

УДК 616-093/-098

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26



Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфицирующим веществам (обзор литературы)

А.В. Мартынова^{1,2}, С.С. Ускова²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия,² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Бактерии рода *Enterococcus* – это условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся частью нормальной микрофлоры кишечника человека и животных, повсеместно встречающиеся в окружающей среде. Цель данного обзора – проанализировать литературные данные об устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к антимикробным и дезинфицирующим веществам. Резкое увеличение бактерий, устойчивых к антибиотикам, вызывает необходимость в поиске новых эффективных дезинфицирующих и антибактериальных веществ для подавления пролиферации и распространения патогенов в окружающей среде. Поэтому необходимо изучать устойчивость бактерий рода *Enterococcus* не только к антибиотикам, но и к дезинфицирующим веществам.

Ключевые слова: *Enterococcus*, антибиотики, дезинфицирующие вещества

Поступила в редакцию: 23.05.2023. Получена после доработки: 11.07.2023. Принята к публикации: 16.01.24

Для цитирования: Мартынова А.В., Ускова С.С. Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам и дезинфицирующим веществам (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:22–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26

Для корреспонденции: Мартынова Алина Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); профессор кафедры биоразнообразия и морских биоресурсов Дальневосточного федерального университета (690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10). ORCID: 0000-0001-6823-5971; тел.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Resistance of *Enterococcus* bacteria to disinfectants (literature review)

A.V. Martynova^{1,2}, C.S. Uskova²¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Enterococcus bacteria are opportunistic pathogens associated with a normal intestinal microflora in humans and animals and widely spread in the environment. This review aims to analyze the literature data on resistance of the genus *Enterococcus* to anti-infective agents and disinfectants. The dramatic increase in antibiotic-resistant bacteria drives the need for searching for new effective disinfectants and antibacterial substances to inhibit the proliferation and spread of pathogens in the environment. Therefore, it is necessary to study the resistance of *Enterococcus* bacteria not only to antibiotics but also to disinfectants.

Keywords: *Enterococcus*, antibiotics, disinfectants

Received 23 May 2023; Revised 11 July 2023; Accepted 16 January 24

For citation: Martynova A.V., Uskova C.S. Resistance of *Enterococcus* bacteria to disinfectants (literature review). *Pacific Medical Journal*. 2025;1:22–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-22-26

Corresponding author: Alina V. Martynova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Epidemiology Department of the Pacific Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); Professor of the Department of Biodiversity and Marine Bioresources, Far Eastern Federal University, (10, build. No 25, Ajax settlement, Russkiy Island, Vladivostok, 690950, Russia); ORCID: 0000-0001-6823-5971; tel.: +7 (914) 701-69-08; e-mail: clinmicro@yandex.ru

Энтерококки – это представители нормальной микрофлоры кишечника человека и животных, однако их также выделяют из носоглотки, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы и кожных покровов [1]. Большинство инфекций, вызванных родом *Enterococcus*, носят эндогенный характер и обусловлены колонизацией кожных и слизистых покровов человека и животных [2]. Энтерококки признаны как одни из наиболее распространенных причин бактериальных инфекций человека, они приобретают резистентность ко многим антибактериальным препаратам, включая ванкомицин [3]. *Enterococcus faecalis* более патогенный по сравнению с *Enterococcus faecium*, но *E. faecium* более устойчивый

к факторам внешней среды [4]. Такие представители энтерококков, как *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus gallinarum* и *Enterococcus casseliflavus*, лишь в единичных случаях проявляют патогенные свойства [5]. В условиях больничных стационаров широко применяются антибактериальные препараты, что способствует приобретению у энтерококков генов устойчивости к большинству антибиотиков и факторов патогенности [4].

Отсутствие научного управления и надлежащего планирования в медицинских учреждениях приводит к чрезмерному использованию антибактериальных веществ, тем самым увеличивая количество штаммов

с устойчивостью к антибиотикам [6]. Количество внеклеточных и внутриклеточных генов с устойчивостью к антибиотикам значительно увеличивается на хлорированных очистных сооружениях и в тепличных почвах с фунгицидами [7]. Более того, разбавленные и оставшиеся в окружающей среде дезинфицирующие вещества могут повысить устойчивость бактерий за счет фенотипической адаптации, генных мутаций и горизонтального переноса генов [8]. Скорость роста устойчивых к дезинфицирующим веществам бактерий растет, что значительно снижает эффективность антимикробных веществ со свойствами дезинфектантов [9]. Часто обнаруживают бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют серьезную угрозу для здоровья человека и самых различных экосистем. Отчеты о механизме устойчивости к дезинфицирующим веществам недостаточно полны, а сводные данные о распространении устойчивости к дезинфицирующим веществам упоминаются редко [10], поэтому необходимо помимо устойчивости к антибиотикам уделить внимание резистентности представителей рода *Enterococcus* к дезинфицирующим веществам. В связи с этим целью данного обзора является проанализировать литературные данные об устойчивости бактерий рода *Enterococcus* как к антимикробным, так и к дезинфицирующим веществам.

Устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антибиотикам

Устойчивость энтерококков к антибиотикам являются одной из основных причин внутрибольничных инфекций [11]. Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам может быть двух типов. К первому относится врожденная устойчивость, при которой гены располагаются в хромосоме. А ко второму – приобретенная, гены которой возникают из-за мутаций или появляются при обмене ДНК между бактериями [12]. При рассмотрении различных особенностей формирования устойчивости к антибиотикам можно выделить различия, существующие у штаммов энтерококков по отношению к антибактериальным химиопрепаратам различных классов.

Тетрациклины. Тетрациклины обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез белка в бактериальной клетке на уровне рибосом, а также необратимо связывают металлы (Cu, Fe, Mg, Mn), образуя с ними хелатные соединения и ингибируя ферментные системы [13]. У энтерококков было выделено два варианта гена *tet*, отвечающего за защиту от действия тетрациклина. Первый вариант гена осуществляет защиту путем рибосомальной защиты, включая гены *tet* (M), *tet* (O) и *tet* (S), а второй провоцирует энергозависимый отток тетрациклина из клетки энтерококка и кодируется генами *tet* (K) и *tet* (L) [14]. Бактерии рода *Enterococcus* содержат мобильные генетические элементы, транспозоны, которые легко встраиваются в их геном или перемещаются внутри него. Энтерококки приобретают гены устойчивости к тетрациклину

через эти мобильные элементы и обмениваются этими генами устойчивости с другими бактериями [15].

Аминогликозиды. Аминогликозиды действуют бактерицидно на бактериальную клетку, при этом необратимо связываются со специфичными рецепторами бактериальных рибосом и угнетают синтез белка [13]. Поскольку представители рода *Enterococcus* обладают анаэробным метаболизмом, они практически неустойчивы к малым концентрациям аминогликозидов. Среди клинических изолятов все чаще встречаются энтерококки с генами устойчивости к аминогликозидам [16]. Существует три механизма устойчивости к данным антибиотикам: первый и второй можно объединить, так как они происходят из-за генных мутаций, а третий механизм связан с плазмидами. При первом механизме происходит изменение сайта-мишени, при втором – изменения в транспорте антибиотика, а третий происходит путем ферментативной дезактивации аминогликозидов [17]. Устойчивость к стрептомицину может быть связана с как с мутацией рибосомного белка, так и с ферментативным расщеплением последнего [16]. Устойчивость энтерококков к стрептомицину чаще всего кодируется геном *ant(6)-Ia* [18]. Анализ выбранных мутантов, которые проявляли повышенную устойчивость к гентамицину *in vitro*, показал, что нарушение усвоения гентамицина может непосредственно способствовать усилению устойчивости [19].

Макролиды. Макролиды обладают бактериостатическим действием, что проявляется в подавлении синтеза белка бактериальной клетки на уровне рибосом и связано с угнетением фермента пептидтранслоказы [13]. Существует два основных механизма, приводящих к устойчивости к макролидам: первый с помощью рибосомальной метилазы, которая кодируется геном *erm*, а второй – благодаря действию, опосредованному мембраносвязанным эффлюксным белком, кодирующимся генами *mef* (A или E) и *msr* (M) [20]. По литературным данным выявлена связь между генами, отвечающими за устойчивость к эритромицину (*ermB*) и к меди (*tcrB*), которая впервые была продемонстрирована на штаммах *E. faecalis* и *E. faecium*, выделенных от свиней, позже показали подобную связь у *E. hirae*, который был выделен из морской воды [21].

β-лактамы. β-лактамы обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез клеточной стенки бактерий, связываясь с пенициллинсвязывающими белками, которые являются ферментами, ответственными за формирование структуры клеточной стенки [22]. Замены в геноме, которые ранее считались способствующими развитию устойчивости к ампициллину в клинических штаммах, при экспрессии плазмидным *pbbp5* в чувствительном к нему штамме *E. faecium* давали умеренные уровни устойчивости, тем самым обеспечивая прямое доказательство их влияния. Комбинации точечных мутаций, особенно Rbp5 M485A с вставкой Ser в положении 466, существенно повышают уровни устойчивости. Кроме того, была установлена корреляция между сродством очищенных рекомбинантных

мутантов Pbp5 к связыванию антибиотиков с уровнями устойчивости, обеспечиваемыми этими аллелями. Дальнейший анализ показал, что хромосомно-кодируемый детерминант *pbp5* может передаваться между штаммами *E. faecium* [23] путем конъюгации, что предполагает механизм, с помощью которого высокая устойчивость к ампициллину, обеспечиваемая мутантными аллелями *pbp5*, может распространяться среди клинических изолятов [24]. Подобно *E. faecium*, мутации в Pbp5 клинических изолятов *E. faecalis* могут также приводить к повышенной устойчивости к β -лактамам антибиотикам, таким как ампициллин [25].

Фторхинолоны. Фторхинолоны обладают бактерицидным действием с выраженной противомикробной активностью за счет ингибирования двух ключевых ферментов клетки, отвечающих за биосинтез и репликацию ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [26]. Считается, что мутации в областях, определяющих устойчивость к хинолонам *gyrA*, кодирующей ДНК-гиразу, и *parC*, кодирующей ДНК-топоизомеразу IV, системы оттока, антимикробных ферментов устойчивости и плазмидопосредованных механизмов, способствуют устойчивости к фторхинолонам [27]. В исследовании факторы риска устойчивости к фторхинолонам при энтерококковых инфекциях мочевых путей продемонстрировали, что недавнее воздействие антибиотиков, таких как фторхинолоны, цефалоспорины широкого спектра действия и клиндамицин, в значительной степени связано с устойчивостью к фторхинолонам энтерококковых уропатогенов, включая *E. faecalis* и *E. faecium* [28].

Рифампицины. Рифампицины относятся к группе макролактамов антибиотиков, имеют бактерицидное действие, которое проявляется в подавлении синтеза РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой [13]. Изучение *E. faecium* показало, что 78,9 % энтерококков являются резистентными к рифампицину. Большинство микроорганизмов, включая энтерококки, вырабатывают резистентность путем мутаций в гене *rpoB*, который кодирует β -субъединицу РНК-полимеразы, существуют и другие механизмы устойчивости к рифампицину, однако они встречаются редко [29].

Гликопептиды. Гликопептиды обладают бактерицидным действием, при котором нарушается синтез клеточной стенки [13]. У микроорганизмов существует восемь фенотипов резистентности к ванкомицину: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanL, VanM, VanN. При этом VanC считается единственным типом природной устойчивости.

Фенотип VanA является наиболее распространенным и обеспечивает высокий уровень резистентности энтерококков к ванкомицину и тей-копланину, опосредованный транспозоном Tni546 [30]. В других литературных источниках говорится, что помимо белка VanA существует еще и белок VanH, играющий важную роль в устойчивости *E. faecium* [31]. Фенотипическая устойчивость VanC характерна для *E. casseliflavus* и *E. gallinarum*, которая проявляется в слабой устойчивости к ванкомицину и чувствительности к тетрациклину [32]. В целом можно отметить, что механизм

резистентности энтерококков к данным антибиотикам основан на замене D-Ala-D-Ala на D-Ala-D-Lac (фенотипы VanA, VanB, VanD, VanM) или реже на D-Ala-D-Ser (фенотипы VanC, VanE, VanG, VanL, VanN). Уровень резистентности зависит от типа аминокислотной замены. D-Ala-D-Ser обеспечивает низкоуровневую резистентность, снижая аффинность к антибиотику примерно в семь раз. Устойчивость высокого уровня связана с D-Ala-D-Lac, которое уменьшает сродство с антибиотиком примерно в 1000 раз. Замена аминокислотных остатков происходит с участием нескольких ферментов, кодируемых *van*-опероном. В исследовании 1988 года впервые упоминаются резистентные к ванкомицину штаммы *E. faecalis* и *E. faecium*. После этого их стали выделять все чаще в различных больницах. В исследовании энтерококков госпитализированных и не госпитализированных лиц показало, что *E. faecium* имеет большую устойчивость к ванкомицину по сравнению с *E. faecalis* [33].

Влияние дезинфицирующих веществ на бактерии рода *Enterococcus*

Появление устойчивости бактерий рода *Enterococcus* к дезинфицирующим веществам стало серьезной угрозой безопасности здоровья человека. Дезинфицирующие вещества играют жизненно важную роль в обеспечении экологического благополучия и безопасности жизни; имеют потенциальное применение в медицине, очистке и распределении воды, пищевой промышленности, сельском хозяйстве и других областях [10].

Под действием дезинфицирующих веществ у бактерий снижается проницаемость бактериальной мембраны, что предотвращает их попадание в клетку [34]. Когда дезинфицирующие вещества проникают через клеточную мембрану и попадают в клетку, бактерии вызывают реакцию окислительного стресса и производят высокие уровни активных форм кислорода, оказывая синергетический эффект на дезинфицирующие вещества, бактерицидные свойства и индуцируя эффект на образование мутаций генов [35]. Как правило, бактерии активируют SOS-ответ (консервативный ответ на повреждение ДНК) для восстановления и адаптации к дезинфицирующим веществам, чтобы уменьшить собственное повреждение за счет подверженной ошибкам репарации ДНК [36]. Во время этого процесса экспрессируются различные гены. Например, активируется система оттока, и отдельные или множественные части этой системы выводят дезинфицирующие вещества из организма [37]. Мишень действия дезинфицирующего вещества также изменяется, чтобы избежать его связывания с бактериями [38]. Бактерии могут разлагать дезинфицирующие вещества за счет ферментативной активности, тем самым снижая их бактерицидную эффективность [10].

Гипохлорит натрия. Гипохлорит натрия относится к галогенам, которые подавляют синтез ДНК. В воде гипохлорит натрия ионизируется с образованием Na^+ и гипохлорит-иона OCl^- , который устанавливает равновесие с хлорноватистой кислотой HOCl [39]. HOCl и OCl^- приводят к конформационным изменениям

белков и разрушают естественную структуру ферментов из-за прямой реакции или образования с ними стабильных связей N-Cl. Из-за сильной окислительной способности HOCl может окислять определенные ферменты клеток, такие как дегидрогеназы и ферменты, отвечающие за дыхание [40]. Обеззараживание питьевой воды хлором играет важную роль в предотвращении и борьбе со вспышками заболеваний, передающихся через воду, во всем мире. Гены устойчивости к антибиотикам высвобождаются из убитых антибиотикорезистентных бактерий, и культивируемые поврежденные хлором бактерии, полученные в процессе хлорирования в качестве реципиента, используются для определения их вклада в горизонтальный перенос генов устойчивости к антибиотикам во время дезинфекционной обработки [41].

Четвертичные аммонийные соединения. Соединения четвертичного аммония представляют собой катионные поверхностно-активные вещества [42]. Их химическая структура зависит от четырех алифатических или ароматических фрагментов, присоединенных к центральному атому азота. Бытовое, больничное и промышленное использование четвертичных аммонийных соединений приводит к загрязнению сточных вод. Поскольку большинство очистных сооружений предназначены для удаления основных, легкоразлагаемых органических веществ, большинство микропримесей, включая четвертичные аммонийные соединения, проходят через очистные сооружения и выбрасываются в окружающую среду [43]. У представителей рода *Enterococcus* был обнаружен ген *qacZ*, который отвечает за толерантность к четвертичным аммонийным соединениям [44].

Хлоргексидин. Хлоргексидин – это бисбигуанидный агент, который находит широкое применение в качестве дезинфицирующего вещества для поверхностей и в качестве антисептика для местного применения [45]. Механизм действия хлоргексидина изучен плохо. Считается, что он имеет положительный заряд при нейтральном pH, притягивается к поверхности бактериальной клетки, где он может электростатически взаимодействовать с отрицательно заряженными фосфолипидами. В зависимости от концентрации хлоргексидина он может снижать текучесть бактериальной мембраны или нарушать структурную целостность мембраны, вызывая повышенную проницаемость и утечку содержимого клеток, и в итоге приводить к гибели клеток [46]. Гены *chtR* и *chtS* способствуют выработке резистентности *E. faecium* к хлоргексидину [47].

Заключение

Таким образом, можно отметить, что устойчивость к антибиотикам стала серьезной проблемой во всем мире. Резкое увеличение бактерий, устойчивых к антибиотикам, вызывает потребность в новых эффективных дезинфицирующих веществах для подавления пролиферации и распространения патогенов в окружающей среде. Дезинфицирующие вещества играют жизненно

важную роль в обеспечении экологического здоровья и безопасности жизни и имеют потенциальное применение в медицине, очистке и распределении воды, пищевой промышленности, сельскохозяйственной отрасли и других областях. В связи с этим необходимо учитывать устойчивость бактерий рода *Enterococcus* к антимикробным веществам при выборе не только антибиотика, но и дезинфицирующего вещества.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Barbosa J, Borges S, Teixeira P. Selection of potential probiotic *Enterococcus faecium* isolated from Portuguese fermented food. *International Journal of Food Microbiology*. 2014; 191: 144–148. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2014.09.009
2. Gordon S., Swenson J., Hill B. Antimicrobial susceptibility patterns of common and unusual species of enterococci causing infections in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30(9): 2373–2378. doi: 10.1128/jcm.30.9.2373-2378.1992
3. Nishiyama M, Ogura Y, Hayashi T, Suzuki Y. Antibiotic resistance profiling and genotyping of vancomycin-resistant enterococci collected from an urban river basin in the Provincial City of Miyazaki, Japan. *Water (Switzerland)*. 2017; 9(2): 1–17. doi: 10.3390/w9020079
4. Elizabeth F, Daria VT, Michael SG. Pathogenicity of *Enterococci*. *Microbiol Spectr.* 2019; 7(4): 1–23. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018
5. Sadowy E, Luczkiewicz A. Drug-resistant and hospital-associated *Enterococcus faecium* from wastewater, riverine estuary and anthropogenically impacted marine catchment basin. *BMC Microbiology*. 2014; 14(66): 1–15.
6. Kim M, Weigand MR, Oh S. Widely used benzalkonium chloride disinfectants can promote antibiotic resistance. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84: 7–19. doi: 10.1128/AEM.01201-18
7. Bai X, Ma X, Xu F, Li J, Zhang H, Xiao X. The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Sci. Total Environ.* 2015; 533: 24–31. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.082
8. Cloete TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2003; 51: 277–282. doi: 10.1016/S0964-8305(03)00042-8
9. Zhu Z, Shan L, Zhang X, Hu F, Zhong D, Yuan Y, Zhang J. Effects of bacterial community composition and structure in drinking water distribution systems on biofilm formation and chlorine resistance. *Chemosphere*. 2020; 264: 1–12. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.128410
10. Tong C, Hu H, Chen G, Li Z, Li A, Zhang J. Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. *Environmental Research*. 2021; 195: 1–9. doi: 10.1016/j.envres.2021.110897
11. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS, Dudeck MA. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(1): 1–18. doi: 10.1017/ice.2019.296 Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018; 16(3): 4–17. [Zemlyanko OM, Rogozha TM, Zhuravleva GA. Mechanisms of mul-

- tiptle resistance of bacteria to antibiotics. *Ecological Genetics*. 2018; 16(3):4–17 (In Russ.). doi: 10.17816/ecogen1634-17
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: изд-во МГУ Наука. 2004; 580. [Egorov N. S. Fundamentals of the doctrine of antibiotics. M.: Iz-vo MGU Nauka. 2004; 580 (In Russ.)].
 13. Huys G, Haene KD, Collard J, Swings J. Prevalence and Molecular Characterization of Tetracycline Resistance in *Enterococcus* Isolates from Food. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70(4): 1555–1562. doi: 10.1128/AEM.70.3.1555-1562.2004
 14. Raven KE, Reuter S, Gouliouris T, et. al. Genome-based characterization of hospital-adapted *Enterococcus faecalis* lineages. *Nat Microbiol*. 2016;1(3):1–7. doi: 10.1038/nmicrobiol.2015.33
 15. Chow JW. Aminoglycoside Resistance in Enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31(2) 586–589. doi: 10.1086/313949
 16. Leclercq R, Dutka-Malen S, Brisson-Noël A, Molinas C, Derlot E, Arthur M, Courvalin P. Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 15(3): 495–501. doi: 10.1093/clind/15.3.495
 17. Ounissi H, Derlot E, Carlier C, Courvalin P. Gene homogeneity for aminoglycoside-modifying enzymes in Gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990; 34: 2164–2168. doi: 10.1128/AAC.34.11.2164
 18. Aslangul E, Massias L, Meulemans A, Chau F, Andreumont A, Courvalin P, Fantin B, Ruimy R. Acquired Gentamicin Resistance by Permeability Impairment in *Enterococcus faecalis*. *Mechanisms of resistance*. 2006; 50(11): 3615–3621. doi: 10.1128/AAC.00390-06
 19. Zou LK, Wang HN, Zeng B, Li JN, Li XT, Zhang AY, Xia QQ. Erythromycin resistance and virulence genes in *Enterococcus faecalis* from swine in China. *New Microbiologica*. 2011; 34(1): 73–80.
 20. Pasquaroli S, Cesare AD, Vignaroli C, Conti G, Citterio B, Biavasco F. Erythromycin- and copper-resistant *Enterococcus hirae* from marine sediment and co-transfer of *erm(B)* and *tcrB* to human *Enterococcus faecalis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 80(1): 26–28. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.06.002
 21. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/Sulbactam in Severe Bacterial Infections. *Review Article*. 2007; 67(13): 1829–1849.
 22. Rice LB, Thomas RH, Lakticova V, Helfand MS, et. al. Beta-lactam antibiotics and gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 24(12): 804–814. doi: 10.1086/382086
 23. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(10): 3334–3336. doi: 10.1128/AAC.46.10.3334-3336.2002
 24. Oyamada Y, Ito H, Fujimoto K, Asada R, Niga T, Okamoto R, Inoue M, Yamagishi JI. Combination of known and unknown mechanisms confers high-level resistance to fluoroquinolones in *Enterococcus faecium*. *Journal of Medical Microbiology*. 2006; 55(6): 729–736. doi: 10.1099/jmm.0.46303-0
 25. Седова МК. Разработка состава и методов контроля качества твердой лекарственной формы левофлоксацина: дис. канд. фарм. наук. Москва. 2016; 167. [Sedova MK. Development of the composition and methods of quality control of the solid dosage form of levofloxacin: Dis. Cand. Pharm. Sci.. Moscow. 2016; 167 (In Russ.)].
 26. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Matsumoto M, Nakano Y, et. al. Mechanisms of and Risk Factors for Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(11): 3912–3916. doi: 10.1128/JCM.05549-11
 27. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in *Enterococcus* urinary tract infections in hospitalized patients. *Epidemiol. Infect*. 2011; 139: 955–961. doi:10.1017/S095026881000186X
 28. Enne VI, Delsol AA, Roe JM, Bennett PM. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(2): 203–207. doi: 10.1093/jac/dkh044
 29. Jolivet S, Fines-Guyon M, Nebbad B, Merle JC, Pluart DL, Brun-Buisson C, Cattoir V. First nosocomial outbreak of vanA-type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* in France. *Journal of Hospital Infection*. 2016; 94(4): 346–350. doi: 10.1016/j.jhin.2016.09.004
 30. Bugg TDH, Wright GD, Walsh CT, Dutka-Malen S, Arthur M, Courvalin P. Molecular Basis for Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: Biosynthesis of a Depsipeptide Peptidoglycan Precursor by Vancomycin Resistance Proteins VanH and VanA. *Biochemistry*. 1991; 30(43): 10408–10415.
 31. Monticelli J, Knezevich A, Luzzati R, Bella SD. Clinical management of non-faecium non-faecalis vancomycin-resistant enterococci infection. Focus on *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus/flavescens*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018; 24(4): 237–246. doi: 10.1016/j.jiac.2018.01.001
 32. Cetinkaya Y, Fallk P, Mayhall C. Vancomycin-Resistant *Enterococci*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2000; 13(4): 686–707. doi: 10.1128/CMR.13.4.686
 33. Vergalli J, Bodrenko IV, Masi M, Moynie L, et. al. Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol*. 2019; 18: 164–176. doi: 10.1038/s41579-019-0294-2
 34. Li L, Ye L, Kromann S, Meng H. Occurrence of extended-spectrum β -lactamases, plasmid-mediated quinolone resistance, and disinfectant resistance genes in *Escherichia coli* isolated from ready-to-eat meat products. *Foodb. Pathog. Dis*. 2016; 14: 109–115. doi: 10.1089/fpd.2016.2191
 35. Lu J, Jin M, Nguyen SH, Mao L, Li J, Coin LJM, Yuan Z, Guo J. Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. *Environ. Int*. 2018; 118: 257–265. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.004
 36. Chapman JS. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *Int. Biodeterior. Biodegrad*. 2003; 51: 271–276. doi: 10.1016/S0964-8305(03)00044-1
 37. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2005; 57: 1451–1470. doi: 10.1016/j.addr.2005.04.002
 38. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics, and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999; 12(1):147–179. doi: 10.1128/CMR.12.1.147
 39. Ersoy ZG, Dinc O, Cinar B, Gedik ST, Dimoglo A. Comparative evaluation of disinfection mechanism of sodium hypochlorite, chlorine dioxide and electroactivated water on *Enterococcus faecalis*. *LWT*. 2019; 102: 205–213. doi: 10.1016/j.lwt.2018.12.041
 40. Jin M, Liu L, Wang DN, Yang D, Liu WL, Yin J, Yang ZW, Wang HR, Qiu ZG, Shen ZQ, Shi DY, Li HB, Guo JH, Li JW. Chlorine disinfection promotes the exchange of antibiotic resistance genes across bacterial genera by natural transformation. *ISME J*. 2020 Jul;14(7):1847–1856. doi: 10.1038/s41396-020-0656-9.
 41. Tezel U, Pavlostathis SG. Role of quaternary ammonium compounds on antimicrobial resistance in the environment. *Antimicrobial Resistance in the Environment*. 2012; 349–387. doi: 10.1002/9781118156247.ch20
 42. Tezel U, Pavlostathis SG. Quaternary ammonium disinfectants: microbial adaptation, degradation and ecology. *Current Opinion in Biotechnology*. 2015; Vol. 33: 296–304. doi: 10.1016/j.copbio.2015.03.018
 43. Braga TM, Marujo PE, Pomba C, Lopes MFS. Involvement, and dissemination, of the enterococcal small multidrug resistance transporter QacZ in resistance to quaternary ammonium compounds. *J Antimicrob Chemother*. –2011; 66: 283–286. doi: 10.1093/jac/dkq460
 44. Lim KS, P. C. A. Kam Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care*. 2008; 36: 502–512.
 45. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005; 99: 703–715. doi: 10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x
 46. Prieto AMG, Wijngaarden J, Braat JC, Rogers MRC, Majoor E, et. al. The Two-Component System ChtRS Contributes to Chlorhexidine Tolerance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(5): 1–9. doi: 10.1128/AAC.02122-16