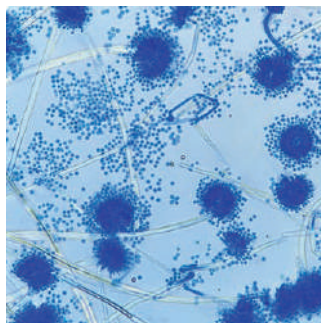




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

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)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

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

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

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, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Божкова А.Г.¹, Шимановский Н.Л.², Мелкумян А.Р.¹, Чистякова Д.А.¹, Алексеев М.В.^{1,3}, Ачкасов С.И.^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Алина Рантиковна Мелкумян

Эл. почта: alinamelkumyan@yandex.ru

Ключевые слова: лактобактерии, лактобациллы, бактериоцины, полногеномное секвенирование, пробиотики.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проведение полногеномного исследования и биоинформационного анализа штамма *Lactocaseibacillus* для подтверждения таксономической принадлежности, идентификации генетических детерминант метаболической активности, стрессоустойчивости и продукции бактериоцинов как критерия стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся штамм, выделенный от пациента колопроктологического профиля в 2024 г. Культивирование проводилось на среде MRS в микроаэрофильных условиях. Полногеномное секвенирование выполнено на платформе Oxford Nanopore Technologies MinION (ячейки R10.4.1). Сборка генома *de novo* осуществлена в Flye, оценка качества – QUAST. Таксономическая верификация проведена с использованием Kraken2 и расчета ANI. Функциональная аннотация выполнена в Bakta, поиск бактериоцинов – BAGEL4 и antiSMASH. Распределение белков по функциональным категориям проведено на основе аннотированного пула CDS.

Результаты. В исследование включен один штамм, окончательно идентифицированный как *Lactocaseibacillus rhamnosus*. Получена завершенная сборка генома (2,98 Мб, 1 контиг, GC 46,7%, Busco 99,3%). Таксономическая принадлежность к *L. rhamnosus* подтверждена (ANI 99,0% с использованием референсного штамма NCTC1364). Было выявлено, что штамм наиболее близок к LOCK908. Идентифицированы гены метаболической пластичности (*iolH*, *iolR*, *murR*), биосинтеза витаминов (*thi*-кластер) и аминокислот (*trpACFB*, *trpS2*), стрессоустойчивости (*dnaK*, *dnaJ*, *yidC*) и колонизации (*epsH*). Выявлен кластер биосинтеза бактериоцинов класса IIc (15 ORF), включающий коровий пептид с гомологией к энтероцину X и к карноцину CP52, а также модули модификации, регуляции, иммунитета, транспорта и процессинга лидерного пептида. Обнаружен ген *ORF8* фагового происхождения, значимый для разработки комбинированного препарата с фагами.

Выводы. Штамм *L. rhamnosus* MRIVS-38065 характеризуется высокой метаболической пластичностью, метаболической автономностью, наличием полнофункционального кластера бактериоцинов и развитым адаптационным потенциалом. Совокупность генов, выявленных в данном штамме, является критерием для обоснования отнесения данного штамма к категории перспективных пробиотических кандидатов и целесообразность его использования в составе моно- и поликомпонентных препаратов, а также комбинированных биотерапевтических систем.

Original Article

Whole-genome analysis of a probiotic strain *Lactocaseibacillus* – identification of genetic determinants for bacteriocin production as a basis for standardization of mono- and multi-component probiotics

Bozhkova A.G.¹, Shimanovsky N.L.², Melkumyan A.R.¹, Chistyakova D.A.¹, Alekseev M.V.^{1,3}, Achkasov S.I.^{1,3}

¹ National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contacts:

Alina R. Melkumyan

E-mail: alinamelkumyan@yandex.ru

Objective. Conducting a whole-genome study and bioinformatic analysis of a *Lactocaseibacillus* strain to confirm taxonomic affiliation, identify genetic determinants of metabolic activity, stress resistance, and bacteriocin production as a criterion for the standardization of mono- and multi-component probiotics.

Божкова А.Г. и соавт.

Key words: lactobacillus, bacteriocins, whole genome sequencing, probiotics.

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

External funding source: no external funding received.

Materials and methods. The object of the study was a strain isolated from a coloproctology patient in 2024. Cultivation was carried out on MRS medium under microaerophilic conditions. Whole-genome sequencing was performed on the Oxford Nanopore Technologies MinION platform (R10.4.1 flow cells). *De novo* genome assembly was performed using Flye, quality assessment using QUAST. Taxonomic verification was carried out using Kraken2 and ANI calculation. Functional annotation was performed using Bakta, bacteriocin search using BAGEL4 and antiSMASH. The distribution of proteins into functional categories was performed based on the annotated pool of CDS.

Results. One strain was included in the study, finally identified as *Lactocaseibacillus rhamnosus*. A complete genome assembly was obtained (2.98 Mb, 1 contig, GC 46.7%, Busco 99.3%). Taxonomic affiliation to *L. rhamnosus* was confirmed (ANI 99.0% using the reference strain NCTC1364). It was found that the strain is most closely related to LOCK908. Genes for metabolic plasticity (*iolH*, *iolR*, *murR*), vitamin biosynthesis (*thi*-cluster) and amino acids (*trpACFB*, *trpS2*), stress resistance (*dnaK*, *dnaJ*, *yidC*) and colonization (*epsH*) were identified. A cluster for the biosynthesis of class IIc bacteriocins (15 ORFs) was identified, including a core peptide with homology to enterocin X and carnocin CP52, as well as modules for modification, regulation, immunity, transport, and leader peptide processing. The phage-derived gene ORF8 was found, which is significant for the development of a combined preparation with phages.

Conclusions. The strain *L. rhamnosus* MRVS-38065 is characterized by high metabolic plasticity, metabolic autonomy, the presence of a fully functional bacteriocin cluster, and a developed adaptive potential. The set of genes identified in this strain serves as a criterion to justify classifying this strain as a promising probiotic candidate and the feasibility of its use in mono- and multi-component preparations, as well as in combined biotherapeutic systems.

Введение

Колопроктологические заболевания, в том числе воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и антибиотикоассоциированная диарея (ААД) представляют собой серьезные проблемы здравоохранения, характеризующиеся высокой заболеваемостью, смертностью и значительными затратами на лечение. По данным Institute For Health Metrics and Evaluation [1], на территории Восточной Европы отмечается ежегодный рост трудовой недееспособности и смертности от диареи по данным на 2021 г., причиной которой служит *Clostridioides difficile*. Данная проблема напрямую связана с увеличением числа штаммов, обладающих лекарственной устойчивостью к метронидазолу, а также ростом случаев резистентности к ванкомицину. Неэффективность классической антимикробной терапии ложится тяжким бременем на бюджет медицинских организаций и формирует запрос на альтернативные стратегии терапии, в частности на применение пробиотических препаратов. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что применение пробиотиков, в том числе *Saccharomyces boulardii* и *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG, достоверно снижает частоту развития ААД и может рассматриваться как перспективный метод профилактики и вспомогательной терапии при *C. difficile*-ассоциированной диарее (CDI) [2, 3].

Одними из полезных микроорганизмов в составе кишечного микробиома с высоким пробиотическим потенциалом являются лактобациллы. Лактобациллы способны синтезировать антибактериальные вещества – бактериоцины, оказывающие выраженное антагонистическое воздействие как на грамположительные, так и на гра-

мотрицательные патогенные бактерии. Бактериоцины – это биологически активные антимикробные пептиды, которые подавляют рост других штаммов бактерий того же вида (узкий спектр действия) или других родов (широкий спектр действия) [4]. Эти соединения являются особенно привлекательной альтернативой антибиотикам, поскольку они имеют природное происхождение, могут быть генетически модифицированы и зачастую обладают высокой стабильностью и низкой цитотоксичностью к клеткам макроорганизмов [5, 6]. В доступных источниках не было обнаружено данных о развитии резистентности микроорганизмов к бактериоцинам, из-за наличия механизма быстрого порообразования, подверженности разложению протеолитическими ферментами и наличию короткого биологического периода полувыведения из организма человека [7]. Однако эффективность различных штаммов *Lactobacillus* может существенно различаться и зависит от их специфических свойств, таких как устойчивость к воздействию желудочного сока и желчи, способность к адгезии на слизистой оболочке кишечника, антагонистическая активность в отношении условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и способность к выработке бактериоцинов.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека существует множество экологических ниш, которые населяют такие виды лактобацилл, как *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus rhamnosus*. Виды *Lactobacillus antri*, *Lactobacillus gastricus*, *Lactobacillus kalixensis*, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus ultunensis* были выделены из слизистой оболочки желудка [8]. *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*,

Lactobacillus jensenii, *Lactobacillus vaginalis* и *Lactobacillus iners* являются распространенными видами, выделяемыми из влагалища [9]. *Lactobacillus acidophilus* естественным образом встречается в ЖКТ и ротовой полости человека и животных [10]. В рамках популяции наиболее распространенными клиническими изолятами у человека являются *L. rhamnosus* и *L. casei*.

Lactocaseibacillus – это разнообразный, филогенетически гетерогенный порядок молочнокислых бактерий, который включает типовой род *Lactobacillus*, а также роды *Facklamia*, *Granulicatella*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* и *Streptococcus*. Они расщепляют углеводы путем ферментации, вырабатывая молочную кислоту в качестве основного конечного продукта [11]. Виды рода *Lactocaseibacillus* представляют собой факультативно-анаэробные, каталазоотрицательные, грамположительные неспорообразующие палочки, морфология которых варьирует от коротких толстых до длинных тонких форм с расположением в цепочках или полисадом («часть-колом»).

Ключевыми пробиотическими свойствами, отличающими *L. rhamnosus*, являются высокая кислото- и желчестойчивость, обеспечивающая выживание при транзите через ЖКТ, наличие поверхностных адгезинов, помогающих закрепляться на слизистой оболочке кишечника, а также формирование биопленки и конкурентное вытеснение патогенов.

L. rhamnosus GG – один из наиболее широко используемых пробиотических штаммов. *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 был первоначально выделен из образцов фекалий здорового взрослого человека Шервудом Горбахом и Барри Голдуином, чем и объясняются характерные буквы «GG» в его названии (по первым буквам фамилий исследователей). Он был определен как потенциальный пробиотический штамм благодаря своей устойчивости к воздействию кислоты и желчи, хорошим ростовым характеристикам и способности к адгезии к эпителиальному слою кишечника. С тех пор он стал одним из самых широко изучаемых пробиотических штаммов и используется во множестве коммерчески доступных пробиотических продуктах. Благоприятные эффекты этого штамма были всесторонне исследованы в ходе многочисленных клинических испытаний и интервенционных исследований с участием людей [12].

Таким образом, поиск пробиотических штаммов бактерий, обладающих высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и УПМ, в том числе и облигатно-анаэробных бактерий, с высокой биологической активностью, устойчивостью к условиям внешней среды и стабилизирующим кислотообразованием во всем температурном диапазоне развития клеток является актуальным направлением биотехнологии и медицины.

Цель исследования – проведение полногеномного исследования штамма *Lactocaseibacillus* и идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков.

Материалы и методы

Полногеномное секвенирование (WGS) выполнялось на платформе Oxford Nanopore Technologies (ONT) на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Процесс включал этапы подготовки инокулята, экстракции ДНК, подготовки библиотеки и биоинформатического анализа. Для экстракции ДНК использовались свежие (18–24 ч.) чистые культуры бактерий, выращенные на плотной агаровой среде. Бактериальную суспензию готовили в 0,85% NaCl, доводя мутность до 3 единиц по МакФарланду. Полученные аликваты хранились при -20°C. Выделение ДНК проводилось методом колоночной сорбции с предварительным ферментативным лизисом (QIAGEN, Германия).

Методика включает в себя этапы осаждения клеток (20 000 г, 5 мин.) с последующей инкубацией в растворе лизоцима (50 мг/мл) при 70°C. Далее проводился протеолиз протеиназой K в присутствии лизирующего буфера (на основе 5M GuHCl, Тритон X-100 и Твин-20). После добавления 96% этанола образец переносился на спин-колонку. Выполнялась последовательная промывка специализированными буферами (на основе GuHCl/этанола и NaCl/этанола) для удаления белков и солей. Очищенная ДНК элюировалась подогретым до 60°C буфером TE (pH 8,0). Концентрация и чистота полученных препаратов ДНК (соотношение поглощения 260/280) определялись с помощью спектрофотометрии (Tecan Infinite M200 PRO NanoQuant).

Секвенирование проводилось на системе MinION с использованием набора для нативного баркодирования SQK-NBD114.96.

Процесс подготовки включал ключевые этапы контроля качества ДНК: для каждого образца использовалось 400 нг высокомолекулярной ДНК. Чистота контролировалась по индексам 260/280. Исправление повреждений ДНК и создание липких концов проводилось с использованием реактивов NEBNext FFPE DNA Repair и Ultra II End-prep. Инкубация осуществлялась 30 мин. при 20°C и 5 мин. при 65°C. К образцам присоединялись уникальные нативные баркоды (NB01-96) с помощью Blunt/TA Ligase. Реакция останавливалась добавлением ЭДТА, после чего образцы объединялись в пул. К пулу баркодированных фрагментов присоединялись адаптеры. Финальная очистка библиотеки выполнялась на магнитных частицах AMPure XP с использованием буфера SFB. Для загрузки ячейки и запуск секвенирования использовались проточные ячейки FLO-MIN114 (R10.4.1) с количеством активных пор > 800. Перед загрузкой проводился прайминг ячейки смесью буферов FCF и FCT с добавлением BSA. Библиотека в составе Sequencing Buffer и Library Beads вносилась через SpotON-порт. Биоинформатический анализ данных выполнялся в среде Ubuntu (WSL2) с использованием специализированного программного обеспечения. Перевод электрических сигналов в нуклеотидные последовательности и удаление адаптеров проводились

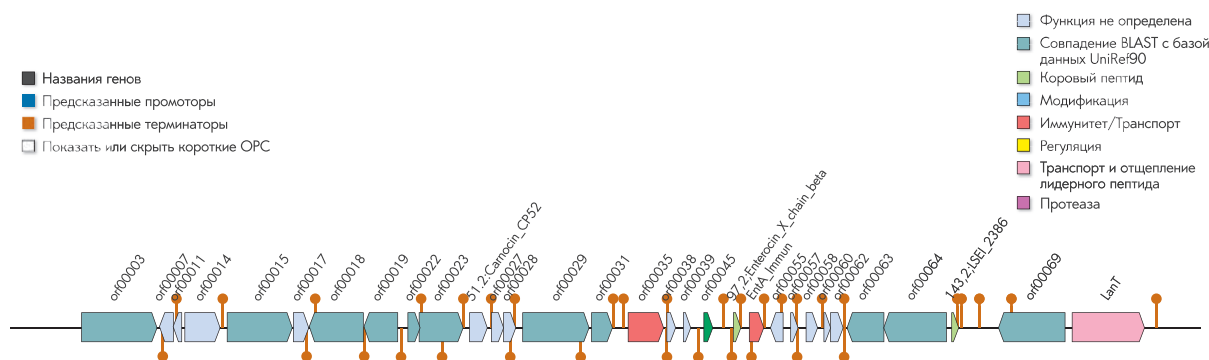


Рисунок 1. Генетическая карта *L. rhamnosus* MRVS-38065

встроенными алгоритмами MinKNOW (Dorado). Оценка качества чтений (Q-score > 10) и распределения длин (N50) выполнялась в FastQC и MultiQC. Сборка генома *de novo* осуществлялась с помощью сборщика Flye. Для образцов с низким покрытием оптимизировались параметры перекрытия фрагментов. Качество сборки оценивалось в QUAST. Таксономическая классификация ридов проводилась в Kraken2 с использованием базы данных minikraken2. Риды картировались на референсные последовательности с помощью BWA-MEM с последующей конвертацией в форматы SAM/BAM через Samtools. Функциональная аннотация была выполнена в инструменте Bakt. Процесс включал предсказание генов, поиск tPHK/pPHK и идентификацию детерминант антибиотикорезистентности (базы CARD/AMRFinderPlus). Для поиска и аннотации генов, кодирующих бактериоцины и другие рибосомально синтезируемые и посттрансляционно модифицированные пептиды (RiPPs) применялся инструмент BAGEL4 (Рисунок 1).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, протокол №04/24 от 25.01.2024 г. Нет необходимости в письменном информированном согласии.

Результаты

Объектом настоящего исследования выступил штамм *Lactocaseibacillus* № 1907, выделенный в 2024 г. от пациента колопроктологического профиля в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Предварительная микробиологическая оценка показала, что штамм № 1907 является факультативным анаэробом, микроаэрофилом, имеющий форму палочек с закругленными концами. Оптимальные условия для роста – анаэробная среда с температурой 37°C и pH в диапазоне 6,0–6,5. При культивировании на среде MRS в анаэробных или микроаэрофильных условиях через 48–72 ч. штамм образует выпуклые, с ровными краями, непрозрачные, белые колонии с блеском. *L. rhamnosus* 1907 способен сквашивать молоко за 24 ч. Культивирование осуществлялось в микроаэрофильных условиях, на питательной среде де Ман, Рогоса

и Шарпа MRS (MRS, Condalab, Испания) или в жидком MRS бульоне при температуре 37°C и pH 6,0–6,5.

Штамм *L. rhamnosus* 1907 ферментировал глюкозу, мальтозу, фруктозу, галактозу, лактозу, меллицитозу, уреазу, салицин, трегалозу, маннитол, рамнозу, N-ацетил-β-D-глюкозаминидазу, β-глюкозидазу, эскулин, маннозу, целлобиозу; не ферментировал нитраты, сахарозу, раффинузу, ксилозу, арабинозу, сорбитол. Индол не продуцировал. Чувствительность штамма к антибиотикам оценивалась с использованием метода дисков с антибиотиками [13, 14]. Результаты показали, что штамм *L. rhamnosus* 1907 обладает устойчивостью к гентамицину, ципрофлоксацину, цефокситину, цефепиму и ванкомицину. Это свойство позволит использовать данный штамм одновременно с антибиотикотерапией, так как *L. rhamnosus* 1907 сохранит жизнеспособность.

Способ определения активности штамма проводился методом двухэтапного культивирования микроорганизма-антагониста и тестируемой культуры в условиях комбинированной системы, а также методом двухкратных серийных разведений лактобацилл в микропланшетах [15]. Механизм антимикробного действия штамма, предположительно, может быть связан с выработкой органических кислот (молочной, уксусной) и бактерицинов, которые ингибируют рост патогенных микроорганизмов.

In vitro исследования подтвердили, что штамм *L. rhamnosus* 1907 обладает выраженной антагонистической активностью в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*, *C. difficile*. Для тестирования антагонистической активности *L. rhamnosus* 1907 в исследование включены полирезистентные УПМ: штаммы *K. pneumoniae* резистентные к цефалоспорином III-IV поколения, меропенему, тигециклину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, амикацину и амоксацилину-клавуланату; *E. coli* резистентные к цефалоспорином III-IV поколения, меропенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину и амоксацилину-клавуланату; *P. aeruginosa* резистентная к меропенему, пиперациллину-тазобактаму, левофлоксацину и амикацину, а также метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* и ванкомицинорезистентные штаммы *E. faecium*. Obligatно-анаэробные бактерии *C. perfringens* были

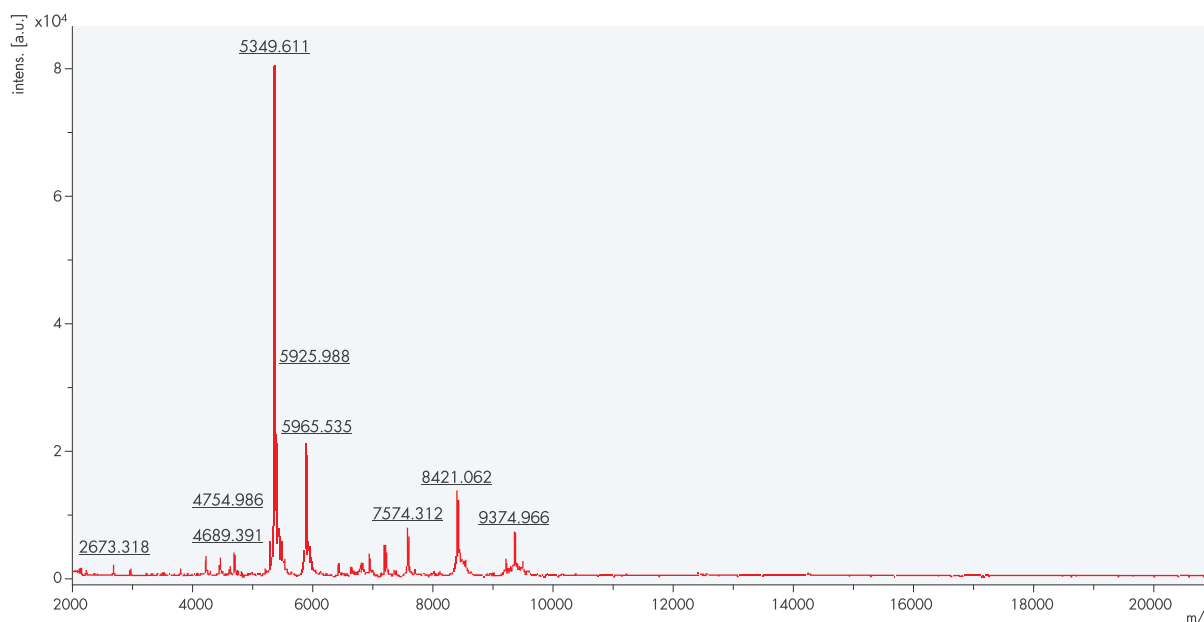


Рисунок 2. Масс-спектрометрический анализ штамма *L. rhamnosus* MRIVS-38065

выделены из ран и обладали резистентностью к защищенным и незащищенным пенициллинам, меропенему, метронидазолу и клиндамицину, *B. fragilis* обладали резистентностью к защищенным пенициллинам и клиндамицину, также один штамм *B. fragilis* был резистентным к меропенему [16].

На Рисунке 2 представлен график масс-спектрометрического профилирования рибосомальных белков штамма *L. rhamnosus* 1907. Идентификация по базе данных MALDI-TOF MS подтвердила принадлежность штамма к виду *Lactobacillus paracasei* с высокой степенью достоверности (score > 2,0). Спектр отличался наличием уникальных пиков, что может свидетельствовать о специфических особенностях данного штамма. Протеомный анализ штамма *L. rhamnosus* MRIVS-38065 показал наличие пика 5349,6 m/z, который является вероятным маркерным белком, часто присутствующим у группы *L. plantarum* или *L. casei*. Пик 2673,3 m/z часто является двузарядным ионом от основного белка 5349,6 m/z. Дублет пиков 5925,9 / 5965,5 m/z помогает отличить конкретные виды внутри рода, а пик 8421,0 m/z является характерным для многих молочнокислых бактерий.

Видовая идентификация методом MALDI-TOF MS отнесла изолят к *L. paracasei*. Однако последующий таксономический анализ с использованием Kraken2 и расчет индекса средней идентичности нуклеотидов (ANI) в сравнении с референтным штаммом NCTC1364 подтвердили принадлежность изолята к виду *L. rhamnosus*. Штамм депонирован в 2025 г. в УНУ «Коллекция микроорганизмов III и IV групп патогенности НИИВС им. И.И. Мечникова» под регистрационным номером MRIVS-38065, что гарантирует его аутентичность и долгосрочное хранение. Штамм *L. rhamnosus* MRIVS-38065

рассматривается как кандидатный штамм для включения в состав пробиотического препарата (заявка на патент «Пробиотический штамм *L. rhamnosus* 1907, обладающий антагонистическим действием в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов для профилактики и лечения пациентов с колопроктологическими заболеваниями, включая воспалительные заболевания кишечника и антибиотикассоциированную диарею», решение о выдаче патента 14.01.2026 г.).

Однако, несмотря на более чем вековую историю применения пробиотиков, до настоящего времени отсутствуют унифицированные генетические критерии оценки их функциональной активности. Традиционные фенотипические тесты, такие как метод точечного анализа, метод дискового диффузионного теста, метод отсроченного антагонизма на плотных питательных средах, метод перпендикулярных «штрихов» и другие [15], не позволяют надежно дифференцировать истинную продукцию бактериоцинов от подавления за счет органических кислот, а также не дают информации о целостности кластеров генов биосинтеза, их регуляторном окружении и стабильности признака при хранении и пассажах.

WGS штамма *L. rhamnosus* MRIVS-38065 с использованием платформы Oxford Nanopore Technologies позволило получить высококачественную сборку генома *de novo*. Сборка представлена одной кольцевой хромосомой, плазмиды не обнаружены (Рисунок 3). Общий размер генома составил 2,98 Мб, GC-состав 46,7%. Сборка характеризовалась N50, равным 2,98 Мб, и полнотой по BUSCO 99,3%. Таксономическая идентификация, проведенная с использованием Kraken2 и базы данных minikraken2, помогла определить изолят, изначально идентифицированный как *Lactocaseibacillus paracasei*, как *L. rhamnosus*.

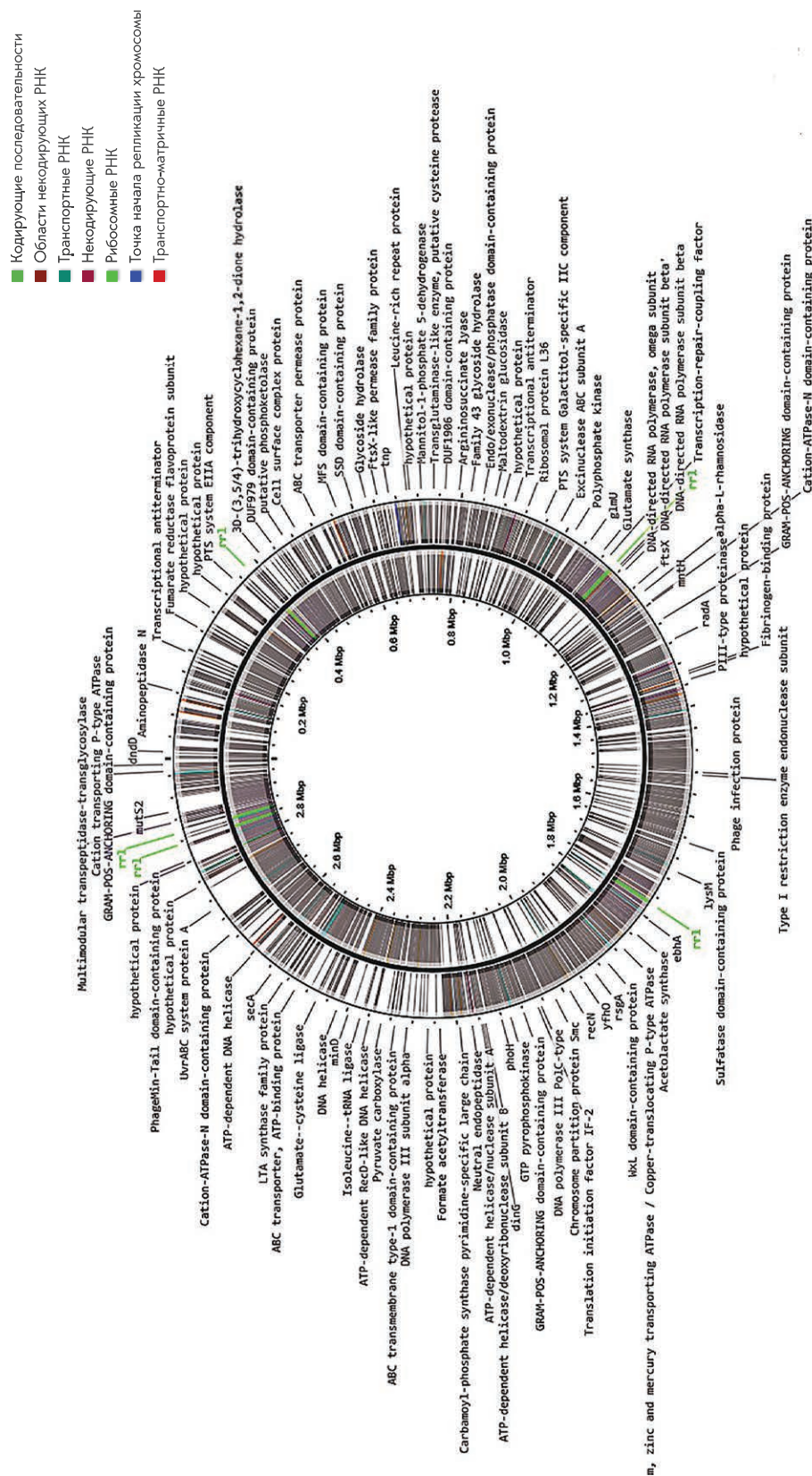


Рисунок 3. Аннотация кольцевого генома *L. rhampnosus* MRIVS-38065



Рисунок 4. Распределение предсказанных белков по функциональным категориям

Расчет средней идентичности нуклеотидов при сравнении с референтным штаммом *L. rhamnosus* NCTC1364 составил 99,0%, что подтверждает видовую принадлежность. Филогенетический анализ показал наибольшее родство исследуемого штамма к *L. rhamnosus* LOCK908.

Распределение предсказанных белков по функциональным категориям (Рисунок 4) выявило доминирование ферментов и белков метаболизма, которые составили 27% от общего пула. Транспортные белки и регуляторные системы были представлены в равном соотношении по 20% каждая категория. Антимикробные пептиды составили 13%, столько же пришлось на белки иммунитета. Оставшиеся 7% предсказанных белков не были отнесены к известным функциональным категориям и классифицированы как гипотетические белки с неизвестной функцией (Таблица 1).

В геноме штамма идентифицирован полный набор генов системы катаболизма мио-инозитола, представленный *iol*-опероном. Ген *iolR* кодирует транскрипционный репрессор, регулирующий экспрессию оперона в зависимости от концентрации субстрата, а ген *iolH* кодирует фермент, катализирующий ключевую реакцию дегидратации в пути превращения инозитола в промежуточные продукты гликолиза. Идентификация генов *iolH* и *iolR* свидетельствует о способности штамма использовать мио-инозитол в качестве альтернативного источника углерода. Данный метаболический путь дает штамму конкурентное преимущество в нишах, богатых инозитолом, таких как ЖКТ [17].

Дополнительно обнаружен регулятор *MurR*, относящийся к семейству *RpiR*, который контролирует экспрессию генов транспорта и фосфорилирования N-ацетилмурамовой кислоты. Данная система позволяет клетке утилизировать фрагменты собственного пептидогликана или компоненты клеточных стенок погибших бактерий, что критически важно для выживания в условиях ограниченных питательных ресурсов [18].

Идентифицирован ген *yidC*, кодирующий мембранную инсертазу, функционирующую независимо или в комплексе с *Sec*-транслоконом обеспечивая правильную

встройку и фолдинг гидрофобных белков в цитоплазматическую мембрану. *YidC* обеспечивает жизнеспособность клетки, так как он отвечает за правильную сборку дыхательных комплексов, транспортеров и сенсорных киназ [19]. В геноме штамма выявлен практически полный набор генов метаболизма тиамина. Гены *thi4*, *thiE*, *thiD* и *thiG* обеспечивают синтез тиаминопиррофосфата из предшественников, тогда как гены *thiT* и *thiQ* кодируют компоненты ECF-транспортеров для эффективного захвата тиамина из внешней среды. Гены *thiM* и *thiK* свидетельствуют о способности клетки утилизировать экзогенные фрагменты витамина. Такая избыточность систем получения витамина B₁, наличие как биосинтеза *de novo*, так и высокоаффинного транспорта, обеспечивает штамму устойчивость к колебаниям состава питательной среды [20].

Идентифицирован также кластер генов биосинтеза L-триптофана, включающий *trpA* и *trpB*, кодирующие альфа- и бета-субъединицы триптофансинтазы, финального фермента пути, а также *trpC* и *trpF*, обеспечивающие промежуточные этапы превращения хоризмата. Наличие специализированной триптофанил-тРНК-синтазы (*trpS2*) указывает на оптимизированный аппарат белкового синтеза, специфичный для данного пути [21]. Способность к синтезу триптофана (незаменимой аминокислоты) является важным признаком для пробиотических штаммов, так как это снижает их зависимость от ресурсов хозяина и позволяет поддерживать белковый гомеостаз [21].

Обнаружены гены *dnaK* и *dnaJ*, кодирующие шапероны, участвующие в рефолдинге денатурированных белков и защите клетки при тепловом и окислительном стрессе [22].

Выявлен ген *epsH*, вовлеченный в биосинтез внеклеточных полисахаридов. Продукция экзополисахаридов важна для адгезии штамма к эпителию кишечника, защиты клетки от воздействия желчных солей и бактериофагов. Также продуцируемый этим геном продукт лактобацилл часто обладает иммуномодулирующими свойствами [23].

С использованием программного обеспечения BAGEL4 в геноме штамма обнаружен полноразмерный кластер генов, ответственный за биосинтез бактериоцинов класса IIc. В составе выявленного локуса обнаружены структурные гены бактериоцинов. Процент гомологии выявлен для энтероцина X бета-цепи, идентичность которой составила 50,1%, и к карноцину CP52, идентичность 73,5%, что указывает на присутствие дивергентного пептида со сходными свойствами. Оба пептида содержат двойной глициновый лидирующий мотив, типичный для бактериоцинов группы IIc, секретируемых через ABC-транспортеры. Кластер содержит полную двухкомпонентную систему регуляции, включающую регулятор ответа *PlnD*, гомологичный белкам *L. plantarum* [24], и гистидинкиназу, которые обеспечивают индукцию синтеза бактериоцинов в ответ на накопление сигнальных молекул по механизму кворум-сенсинга [25]. Система транспорта представлена геном, гомологич-

Таблица 1. Категории белков, синтез которых детерминирован геномом штамма *L. rhamnosus* LOCK908

Категория	Количество белков	Представители
Ферменты и метаболизм	4	Фумаратгидратаза, YqiG, SSP1627, YdhF
Транспортные белки	3	PedD, MntH, Rv1250
Регуляторные системы	3	PlnD, гистидинкиназа, slr0846
Антимикробные пептиды	2	Энтероцин X, карноцин CP52
Белки иммунитета	2	PlnI, белок защиты от бактериоцина
Без категории	1	ORF8

ным *pedD*, кодирующим ABC-транспортер для процессинга и секреции педиоцин-подобных пептидов, а также вспомогательным транспортером семейства MFS. Для предотвращения аутоксичности штамм несет специализированные гены иммунитета, включая белок PlnI, типичный для регуляторных систем *pln*-оперонов, транскрипционный регулятор типа HTH (Helix-Turn-Helix), а также дополнительные белки иммунитета, обеспечивающие устойчивость клетки-производителя к воздействию собственных бактериоцинов класса IIc. В непосредственной близости от бактериоцинового кластера выявлены гены, участвующие в адаптации к окислительному стрессу и транспорту ионов. Обнаружен транспортер двухвалентных катионов MntH, входящий в систему гомеостаза марганца, а также ферментативный комплекс, состоящий из фумаратгидратазы класса II и ряда оксидоредуктаз. Данные гены могут усиливать синтез бактериоцинов клеткой в ответ на условия внешней среды. Таким образом, идентификация кластера, содержащего структурный ген с высокой гомологией к энтероцину X, в сочетании с регуляторным геном *plnD* и транспортным геном *pedD* подтверждает наличие у штамма генетической предрасположенности к синтезу активных антимикробных пептидов. Идентификация кластера, содержащего структурный ген с высокой гомологией к карноцину CP52 (73,5%), в сочетании с регуляторным геном *plnD* и транспортным геном *pedD*, подтверждает наличие у штамма генетической предрасположенности к синтезу активных антимикробных пептидов.

Наименование ORF8 в современной научной литературе чаще всего относится к вспомогательному белку вируса SARS-CoV-2, а не к компонентам самих лактобацилл [26]. В контексте молочнокислых бактерий обозначение ORF8 (Open Reading Frame 8) может встречаться у бактериофагов. Например, у некоторых фагов молочнокислых бактерий ген *orf8* может кодировать TMP (Tape Measure Protein), который определяет длину хвоста фага. TMP часто взаимодействует с белками на поверхности бактериальной клетки. Мутации или вариации в последовательности *orf8* определяют штаммы, которые данный бактериофаг способен инфицировать.

При создании комбинированных препаратов, сочетающих пробиотические штаммы лактобацилл и терапевтические бактериофаги, ключевой проблемой является обеспечение совместимости фага и бактерии. Анализ структурных генов фагов, в частности ORF8, позволяет научно обосновать подбор компонентов таких систем [27].

Обсуждение

Распространение микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, и их рост по всему миру снижают эффективность лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, в связи с чем необходимость и значимость исследований, направленных на поиск новых методов лечения приобретает важное значение.

В последние годы опубликованы ряд исследований, указывающих на возможность применения бактериоцинов в качестве альтернативы антибактериальным препаратам для профилактики и/или лечения бактериальных инфекций [28, 29]. В доступных источниках не было обнаружено данных о развитии резистентности микроорганизмов к бактериоцинам, из-за наличия быстрого механизма порообразования, подверженности разложению протеолитическими ферментами и наличию короткого биологического периода полувыведения из организма человека [30].

В статье представлены результаты комплексной геномной характеристики штамма *L. rhamnosus* MRIVS-38065 и генетических детерминант, определяющих его функциональный и пробиотический потенциал. У штамма *L. rhamnosus* MRIVS-38065 в ранее проведенных исследованиях [16] выявлена фенотипическими методами антагонистическая активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов из группы ESCAPE – патогенов, которые обладали множественной резистентностью к различным группам антимикробных препаратов, в том числе антибиотикам широкого спектра действия. В ходе работы подтверждена видовая принадлежность штамма и выявлен широкий спектр генов, ассоциированных с метаболической гибкостью, стрессоустойчивостью и антимикробной активностью. Полученные данные в целом согласуются с результатами ранее опубликованных международных исследований, посвященных штаммам *L. rhamnosus* [12], включая хорошо охарактеризованный штамм *L. rhamnosus* GG, для которого также описаны гены, обеспечивающие адаптацию к условиям ЖКТ и конкурентное взаимодействие с патогенами.

Обсуждая основной результат, следует отметить, что наличие *iol*-оперона, *thi*-кластера и генов биосинтеза триптофана расширяет представления о метаболической автономности штаммов *L. rhamnosus* [31–33]. Ранее было показано [34], что такие свойства повышают конкурентоспособность пробиотиков в условиях ограниченного нутриентного состава и нестабильной микробной

экологии кишечника. Выявленный кластер бактериоцинов класса IIc с высокой гомологией к энтероцину X согласуется с данными о способности некоторых штаммов *L. rhamnosus* оказывать направленное антагонистическое действие против *Listeria* spp. и других грамположительных патогенов. Дополнительным аргументом в пользу функциональной активности данного кластера является наличие регуляторных, транспортных и иммунных генов, формирующих завершённую систему синтеза и секреции антимикробных пептидов.

Развитие технологий WGS открывает возможность перехода от ретроспективной фенотипической характеристики штаммов к прогнозированию их пробиотических свойств на основе анализа генетических детерминант. Особую значимость приобретает идентификация генов, ответственных за синтез бактериоцинов и вспомогательных метаболитов (адгезины, экзополисахариды, белки иммунитета), поскольку именно их совокупность определяет конкурентные преимущества штамма в составе микробиоценоза и его терапевтический потенциал.

Заключение

Проведенное полногеномное исследование позволило идентифицировать штамм как *L. rhamnosus*, охарактеризовать гены, позволяющие микроорганизму адаптироваться к условиям стресса и гены антимикробного потенциала. Выявление генов, ассоциированных с утили-

зацией альтернативных субстратов, синтезом витаминов и аминокислот, а также с биосинтезом бактериоцинов класса IIc, позволяет сделать предположение о функциональной состоятельности штамма как пробиотического агента. С практической точки зрения полученные результаты имеют значимую научную и прикладную ценность, поскольку на основании генетических данных позволяют обосновать отбор и стандартизацию штаммов как потенциально обладающих пробиотическим потенциалом.

Идентификация полного бактериоцинового кластера и генов стрессоустойчивости указывает на способность штамма эффективно подавлять рост целевых патогенов и сохранять жизнеспособность в условиях агрессивной среды ЖКТ. Метаболическая автономность, связанная с синтезом витаминов и незаменимых аминокислот, расширяет спектр его возможных эффектов для организма хозяина.

Таким образом, результаты исследования могут быть использованы при разработке и стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотических, а также комбинированных биотерапевтических препаратов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания №1023022000100-9 по теме «Разработка и внедрение методов лечения и профилактики воспалительных заболеваний кишечника и антибиотикоассоциированной диареи на основе применения аутотрансплантации аутоштаммов пациентов с пробиотической активностью».

Литература

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). HealthData.org: data and insights for a healthier world. IHME, University of Washington, Seattle, WA. 2024. Available at: www.healthdata.org. Accessed March 2024.
2. Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043054
3. Clinical guidelines. Enterocolitis caused by *Clostridioides difficile*. 2024-2026. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1. Accessed April 25, 2022. Russian. (Клинические рекомендации. Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*. 2024–2026. Доступно по адресу: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/234_1. Ссылка активна на 25.04.2022 г.)
4. Acedo J.Z., Chiorean S., Vederas J.C., van Belkum M.J. The expanding structural variety among bacteriocins from Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2018;42(6):805-828. DOI: 10.1093/femsre/fuy033
5. Baindara P., Korpole S., Grover V. Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(24):10393-10408. DOI: 10.1007/s00253-018-9420-8
6. Sánchez-Vásquez L., Silva-Sánchez J., Jiménez-Vargas J.M., et al. Enhanced antimicrobial activity of novel synthetic peptides derived from vejovine and hadrurin. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(6):3427-3436. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.01.028
7. Dicks L.M., Dreyer L., Smith C., Van Staden A.D. A review: the fate of bacteriocins in the human gastro-intestinal tract: do they cross the gut-blood barrier? *Front Microbiol*. 2018;9:2297. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02297
8. Roos S., Engstrand L., Jonsson H. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005;55(Pt. 1):77-82. DOI: 10.1099/ijs.0.63083-0
9. Melkumyan A.R., Priputnevitch T.V., Ankirskaya A.S., Trofimov D.Yu., Muravyova V.V., Mullabaeva S.M., Zavya-

- Iova M.G. Lactobacilli species diversity in different states of vaginal microbiota in pregnant women. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2013;15(1):72-79. Russian. (Мелкумян А.Р., Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Трофимов Д.Ю., Муравьева В.В., Муллабаева С.М., Завьялова М.Г. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(1):72-79.)
10. Lievin-Le Moal V., Servin A.L. Anti-infective activities of *Lactobacillus* strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:167-199. DOI: 10.1128/cmr.00080-13
 11. Aguirre M., Collins M.D. Lactic acid bacteria and human clinical infection. *J Appl Bacteriol*. 1993;75(2):95-107. DOI: 10.1111/j.1365-2672.1993.tb02753.x
 12. Segers M.E., Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG–host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014;13(Suppl. 1):S7. DOI: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7
 13. МУ 2.3.2.2789-10. Sanitary-epidemiological assessment of safety and functional potential of probiotic microorganisms used for food production, 2010. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200104609>. Accessed March 02, 2026. Russian. (МУ 2.3.2.2789-10. Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов, 2010. Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/1200104609>. Ссылка активна на 02 марта 2026 г.)
 14. TR CU 021/2011. On food safety (as amended on April 22, 2024). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902320560/titles/2L0S41H>. Accessed March 02, 2026. Russian. (ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 22 апреля 2024 г.). Доступно по адресу: <https://docs.cntd.ru/document/902320560/titles/2L0S41H>. Ссылка активна на 02 марта 2026 г.)
 15. Chistyakova D.A., Melkumyan A.R., Shafikova A.A., Achkasov S.I. Modern methods for determining the antagonistic activity of microorganisms (systematic review). *Laboratornaya sluzhba*. 2025;14(2):33-39. Russian. (Чистякова Д.А., Мелкумян А.Р., Шафикова А.А., Ачкасов С.И. Современные методы определения антагонистической активности микроорганизмов (систематический обзор). *Лабораторная служба*. 2025;14(2):33-39.) DOI: 10.17116/labs20251402133
 16. Chistyakova D.A., Shafikova A.A., Spivak M.V., Lyagina I.A., Melkumyan A.R., Nanaeva B.A., et al. Antagonistic activity of bacteria of the genus *Lactobacillus* against ESKAPE pathogens. *Bacteriology*. 2024;9(4):115-119. Russian. (Чистякова Д.А., Шафикова А.А., Спивак М.В., Лягина И.А., Мелкумян А.Р., Нанаева Б.А. и соавт. Антагонистическая активность бактерий рода *Lactobacillus* в отношении ESKAPE-патогенов. *Бактериология*. 2024;9(4):115-119.)
 17. Yebra M.J., Zúñiga M., Beaufils S., Pérez-Martínez G., Deutscher J., Monedero V. Identification of a gene cluster enabling *Lactobacillus casei* BL23 to utilize myo-inositol. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(12):3850-3858. DOI: 10.1128/AEM.00243-07
 18. Jaeger T., Mayer C. The transcriptional factors MurR and catabolite activator protein regulate N-acetylmuramic acid catabolism in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 2008;190(20):6598-6608. DOI: 10.1128/JB.00642-08
 19. van der Laan M., Nouwen N.P., Driessen A.J. YidC – an evolutionary conserved device for the assembly of energy-transducing membrane protein complexes. *Curr Opin Microbiol*. 2005;8(2):182-187. DOI: 10.1016/j.mib.2005.02.004
 20. Rodionov D.A., Vitreschak A.G., Mironov A.A., Gelfand M.S. Comparative genomics of thiamin biosynthesis in prokaryotes. New genes and regulatory mechanisms. *J Biol Chem*. 2002;277(50):48949-48959. DOI: 10.1074/jbc.M208965200
 21. Roager H.M., Licht T.R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):3294. DOI: 10.1038/s41467-018-05470-4
 22. Zhang C., Cheng H., Han Y., Wa Y., Chen D., Guan C., et al. Transcriptome-phenotype matching analysis of how nitrogen sources influence *Lactocaseibacillus rhamnosus* tolerance to heat stress and oxidative stress. *Microb Cell Fact*. 2022;21(1):257. DOI: 10.1186/s12934-022-01985-0
 23. Lebeer S., Verhoeven T.L., Francius G., Schoofs G., Lambrichts I., Dufrène Y., et al. Identification of a gene cluster for the biosynthesis of a long, galactose-rich exopolysaccharide in *Lactobacillus rhamnosus* gg and functional analysis of the priming glycosyltransferase. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(11):3554-3563. DOI: 10.1128/AEM.02919-08
 24. Diep D.B., Håvarstein L.S., Nes I.F. Characterization of the locus responsible for the bacteriocin production in *Lactobacillus plantarum* C11. *J Bacteriol*. 1996;178(15):4472-4483. DOI: 10.1128/jb.178.15.4472-4483.1996
 25. Kareb O., Aider M. Quorum sensing circuits in the communicating mechanisms of bacteria and its implication in the biosynthesis of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(1):5-17. DOI: 10.1007/s12602-019-09555-4
 26. Zhang Y., Chen Y., Li Y., Huang F., Luo B., Yuan Y., et al. The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(23):e2024202118. DOI: 10.1073/pnas.2024202118
 27. Chmielewska-Jeznach M., Bardowski J.K., Szczepankowska A.K. *Lactococcus Ceduovirus* phages isolated from industrial dairy plants-from physiological to genomic analyses. *Viruses*. 2020;12(3):280. DOI: 10.3390/v12030280
 28. Darbandi A., Asadi A., Mahdizade Ari M., et al. Bacteriocins: properties and potential use as antimicrobials. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(1):e24093. DOI: 10.1002/jcla.24093

29. Fernandes A., Jobby R. Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential clinical applications. *Appl Biochem Biotechnol.* 2022;194(10):4377-4399. DOI: 10.1007/s12010-022-03870-3
30. Dreyer L., Smith C., Deane S.M., Dicks L.M.T., van Staden A.D. Migration of bacteriocins across gastrointestinal epithelial and vascular endothelial cells, as determined using *in vitro* simulations. *Sci Rep.* 2019;9:11481. DOI: 10.1038/s41598-019-47843-9
31. Klimina K.M., Dyachkova M.S., Veselovsky V.A., Zakharovich N.V., Stokach A.A., Selezneva O.V., et al. Transcriptional responses of *Lactocaseibacillus rhamnosus* to TNF α , IL-6, IL-8, and IL-10 cytokines. *Biology (Basel).* 2024;13(11):931. DOI: 10.3390/biology13110931
32. Morita H., Toh H., Oshima K., Murakami M., Taylor T.D., Igimi S., et al. Complete genome sequence of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103. *J Bacteriol.* 2009;191(24):7630-7631. DOI: 10.1128/JB.01287-09
33. Douillard F.P., Ribbera A., Kant R., Pietilä T.E., Järvinen H.M., Messing M., et al. Comparative genomic and functional analysis of 100 *Lactobacillus rhamnosus* strains and their comparison with strain GG. *PLoS Genet.* 2013;9(8):e1003683. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003683
34. Kankainen M., Paulin L., Tynkkynen S., von Ossowski I., Reunanen J., Partanen P., et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(40):17193-17198. DOI: 10.1073/pnas.0908876106