды, как атмосферное давление, температура, влажность и солнечная радиация, способно влиять на развитие инфекционного процесса. Под их воздействием могут происходить изменения устойчивости, и сроков выживаемости микроорганизмов во внешней среде, и резистентности макроорганизма. Наряду с 200 видами «классических» патогенных бактерий, описано несколько десятков новых патогенных прокариот, главным образом оппортунистических, которые вызывают заболевания у ослабленных людей (при врожденном и приобретенном дефиците иммунитета, инфицировании ВИЧ и развитии СПИД, онкологических заболеваниях, в период новорожденности и грудном возрасте, у пожилых людей, больных, получающих гемодиализ) [1, 19].

Микроорганизмы в лечебно-профилактических учреждениях могут стать «госпитальными» штаммами и вызывать внутрибольничные инфекции. Они отличаются повышенной устойчивостью к дезинфицирующим средствам и антимикробным, УФ-лучам. Значительный рост доли резистентных к антибиотикам штаммов среди возбудителей как нозокомиальных, так и негоспитальных инфекций объясняется сложностью путей циркуляции генов резистентности в популяциях микроорганизмов. Множество факторов вносит свой вклад в распространение антибиотикоустойчивых бактерий: селективное давление, возникающее из-за широкого использования в клинической практике антибиотиков

и пробиотических штаммов микроорганизмов с естественно приобретенной или искусственно наведенной антибиотикорезистентностью; движение генов устойчивости к антибиотикам в биосфере, происходящее в условиях влияния на микрофлору человека ветеринарных антибиотиков, поступающих в организм с пищей, ксенобиотиков внешней среды, находящихся в почве и воде, медицинских антибиотиков, применяемых при различных заболеваниях. Доказана роль УПМ, особенно кишечной палочки и протей, и индигенной микрофлоры в возникновении пищевых токсикоинфекций у людей (токсикоинфекцию вызывают только те штаммы, которые приобрели и имеют известную степень патогенности). УПМ могут стать источником эндогенных инфекций в результате активации или проникновения УПМ нормальной микрофлоры соответствующих биотопов полостей человеческого тела во внутреннюю среду организма. Особенностью эндогенных инфекций является отсутствие инкубационного периода. Кроме того, развиваются относящиеся к эндогенным инфекциям аутоинфекции, возникающие в результате самозаражения при переносе возбудителя (чаще самим больным) из его собственного биотопа в чужой [1, 2, 9].

УПМ за счет биологической и экологической пластичности могут широко распространяться во внешней среде, а также длительно персистировать в организме человека, вызывая продолжительное, в том числе хроническое, течение инфекций [1, 3, 9, 20, 22, 35].

УПМ являются причиной многих заболеваний. Приобретение штаммами УПМ повышенной патогенности сопровождается изменением ими фенотипических свойств, повышением высеваемости и приобретением ими факторов патогенности, в том числе различных признаков вирулентности [1, 4]. Следовательно, объективным критерием участия УПМ в инфекционном процессе наряду с титром высеваемости может выступать и наличие или отсутствие факторов патогенности и вирулентности.

Реактивность макроорганизма играет существенную роль в формировании патогенного потенциала возбудителей. Сапрофиты и УПМ становятся патогенными, когда они формируют в восприимчивом организме под действием внешних факторов и факторов внутренней среды генетически определяемый видоспецифический комплекс факторов патогенности и за счет этого проявляют как особое свойство свою патогенность – способность вызывать инфекционный процесс у людей и животных, часто реализующийся как инфекционное заболевание или отравление. При этом микроорганизмы в разных условиях существования не могут иметь постоянного одинакового уровня патогенности или одинакового комплекса факторов патогенности. Мерой патогенности выступает вирулентность изолятов и штаммов микроорганизмов, колеблющаяся в широких пределах. Микробы обладают универсальным механизмом, обеспечивающим контроль активности генов вирулентности, который может действовать наряду с генетически закрепленной клонированностью, перетасовкой генов, приобретением и потерей подвижных генов, мутациями и другими приспособительными механизмами. В результате включения и выключения этих генов появляются более или менее агрессивные клоны как отражение реакции микроорганизма на особенности среды их обитания (влажность, температуру, pH, концентрацию кислорода и другие факторы). Эти клоны могут вызывать как у людей, так и у животных инфекционные заболевания при сочетании с постоянным физическим и умственным переутомлением, авитаминозом, переохлаждением, стрессовыми ситуациями, радиоактивным облучением, белковым истощением и другими воздействиями [1, 2, 9]. Таким образом, состояние макроорганизма играет важную роль при возникновении и развитии инфекционного процесса.

Собственные исследования показали, что среди факторов, определяющих резистентность организма, большое значение имеет состояние рецепторов врожденного иммунитета. Их представляют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), которые при взаимодействии макроорганизма и патогенных или УПМ и их ассоциаций обуславливают инициацию инфекционного процесса. TLR-2 и TLR-4 реагируют в основном на бактериальных возбудителей (более высокий уровень экспрессии TLR-4 наблюдается при взаимодействии с грамотрицательными микроорганизмами, TLR-2 – при взаимодействии с грамположительными микроорганизмами), TLR-3 и TLR-8 – на вирусы. Наибольшую экспрессию генов этих рецепторов стимулируют микстинфекция и высокая степень обсемененности и инфекционной нагрузки, что объясняется перекрестным действием лигандов (интенсивность раздражителя суммируется), и коррелируют с выраженностью клинических проявлений. На индигенную микрофлору развивается слабая реакция. Активация TLR обязательно сопровождается увеличением в очаге поражения защитной реакции.

Также важна для реактивности организма активность цитокинов и их соотношение. Цитокины как вещества с интермедиаторными свойствами не только регулируют состояние нейро-иммунно-эндокринной системы при инфекционном процессе, но и определяют чувствительность микроорганизмов к антибиотикам и обладают антибактериальным действием как *in vitro*, так и *in vivo*.

При динамическом равновесии между макроорганизмом, заселяющими его микроорганизмами и окружающей средой возникает состояние эубиоза, обуславливающее оптимальный уровень здоровья макроорганизма. Взаимозависимую агрессию макроорганизма и его микроорганизмов провоцируют воздействия, неблагоприятные для макроорганизма (например, различные стрессорные факторы) или его микробиоты (например, антибактериальная терапия). В качестве примеров этой взаимной агрессии можно привести такие типичные для макроорганизма реакции, как миграция в эпителий активированных фагоцитов (нейтрофилов) и усиление выработки эпителием бактериостатических и бактерицидных ферментов (лактоферрина, лизоцима), а для микроорганизмов – активацию ферментов бактерий (например, гиалуронидазы и нейраминидазы), выброс эндотоксинов [1, 2, 4, 9, 19].

Развитие дисбактериозов, связанных с нарушением баланса микроорганизмов нормальной микрофлоры, не только увеличивает возможность заражения микроорганизмами с явными патогенными свойствами, но и сопровождается возникновением инфекционных заболеваний, вызываемых микробами, входящими в состав самой факультативной и облигатной нормальной микрофлоры. Любое заболевание развивается как результат нарушений гомеостаза. Дисбиотические процессы как нарушения микробиологического гомеостаза появляются значительно раньше, чем клинические проявления болезни, и отражают изменения иммунологической реактивности макроорганизма (иммунного дисбаланса, иммунодефицита). Они сопровождаются появлением на слизистых УПМ с повышенным содержанием факторов патогенности и вирулентности (особенно регистрируемых у индикаторных штаммов). После восстановления нормального состояния микробиоценозов индикаторные штаммы теряют эти факторы. Триада, состоящая из нарушений индигенной микрофлоры (дисбактериоза), изменений иммунного статуса и проявлений заболевания, должна рассматриваться в сочетании этих процессов. В каждом конкретном случае роль инициатора – пускового механизма – может играть любой компонент триады, который сопровождает заболевания как инфекционной, так и неинфекционной этиологии.

Неограниченная интенсивная колонизация макроорганизма любыми бактериями, выживающими в организме-хозяине, может обуславливать развитие патологии даже при отсутствии явного разграничения между условно-патогенными бактериями и комменсалами. При этом ведущая роль принадлежит состоянию иммунитета макроорганизма (например, у иммунокомпрометированных лиц), а не вирулентности возбудителя [1, 26, 36].

Восприимчивость макроорганизма к микроорганизму – патогену – является важным фактором для развития инфекционного процесса. Интерес представляет тот факт, что при инфицировании отдельными видами микроорганизмов у макроорганизма формируется повышенная восприимчивость к гетерологичным патогенам. Восприимчивыми к инфекционному агенту становятся иммунокомпрометированные пациенты. При попадании микроба в резистентный организм инфекция не развивается в результате отсутствия условий для размножения микроорганизма и его гибели, вызванной защитными силами макроорганизма.

Стрессовый агент влияет на процесс репликации ДНК и благоприятствует снижению резистентности макроорганизма к инфекционному патогену. Стресс стимулирует перемещение мобильных генетических элементов, тем самым активируя блочные перестройки. Решающее значение во влиянии на микроорганизм, в возникновении и исходе инфекционного процесса имеет состояние макроорганизма, в том числе активность его иммунной системы, а свойства микроорганизма определяют специфичность этого процесса. Следовательно, факторы реактивности организма и иммунологической системы в ряде случаев могут играть роль триггеров инфекционного процесса [1, 5, 6, 11, 12].

Микробиоценозы слизистых открытых полостей организма и мукозальный иммунитет составляют среду, в которой формируются и поддерживаются генофонды микроорганизмов и макроорганизма. Бактерии в макроорганизме составляют популяции, локализующиеся в биотопах слизистых оболочек открытых полостей организма, и участвуют в функционировании микробиоценозов слизистых (полость рта, просвет кишки, урогенитальный тракт). Микробиоценозы слизистых оболочек организма – динамическая самообучающаяся микрoэкологическая система, неотъемлемая часть хозяина (макроорганизма), которая включает в себя бактерии, грибы, бактериофаги, микоплазмы, хламидии, риккетсии и вирусы. Организму свойственен только ему присущий микрoэкологический гомеостаз. Совокупность типичных для определенных биологических видов и конкретных биотопов ассоциаций микроорганизмов – это микрофлора – компонент микробиоценоза – дополнительный орган, создающий окружающую среду слизистых оболочек, отличающийся единством и способностью к саморегуляции. Микробиоценозы – интегральная составляющая мукозального иммунитета. Другой компонент микробиоценоза – местный мукозальный иммунитет – самообучающийся и обучающий в онтогенезе

макроорганизма комплекс (система) клеточных и секреторных неспецифических и специфических реакций. Способность микроорганизмов к межклеточным взаимодействиям – примитивная форма коллективного поведения – дает возможность координировать их совместную активность и играет важную роль в патогенезе заболеваний, а также в симбиотических взаимоотношениях с организмом-хозяином [26, 35, 36].

Резистом микроорганизмов (совокупность факторов, обеспечивающих устойчивость к антибактериальным средствам у данного штамма, вида микроорганизмов или сообщества бактерий) формируется как из факторов внутренней, присущей данному виду резистентности, так и из факторов, привнесенных в результате горизонтального переноса генов или возникновения мутаций. Внутренний резистом – эволюционно древний фенотип, присущий всем видам бактерий. Резистом включает в себя все гены резистентности, в том числе: генетические элементы резистентности бактерий-продуцентов антибиотиков и патогенных бактерий, а также криптические (скрытые, не обязательно экспрессирующиеся) гены резистентности бактериальных хромосом или плазмид. Резистом также включает в себя гены, которые могут эволюционировать в эффективные гены резистентности. Эволюция резистентных форм бактерий зачастую связана с эволюцией белков резистентности [35, 36].

Нормофлора является хранилищем и источником плазмид антибиотикорезистентности [1, 5, 29].

Антибиотики являются сигналами обмена информацией между микроорганизмами, заменяющими им оружие, проявляют субингибирующие эффекты на подвижность бактерий, способность к образованию биопленок, секрецию III типа [26]. Антибиотический стресс может также индуцировать у бактерий трансформабельность, то есть состояние компетентности для поглощения ДНК [28].

Другими сигнальными молекулами, с помощью которых передается информация между микроорганизмами, являются кворум сенсины. Эти молекулы служат для передачи сигнала о достижении критической плотности популяции микроорганизмов в занимаемой ими экологической нише с последующей активацией соответствующих генов, обеспечивающих успешное выживание популяции. Кроме того, кворум сенсины необходимы для контроля продукции факторов вирулентности, антибиотиков, пигментов, флуоресцирующих веществ, процессов образования и созревания биопленок, коллективных взаимоотношений между микроорганизмами в биопленках.

Биопленки, образуемые в макроорганизме, обычно включают в себя разные виды микроорганизмов, прикрепленных к поверхности эпителия или других тканей благодаря полимерному (полисахаридному) матриксу, продуцируемому частью бактерий. В биопленках молодые микроколонии дифференцируются в зрелые колонии. Через каналы полисахаридного матрикса биопленки к микроорганизмам поступают нутриенты, кислород и выводятся продукты метаболизма. В биопленках создаются оптимальные условия для конъюгации микроорганизмов. На периферии биопленок находятся микроорганизмы с быстрым ростом, требующие более высокой концентрации нутриентов и кислорода, а медленно растущие микробы располагаются глубже. Нахождение микроорганизмов в биопленках сказывается на выраженности у них патогенных и вирулентных свойств, а также на их устойчивости к лекарственным препаратам. Образование биопленок связано с развитием персистенцией микроорганизмов и хронизацией инфекций.

С учетом вышеизложенного изучение кворум сенсинов необходимо для разработки новых противомикробных средств, подавляющих вирулентные и патогенные свойства микроорганизмов [1, 5].

Генофондом бактериальной популяции, представляющей собой совокупность всех генотипов ее микробных клеток, определяется ее выживаемость и стабильность. В микробной популяции обязательно появляются клоны микроорганизмов с измененными признаками, гетерогенные по свойствам, отличающиеся по этим свойствам от большинства микроорганизмов популяции. Повышение гетерогенности бактериальной популяции увеличивает ее жизнеспособность. При этом генофонд популяции может меняться в связи с накоплением гетерогенных особей, обладающих селективными преимуществами перед исходными клетками. Изменения генофонда микробной популяции могут быть фенотипическими (модификационная изменчивость) и генотипическими (мутационная и рекомбинационная изменчивость). Модификационный тип изменчивости обусловлен постоянно действующими механизмами репрессии и индукции структурных генов, не сопровождающимися перестройкой этих генов. Мутационно-рекомбинационная изменчивость связана с образованием в микробной популяции микроорганизмов с измененными генотипами, постоянно появляющихся в результате мутаций, рекомбинаций, внесения внешней информации с транспозлируемыми элементами [1, 7, 32].

При внедрении в среду хозяина (в восприимчивый организм) микроорганизмы определенного вида могут вызывать развитие инфекции. Это наследуемый качественный признак любых представителей одного биологического вида – эволюционно выработанная патогенность. Патогенные свойства

микроорганизмов (их патогенность) проявляются как признак в отношении конкретного хозяина. На основе наличия и величины патогенного потенциала выделяют три группы видов микроорганизмов: непатогенные микроорганизмы, условно-патогенные (потенциально-патогенные, оппортунистические) и патогенные (безусловно-патогенные). Патогенность бактерий определяют гены, находящиеся в составе хромосомных генетических элементов и мобильных генетических элементов, в число которых входят плазмиды, транспозоны, умеренные бактериофаги. Патогенное действие характеризуется специфичностью (один возбудитель – одна болезнь). Различные факторы могут стать причиной существенных различий патогенности у разных групп микроорганизмов одного вида (штаммов или серотипов). Патогенностью обладают патогены, резиденты и гетеробионты. Штаммы или клоны патогенных и условно-патогенных микроорганизмов отличаются степенью выраженности патогенного потенциала – индивидуальной вирулентностью – изменяющейся под воздействием различных факторов. Вирулентность – качественный, фенотипический, индивидуальный признак конкретного штамма – это степень (мера) патогенности, то есть может определяться как количественный показатель. Патогенность и вирулентность штаммов микроорганизмов в биоматериале более выражены в сопоставлении со свойствами штаммов, сохраняемых *in vitro*. Поэтому верификацию патогена с установлением его рода, вида, биологических свойств целесообразно проводить, используя биоматериал от пациентов и минуя культуральную стадию их верификации.

Мутации, рекомбинации, утеря наследственных внехромосомных факторов (транспозонов, вставочных (IS-) последовательностей, плазмид) являются причиной генотипического уменьшения вирулентности. Неблагоприятные для возбудителя условия способны фенотипически снижать вирулентность. К таким неблагоприятным условиям, создаваемым *in vitro*, относятся неблагоприятный режим культивирования, воздействие селективных неблагоприятных факторов, неподходящий для эффективного размножения микроорганизмов состав питательной среды или культуры клеток, а также обработка бактериальной популяции гомологичной антисывороткой. *In vivo* снижают вирулентность микроорганизмов такие неблагоприятные условия, как селекция маловирулентных штаммов в гетерогенной популяции возбудителя при введении антимикробных препаратов, при применении экзогенных факторов как специфической, так и неспецифической резистентности и стимулировании их эндогенной продукции, при использовании других селекционирующих факторов. После селекции в таких неблагоприятных условиях популяция приобретает устойчивость к соответствующим селекционирующим факторам, но лишается своих патогенных свойств или снижает их (например, при утере хромосомных или плазмидных генов патогенности). Вирулентность бактерий может быть усилена, ослаблена и даже совсем утрачена с появлением авирулентности. Выявление в микроорганизме наличия генов факторов патогенности и вирулентности целесообразно дополнять определением степени активности этих генов с помощью методов транскриптомики, так как не всегда наличие гена совпадает с проявлением его активности. Это важно, в том числе, при установлении полноценного излечения заболевания. Вирулентность является штаммовым признаком и определяется метаболической активностью бактериальных клеток, их компонентов и продуктов, которые подавляют защитные механизмы хозяина. Экспрессия генов вирулентности не является конститутивной. Например, показано, что в определенных условиях происходит модуляция и замолкание генов антибиотикорезистентности, внезапное исчезновение или появление резистентности в результате «включения» и «выключения» генов резистентности [13, 16].

Индукцированная резистентность может проявиться во время терапии и стать причиной неудачного лечения [25].

Большой вклад в развитие резистентности вносит криптическая резистентность, зависящая от ряда факторов, среди которых особое значение имеют условия внешней среды, том числе ее температура, вне- или внутриклеточное расположение микроорганизмов и другие.

Типичным для генов вирулентности является их «включение» в организме хозяина и «выключение» при переходе микроба во внешнюю среду. Например, максимальных значений вирулентность достигает при высокой температуре в разгар инфекционной болезни, при включении генетической системы «теплового шока» с активизацией таких факторов вирулентности, как адгезивность, инвазия, токсинообразование, капсулообразование, продукция агрессивных веществ. Изменение патогенных и вирулентных свойств нормофлоры (повышение или снижение вирулентности и патогенности) в результате внешних (экологических) и внутренних (в том числе продромальный и начальный период заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, стрессы и другие) воздействий и обуславливает выраженность дисбиотических нарушений микробиоценозов слизистых открытых оболочек полостей организма (типов и степени). Причем эти процессы сопровождаются приобретением или потерей

УПМ-факторов патогенности (особенно широкий набор этих факторов имеет место при дисбиотических нарушениях у индикаторного штамма) [1, 7, 8, 27].

Модификация и формирование патогенности и вирулентности штаммов микроорганизмов обеспечивается горизонтальным переносом генов (horizontal gene transfer – HGT), заключающимся в передаче генов от одного генома к другому между одновременно существующими взрослыми организмами (в особенности между разными видами), в отличие от вертикального переноса генов от родителей к потомству. Патогенность новых возбудителей определяется модификациями их генетических характеристик, связанными с горизонтальным переносом генов с использованием микроорганизмами различных каналов генетической коммуникации: процессов трансдукции, рекомбинации, трансформации, конъюгации; переноса генов, включенных в такие векторы, как вирусы (умеренные бактериофаги), плазмиды, островки патогенности, мобильные элементы, бактериальные хромосомы. Экстенсивный горизонтальный перенос генов (чаще – действующих непосредственно, реже – системных, отвечающих за трансляцию, транскрипцию) является важным фактором процесса эволюции прокариот [15, 18, 33].

Горизонтальный перенос генов ограничивает система CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – кластеризованные регулярные промежуточные короткие палиндромные повторы) в виде специфического механизма защиты генома бактерий от чужеродной информации, которая препятствует поглощению бактериальной клеткой чужеродной ДНК как аналог системы иммунитета высших организмов. CRISPR-Cas – это система адаптивного иммунитета у бактерий, своеобразная база данных, в которой хранится информация обо всех встреченных бактерией вирусах, благодаря которой у бактерий вырабатывается устойчивость к вирусам, передающаяся потомкам бактериальных клеток. CRISPR – это участки цепи ДНК бактерий, в которых одинаковые последовательности чередуются с уникальными. Cas – это ферменты, которые с помощью CRISPR распознают и разрушают чужеродные гены. В данную систему включены короткие нуклеотидные последовательности (спейсеры), имеющие плазмидное, вирусное или хромосомное происхождение. Их иммунность создается за счет синтеза на их основе коротких интерферирующих последовательностей РНК (crRNAs), способных узнавать комплементарные им последовательности инородных ДНК. CRISPR-система влияет на эволюцию патогенных свойств бактерий, от нее зависит приспособляемость бактериальных клеток. Установлено, что широкое использование антибиотиков вызывает уменьшение количества CRISPR в бактериальных популяциях, в связи с чем происходит повышение уровня мобилизации ДНК механизмами HGT, поэтому существует обратная зависимость между количеством CRISPR и уровнем мультирезистентности к антибиотикам в популяциях бактерий. С CRISPR также связана ступенчатая взаимная эволюция бактериофагов и их бактерий-хозяев: фаги за счет новых мутаций своего генома в протоспейсерной области (PAM) преодолевают CRISPR-систему хозяина, а хозяин генерирует в CRISPR новые спейсеры [1].

Наличие способности к трансформации обнаружено у 40 различных представителей царства бактерий [14, 24, 34].

Горизонтальный генетический перенос может происходить как от прокариотических к эукариотическим клеткам, так и от эукариотических к прокариотическим, а также в пределах только прокариотических или эукариотических клеток. При этом горизонтальным путем передаются информационные гены, а передача оперативных генов затруднена. Горизонтальный перенос генов эукариотических клеток в прокариотические клетки происходит при наличии челночных векторных переносчиков и в условиях тесного контакта эукариотических и прокариотических клеток в симбиотических или паразитических системах.

Например, около 20 эукариотических генов выявлено в геномах патогенных риккетсий и хламидий. Среди данных эукариотических генов этих представителей семейства *Rickettsiaceae* имеются гены, кодирующие транспортные АТФ- и ФДФ-связывающие белки, обеспечивающие получение риккетсиями и хламидиями энергии из клеток хозяина.

Примерами приобретенных условно-патогенными и патогенными бактериями эукариотических генов являются гены ингибиторов иммунного ответа, ферментов протеолиза, рецепторных белков, которые обеспечивают получившим их бактериям «атаки» на клетки хозяина.

Основной механизм конверсии свободно живущих микроорганизмов в патогены представляет собой встраивание несущих гены вирулентности профагов в бактерии из разных таксонов: *Betaproteobacteria* (*Burkholderia*), *Firmicutes* (*Bacillus*) и *Gammaproteobacteria* (*Pseudomonas*, *Escherichia*).

Путем горизонтального переноса передаются блоки генов, целые гены и фрагменты генов с отдельными доменами, обеспечивающие разные функции кодируемых ими белков или их участков.

В случаях последующей элиминации из клеток-реципиентов, полученных ими в результате горизонтального переноса донорских генов, домены последних могут стать сегментами других имеющихся в этих клетках генов или участвуют в образовании новых генов в результате происходящих рекомбинационных событий. Для клетки-реципиента результатом встраивания донорского домена может быть изменение локализации белкового продукта, узнавания и передачи сигналов, а также других показателей, которые влияют на физиологическую функцию гена. После межвидового переноса генов слияние донорских доменов горизонтально перенесенных генов с резидентными генами происходит даже у филогенетически отдаленных микроорганизмов – реципиентов, имеющих выраженные видовые генетические отличия от микроорганизмов-доноров [14, 18, 21, 34].

Для горизонтального переноса необходимы такие факторы, как: некий посредник для «транспортировки» генетической информации между организмами и клетками (например, инфекционный агент в виде плазмиды); молекулярный механизм для встраивания чужеродных кусков ДНК в хозяйский геном. Наличие горизонтального переноса генов устанавливается на основе ряда показателей: нуклеотидного состава ДНК (содержание гуанидина и цитозина – ГЦ), являющегося видоспецифичным признаком; частоты встречаемости определенных кодонов в гене, набор которых ограничен в генах каждого вида; существенного отличия положения анализируемого гена на филогенетическом дереве от положений большинства других генов.

Описано три варианта переноса генов:

а) получение нового гена, не имеющего гомолога в собственном геноме и в геномах филогенетически родственных организмов; появление принципиально новых качеств у микроорганизмов, например, нового пути биосинтеза или катаболизма, повышения антибиотикорезистентности, устойчивости к патогенам, токсинам, подавляющим рост клеток данного вида; получение типичных для патогенных микроорганизмов генов «агрессии»; увеличение резистентности к ингибиторам, термоустойчивости, оптимизация кинетических характеристик белка, интеграция в сложные комплексы; появление дублирующих генов, страхующих организм от последствий повреждения своего собственного гена мутацией или нарушений в системах регуляции, вызывающих «молчание» собственного гена;

б) получение генетически отдаленно родственного, структурно похожего (паралогичного) гена, обеспечивающего увеличение функционального разнообразия белков в клетке;

в) включение гена-ксенолога, замещающего функционально свой собственный ген, который, как правило, элиминируется.

Активный перенос генов может происходить в симбиотических, ассоциативных или паразитарных системах при наличии непосредственного контакта клеток-доноров и клеток-реципиентов микроорганизмов.

Указанные механизмы переноса генов могут быть и причиной утери факторов патогенности.

УПМ обладают перечнем факторов патогенности, аналогичным перечню этих факторов у большинства патогенных микроорганизмов. Однако биологические свойства УПМ зависят от нозологической формы инфекции, ее входных ворот, течения заболевания, типа стационара (при формировании госпитальных штаммов), масштабов использования антимикробных препаратов, особенностей медицинских вмешательств, [1, 10, 17, 21, 23, 30, 31, 37].

Таким образом, в макроорганизме под воздействием окружающей внешней среды, его общей физиологической и иммунологической реактивностей, мукозального иммунитета, а также при непосредственном участии горизонтального переноса генов происходит формирование/или потеря у микроорганизмов патогенных и вирулентных свойств. Вновь созданные микробные патогены вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. Однако при выздоровлении приобретенные факторы патогенности ими же теряются. Пластичность генофондов макроорганизма и микроорганизмов позволяет обладателям генофондов адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды организма, совершенствоваться и повышать общую и иммунологическую реактивности макроорганизма в онтогенезе, формировать оптимальные для конкретных ситуаций симбиотические или антагонистические отношения с учетом вновь приобретаемых или теряемых факторов патогенности и вирулентности и формирования у микроорганизмов новых фенотипических или генотипических свойств. На проявление последних оказывает существенное влияние активное или пассивное состояние контролирующих их генов. Факторы патогенности и вирулентности микроорганизмов через мукозальный иммунитет обеспечивают поддержание общей физиологической и иммунологической реактивности макроорганизма в онтогенезе. Изменения состава нормальной микрофлоры, нарушения системы иммунитета и симптомы заболевания должны рассматриваться в их сочетании, несмотря на то, что пусковым механизмом может стать любой из компонентов этой триады, так как ведущую

роль играет состояние иммунологической реактивности макроорганизма, а не вирулентность возбудителя. Состояние макроорганизма, в том числе активность его системы иммунитета, имеет определяющее значение при возникновении и исходе инфекционного процесса, а специфичность этого процесса связана со свойствами микроорганизма. Макроорганизм через микробиоценозы слизистых оболочек открытых полостей, которые выступают как дополнительный орган, и мукозальный иммунитет поддерживают и регулируют микробный генофонд как необходимый компонент регуляции постоянства его гомеостаза. Прimitивные формы коллективного поведения микроорганизмов, проявляющиеся координацией совместной активности через межклеточные взаимодействия, имеют большое значение как в симбиотических отношениях с макроорганизмом, так и в патогенезе заболеваний. Биопленки могут рассматриваться как одна из форм существования микробиоценозов. Постоянное образование генотипов микроорганизмов, измененных мутациями, рекомбинациями или внесением генетической информации с транспозируемыми элементами, поддерживает необходимую для обеспечения жизнеспособности микробной популяции ее гетерогенность. Патогенность бактерий определяют гены, находящиеся в составе хромосомных генетических элементов и мобильных генетических элементов, в число которых входят плазмиды, транспозоны, умеренные бактериофаги. Патогенность может значительно различаться у разных групп одного вида микроорганизма (штаммов или серотипов) под влиянием различных факторов. Вирулентность является качественным, фенотипическим, индивидуальным признаком конкретного штамма – это степень (мера) патогенности. Вирулентность бактерий может быть усиленной, ослабленной и даже совсем потерянной (авирулентность). Экспрессия генов, определяющих вирулентность, не является конститутивной. На нее влияют условия внешней среды, например, ее температура, вне- или внутриклеточное расположение микроорганизмов и другие факторы. Гены вирулентности «выключаются» при переходе микроорганизма во внешнюю среду и «включаются» в организме хозяина. Горизонтальному переносу генетического материала отводится ведущая роль в модификации и формировании патогенности и вирулентности штаммов микроорганизмов. Горизонтальный генетический перенос может происходить как от прокариотических к эукариотическим клеткам, так и от эукариотических к прокариотическим, а также в пределах только прокариотических или эукариотических клеток. Горизонтальным путем передаются информационные гены, а передача оперативных генов затруднена. Приобретение «чужих» генов изменяет фенотип микроорганизма, его способность к адаптации в экологическом сообществе. Как активный перенос генов, так и их потеря в симбиотических, ассоциативных или паразитарных системах могут происходить при непосредственном контакте обменивающихся генетической информацией клеток-доноров и клеток-реципиентов.

Список литературы

1. Алешкин, В. А. Микробиоценозы и здоровье человека / В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, А. В. Караулов, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, Ю. В. Несвижский, В. К. Гостищев, И. А. Дятлов, И. В. Евсегнеева, В. В. Фирстова, Л. А. Леванова, Л. И. Кафарская, А. М. Амерханова, О. В. Макаров, О. Ю. Борисова, Е. П. Селькова, В. М. Лахтин, И. Г. Шемякин, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, О. В. Калужин, О. Н. Ершова, Х. М. Галимзянов, О. В. Рубальский, Э. А. Светоч, Т. Н. Савченко, А. А. Терентьев, С. Ю. Пчелинцев, Б. А. Ефимов, А. В. Куяров, А. Г. Лютов, В. В. Решетник, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишникова, О. Г. Жиленкова, В. А. Метельская, Ю. В. Захарова, Т. Н. Гренкова, Э. А. Есян, Углеша Станоевич, Е. А. Егорова, Н. В. Воложанцев, А. М. Затевалов, Ю. М. Голубцова, Н. К. Фурсова, Ю. Н. Урбан, О. А. Воронина, Е. О. Рубальский, М. В. Лахтин, О. М. Кострова, А. Д. Воропаев, А. А. Калмыков, Е. Е. Рубальская, В. Б. Бондаренко, Д. Д. Воропаев, А. Н. Оганесян, Н. Л. Бондаренко / под ред. В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, А. В. Караулова. – М. : Династия, 2015. – 548 с.
2. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром : современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 300 с.
3. Бухарин, О. В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии / О. В. Бухарин // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
4. Караулов, А. В. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов / А. В. Караулов, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Б. А. Лапин, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. В. Слободенюк, А. В. Алешкин, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишникова, И. А. Дятлов, Х. М. Галимзянов, И. В. Евсегнеева, Э. К. Джикидзе, О. В. Рубальский, Ю. В. Несвижский, А. Ю. Миронов, О. Г. Фотиади, Л. И. Кафарская, О. М. Кострова, А. П. Топтыгина, Н. С. Матвеевская, Д. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, Э. А. Светоч, С. Ю. Пчелинцев, О. В. Логунов, Л. И. Новикова, В. Ф. Ликов; под ред. А. В. Караулова, С. С. Афанасьева, В. А. Алешкина, Б. А. Лапина. – М. : Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2012. – 256 с.

5. Караулов, А. В. Новое в физиологии мукозального иммунитета / А. В. Караулов, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский, М. С. Афанасьев, Е. А. Воропаева, А. В. Алешкин, И. В. Евсегнеева, Н. Л. Бондаренко, О. Ю. Борисова, В. М. Лахтин, В. И. Кочеровец, О. В. Калюжин, Т. Н. Савченко, А. Л. Байракова, В. А. Метельская, О. Г. Гречишникова, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский, М. В. Лахтин, О. М. Кострова, А. Д. Воропаев, А. Н. Оганесян, Т. С. Грачева, Е. С. Толстова, М. Ю. Несвижская; под ред. А. В. Караулова, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, Ю. В. Несвижского. – М. : Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, 2015. – 168 с.
6. Маев, И. В. Гастроуденальная форма болезни Крона / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 5–9.
7. *Медицинская микробиология* / под ред. О. К. Поздеева, В. И. Покровского. – М. : Гэотар-Мед, 2001 – 761 с.
8. Миндлин, С. З. Происхождение, эволюция и миграция генов лекарственной устойчивости / С. З. Миндлин, М. А. Петрова, И. А. Басс, Ж. М. Горленко // *Генетика*. – 2006. – Т. 42, № 11. – С. 1495–1511.
9. Alverdy, J. C. The re-emerging role of the intestinal microflora in clinical illness and inflammation : why the hypothesis of syndrome will not go away / J. C. Alverdy, E. B. Chang. – *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 461–466.
10. Andam, C. P. Natural taxonomy in light of horizontal gene transfer / C. P. Andam, D. Williams, J. P. Gogarten // *Biology & Philosophy*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 589–602.
11. Baumgart, M. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum / M. Baumgart, B. Dogan, M. Rishniw, G. Weitzman, B. Bosworth, R. Yantiss, R. H. Orsi, M. Wiedmann, P. McDonough, S. G. Kim, D. Berg, Y. Schukken, E. Scherl, K. W. Simpson // *ISME Journal*. – 2007. – Vol. 1, № 5. – P. 403–418.
12. Carrière, J. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease / J. Carrière, A. Darfeuille-Michaud, H. T. Nguyen // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 34. – P. 12102–12117.
13. Depardieu, F. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression / F. Depardieu, I. Podglajen, R. Leclercq, E. Collatz, P. Courvalin // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 79–114.
14. Dobrindt, U. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms / U. Dobrindt, B. Hochhut, U. Hentschel, J. Hacker // *Nature Reviews Microbiology*. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 414–424.
15. Eisen, J. A. Horizontal gene transfer among microbial genomes : new insights from complete genome analysis / J. A. Eisen // *Current Opinion in Genetics & Development*. – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 606–611.
16. Enne, V. I. Evidence of antibiotic resistance gene silencing in *Escherichia coli* / V. I. Enne, A. A. Delsol, J. M. Roe, P. M. Bennett // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 9. – P. 3003–3010.
17. Gilbert, C. Horizontal transfer and evolution of prokaryote transposable elements in eukaryotes / C. Gilbert, R. Cordaux // *Genome Biology and Evolution*. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 822–832.
18. Gogarten, J. P. Prokaryotic evolution in light of gene transfer / J. P. Gogarten, W. F. Doolittle, J. G. Lawrence // *Molecular Biology and Evolution*. – 2002. – Vol. 19, № 12. – P. 2226–2338.
19. Hawkey, P. M. The changing epidemiology of resistance / P. M. Hawkey, A. M. Jones // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, Suppl 1. – P. i3–i10.
20. Hayshi, T. Microbiology : Breaking the barrier between commensalisms and pathogenicity / T. Hayshi. – *Science*. – 2006. – Vol. 313, № 5788. – P. 772–773.
21. Jain, R. Horizontal gene transfer accelerates genome innovation and evolution / R. Jain, M. C. Rivera, J. E. Moore, J. A. Lake // *Molecular Biology and Evolution*. – 2003. – Vol. 20, № 10. – P. 1598–1602.
22. Kanno, T. Gastric acid reduction leads to a alteration in lowell intestinal microflora / T. Kanno, T. Matsuki, M. Oka, H. Utsunomiya, K. Inada, H. Magari, I. Inoue, T. Maekita, K. Ueda, S. Enomoto, M. Iguchi, K. Yanaoka, H. Tamai, S. Akimoto, K. Nomoto, R. Tanaka, M. Ichinose // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2009. – Vol. 381, № 4 – P. 666–670.
23. Katz, L. A. Recent events dominate interdomain lateral gene transfers between prokaryotes and eukaryotes and, with the exception of endosymbiotic gene transfers, few ancient transfer events persist / L. A. Katz // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2015. – Vol. 370, № 1678. – P. 20140324. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0324>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 28.03.2018.
24. Koning, A. P. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis* / A. P. Koning, F. S. Brinkman, S. J. Jones, P. J. Keeling // *Molecular Biology and Evolution*. – 2000. – Vol. 17, № 11. – P. 1769–1773.
25. Levin, B. R. Non-inherited antibiotic resistance / B. R. Levin, D. E. Rozen // *Nature Reviews Microbiology*. – 2006. – Vol. 4, № 7. – P. 556–562.
26. Linares, J. F. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons / J. F. Linares, I. Gustafsson, F. Baquero, J. L. Martinez // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, № 51. – P. 19484–19489.
27. *Manual of clinical microbiology. 9th Edition* / ed. by P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, M. A. Pfaller. – Washington, DC : ASM Press, 2007. – 2488 p.

28. Prudhomme, M. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae* / M. Prudhomme, L. Attaiech, G. Sanchez, B. Martin, J. P. Claverys // *Science*. – 2006. – Vol. 313, № 5783. – P. 89–92.
29. Riesenfeld, C. S. Metagenomics : genomic analysis of microbial communities / C. S. Riesenfeld, P. D. Schloss, J. Handelsman // *Annual Review of Genetics*. – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 525–552.
30. Schaack, S. Promiscuous DNA : horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution // S. Schaack, C. Gilbert, C. Feschotte // *Trends in Ecology & Evolution*. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 537–546.
31. Schulte, R. D. Host-parasite coevolution favours parasite genetic diversity and horizontal gene transfer / R. D. Schulte, C. Makus, H. Schulenburg // *Journal of Evolutionary Biology*. – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 1836–1840.
32. Townsend, J. P. Horizontal acquisition of divergent chromosomal DNA in bacteria : effects of mutator phenotypes / J. P. Townsend, K. M. Nielsen, D. S. Fisher, D. L. Hartl // *Genetics*. – 2003. – Vol. 164, № 1. – P. 13–21.
33. Trappe, K. Detecting horizontal gene transfer by mapping sequencing reads across species boundaries / K. Trappe, T. Marschall, B. Y. Renard // *Bioinformatics*. – 2016. – Vol. 32, № 17. – P. i595–i604.
34. Wisecaver, J. H. Horizontal gene transfer is a significant driver of genome innovation in dinoflagellates / J. H. Wisecaver, M. L. Brosnahan, J.D. Hackett // *Genome Biology and Evolution*. – 2013. – Vol. 5, № 12. – P. 2368–2381.
35. Wright, G. D. The antibiotic resistome : the nexus of chemical and genetic diversity / G. D. Wright // *Nature Reviews Microbiology*. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 175–186.
36. Wright, G. D. Q&A : Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? / G. D. Wright // *BMC Biology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 123.
37. Yabuki, A. Lateral transfer of eukaryotic ribosomal RNA genes : an emerging concern for molecular ecology of microbial eukaryotes / A. Yabuki, T. Toyofuku, K. Takishita // *The ISME Journal*. – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 1544–1547.

References

1. Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Voropaeva E. A., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Gostishchev V. K., Dyatlov I. A., Evsegneeva I. V., Firstova V. V., Levanova L. A., Kafarskaya L. I., Amerkhanova A. M., Makarov O. V., Borisova O. Yu., Sel'kova E. P., Lakhtin V. M., Shemyakin I. G., Feklisova L. V., Meskina E. R., Kalyuzhin O. V., Ershova O. N., Galimzyanov Kh. M., Rubal'skiy O. V., Svetoch E. A., Savchenko T. N., Terent'ev A. A., Pchelintsev S. Yu., Efimov B. A., Kuyarov A. V., Lyutov A. G., Reshetnik V. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Zhilenkova O. G., Metel'skaya V. A., Zakharov Yu. V., Grenkova T. N., Esayan E. A., Stanoevich Uglesha, Egorova E. A., Volozhantsev N. V., Zatevalov A. M., Golubtsova Yu. M., Fursova N. K., Urban Yu. N., Voronina O. A., Rubal'skiy E. O., Lakhtin M. V., Kostrova O. M., Voropaev A. D., Kalmykov A. A., Rubal'skaya E. E., Bondarenko V. B., Voropaev D. D., Oganessian A. N., Bondarenko N. L. Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka [Microbiocenosis and human health]. Ed. V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, A. V. Karaulov. Moscow, Dinastiya, 2015, 548 p.
2. Bondarenko V. M., Matsulevich T. V. Disbakterioz kishchnika kak kliniko-laboratornyy sindrom : sovremennoe sostoyanie problemy [Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 300 p.
3. Bukharin O. V. Problemy persistentssii patogenov v infektologii [Problems of persistence of pathogens in infectology]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2006, no. 4, pp. 4–8.
4. Karaulov A. V., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Lapin B. A., Voropaeva E. A., Afanas'ev M. S., Slobodenyuk V. V., Aleshkin A. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Dyatlov I. A., Galimzyanov Kh. M., Evsegneeva I. V., Dzhikidze E. K., Rubal'skiy O. V., Nesvizhskiy Yu. V., Mironov A. Yu., Fotiadi O. G., Kafarskaya L. I., Kostrova O. M., Toptygina A. P., Matveevskaya N. S., Afanas'ev D. S., Rubal'skiy E. O., Svetoch E. A., Pchelintsev S. Yu., Logunov O. V., Novikova L. I., Likov V. F. Khlamidiynaya infektsiya. Noveye aspekty patogeneza, immunologii, verifikatsii i lecheniya infektsii u cheloveka i primatov [Chlamydial infection. New aspects of pathogenesis, immunology, verification and treatment of infection in humans and primates]. Ed. A. V. Karaulov, S. S. Afanas'ev, V. A. Aleshkin, B. A. Lapin. Moscow, Publishing house of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenova, 2012, 256 p.
5. Karaulov A. V., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Nesvizhskiy Yu. V., Afanas'ev M. S., Voropaeva E. A., Aleshkin A. V., Evsegneeva I. V., Bondarenko N. L., Borisova O. Yu., Lakhtin V. M., Kocherovets V. I., Kalyuzhin O. V., Savchenko T. N., Bayrakova A. L., Metel'skaya V. A., Grechishnikova O. G., Egorova E. A., Rubal'skiy E. O., Lakhtin M. V., Kostrova O. M., Voropaev A. D., Oganessian A. N., Gracheva T. S., Tolstova E. S., Nesvizhskaya M. Yu. Novee v fiziologii mukozalnogo immuniteta [New in the physiology of mucosal immunity]. Ed. A. V. Karaulov, V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, Yu. V. Nesvizhskiy. Moscow, Publishing house of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 2015, 168 p.

6. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Yu. A. Gastroduodenal'naya forma bolezni Krona [Gastroduodenal form of Crohn's disease]. *Rosciyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2016, vol. 25, no. 5, pp. 5–9.
7. *Meditsinskaya mikrobiologiya* [Medical Microbiology]. Ed. O. K. Pozdeev, V. I. Pokrovskiy. Moscow, Geotar-Med, 2001, 761 p.
8. Mindlin S. Z., Petrova M. A., Bass I. A., Gorlenko Zh. M. Proiskhozhdenie, evolyutsiya i migratsiya genov lekarstvennoy ustoychivosti [The origin, evolution and migration of drug resistance genes]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics], 2006, vol. 42, no. 11, pp. 1495–1511.
9. Alverdy J. C., Chang E. B. The re-emerging role of the intestinal microflora in clinical illness and inflammation : why the hypothesis of syndrome will not go away – *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, vol. 83, no. 3, pp. 461–466.
10. Andam C. P., Williams D., Gogarten J. P. Natural taxonomy in light of horizontal gene transfer. *Biology & Philosophy*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 589–602.
11. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., Weitzman G., Bosworth B., Yantiss R., Orsi R. H., Wiedmann M., McDonough P., Kim S. G., Berg D., Schukken Y., Scherl E., Simpson K. W. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME Journal*, 2007, vol. 1, no. 5, pp. 403–418.
12. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H. T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 34, pp. 12102–12117.
13. Depardieu F., Podglajen I., Leclercq R., Collatz E., Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 79–114.
14. Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U., Hacker J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, vol. 2, no. 5, pp. 414–424.
15. Eisen J. A. Horizontal gene transfer among microbial genomes : new insights from complete genome analysis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2000, vol. 10, no. 6, pp. 606–611.
16. Enne V. I., Delsol A. A., Roe J. M., Bennett P. M. Evidence of antibiotic resistance gene silencing in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 9, pp. 3003–3010.
17. Gilbert C., Cordaux R. Horizontal transfer and evolution of prokaryote transposable elements in eukaryotes. *Genome Biology and Evolution*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 822–832.
18. Gogarten J. P., Doolittle W. F., Lawrence J. G. Prokaryotic evolution in light of gene transfer. *Molecular Biology and Evolution*, 2002, vol. 19, no. 12, pp. 2226–2338.
19. Hawkey P. M., Jones A. M. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, Supp 1, pp. i3–i10.
20. Hayshi, T. Microbiology: Breaking the barrier between commensalisms and pathogenicity. *Science*, 2006, vol. 313, no. 5788, pp. 772–773.
21. Jain R., Rivera M. C., Moore J. E., Lake J. A. Horizontal gene transfer accelerates genome innovation and evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 2003, vol. 20, no. 10, pp. 1598–1602.
22. Kanno T., Matsuki T., Oka M., Utsunomiya H., Inada K., Magari H., Inoue I., Maekita T., Ueda K., Enomoto S., Iguchi M., Yanaoka K., Tamai H., Akimoto S., Nomoto K., Tanaka R., Ichinose M. Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, vol. 381, no. 4, pp. 666–670.
23. Katz, L. A. Recent events dominate interdomain lateral gene transfers between prokaryotes and eukaryotes and, with the exception of endosymbiotic gene transfers, few ancient transfer events persist / L. A. Katz // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 2015, vol. 370, no. 1678, 20140324, Available: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0324> (accessed 28 March 2018).
24. Koning A. P., Brinkman F. S., Jones S. J., Keeling P. J. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis*. *Molecular Biology and Evolution*, 2000, vol. 17, no. 11, pp. 1769–1773.
25. Levin B. R., Rozen D. E. Non-inherited antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, vol. 4, no. 7, pp. 556–562.
26. Linares J. F., Gustafsson I., Baquero F., Martinez J. L. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, no. 51, pp. 19484–19489.
27. *Manual of clinical microbiology*. 9th Edition. Ed. by P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, M. A. Pfaller. Washington, DC, ASM Press, 2007, 2488 p.
28. Prudhomme M., Attaiach L., Sanchez G., Martin B., Claverys J. P. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science*, 2006, vol. 313, no. 5783, pp. 89–92.
29. Riesenfeld C. S., Schloss P. D., Handelsman J. Metagenomics : genomic analysis of microbial communities. *Annual Review of Genetics*, 2004, vol. 38, no. 1, pp. 525–552.
30. Schaack S., Gilbert C., Feschotte C. Promiscuous DNA : horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution. *Trends in Ecology & Evolution*, 2010, vol. 25, no. 9, pp. 537–546.
31. Schulte R. D., Makus C., Schulenburg H. Host-parasite coevolution favours parasite genetic diversity and horizontal gene transfer. *Journal of Evolutionary Biology*, 2013, vol. 26, no. 8, pp. 1836–1840.

32. Townsend J. P., Nielsen K. M., Fisher D. S., Hartl D. L. Horizontal acquisition of divergent chromosomal DNA in bacteria : effects of mutator phenotypes. *Genetics*, 2003, vol. 164, no. 1, pp. 13–21.
33. Trappe K., Marschall T., Renard B. Y. Detecting horizontal gene transfer by mapping sequencing reads across species boundaries. *Bioinformatics*, 2016, vol. 32, no. 17, pp. i595–i604.
34. Wisecaver J. H., Brosnahan M. L., Hackett J. D. Horizontal gene transfer is a significant driver of genome innovation in dinoflagellates. *Genome Biology and Evolution*, 2013, vol. 5, no. 12, pp. 2368–2381.
35. Wright G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, vol. 5, no. 3, pp. 175–186.
36. Wright, G. D. Q&A : Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 2010, vol. 8, pp. 123.
37. Yabuki A., Toyofuku T., Takishita K. Lateral transfer of eukaryotic ribosomal RNA genes: an emerging concern for molecular ecology of microbial eukaryotes. *The ISME Journal*, 2014, vol. 8, no. 7, pp. 1544–1547.

УДК 616.155.615.065.392.2-036.12:616-018.74-008]-036
DOI 10.17021/2018.13.2.31.46

14.01.00 – Клиническая медицина

© Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук,
О.Е. Данилова, О.В. Терешина, А.С. Шпигель,
Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова, 2018

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ И КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кузьмина Татьяна Павловна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7-927-749-64-47, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-61-35, e-mail: dagi2006@ Rambler.ru.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7-927-606-09-40, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Данилова Олеся Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, заведующая отделением гематологии № 2, клиника, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б, тел.: (846) 276-78-45, e-mail: dani29051978@yandex.ru.

Терешина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, клиника, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б, тел.: (846) 276-78-23, e-mail: ovpis@yandex.ru.

Шпигель Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-71-44, e-mail: ashpigel@yandex.ru.

Степанова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-203-70-39, e-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru.

Наумова Ксения Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-303-12-08, e-mail: senechka.naumova@ Rambler.ru.