



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:

Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи

Свободная цена

Дата выхода – 28.01.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.
- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций
- Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галеева Е.В., Шипулин Г.А.
- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России
- Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.
- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

- Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.
- 302** Цефтобиол промедокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения
- Агеевец В.А.
- 311** Вторая жизнь полимиксина
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.
- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

- Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»
- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»
- Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.
- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.
- Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.
- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар
- Эйдельштейн И.А., Гуцин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.
- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошняк Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.
- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза
- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.
- 378** Мутации в гене 23S рНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге
- Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.
- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

In vitro активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич
Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: макролиды, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, спирамицин, клиндамицин, джозамицин, антибиотикорезистентность, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценка *in vitro* активности различных макролидных антибиотиков в отношении актуальной коллекции клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, выделенных от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей в различных регионах Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включено 350 клинических изолятов, выделенных от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей, в том числе 200 – *S. pneumoniae* и 150 – *S. pyogenes*. Для дополнительной оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК $\geq 0,5$ мг/л), была изучена ретроспективная коллекция из 253 эритромицинорезистентных клинических изолятов *S. pneumoniae* и 112 – *S. pyogenes*. Определение чувствительности к антимикробным препаратам сравнения проводили методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST, v.14.0).

Результаты. Резистентными к 14- и 15-членным макролидам эритромицину, кларитромицину, азитромицину были 41,5%, 42% и 40,5% изолятов *S. pneumoniae* (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,06/128, 0,03/128, 0,125/128 мг/л). Значения МПК₅₀/МПК₉₀ для спирамицина и джозамицина составили 0,06/128 и 25/32 мг/л соответственно. При применении ранее использовавшихся критериев Французского общества микробиологов (SFM) 1996 г. (Ч – ≤ 1 мг/л; Р – > 4 мг/л) как чувствительные к спирамицину могут быть расценены 70,5% изолятов *S. pneumoniae*. Значение МПК $\geq 0,5$ мг/л имели 31,5% изолятов для спирамицина и 48% – для джозамицина. Среди ретроспективной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pneumoniae* при использовании интерпретационных критериев SFM, как устойчивые к спирамицину могут быть расценены 64,0% изолятов; МПК спирамицина $\geq 0,5$ мг/л имели 74,9% изолятов.

Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* резистентными к 14- и 15-членным макролидам эритромицину, кларитромицину, азитромицину были 19,3%, 22% и 26,7% изолятов (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,03/1, 0,03/2, 0,06/8 мг/л). Значения МПК₅₀/МПК₉₀ для 16-членных макролидов спирамицина и джозамицина составили 0,25/0,5 мг/л и 0,125/0,5 мг/л соответственно. При применении критериев SFM 1996 г. (Ч – ≤ 1 мг/л; Р – > 4 мг/л), как чувствительные к спирамицину могут быть расценены 94,7% изолятов *S. pyogenes*; значения МПК $\geq 0,5$ мг/л имели 15,3% изолятов для спирамицина и 16,5% для джозамицина.

Выводы. 16-членный макролид спирамицин может сохранять *in vitro* активность в отношении существенной доли изолятов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, что должно учитываться при выборе терапии инфекций, вызванных данными микроорганизмами.

Original Article

In vitro activity of macrolides against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the Russian Federation: “Status praesens”

Kozlov R.S., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Андрей В. Дехнич
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Key words: macrolides, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, spiramycin, clindamycin, josamycin, antibiotic resistance, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Objective. To evaluate *in vitro* activity of various macrolide antibiotics against a current collection of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with community-acquired infections in different regions of the Russian Federation.

Materials and methods. A total of 350 clinical isolates from patients with community-acquired infections, including 200 *S. pneumoniae* and 150 *S. pyogenes*, were included in the study. To further evaluate the *in vitro* activity of 16-member macrolides against erythromycin-resistant isolates (MIC ≥ 0.5 mg/L), a retrospective collection of 253 erythromycin-resistant *S. pneumoniae* and 112 *S. pyogenes* isolates was tested. Susceptibility to antimicrobials was determined by broth microdilution method in accordance with the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, v.14.0).

Козлов Р.С. и соавт.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Results. Resistant to 14- and 15-member macrolides erythromycin, clarithromycin, and azithromycin were 41.5%, 42% and 40.5% of *S. pneumoniae* isolates (MIC_{50}/MIC_{90} values were 0.06/128, 0.03/128, and 0.125/128 mg/L, respectively). MIC_{50}/MIC_{90} values for spiramycin and josamycin were 0.06/128 mg/L and 25/32 mg/L, respectively. When the previously used 1996 French Society for Microbiology (SFM) criteria (Ch, ≤ 1 mg/L; P, > 4 mg/L) were applied, 70.5% of *S. pneumoniae* isolates could be considered as susceptible to spiramycin. MIC value ≥ 0.5 mg/L accounted for 31.5% of isolates for spiramycin and 48% for josamycin. Among the retrospective collection of erythromycin-resistant *S. pneumoniae* isolates, 64.0% of isolates could be considered as resistant to spiramycin using the old SFM interpretative criteria; 74.9% of isolates had spiramycin MIC ≥ 0.5 mg/L.

Among the *S. pyogenes* isolates, 19.3%, 22%, and 26.7% were resistant to the 14- and 15-member macrolides erythromycin, clarithromycin, and azithromycin (MIC_{50}/MIC_{90} 0.03/1, 0.03/2, and 0.06/8 mg/L, respectively). MIC_{50}/MIC_{90} values for the 16-member macrolides spiramycin and josamycin were 0.25/0.5 mg/L and 0.125/0.5 mg/L, respectively. When the 1996 SFM criteria (S – ≤ 1 mg/L; R – > 4 mg/L) were applied, 94.7% of *S. pyogenes* isolates could be considered as susceptible to spiramycin; MIC values ≥ 0.5 mg/L had 15.3% of isolates for spiramycin and 16.5% for josamycin.

Conclusions. The 16-member macrolide spiramycin can retain in vitro activity against a significant proportion of *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* isolates resistant to 14- and 15-member macrolides, which should be taken into account when choosing therapy for infections caused by these microorganisms.

Введение

Макролидные антибиотики применяются в клинической практике уже более 50 лет. Они отличаются высокой безопасностью, специфическим спектром активности и уникальными неантимикробными свойствами [1, 2].

Антимикробная активность макролидов связано с действием на 50S субъединицу бактериальных рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка в бактериальной клетке [3]. Консервативная структура рибосом практически у всех видов бактерий согласуется с достаточно широким спектром действия данной группы антибиотиков, за исключением большинства грамотрицательных бактерий, наружная мембрана которых является препятствием для проникновения макролидов внутрь бактериальной клетки.

С момента открытия эритромицина в 1950 г., было синтезировано множество его производных, что привело к появлению соединений с лучшей биодоступностью, кислотной стабильностью и улучшенной фармакокинетикой [4]. Сейчас макролиды представляют собой довольно большую группу препаратов, которые обычно делятся в зависимости от структуры лежащего в их основе макроциклического лактонного кольца на 14- (эритромицин, кларитромицин), 15- (азитромицин) и 16-членные (спирамицин) [5, 6]. В зависимости от химического строения может варьировать не только фармакокинетика и частота лекарственных взаимодействий, но и антимикробная активность различных макролидов. Так, например, азитромицин обладает некоторой дополнительной активностью в отношении отдельных грамотрицательных бактерий [7], кларитромицин является важным препаратом для эрадикации *Helicobacter pylori*, а 16-членный макролид спирамицин используется при лечении токсоплазмоза [8]. Макролиды ингибируют удлинение пептидной цепи, обратимо связываясь с 23S рРНК в области связывания пептидил-ТРНК, блокируя выход канала для формирующегося пептида,

ингибируя транслокацию, что приводит к отходу пептидил-ТРНК и, соответственно, к прекращению процесса трансляции. Макролиды с меньшим размером молекулы (14- и 15-членные) блокируют канал частично, что позволяет образовываться только коротким олигопептидам, а 16-членные макролиды полностью блокируют канал и вызывают диссоциацию рибосом [1]. 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении некоторых штаммов грамположительных бактерий, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [9].

Устойчивость к макролидам у представителей рода *Streptococcus* может быть обусловлена тремя механизмами: 1) активным выведением антибиотика с помощью систем эффлюкса; 2) пост- и пре-транскрипционными модификациями рибосомы; 3) «защитой» рибосом [9]. Эти же механизмы являются наиболее частыми механизмами устойчивости к другим антибиотикам с аналогичным сайтом связывания, то есть к линкозамидам и стрептограминам. Поэтому учет устойчивости к различным макролидам, линкозамидам и стрептограминам лежит в основе фенотипической классификации резистентности к данным группам препаратов [9].

Активное выведение антибиотика из бактериальной клетки связано с экспрессией систем эффлюкса из семейства major facilitator superfamily (MFS), кодируемые геном *mef* (macrolide efflux family) [10]. Этот механизм обеспечивает устойчивость к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), в то время как сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин), линкозамидам и стрептограминам. Данный фенотип резистентности обозначается как «M-фенотип». Системы эффлюкса *Mef* работают как антипортеры, обменивая связанный макролид на протон. Существует два основных подкласса – *mef(A)* и *mef(E)*, несмотря на почти 90% гомологию, расположенных на разных генетических элементах. И *mef(A)*, и

mef(E) приводят к устойчивости к 14- и 15-членным, но не к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограммам В, обеспечивая так называемый «фенотип М», но не «фенотип MLSB». Функция гена *mef(E)* связана с соседним геном АТФ-связывающего транспортера касетного типа, известного как ген *msr(D)*. Ко-экспрессия *Msr(D)* и *Mef(E)* необходима для обеспечения высокого уровня устойчивости к макролидам у *Streptococcus pneumoniae*. Позднее были описаны дополнительные гены, *mef(B)* и *mef(I)*, имеющие среднюю гомологию с *mef(A)* и *mef(E)*, а также *mef(O)* с высокой гомологией с *mef(A)*. Функция генов *mef* регулируются путем аттенуации транскрипции, при этом индукция оперона *mef(E)/msr(D)* происходит путем ослабления ингибирования транскрипции в присутствии индуцирующих макролидов [11, 12].

Посттранскрипционная модификация рибосом осуществляется метилазами, кодируемыми генами *erm* (erythromycin ribosome methylase), которые моно- или диметилируют A2058 в V домене 23S рРНК [13]. Это метилирование вызывает конформационное изменение в рибосомальном пептидилтрансферазном центре (ПТЦ) 50S рибосомальной субъединицы и, таким образом, обуславливает устойчивость высокого уровня к макролидам, линкозамидам и стрептограммам группы В (фенотип MLSB), которая может быть конститутивно (сMLSB) или индуцибельно (iMLSB) экспрессирована. При «индуцибельном» фенотипе к клиндамицину сохраняется кажущаяся *in vitro* чувствительность, но в присутствии 14- или 15-членного макролида наблюдается видимая устойчивость (поэтому желательно в случае рассмотрения возможности использования линкозамидов как важной терапевтической опции включать в программу тестирования так называемый индукционный тест или «D-тест»). Всего было описано более 20 классов генов *erm*, но у стрептококков наиболее часто встречаются *erm(B)*, *erm(TR)* (также известный как подкласс *erm(A)*) и *erm(T)*.

«Защита» рибосом. Устойчивость, обусловленная рибосомальными мутациями в 23S рРНК или белках L4 и L22, встречается у стрептококков очень редко, при этом в зависимости мутаций могут наблюдаться различные фенотипы резистентности [13]. Например, мутации в 23S рРНК или вблизи макролид-связывающего сайта A2058 приводят к развитию различных уровней устойчивости к макролидам в зависимости от числа мутантных копий оперонов рРНК. Относительно рибосомальных белков, наиболее часто встречаются замены в белке L4 (rplD), такие как K63E, делеции в L4, такие как Del65WR66, или делеции 82ME84 в L22 (rplV), ассоциированные с устойчивостью к макролидам [13].

Таким образом, несмотря на то что макролиды и линкозамиды при терапии стрептококковых инфекций рассматриваются как альтернатива β-лактамам антибиотикам, сохранение чувствительности к 16-членным макролидам и линкозамидам у определенной части штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам (М-фенотип), может быть клинически важным параметром при выборе режима антибактериальной терапии.

Поскольку в рутинной практике оценка чувствительности *S. pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* к 16-членным макролидам затруднена ввиду отсутствия критериев интерпретации результатов определения чувствительности в современных рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Российских рекомендациях по определению чувствительности к антимикробным препаратам, целесообразно ориентироваться на данные многоцентровых референсных исследований эпидемиологии антибиотикорезистентности.

Целью исследования явилась оценка *in vitro* активности различных макролидов в отношении клинических изолятов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей в различных регионах Российской Федерации.

Материалы и методы

В основное исследование были включены изоляты *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, выделенные у амбулаторных и госпитализированных пациентов в 16 городах различных регионов России: Екатеринбург, Иркутск, Калуга, Краснодар, Магадан, Москва, Набережные Челны, Пермь, Северск, Смоленск, Томск, Улан-Удэ, Хабаровск, Южно-Сахалинск, Якутск, Ярославль. Всего в основную часть исследования включено 350 клинических изолятов, в том числе 200 – *S. pneumoniae* и 150 – *S. pyogenes*. Микроорганизмы были выделены от пациентов в возрасте от 0 до 92 лет, из которых 161 были женского пола (46,0%), 189 – мужского пола (54,0%). Изоляты *S. pneumoniae* наиболее часто выделялись из мокроты (32,5%), отделяемого среднего уха (22,5%) и аспириатов синуса (21,9%). Подавляющее большинство изолятов *S. pyogenes* были выделены из мазка из глотки (87,3%).

Кроме того, для дополнительной оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК ≥ 0,5 мг/л), было изучено 253 эритромицинорезистентных клинических изолята *S. pneumoniae* и 112 – *S. pyogenes*, выделенных в 2010–2022 гг.

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилось в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с инфекциями различной локализации. Все изоляты должны были соответствовать клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, т.е. быть выделены у пациентов с симптомами инфекции из соответствующего клинического материала. Транспортировка изолятов в центральную лабораторию осуществлялась на модифицированной среде Дорсэ.

В центральной лаборатории проводилась оценка соответствия присланных изолятов критериям включения. Для всех изолятов, соответствующим клинико-лабораторным критериям этиологической значимости,

проводилась реидентификация с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Autof MS 2000, Autobio Diagnostics Co., Китай), для *S. pneumoniae* идентификация проводилась с учетом морфологии колоний на кровяном агаре (HEM, Россия), наличия α -гемолита, отрицательной каталазной реакции, чувствительности к оптохину (Оптохин/ Optochin Discs, OXOID, Великобритания) и положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора DrySpot для диагностики *Streptococcus pneumoniae*/Pneumo (OXOID, Великобритания). До момента определения чувствительности к АМП все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C . Контаминированные и нежизнеспособные изоляты были исключены из исследования. Определение чувствительности включенных в исследование изолятов к макролидным антибиотикам (азитромицин [Sigma], джозамицин [Astellas], спирамицин [World Medicine – «Дорамитцин ВМ»], эритромицин [Sigma]) и препаратам других групп проводили методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями EUCAST, 2024 и стандартом ИСО 20776-1 [14, 15]. Поскольку для спирамицина современные критерии интерпретации отсутствуют, суррогатно данные интерпретировали исходя из сравнительного распределения значений минимальной подавляющей концентрации (МПК), а также в соответствии с критериями Французского общества микробиологов 1996 г. ($\text{Ч} \leq 1 \text{ мг/л}$ / $\text{P} > 4 \text{ мг/л}$) [16] и исходя из имеющихся для других макролидов интерпретационных критериев EUCAST. Для джозамицина интерпретационных критериев не установлено, в связи с чем оценку его активности также проводили путем сравнительного распределения значений МПК, а также, суррогатно, исходя из имеющихся для других макролидов интерпретационных критериев EUCAST.

Для контроля качества определения чувствительности параллельно с исследуемыми изолятами тестировались международный контрольный штамм *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Определена доля чувствительных, чувствительных при увеличенной экспозиции и резистентных изолятов, значения МПК_{50} , МПК_{90} , диапазон МПК, минимальные и максимальные значения МПК для каждой комбинации микроорганизм/антибиотик.

Результаты и обсуждение

Результаты определения чувствительности *Streptococcus pneumoniae*

В Таблице 1 представлены данные по распределению штаммов по категориям чувствительности, значения МПК_{50} , МПК_{90} . Для пенициллина доля резистентных изолятов составила 12,5%. Среди пенициллинорезистентных изолятов к другим антибиотикам сохраняли чувствительность: азитромицин, кларитромицин, эритромицин – по 8%, клиндамицин – 48%, ванкомицин – 100%, ко-тримоксазол – 32%, левофлоксацин – 100%, линезолид – 100%,

моксифлоксацин – 100%, тетрациклин – 20%, хлорамфеникол – 100%, цефтриаксон – 96%. Несмотря на то, что только 1% изолятов был устойчив к цефтриаксону, 17,5% изолятов относились к группе чувствительности при повышенной экспозиции. Из двух изолятов, устойчивых к цефтриаксону, один сохранял чувствительность к клиндамицину. Респираторные фторхинолоны моксифлоксацин и левофлоксацин обладали высокой активностью в отношении исследованных штаммов – устойчивыми были 0,5% и 1,5% изолятов соответственно, однако стоит помнить, что несмотря на высокую микробиологическую активность применение респираторных фторхинолонов в настоящее время ограничено ввиду относительно неблагоприятного профиля безопасности.

Макролиды и линкозамиды

На Рисунке 1 представлено распределение МПК макролидов/линкозамидов в отношении изолятов *S. pneumoniae*, вошедших в основную группу исследования.

Резистентными к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину) согласно формальным критериям интерпретации EUCAST были 41,5%, 42% и 40,5% изолятов соответственно. Значение МПК_{90} для всех трех препаратов составило $\geq 128 \text{ мг/л}$ и находилось в диапазоне резистентности. Значения МПК_{50} для эритромицина, кларитромицина и азитромицина составили 0,06 мг/л, 0,03 мг/л и 0,125 мг/л соответственно.

Для 16-членного макролида спирамицина отсутствуют современные пограничные значения для определения категории чувствительности; значения МПК_{50} (МПК_{90}) для данного препарата составили 0,06(128) мг/л. При применении ранее использовавшихся критериев Французского общества микробиологов 1996 г. ($\text{Ч} \leq 1 \text{ мг/л}$; $\text{P} > 4 \text{ мг/л}$), как чувствительные к спирамицину расценены 70,5% изолятов, как резистентные – 24,5%, как умеренно-резистентные – 5,0% изолятов. Однако, по современным представлениям пограничные концентрации для определения границ чувствительности для макролидных антибиотиков Французского общества микробиологов являются завышенными ($> 4 \text{ мг/л}$ для эритромицина, азитромицина, спирамицина), в то время как соответствующие пограничные концентрации, определенные EUCAST (v.14.0), составляют для эритромицина и азитромицина $\geq 0,5 \text{ мг/л}$. При использовании для интерпретации результатов определения чувствительности к спирамицину пограничных концентраций EUCAST (v.14.0), установленных для эритромицина и азитромицина, как чувствительные к спирамицину можно расценить 68,5% изолятов, как резистентные – 31,5%. В случае применения для джозамицина пограничных концентраций, определенных EUCAST (v.14.0) для эритромицина/азитромицина, как резистентные к джозамицину можно расценить 48% изолятов.

Представитель линкозамидов клиндамицин по сравнению с 14-/15-членными макролидами характеризовался более высокой *in vitro* активностью. Доля чувствительных изолятов составила 77%, резистентных – 23%,

Таблица 1. Результаты определения чувствительности включенных в основную часть исследования изолятов *S. pneumoniae* (n = 200)

Антибиотики	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч*	У*	Р*	50%	90%
Азитромицин	59,5	0	40,5	0,125	128
Амоксициллин	65	6	29	0,03	4
Бензилпенициллин	53,5	34	12,5	0,03	4
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,5
Джозамицин**	-	-	-	0,25	32
Кларитромицин	58	0	42	0,03	128
Клиндамицин	77	0	23	0,06	128
Ко-тримоксазол	58	5,5	36,5	0,5	16
Левифлоксацин	0	98,5	1,5	0,5	1
Линезолид	100	0	0	0,25	0,5
Моксифлоксацин	99,5	0	0,5	0,125	0,125
Спирамицин***	70,5	5	24,5	0,06	128
Тетрациклин	67	0	33	0,125	16
Хлорамфеникол	98	0	2	1	2
Цефтриаксон	81,5	17,5	1	0,03	1
Эритромицин	58,5	0	41,5	0,06	128

* Ч – чувствительность, У – чувствительность при увеличенной экспозиции, Р – резистентность.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

*** Современные критерии интерпретации отсутствуют, данные интерпретированы в соответствии с критериями Французского общества микробиологов (Ч – ≤ 1 мг/л / Р – > 4 мг/л) [16].

значение МПК₉₀ было равно 128 мг/л и соответствовало диапазону устойчивости.

При анализе ассоциированной резистентности между 14-/15-членными макролидами и линкозамидами частота сохранения чувствительности к клиндамицину среди изолятов, устойчивых к эритромицину, составила 44,6%.

Ранее, по результатам исследований ПеГАС-I, ПеГАС-II и ПеГАС 2014–2017 для 14- и 15-членных макролидов показатели резистентности колебались от 2,0% до 8,2% в 1999–2003 гг., от 4,3 до 6,6% в 2004–2005 гг. и от 27,2% до 32,2% в 2014–2017 гг. [17]. Уровень резистентности к клиндамицину в указанные периоды составил соответственно 2,9%, 3,6% и 14,1% [17]. При этом из 16-членных макролидов в исследованиях ПеГАС-I и ПеГАС-II (1999–2003 гг. и 2004–2005 гг. соответственно) оценивалась активность только для спирамицина – при интерпретации согласно критериям Французского общества микробиологов 1996 г. чувствительными, умеренно-резистентными и резистентными были в 1999–2003 гг. 98%, 1% и 1% изолятов соответственно (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,125/0,5 мг/л; в 2004–2005 гг. – 95,5%, 0,9% и 3,6% (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,125/0,25 мг/л) [17]. В исследовании ПеГАС 2014–2017 из 16-членных макролидов оценивалась активность только для джозамицина [18]. При этом интерпретация результатов определения чувствительности не проводилась ввиду отсутствия установленных пограничных концентраций, значения МПК₅₀/МПК₉₀ составили 0,125/32 мг/л [18].

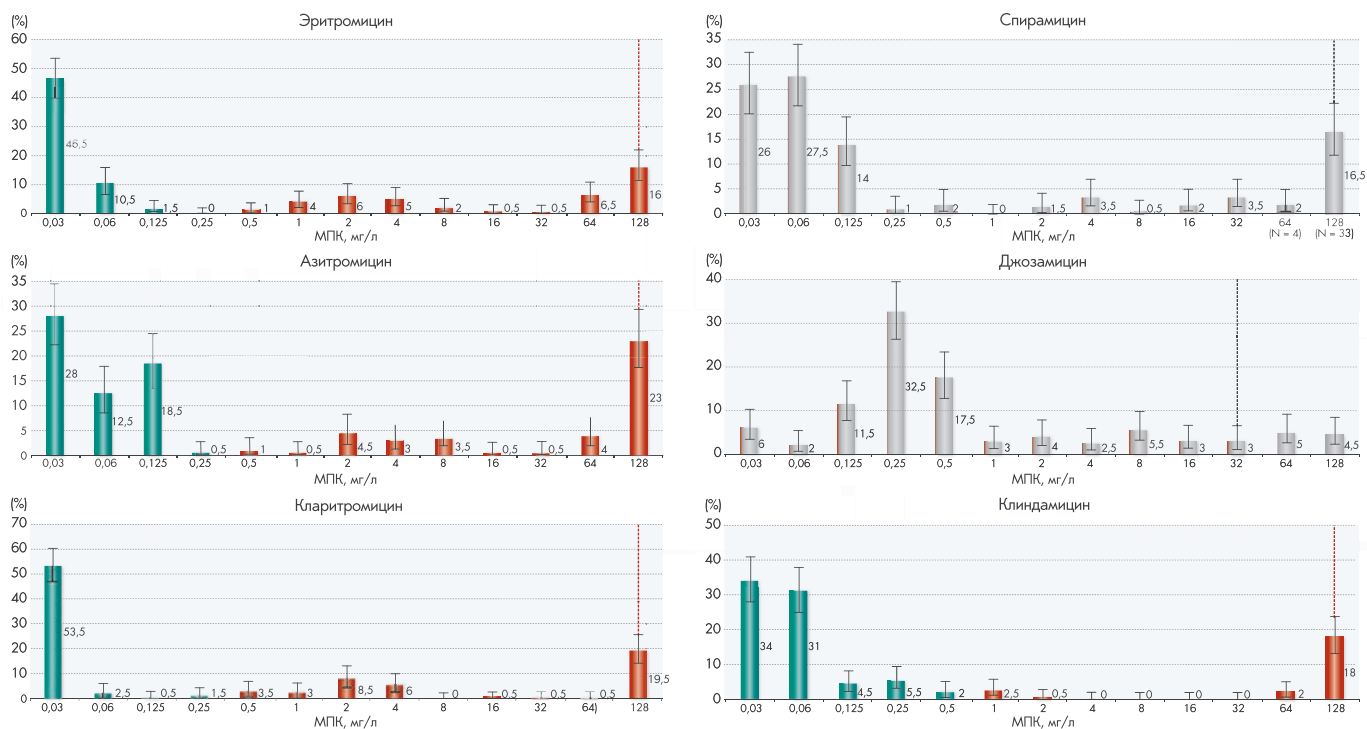


Рисунок 1. Распределение значений МПК макролидов и клиндамицина в отношении изолятов *S. pneumoniae*, включенных в основную часть исследования (n = 200)

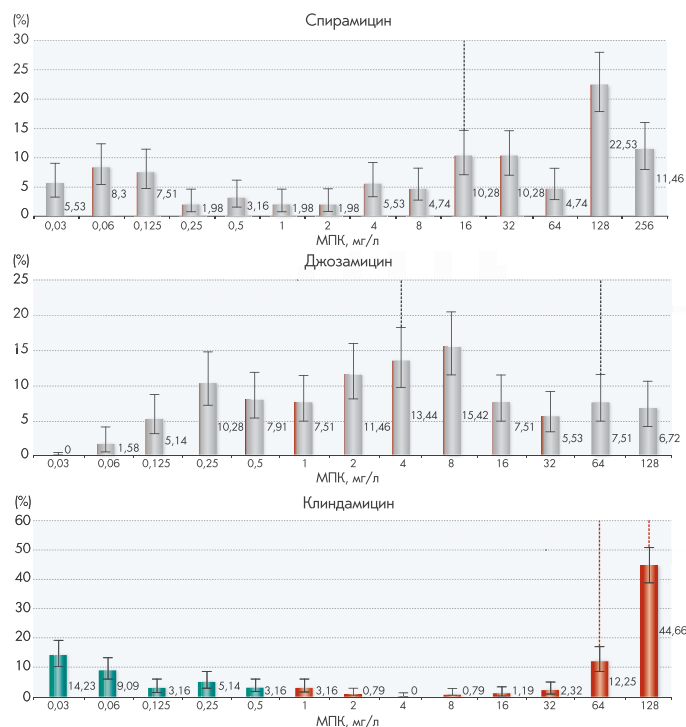


Рисунок 2. Распределение значений МПК 16-членных макролидов и клиндамицина в отношении расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pneumoniae* (n = 253)

In vitro активность 16-членных макролидов и клиндамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину

Для расширенной оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК ≥ 0,5 мг/л), было проведено исследование на коллекции из 253 эритромицинорезистентных клинических изолятов *S. pneumoniae*. Распределение значений МПК спирамицина и клиндамицина в отношении расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pneumoniae* представлено на Рисунке 2.

Из данной расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pneumoniae* чувствительность к клиндамицину сохраняли 34,8% изолятов.

Для спирамицина, при использовании интерпретационных критериев Французского общества микробиологов (1996 г., Ч ≤ 1 мг/л / Р > 4 мг/л), как устойчивые могут быть интерпретированы 64,0% изолятов. Значения МПК спирамицина ≥ 0,5 мг/л (соответствует значению резистентности для эритромицина, азитромицина, кларитромицина в соответствии по критериям EUCAST, v. 14.0) имеют 74,9% исследованных изолятов.

Результаты определения чувствительности Streptococcus pyogenes

В Таблице 2 представлены данные по распределению штаммов по категориям чувствительности, значения МПК₅₀ и МПК₉₀.

Все протестированные изоляты были чувствительны к пенициллину. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), ванкомицин и линезолид также были активны в отношении всех исследованных штаммов.

Макролиды и линкозамиды

На Рисунке 3 представлено распределение значений МПК макролидов/линкозамидов в отношении изолятов *S. pyogenes*.

Резистентными к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину) согласно формальным критериям интерпретации EUCAST были 19,3%, 22% и 26,7% изолятов соответственно. Значения МПК₉₀ составили 1 мг/л для эритромицина, 2 мг/л для кларитромицина и 8 мг/л для азитромицина; значения МПК₅₀ – 0,03 мг/л, 0,03 мг/л и 0,06 мг/л соответственно.

Для 16-членного макролида спирамицина отсутствуют современные пограничные значения для определения категории чувствительности; значения МПК₅₀(МПК₉₀) для данного препарата составили 0,25(0,5) мг/л. При применении ранее использовавшихся критериев Французского общества микробиологов 1996 г. (Ч – ≤ 1 мг/л; Р – > 4 мг/л), как чувствительные к спирамицину расценены 94,7% изолятов, как резистентные – 5,3%. Однако, по современным представлениям пограничные концентрации для определения границ чувствительности для макролидных антибиотиков Французского общества микробиологов являются завышенными – > 4 мг/л для эритромицина, азитромицина, спирамицина, в то время

Таблица 2. Результаты определения чувствительности включенных в основную часть исследования изолятов *S. pyogenes* (n = 150)

Антибиотики	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч*	У*	Р*	50%	90%
Азитромицин	73,3	0	26,7	0,06	8
Бензилпенициллин	100	0	0	0,03	0,03
Ванкомицин	100	0	0	0,5	0,5
Джозамицин**	-	-	-	0,125	0,5
Кларитромицин	78	0	22	0,03	2
Клиндамицин	97,3	0	2,7	0,03	0,03
Левофлоксацин	0	100	0	0,5	1
Линезолид	100	0	0	1	1
Моксифлоксацин	100	0	0	0,125	0,25
Спирамицин***	94,7	0	5,3	0,25	0,5
Тетрациклин	49,3	0	50,7	2	64
Эритромицин	80,7	0	19,3	0,03	1

* Ч – чувствительность, У – чувствительность при увеличенной экспозиции, Р – резистентность.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

*** Современные критерии интерпретации отсутствуют, данные интерпретированы в соответствии с критериями Французского общества микробиологов (Ч – ≤ 1 мг/л / Р – > 4 мг/л) [16].

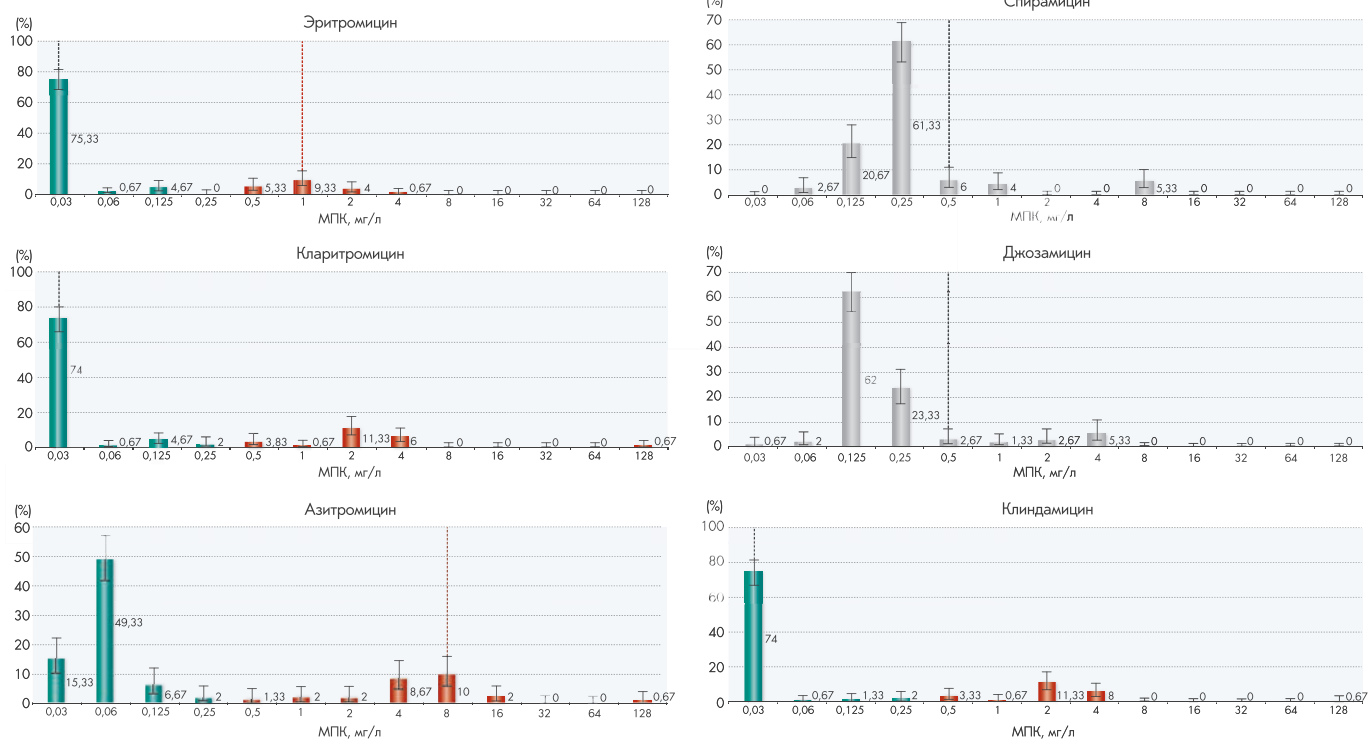


Рисунок 3. Распределение значений МПК макролидов и клиндамицина в отношении изолятов *S. pyogenes*, включенных в основную часть исследования (n = 150)

как соответствующие пограничные концентрации, определенные EUCAST (v.14.0), составляют для эритромицина, кларитромицина и азитромицина $\geq 0,5$ мг/л. При использовании для интерпретации результатов определения чувствительности к спирамицину пограничных концентраций EUCAST (v.14.0), установленных для эритромицина, кларитромицина и азитромицина, как чувствительные к спирамицину можно расценить 84,7% изолятов, как резистентные – 15,3%.

Значения МПК джоамицина $\geq 0,5$ мг/л (соответствует значению резистентности для эритромицина, азитромицина, кларитромицина в соответствии по критериям EUCAST, v.14.0) имеют 16,5% исследованных изолятов.

Представитель линкозамидов клиндамицин по сравнению с 14-/15-членными макролидами характеризовался более высокой *in vitro* активностью. Доля чувствительных изолятов составила 97,3%, резистентных – 2,7%, значение МПК₉₀ было равно 0,03 мг/л и соответствовало диапазону чувствительности.

При анализе ассоциированной резистентности между 14-/15-членными макролидами и линкозамидами частота сохранения чувствительности к клиндамицину среди изолятов, устойчивых к эритромицину, составила 96,5%.

Ранее, по результатам исследований ПеГАС-I и ПеГАС 2014–2017 гг. для 14- и 15-членных макролидов показатели резистентности *S. pyogenes* к макролидам варьировали от 2–12% в 1999–2000 гг. до 12,1–17,2%

в 2014–2017 гг., к клиндамицину от 1–3% в 1999–2000 гг. до 2,4% в 2014–2017 гг. [19–20].

При этом из 16-членных макролидов в исследовании ПеГАС-I (1999–2003 гг.) оценивалась активность только для спирамицина – при интерпретации согласно критериям Французского общества микробиологов 1996 г. чувствительными, умеренно-резистентными и резистентными были в 1999–2000 гг. 98%, 0% и 2% изолятов соответственно (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,25/0,5 мг/л); в 2001–2003 гг. – 98%, 2% и 0% (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,25/0,25 мг/л) [19]. В исследовании ПеГАС 2014–2017 гг. из 16-членных макролидов оценивалась активность только для джоамицина [20]. При этом интерпретация результатов определения чувствительности не проводилась ввиду отсутствия установленных пограничных концентраций, значения МПК₅₀/МПК₉₀ составили 0,25/0,5 мг/л [20].

In vitro активность спирамицина и клиндамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину

Для расширенной оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК $\geq 0,5$ мг/л), было проведено исследование на коллекции из 112 эритромицинорезистентных клинических изолятов *S. pyogenes*. Распределение значений МПК спирамицина и клиндамицина в отношении расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pyogenes* представлено на Рисунке 4.

Из данной расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pyogenes*, выделенных в

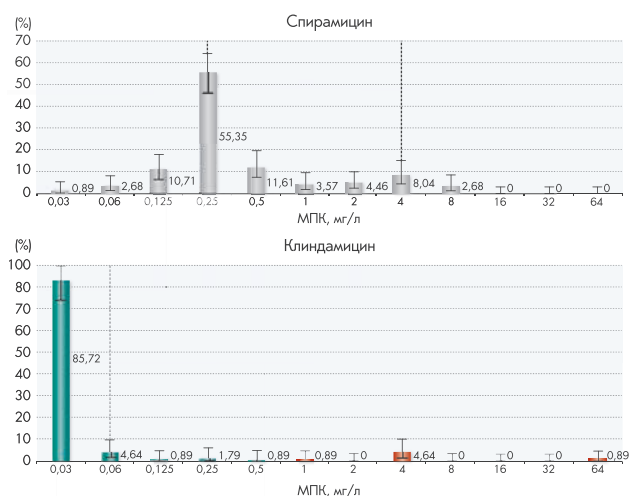


Рисунок 4. Распределение значений МПК спирамицина и клиндамицина в отношении расширенной коллекции эритромицинорезистентных изолятов *S. pyogenes* (n = 112)

2010–2023 гг. чувствительность к клиндамицину сохраняли 93,8% изолятов. Для спирамицина, при использовании интерпретационных критериев Французского общества микробиологов (1996 г., $C \leq 1$ мг/л / $P > 4$ мг/л), как устойчивые могут быть интерпретированы 2,7% изолятов. Значения МПК спирамицина $\geq 0,5$ мг/л (соответствует значению резистентности для эритромицина, азитромицина, кларитромицина по критериям EUCAST, v.14.0) имеют 30,4% исследованных изолятов.

Выводы

Streptococcus pneumoniae

Отмечена высокая частота устойчивости *S. pneumoniae* к группе макролидов/линкозамидов: 40,5–42% для 14- и 15-членных макролидов, 23% – для клиндамицина. Активность 16-членного макролида спирамицина, исходя из распределения значений МПК, превосходила активность 14- и 15-членных макролидов и приближалась к таковой клиндамицина. Так, при применении ранее использовавшихся критериев Французского обще-

ства микробиологов 1996 г. ($C \leq 1$ мг/л; $P > 4$ мг/л), как чувствительные к спирамицину могут быть расценены 70,5% изолятов, как резистентные – 24,5% изолятов; значения МПК $\geq 0,5$ мг/л для спирамицина (пограничные концентрации, определенные EUCAST v.14.0 для эритромицина, кларитромицина и азитромицина) имели 31,5% изолятов. При проведении оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении расширенной коллекции изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК $\geq 0,5$ мг/л), при использовании интерпретационных критериев Французского общества микробиологов (1996 г., $C \leq 1$ мг/л / $P > 4$ мг/л), как чувствительные к спирамицину могут быть интерпретированы 36,0% изолятов.

Streptococcus pyogenes

Резистентными к 14- и 15-членным макролидам эритромицину, кларитромицину и азитромицину согласно формальным критериям интерпретации EUCAST v.14.0 были 19,3%, 22% и 26,7% изолятов соответственно. При применении ранее использовавшихся критериев Французского общества микробиологов 1996 г. ($C \leq 1$ мг/л; $P > 4$ мг/л), как чувствительные к спирамицину расценены 94,7% изолятов, как резистентные – 5,3%; значения МПК $\geq 0,5$ мг/л для спирамицина (пограничные концентрации, определенные EUCAST v.14.0 для эритромицина, кларитромицина и азитромицина) имели 15,3% изолятов. При проведении оценки *in vitro* активности спирамицина в отношении расширенной коллекции изолятов, устойчивых к эритромицину (МПК $\geq 0,5$ мг/л), при использовании интерпретационных критериев Французского общества микробиологов (1996 г., $C \leq 1$ мг/л / $P > 4$ мг/л), как чувствительные могут быть интерпретированы 84,8% изолятов, как устойчивые – 2,7% изолятов, однако значения МПК спирамицина $\geq 0,5$ мг/л имели 30,4% эритромицинорезистентных изолятов.

Таким образом, можно заключить, что 16-членный макролид спирамицин сохраняет клинически значимую активность в отношении существенной доли изолятов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, что должно учитываться при выборе терапии инфекций, вызванных данными микроорганизмами.

Литература

- Dinos G.P. The macrolide antibiotic renaissance. *Brit J Pharmacol.* 2017;174:2967-2983. DOI: 10.1111/bph.13936
- Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N., Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:302. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00302
- Schlünzen F., Zarivach R., Harms J., Bashan A., Tocilj A., Albrecht R., et al. Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature.* 2001;413:814-821. DOI: 10.1038/35101544
- Woodward R.B. Struktur und biogenese der makrolide. *Angew Chem.* 1957;69:50-58. DOI: 10.1002/ange.19570690109
- Janas A., Przybylski P. 14- and 15-membered lactone macrolides and their analogues and hybrids: structure, molecular mechanism of action and biological activity.

- Eur J Med Chem. 2019;182:111662. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111662
6. Arsic B., Barber J., Cikos A., Mladenovic M., Stan-kovic N., Novak P. 16-Membered macrolide antibiotics: a review. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:283-298. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020
 7. Retsema J., Girard A., Schelkly W., Manousos M., Ander-son M., Bright G., Borovoy R., et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:1939-1947. DOI: 10.1128/aac.31.12.1939
 8. Lefevre-Pettazzoni M., Bissery A., Wallon M., Cozon G., Peyron F., Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(3):239-243. DOI: 10.1128/CVI.00311-06
 9. Berbel D., González-Díaz A., de Egea G.L., Càmara J., Ardanuy C. An overview of macrolide resistance in *Streptococci*: prevalence, mobile elements and dynamics. *Microorganisms*. 2022;10:2316. DOI: 10.3390/microorganisms10122316
 10. Law C.J., Maloney P.C., Wang D.N. Ins and outs of major facilitator superfamily antiporters. *Annu Rev Microbiol*. 2008;62:289-305. DOI: 10.1146/annurev.micro.61.080706.093329
 11. Chancey S.T., Bai X., Kumar N., Drabek E.F., Daugherty S.C., Colon T., al. Transcriptional attenuation controls macrolide inducible efflux and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and in other Gram-positive bacteria containing *mef/mel(msr(D))* elements. *PLoS One*. 2015;10:e0116254. DOI: 10.1371/journal.pone.0116254
 12. Subramaniam S.L., Ramu H., Mankin A.S. Inducible resistance to macrolide antibiotics. In: Dougherty T.J., Pucci M.J. (eds). *Antibiotic Drug Discovery and Development*. 2011. Springer: New York, pp. 455-484.
 13. Wilson D.N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:35-48. DOI: 10.1038/nrmicro3155
 14. ISO 20776-1:2019 Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.)
 15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 14.0, 2024. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed November 2024.
 16. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect*. 1996;2(Suppl. 1):S46-S48. PMID: 11866862.
 17. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V., Krechikova O.I., Gudkov I.V., Agapova E.D., et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999-2005: results of multicenter prospective studies PeGAS-I and PeGAS-II. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2006;8(1):33-47. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Кречикова О.И., Гудков И.В., Агапова Е.Д. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(1):33-47.)
 18. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* in Russia: results of the multicenter epidemiological study «PeGAS 2014-2017». *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2019;21(3):230-237. Russian. (Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(3):230-237.) DOI: 10.36488/смас.2019.3.230-237
 19. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V., Agapova E.D., Rozanova S.M., Gugutsidze E.N., et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* in Russia: results of the multicenter prospective study PeGAS-I. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2005;7(2):154-166. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., Агапова Е.Д., Розанова С.М., Гугуцидзе Е.Н. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005;7(2):154-166.)
 20. Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., Andreev V.A., et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pyogenes* in Russia: results of the multicenter epidemiological study «PeGAS 2014-2017». *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2020;22(1):40-45. Russian. (Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(1):40-45.) DOI: 10.36488/смас.2020.1.40-45