

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Челпаченко О.Е.¹, Данилова Е.И.², Перунова Н.Б.¹, Иванова Е.В.^{1,2}, Никифоров И.А.¹, Чайникова И.Н.^{1,2}, Бекпергенова А.В.¹, Бондаренко Т.А.¹

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ КОПРОШТАММОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО АРТРИТА

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, 460000, Оренбург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Минздрава РФ, 460000, Оренбург, Россия

На основе проведенного клинико-микробиологического мониторинга двух групп детей от 3 до 17 лет с острым ($n=78$) и хроническим ($n=46$) течением реактивного артрита (ReA) разработан способ ранней диагностики хронического артрита путем определения количества антибиотикорезистентных копроштаммов у больных ReA, отличающийся отсутствием необходимости выделения чистой культуры возбудителя и ее идентификации; высевом фекалий в разведении 10^{-5} на твердый 1,5% ГРМ-агар с антибактериальным препаратом, использованным в лечении конкретного больного, в минимальной подавляющей концентрации в диапазоне устойчивости с последующим инкубированием и подсчетом выросших на чашке колоний микроорганизмов. Выявлена достоверная связь количества антибиотикорезистентных копроштаммов с течением артрита (острое, хроническое), а также определено пограничное значение количества антибиотикорезистентных копроштаммов – 5×10^3 КОЕ/г, позволяющее дифференцировать острое течение от хронического: при остром течении $< 5 \times 10^3$ КОЕ/г, при хроническом – $\geq 5 \times 10^3$ КОЕ/г. Метод позволяет на этапе завершения противовоспалительной терапии в активную фазу болезни выделить среди больных ReA группу риска по развитию хронического течения артрита, что может способствовать проведению своевременных лечебных мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов болезни и инвалидизации больного.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; копроштаммы; реактивный артрит; хроническое течение; ранняя диагностика.

Для цитирования: Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Никифоров И.А., Чайникова И.Н., Бекпергенова А.В., Бондаренко Т.А. Количественный метод определения антибиотикорезистентных копроштаммов для ранней диагностики хронического артрита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (9): 525-529. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-525-529>

Для корреспонденции: Бекпергенова Анастасия Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. инфекционной симбиологии; e-mail: nsavasteeva@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2022

Принята к печати 11.04.2022

Опубликовано 12.09.2022

Chelpachenko O.E.¹, Danilova E.I.², Perunova N.B.¹, Ivanova E.V.^{1,2}, Nikiforov I.A.¹, Chainikova I.N.^{1,2}, Bekpergenova A.V.¹, Bondarenko T.A.¹

QUANTITATIVE METHOD FOR THE DETERMINATION OF ANTIBIOTIC-RESISTANT GUT BACTERIAL STRAINS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF CHRONIC ARTHRITIS

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Department of the Russian Academy of Sciences, 460000, Orenburg, Russia;

² Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia

Based on the clinical and microbiological monitoring of two groups of children aged 3 to 17 years with acute ($n=78$) and chronic ($n=46$) course of reactive arthritis (ReA), a method for early diagnosis of chronic arthritis was developed by determining the number of antibiotic-resistant coprostrains in patients with ReA, characterized by the absence of the need to isolate a pure culture of the pathogen and its identification; inoculation of faeces at a dilution of 10^{-5} on solid 1.5% GRM-agar with an antibacterial agents used in the treatment of a particular patient, at a minimum inhibitory concentration in the resistance range, followed by incubation and counting of the colonies of microorganisms grown on the plate. A significant relationship between the number of antibiotic-resistant gut bacterial strains and the course of arthritis (acute, chronic) was revealed, and the borderline value of the number of antibiotic-resistant gut bacterial strains was determined – 5×10^3 CFU/g, which allows differentiating the acute course from the chronic one: in the acute course $< 5 \times 10^3$ CFU/g, with chronic – $\geq 5 \times 10^3$ CFU/g. The method allows, at the stage of completion of anti-inflammatory therapy in the active phase of the disease, to identify a risk group for the development of a chronic course of arthritis among patients with ReA, which can contribute to timely therapeutic measures aimed at preventing recurrence of the disease and making the patient disabled.

Key words: antibiotic resistance; gut bacterial strains; reactive arthritis; chronic course; early diagnosis.

For citation: Chelpachenko O.E., Danilova E., Perunova N.B., Ivanova E.V., Nikiforov I.A., Chainikova I.N., Bekpergenova A.V., Bondarenko T.A. Quantitative method for the determination of antibiotic-resistant gut bacterial strains for the early diagnosis of chronic arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (9): 525-529 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-525-529>

For correspondence: Bekpergenova Anastasia Vladimirovna, PhD, Senior Researcher Laboratory of Infectious Symbiology; e-mail: nsavasteeva@gmail.com

Information about authors:

Chelpachenko O.E., <https://orcid.org/0000-0002-6719-5805>;
Danilova E.I., <https://orcid.org/0000-0003-0910-6525>;
Perunova N.B., <https://orcid.org/0000-0002-6352-8879>;
Ivanova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>;
Nikiforov I.A., <https://orcid.org/0006-0002-1470-9083>;
Chainikova I.N., <https://orcid.org/0000-0002-8923-8829>;
Bekpergenova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5020-2493>;
Bondarenko T.A., <https://orcid.org/0000-0001-5186-6865>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 06.04.2022

Accepted 11.04.2022

Published 00.09.2022

Введение. Антибиотикорезистентность микроорганизмов в настоящее время является не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Инфекции, вызванные антибиотикоустойчивыми штаммами микроорганизмов, отличаются более длительным течением, чаще требуют госпитализации, повышают риск летальности [1]. В то же время, наряду с патогенами, мишенью при антибактериальной терапии является и кишечная микробиота – наибольший резервуар микробиома человека. Известно, что именно изменение кишечного микробиома с развитием дисбиоза дистального отдела толстого кишечника выполняет роль одного из важных факторов, ведущих к ряду соматических и ментальных заболеваний [2 – 4]. Данный феномен актуален, в том числе, и для развития воспалительных заболеваний суставов, среди которых самой частой патологией являются артриты, связанные с инфекцией (реактивный и инфекционный артриты). Концепция о роли нарушений микробиоты кишечника в развитии артрита анализируется в работах ряда исследователей, показавших, что эубиоз кишечника поддерживает полноценное морфо-функциональное состояние суставов. Напротив, нарушения кишечного микробиоценоза являются одним из важных патогенетических звеньев, способствующих формированию артрита [5-8]. Последнее десятилетие характеризуется ростом числа грамотрицательных условно-патогенных энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosae* и т.д.), отличающихся множественной устойчивостью к антимикробным препаратам [9 – 11] и являющихся микроорганизмами с доказанными «артритогенными» свойствами ввиду высокого родства к HLA-B27 антигену и способности к феномену перекрестной «молекулярной мимикрии» [12]. Необходимо отметить, что высокая частота встречаемости перехода острого артрита в хронический (до 75%), а также связь реактивного артрита (РеА) с выполняющим триггерную роль микробным фактором, диктуют необходимость включения антибактериальных препаратов (АБП) в комплекс лечебных мероприятий. Однако, использование антибиотиков ведет к «параллельному ущербу», который заключается в селекции полирезистентных микроорганизмов и влиянии не только на штаммы возбудителей заболевания, но и на микроорганизмы, не являющиеся этиологически значимыми, в первую очередь, на кишечную микробиоту [13, 14].

Целью нашего исследования явилась разработка количественного теста определения антибиотикорезистентных копроштаммов у больных с реактивным артритом для ранней диагностики хронического течения заболевания.

Материал и методы. Микробиологические исследования проводились на базе лаборатории инфекци-

онной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН. Клинический отбор детей с реактивным артритом, а также формирование исследуемых групп осуществлялись на базе отделения кардиоревматологии детского стационара городской клинической больницы № 6 г. Оренбурга с 2017 по 2019 гг. При поступлении детей в отделение кардиоревматологии, законные представители пациента (мать, отец, опекун) были ознакомлены и расписывались в документе об информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство в соответствии с главой 4 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», которое включало добровольное согласие на проведение необходимых клинических и лабораторных методов исследования, в том числе бактериологических и иммунологических методов.

Диагноз реактивного артрита выставляли в соответствии с критериями, представленными в Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом (2015). Проведен клинико-микробиологический мониторинг групп детей в возрасте от 3-х до 17 лет с острым ($n=78$) и хроническим ($n=46$) течением РеА. Группы были репрезентативны по полу и возрасту.

Независимо от течения артрита (острое, хроническое), забор фекалий на бактериологическое исследование кишечной микробиоты проводили в активную фазу заболевания после окончания курса антибактериальной терапии. Исследование микробиоценоза кишечника осуществлялось в соответствии с Методическими рекомендациями «Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника» (№ 10-11/31 14.04.1986 г.). Оценка состояния кишечного микробиоценоза по степеням проводилась в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (приказ Минздрава РФ № 231 от 09.06.2003 г.). Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов проводили на основании морфологических, культуральных, биохимических свойств. Выделение и идентификацию анаэробных микроорганизмов проводили в соответствии с руководством «Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual» (2002). Биохимический профиль факультативно-анаэробных микроорганизмов оценивали с помощью коммерческих тест-систем: «ENTEROtest 24», «STREPTOtest 16», «STAPHYtest 16» (Lachema, Чехия) и «API20CAUX» (bioMérieux, Франция).

Определение количества антибиотикорезистентных копроштаммов, по разработанному нами способу, про-

водили следующим образом. В активную фазу болезни, после завершения курса антибактериальной терапии у пациента с артритом производили забор кала в количестве 1 г в стерильные контейнеры. Транспортировка в лабораторию осуществлялась в течение 2-х часов после забора. Далее готовили разведения антибактериального препарата, который использовался в лечении данного конкретного больного. Для этого определяли величину МПК антибиотиков (в мкг/мл) в диапазоне устойчивости в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий в соответствии с критериями Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; (2017, 2018, 2019 гг.).

Например, если больному проводили лечение ампициллином, то, в соответствии с вышеупомянутыми стандартами, использовали МПК ампициллина в диапазоне устойчивости, которая составляет 32 мкг/мл. Для приготовления разведения ампициллина в указанной концентрации, во флакон с сухим веществом антибактериального препарата вводили 10 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия, брали микропипеткой 64 мкл полученного раствора и смешивали со 100 мл готового расплавленного до 37°C 1,5% ГРМ-агара, тщательно перемешивали полученную среду и разливали на чашки Петри. Перед заполнением расплавленной средой чашки Петри устанавливали на строго горизонтальную поверхность, глубина агарового слоя в чашке составляла 3–4 мм. После заполнения чашки оставляли при комнатной температуре для застывания и подсушивания на 10-15 мин (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 2019).

На следующем этапе готовили разведение фекалий 10^{-5} в 0,9% физиологическом растворе хлорида натрия. Для этого помещали 1 г фекалий в пробирку № 1 и добавляли 9,0 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. Брали 0,1 мл суспензии из пробирки № 1 и вносили в пробирку № 2, смешивали с 9,9 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия. Затем, брали 0,1 мл суспензии из пробирки № 2 и вносили в пробирку № 3, смешивали с 9,9 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия и получали разведение фекалий 10^{-5} .

Исследуемое разведение (10^{-5}) в объеме 0,1 мл высевали на чашку Петри с 1,5% ГРМ-агаром и антибактериальным препаратом, применяемым при лечении данного больного, в минимальной подавляющей концентрации в диапазоне устойчивости. Инокулят растирали шпателем равномерно по всей поверхности чашки. Чашки инкубировали в термостате в течение 24-х часов при температуре 37° С, после чего проводили подсчет выросших на чашке колоний микроорганизмов (КОЕ/г).

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (модуль Classification Tree). При построении дерева решений (ДР) учитывались такие критерии, как

течение болезни (острое, хроническое) и количество колоний копроштаммов после лечения АБП.

Результаты. При проведении исследования состояния кишечного микробиоценоза классическим бактериологическим методом у подавляющего большинства детей с РеА ($96,0 \pm 1,2\%$) выявлены дисбиотические нарушения дистального отдела толстого кишечника, как при остром, так и при хроническом течении болезни [17]. В активную фазу артрита после окончания курса антибактериальной терапии проводили определение количества антибиотикорезистентных копроштаммов, предложенным нами методом. Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Представленные в таблице данные демонстрируют наличие роста антибиотикорезистентных колоний у всех больных с хроническим течением артрита. В то же время, у большинства больных с острым течением РеА ($96,2 \pm 2,2\%$) рост колоний определялся на уровне менее 5×10^3 КОЕ/г.

Для решения вопроса о статистически достоверной связи количества антибиотикорезистентных копроштаммов с течением артрита (острое или хроническое), а также для определения пограничного уровня измененности, который позволял бы дифференцировать острое течение от хронического, мы использовали метод автоматического анализа данных «Classification Tree». Архитектура многоуровневого дерева решений позволила выявить зависимость течения заболевания от количества антибиотикорезистентных копроштаммов и установить показатель, соответствующий 5×10^3 КОЕ/г, который четко разделил исследуемый контингент больных на две группы по течению артрита (острое и хроническое).

Полученные результаты демонстрируют, что при остром течении артрита у подавляющего большинства больных ($96,2 \pm 2,2\%$) отмечается рост колоний микроорганизмов при посеве фекалий на 1,5% ГРМ-агар с антибактериальным препаратом в количестве менее 5×10^3 КОЕ/г, и лишь у 3,8% детей определяется рост колоний в количестве более 5×10^3 КОЕ/г. Напротив, у всех больных с хроническим течением РеА количество выросших колоний микроорганизмов оказалось равным или более 5×10^3 КОЕ/г.

Таким образом, при выявлении колоний микроорганизмов в количестве меньше 5×10^3 КОЕ/г можно прогнозировать благоприятный исход артрита (выздоровление), в то время как количество, равное или больше 5×10^3 КОЕ/г, указывает на неблагоприятный исход (рецидивирование, хронизация).

Обсуждение. Клинико-микробиологическое обследование детей с реактивным артритом и проведенный дискриминантный анализ с использованием классификационного дерева решений позволили определить

Зависимость количества антибиотикорезистентных копроштаммов микроорганизмов, выросших на среде с антибактериальным препаратом, от течения заболевания

Течение артрита	Число больных (n=124)	Количество выросших колоний на 1,5% ГРМ-агаре с антибактериальным препаратом (КОЕ/г):		
		< 5×10^3	$\geq 5 \times 10^3$	
Острое течение	78	75	96,2% ± 2,2	3 3,8% ± 2,2
Хроническое течение	46	0	0	46 100%

Примечание. n - абсолютное число пациентов; % - относительное количество пациентов; КОЕ/г – колониеобразующие единицы на 1 грамм фекалий.

связь между количеством антибиотикорезистентных копроштаммов, выделенных от больных РеА, и течением артрита (острое или хроническое). Выявлено пограничное значение количества копроштаммов, позволяющее дифференцировать больных с острым и хроническим течением артрита, которое соответствует 5×10^3 КОЕ/г. Следовательно, количество антибиотикорезистентных колоний кишечных микросимбионтов является микробиологическим маркером, который можно использовать для ранней диагностики хронического артрита.

Основой для разработки нашего способа определения количества антибиотикорезистентных копроштаммов у больных с РеА явился метод серийных разведений в агаре [15]. Отличия нашего метода включают следующие моменты: 1. способ не предполагает выделение чистой культуры возбудителя и его идентификации; 2. для бактериологического посева использовали разведение фекалий 10^{-5} , посев которых производили на твердый 1,5% ГРМ-агар, в который вводился антибактериальный препарат (АБП), использованный в лечении конкретного больного, в минимальной подавляющей концентрации (МПК) в диапазоне устойчивости с последующим инкубированием и подсчетом выросших на чашке колоний микроорганизмов [16]. Величину МПК антибиотиков (в мкг/мл) в диапазоне устойчивости в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий определяли в соответствии со стандартами эффективности тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017, 2018, 2019 гг.).

Полученные результаты согласуются с гипотетической моделью развития артрита [5, 18,], предполагающей участие кишечной микробиоты в инициации и прогрессировании заболевания [19–21], а также свидетельствуют об этиологической и патогенетической значимости кишечного дисбиоза человека в качестве одного из факторов, определяющих характер течения реактивного артрита.

Необходимо отметить, что правомерность разработанного способа подтверждается проведенными ранее исследованиями, основанными на принципе клонального анализа, свидетельствующими об изменении структуры популяции микроорганизмов за счет снижения их персистентного адаптационного потенциала с последующей элиминацией под воздействием антибактериальных препаратов [22, 23].

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что представленный метод ранней диагностики хронического течения артрита позволяет на этапе завершения противовоспалительной терапии в активной фазе болезни выделить среди больных РеА группу риска по развитию хронического течения артрита. Применение предложенной методики в условиях первичного звена здравоохранения, может служить дополнительным тестом для выбора пациентов, которым особенно необходимо своевременно проводить лечебные мероприятия, направленные на предупреждение рецидивов болезни и инвалидизации больного.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3 – 8, 12, 18–22
см. REFERENCES)

1. Яковлев С.В. Новая концепция рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019; 64:47-57. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10017.

2. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(5):341-54. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1782.
9. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. с соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16:254-65. DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159.
10. Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбопенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016; 18:196-200.
11. Гординская Н.А., Бруснигина Н.Ф., Алексеева А.Е., Солнцев Л.А., Савочкина Ю.А., Сабирова Е.В. и др. Молекулярная характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в травматологических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19(3):243-6.
13. Руина О.В., Васильева Н.П., Сухачева Н.Н., Конышкина Т.М., Саперкин Н.Н., Чуева Т.О. и др. Микробиологический мониторинг в многопрофильном стационаре и пути оптимизации затрат на антибактериальные препараты. *Медицинский альманах*. 2013; 5(29):187-90.
14. Назарчук А.А., Фаустова М.А., Колодий С.А. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений, актуальные аспекты их профилактики и лечения у хирургических пациентов. *Новости хирургии*. 2019; 27(3):318-27. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.3.318.
15. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I. Лабинская А.С., Волина Е.Г., ред. М.: БИНОМ; 2008.
16. Бухарин О.В., Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Данилова Е.И., Никифоров И.А. и др. Способ прогнозирования исхода реактивных и инфекционных артритов. Патент РФ № 2607375; 2017.
17. Бухарин О.В., Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н., Перунова Н.Б., Иванова Е.В. и др. Микросимбиоз кишечника у детей с реактивным артритом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 6: 41-8. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-6-41-48.
23. Кириллов Д.А., Чайникова И.Н., Перунова Н.Б., Челпаченко О.Е., Паньков А.С., Смолягин А.И., Вальшев А.В. Влияние иммуномодулятора полиоксидония на биологические свойства микроорганизмов. *Журнал микробиологии*. 2003; 4: 74-8. 23.

REFERENCES

1. Yakovlev S.V. A new concept for the rational use of antibiotics in outpatient practice. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019; 64:47-57. (in Russian)
2. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2017; 14(5):341-54. (in Russian)
3. Meropol S.B., Haupt A.A., Debanne S.M. Incidence and outcomes of infections caused by multidrug-resistant enterobacteriaceae in children, 2007-2015. *J. Pediatric infectious diseases society*. 2018; 7(1):36-45. DOI: 10.1093/jpids/piw093.
4. Yoo J.Y., Groer M., Dutra S.V.O., Sarkar A., McSkimming D.I. Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*. 2020; 8(10): 1587. DOI: 10.3390/microorganisms8101587.
5. Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S. The role of the Microbiome in Rheumatic Diseases. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2013; 15:314. DOI: 10.1007/s11926-012-0314-y.
6. Jethwa H., Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(9):1452-60. DOI: 10.1093/rheumatology/kew374.
7. De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology*. 2019; 195(1): 74–85. DOI: 10.1111/cei.13158.
8. Vural M., Gilbert B., Üstün I., Caglar S., Finckh A. Mini-review: human microbiome and rheumatic diseases. *Frontiers in cellu-*

- lar and infection microbiology. 2020; 10:491160. DOI: 10.3389/fcimb.2020.491160.
9. Sukhorukova M.V., Eidel'shtein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shaidullina E.R., Azizov I.S. et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in Russian hospitals: results of the MARATHON multicenter epidemiological study in 2011-2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya I antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16:254-65. (in Russian)
 10. Barantsevich E.P., Barantsevich N.E., Shlyakhto E.V. Production of carbapenemase by nosocomial strains of *K. pneumoniae* in St. Petersburg. *Klinicheskaya mikrobiologiya I antimikrobnaya khimioterapiya*. 18:196-200. (in Russian)
 11. Gordinskaya N.A., Brusnigina N.F., Alekseeva A.E., Solntsev L.A., Savochkina Yu.A., Sabirova E.V. et al. Molecular characteristics of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in trauma hospitals. *Klinicheskaya mikrobiologiya I antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017; 19(3):243-6. (in Russian)
 12. Tian P., Li B., He C., Song W., Hou A., Tian S. et al. Antidiabetic (type 2) effects of *Lactobacillus* G15 and Q14 in rats through regulation of intestinal permeability and microbiota. *Food Funct*. 2016; 7:3789-97. DOI: 10.1039/c6fo00831c.
 13. Ruina O.V., Vasil'yeva N.P., Sukhacheva N.N., Konyshkina T.M., Saperkin N.N., Chueva T.O. et al. Microbiological monitoring in a multidisciplinary hospital and ways to optimize the cost of antibacterial drugs. *Meditinskiy al'manakh*. 2013; 5(29):187-90. (in Russian)
 14. Nazarchuk A.A., Faustova M.A., Kolodiy S.A. Microbiological characteristics of infectious complications, topical aspects of their prevention and treatment in surgical patients. *Novosti khirurgii*. 2019; 27(3):318-27. (in Russian)
 15. Guide to medical microbiology. General and sanitary microbiology. Book I. Labinskaya A.S., Volina E.G., eds. Moscow: BINOM; 2008. (in Russian)
 16. Bukharin O.V., Chelpachenko O.E., Perunova N.B., Ivanova E.V., Danilova E.I., Nikiforov I.A. et al. A method for predicting the outcome of reactive and infectious arthritis. Patent RF No. 2607375; 2017. (in Russian)
 17. Bukharin O.V., Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N., Perunova N.B., Ivanova E.V. Intestinal microsymbiocenosis in children with reactive arthritis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii I immunobiologii*. 2016; 6: 41-8. (in Russian)
 18. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev*. 2010; 90:859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
 19. Gill T., Asquith M., Rosenbaum J.T., Colbert R.A. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2015; 27(4):319-25. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000187.
 20. Manasson J., Shen N., Garcia Ferrer H.R., Ubeda C., Iraheta I., Heguy A. et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(2):242-54. DOI: 10.1002/art.40359.
 21. Mauro D., Ciccia F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019; 33(6):101493. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101493.
 22. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome Sweet 'Omics – a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001; 15:8.
 23. Kirillov D.A., Chainikova I.N., Perunova N.B., Chelpachenko O.E., Pankov A.S., Smolyagin A.I., Valyshev A.V. Influence of the immunomodulator polyoxidonium on the biological properties of microorganisms. *Zhurnal mikrobiologii*. 2003; 4:74-8. (in Russian)