

МРНТИ 34.27.29, 34.27.59, 76.03.43

А.Ж. АЛЫБАЕВА^{1*}, М.Г. САУБЕНОВА¹, Е.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, А.В.ЧИЖАЕВА¹,
А.А. АЙТЖАНОВА¹, А.А. АМАНГЕЛДІ¹, И.Ю. ПОТОРОКО²

¹ТОО «Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии»,
Алматы, Казахстан

²ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (НИУ),
Челябинск, Россия

*aigul_alybaeva@mail.ru

МОЛОЧНОКИСЛЫЕ БАКТЕРИИ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАТОГЕНОВ

<https://doi.org/10.53729/MV-AS.2021.01-02.01>

Аннотация

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам - одна из самых серьезных проблем XXI века. Многие из ранее эффективных антибиотиков больше не применимы из-за широкого распространения штаммов резистентных микробов. Вездесущность устойчивых организмов раскрывается в ряде статей. Устойчивость бактерий к антибиотикам очень активно исследуется, измеряется и отслеживается на эпидемиологическом уровне. Особенное внимание уделяется исследованию антимикробных свойств молочнокислых бактерий, так как они обладают различными преимуществами в качестве средств борьбы с антибиотикорезистентными патогенами.

Ключевые слова: антибиотикорезистентные патогены, лекарственная устойчивость, антибиотики, молочнокислые бактерии.

Устойчивость к противомикробным препаратам стала одной из основных проблем безопасности для человечества. Антибиотикорезистентность микроорганизмов вырабатывается при постоянном воздействии противомикробных препаратов. Безвредные микроорганизмы (бактерии, грибки, вирусы и паразиты) приобретают устойчивость к противомикробным препаратам (антибиотикам, противовирусным и противогрибковым препаратам и другим антимикробным средствам), подвергаясь их постоянному воздействию [1-4]. Кризис устойчивости к антибиотикам связан с чрезмерным и неправильным использованием этих лекарств [5-8]. И в результате процесса адаптации некоторые микроорганизмы могут выживать и размножаться в наличие антимикробного препарата, который в нормальных условиях их инактивирует.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали прямую связь между потреблением антибиотиков и появлением и распространением устойчивых штаммов бактерий. Мобильные генетические элементы, включая плазмиды, интегроны и профаги [9], способствуют дальнейшему распространению и продвижению генетической рекомбинации антибиотикорезистентных генов путем горизонтального переноса генов (трансформации, конъюгации или трансдукции)[10]. Горизонтальный перенос генов может позволить передавать устойчивость к антибиотикам между различными видами бактерий. Устойчивость также может возникать спонтанно в результате мутации. Антибиотики устраняют чувствительных к лекарствам конкурентов, оставляя устойчивые бактерии для воспроизводства в ходе естественного отбора [11]. Клинически значимая устойчивость к антибиотикам связана с увеличением числа госпитализаций пациентов с инфекциями, вызванными такими устойчивыми к антибиотикам патогенами, что может привести к неэффективности лечения и смертности из-за снижения эффективности терапевтического использования антибиотиков [12]. Ежегодно количество инфекций, вызываемых в Европе бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (наиболее часто *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*), оценивается приблизительно в 400 000, а смертей - в 25 000 человек [13].

Некоторые области современной медицины зависят от наличия эффективных антибиотиков, так химиотерапия для лечения рака, трансплантация органов, операция по замене тазобедренного сустава, интенсивная терапия для недоношенных новорожденных и многие другие мероприятия не могли быть выполнены без эффективных антибиотиков. Фактически, инфекции, вызванные штаммами бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, являются одними из основных факторов, влияющих на заболеваемость и смертность пациентов, подвергающихся этим процедурам. Отчет Техасского университета, опубликованный в 2014 году, показал высокий уровень устойчивости к антибиотикам при инфекциях у онкологических больных с нейтропенией, связанной с химиотерапией. Недавнее исследование Варшавского медицинского университета, посвященное инфекциям после ортотопической трансплантации печени, показало высокую долю изолятов устойчивых к антибиотикам бактерий [14]. Инфекции, распространенные в отделениях интенсивной терапии новорожденных, становится все труднее, а иногда и невозможно лечить [15]. Виды *стафилококков*, в первую очередь *S. epidermidis* и *S. aureus*, вызывают около 60–70% инфекций, и в этих учреждениях были зарегистрированы многочисленные вспышки метициллин-резистентного *S. aureus* [16].

Неправильно назначенные антибиотики также способствуют развитию устойчивости бактерий [17]. Исследования выявили, что показания к лечению, выбор средства или продолжительность антибактериальной терапии в 30–50% случаев неверны [17,18]. Кроме того, от 30% до 60% антибиотиков, назначаемых в отделениях интенсивной терапии, оказались ненужными, неподходящими или неоптимальными [18].

Определение риска для здоровья человека, предназначенное для оценки вероятности заболевания и смерти в связи с инфекцией, вызванной антибиотикоустойчивыми бактериями, состоит из четырех основных элементов: идентификации опасности, оценки воздействия, оценки «доза-реакция», и характеристики риска [19]. Антибиотикорезистентные бактерии и гены устойчивости к антибиотикам были предложены как новые загрязнители окружающей среды из-за нежелательной повышенной распространенности, вызванной деятельностью человека, и потенциальной угрозы передачи из окружающей среды человеку [20]. Источниками наибольшего бремени являются сточные воды, сбрасываемые из домов и больниц, предприятий по производству антибиотиков и загонов для животных [10].

Потребительский спрос на природные средства борьбы с патогенами вместо синтетических пищевых консервантов и традиционных антибиотиков растет. Основное внимание в разработке альтернативных мер борьбы с резистентными микроорганизмами уделяется стратегиям с механизмами действия, отличными от антибиотиков: использованию бактериофагии, моноклональных антител, вакцин, бактериоцинов, биологически активных веществ [21, 22]. Преимущество использования бактериофагов и бактериоцинов состоит в их избирательности действия и, соответственно, возможности восстановления нормального биоценоза без негативного влияния на полезную микробиоту организма. Внедрение в клиническую практику индивидуальных подходов с применением препаратов совместно с функциональными продуктами, нормализующими микрoэкологические нарушения кишечника, позволило бы повысить эффективность терапии больных инфекциями смешанной этиологии [23].

Ведутся исследования антимикробных свойств молочнокислых бактерий против антибиотикорезистентных патогенов. Молочнокислые бактерии (МКБ) обладают различными преимуществами в качестве потенциальных пробиотиков и могут рассматриваться в качестве альтернативы антибиотикам при производстве продуктов животного происхождения. МКБ - безопасные микроорганизмы, способные подавлять вредоносные микробы, продуцируя различные ингибирующие соединения. Они привлекают все большее внимание исследователей, поскольку не только препятствуют

развитию бактерий, грибов и вирусов, но и обладают антимутагенной активностью [24] и повышают иммунный статус человека [25-28], что удачно сочетается с их незаменимым вкладом в производство ферментированной пищи с высокими биологическими качествами и повышенной сохранностью. Продуцируемые ими слабые органические кислоты, перекись водорода, диацетил, бактериоцины, пептиды и другие соединения обладают выраженной антагонистической активностью [29-36]. Механизмы ингибирования патогенов пробиотическими МКБ включают продукцию ингибирующих соединений, предотвращение адгезии патогенов, конкуренцию за питательные вещества, модуляцию иммунной системы хозяина, улучшение усвояемости питательных веществ, конверсию и снижение биодоступности токсина.

Пероральное введение пробиотических молочнокислых бактерий *Lactobacillus plantarum*, *L. casei* и *L. fermentum* ослабляет инфекцию вируса гриппа [37-39] и уменьшает частоту респираторных вирусных инфекций [40]. Различные исследователи сообщили о потенциальном влиянии МКБ на снижение риска инфекций и кишечных расстройств, связанных с патогенами, такими как *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Campylobacter* или *Clostridium spp.* МКБ-пробиотики используются в профилактических и терапевтических целях для лечения инфекций, вызываемых этими патогенами [41]. Пробиотические МКБ продемонстрировали способность прикрепляться к эпителиальным клеткам кишечника и уменьшать колонизацию патогенными микроорганизмами, а также повышать показатели роста и улучшать иммунную систему хозяина [42-44].

МКБ подходят для животноводства в качестве пробиотиков из-за их способности изменять среду культивирования, путем производства различных метаболитов, включая широкий спектр ингибирующих веществ [45,46].

Хотя для молочнокислых бактерий наиболее характерна антибактериальная активность, особый интерес представляют их противогрибковые метаболиты [33, 36, 47-49]. Антагонистическая активность в отношении дрожжевых микроорганизмов обычно менее выражена, тем не менее, имеются сведения о подавлении молочнокислыми бактериями роста условно-патогенных дрожжей [50] или их перехода к мицелиальной форме и образованию биопленок. Есть сведения о том, что молочнокислые бактерии микробиоты контролируют колонизацию слизистых *C. albicans*, действуя антагонистически [51], а продуцируемые ими метаболиты обладают фунгистатическими свойствами [52-54], а также ингибируют их рост подобно врожденным иммунным клеткам человека [55]. Пробиотические виды *Lactobacillus* способны нарушить дифференцировку клеток биопленки *C. albicans* и снизить их количество, как секрецией экзометаболитов, так и путем межклеточных взаимодействий [56]. Применение в комплексной схеме лечения пробиотических и антимикотических препаратов способствует повышению уровня индигенной микробной флоры и снижению условно-патогенной бактериально-грибковой микробиоты, повышает иммунологическую реактивность организма [57-59].

Применение бактериоцинов молочнокислых бактерий для лечения бактериальных инфекций, ассоциированных с антибиотико-резистентными штаммами патогенных бактерий хорошо себя зарекомендовало как потенциальная терапевтическая стратегия борьбы с множественной лекарственной устойчивостью [22,59-62].

По итогам исследований, самый эффективный состав для борьбы с *Salmonella spp.* состоял из эфирного масла тимьяна (1,0%) со следующими штаммами МКБ: *Lactobacillus plantarum* LUHS122, *Lactobacillus casei* LUHS210, и *Lactobacillus uvarum* LUHS245 [63]. В недавнем исследовании сообщается об ингибирующей активности штамма *Enterococcus faecium* LCW44, выделенного из сырого верблюжьего молока, против *Listeria sp.* и *Staphylococcus aureus* [64]. *Lactobacillus casei* TN-2, выделенный из ферментированного верблюжьего молока показал антимикробную активность против кишечной палочки и золотистого стафилококка. Очищенный бактериоцин казеин TN-2, продуцируемый этим штаммом, проявлял широкий спектр антимикробных свойств в отношении патогенов пищевого происхождения, включая некоторые устойчивые к антибиотикам штаммы [65].

Кроме того, штамм *Lactobacillus acidophilus* AA105, выделенный из сырого верблюжьего молока, сильно ингибировал *Staphylococcus* sp., *Bacillus* sp., *Salmonella paratyphi*, *Shigella* sp. и *Escherichia coli* [66]. Benmechernene и соавторы [67] продемонстрировали противомикробную активность штамма *Leuconostoc mesenteroides*, продуцирующего бактериоцин, против других МКБ, таких как *Lactobacillus* sp., *Lactococcus* sp. и некоторых патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Listeria* sp. Рядом авторов показана высокая антагонистическая активность молочнокислых бактерий в отношении резистентных форм бактериальных патогенов: метициллин-устойчивого золотистого стафилококка [68], *E. coli* [69], *Enterococcus faecalis* [70], *Aspergillus flavus* [71].

Исследование МКБ имеет также большой потенциал в связи с протеолитической активностью молочнокислых бактерий и продукцией биоактивных пептидов, которые могут оказывать синергетический эффект в сочетании с традиционными антибиотиками.

Однако недавние исследования показали, что МКБ потенциально могут распространять устойчивость к антибиотикам по всей пищевой цепочке [72], например, приобретать гены устойчивости к антибиотикам от устойчивых бактерий в сыром молоке и впоследствии передавать мобильный ген устойчивости другим бактериям во время обработки пищевых продуктов [73]. За последнее десятилетие устойчивые к антибиотикам МКБ часто выделялись из ферментированных продуктов, таких как молочные продукты, вино и мясо [74]. Кроме того, также сообщалось о генах, устойчивых к антибиотикам, на конъюгативных плазидах или транспозонах в МКБ, которые потенциально могут приводить к горизонтальному переносу генов [75]. Устойчивые к антибиотикам МКБ были обнаружены с использованием последовательностей ДНК, которые отвечают за признаки устойчивости к антибиотикам. Egervärn и соавторы [76] сообщили о появлении устойчивости к антибиотикам у *Lactobacillus reuteri* и *L. plantarum*. Кроме того, сообщается, что *Lactobacillus*, *Pediococcus* и *Leuconostoc* spp. обладают высокой устойчивостью к ванкомицину [77], а некоторые лактобациллы высокоустойчивы к бацитрацину, цефокситину, ципрофлоксацину, фузидовой кислоте, стрептомицину, сульфадиазину, тейкопланину и ванкомицину [78]. Большая часть зарегистрированных МКБ, устойчивых к антибиотикам, была выделена из пищевых источников. Они включают в себя наиболее часто используемые пробиотические виды, такие как *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* или *L. rhamnosus* или бактерии йогуртовой закваски *L. delbrueckii* [79 – 81].

Глобальный рост антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов подчеркивает необходимость разработки альтернативных или дополнительных противомикробных стратегий. Ограничения, связанные с антибиотиками нового поколения, привели к относительному отсутствию эффективных вариантов на рынке и вынудили искать новые альтернативы. В настоящее время проводятся многочисленные научные исследования для оценки антимикробного потенциала различных веществ, формул или активных ингредиентов, в том числе, особое внимание привлекают к себе МКБ, которые, показывают активность против резистентных форм бактериальных патогенов. Однако эти микроорганизмы также могут вносить вклад в распространение генов антибиотикорезистентности, этот фактор следует учитывать при разработке пробиотических препаратов и пищевых заквасок.

Литература:

1 Кулмагамбетов И.Р., Треножникова Л.П., Нурманбетова Ф.Н., Сарсенбаева С.С., Международные программы профилактики и борьбы с антибиотикорезистентностью // Известия НАН РК: серия биологическая и медицинская. - 2014. - №6(306). - С. 65-72.

2 Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С., Ултанбекова Г.Д. Микозы человека и противогрибковые препараты: Монография, Алматы: Kausar Studio, 2016. - 289 с.

- 3 Baimakhanova B.B., Balgimbayeva A.S., Trenozhnikova L.P., Hasenova A.H., Baimakhanova G.B. Study on the distribution and drug resistance of opportunistic pathogenic microflora in the structure of infectious and inflammatory diseases in the central region of the Republic of Kazakhstan / European Congress of Biotechnology, Lecce, Italia, 13-19 may, 2014 // Journal of Biotechnology – 2014. - P. 595.
- 4 Lukmanova G.V., Klivleyeva N.G., Glebova T.I., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S., Baimukhametova A.M. Study of the 2019 A/H1N1 influenza virus susceptibility to chemotherapy drugs in ovo // Biotechnology & Biotechnological Equipment / Issue sup1: Special Issue:European Biotechnology Congress 2020. Poster Abstracts: Volume 35, 2021. - Pages: S62-128. Published online: 26 Feb 2021. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1871545>
- 5 Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance//Virulence.- 2013.-4(2).-P.185–191.
- 6 Wright GD. Something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. Can J Microbiol. 2014;60(3):147–154.
- 7 Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol. 2013;P.4:47.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
- 9 Martínez, J.L., Coque, T.M., Baquero, F., 2015. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. Nat. Rev. Microbiol. 13, P.116.
- 10 Vikesland, P.J., Pruden, A., Alvarez, P.J., Aga, D., Bürgmann, H., Li, X.-d., Manaia, C.M., Nambi, I., Wigginton, K., Zhang, T., 2017. Toward a comprehensive strategy to mitigate dissemination of environmental sources of antibiotic resistance. Environ. Sci. Technol. 55, P.13061–13069.
- 11 Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. Evol Med Public Health. 2014;2014(1):P.147.
- 12 Hidron, A.I., Edwards, J.R., Patel, J., Horan, T.C., Sievert, D.M., Pollock, D.A., Fridkin, S.K., 2008. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 29, P.996–1011.
- 13 ECDC/EMA *The bacterial challenge: time to react*. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2009.
- 14 Kawecki D, Pacholczyk M, Lagiewska B, Sawicka-Grzelak A, Durlak M, Mlynarczyk G, et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc.* 2014;46(8):P.2777–2781.
- 15 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3). P.443–56.
- 16 Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol.* 2010;37(3):P.547–63.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Apr, 2013.
- 18 Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18(5).P.480.
- 19 Ashbolt, N.J., Amézquita, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., 2013. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ. Health Perspect.* 121, P.993.
- 20 Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., Carlson, K.H., 2006. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado. *Environ. Sci. Technol.* 40, P.7445–7450.
- 21 Андрюков Б.Г., Недашковская Е.П. Вступая в пост-антибиотиковую эру: перспективные стратегии поиска новых альтернативных стратегий борьбы с инфекционными заболеваниями // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. - №3(75). – С. 36-50.
- 22 Алексюк М.С., Алексюк П.Г., Богоявленский А.П., Березин В.Э. Фаги *Pseudomonas aeruginosa* – как альтернативный подход в антимикробной терапии // Вестник КазНМУ. – 2018. - №3. – С. 172 – 177.
- 23 Мазуник Н. Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.10. -

инфекционные болезни диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук М., 2007. – 24 с.

24 Savitskaya I.S., Bondarenko, V.M. Inhibition of mutagen activity of colon metabolites by normal microbiocenosis // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii. – 2008. -Issue 3. – P. 53-58.

25 Jeong D., Kim D-H., Il-Byeong Kang, Kim H., Song K-Y., Kim H-S., Seo K-H. Characterization and antibacterial activity of a novel exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* DN1 isolated from kefir // Food Control. – 2017. – Vol. 78. – P. 436-442.

26 Oliveira F.E., Rossoni R.D., Barros P.P., Begnini B.E., Junqueira J.C., Cardoso Jorge A.O., Pereira Leão M.V., Oliveira L.D. Immunomodulatory effects and anti-*Candida* activity of lactobacilli in macrophages and in invertebrate model of *Galleria mellonella* // Microbial Pathogenesis. – 2017. – Vol. 110. – P. 603-611.

27 Sandes S., Alvim L., Silva B., Acurcio L., Santos C., Campos M., Santos C., Nicoli J., Neumann E., Nunes Á. Selection of new lactic acid bacteria strains bearing probiotic features from mucosal microbiota of healthy calves: Looking for immunobiotics through *in vitro* and *in vivo* approaches for immunoprophylaxis applications // Microbiological Research. – 2017. – Vol. 200. – P. 1-13.

28 Dargahi N., Johnson J., Donkor O., Vasiljevic T., Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of *Streptococcus thermophilus* on U937 monocyte cell cultures // Journal of Functional Foods. – 2018. – Vol. 49. – P. 241-249.

29 Стоянова Л. Г., Устюгова Е. А., Нетрусов А. И. Антимикробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. – 2012. – Т. 48, № 3. - С. 259–275.

30 Arena M.P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties // Appl Microbiol Biotechnol. – 2018. – Vol. 102(23). – P. 9949-9958.

31 Saladino F., Luz C., Manyes L., Fernández-Franzón M., Meca G. In vitro antifungal activity of lactic acid bacteria against mycotoxigenic fungi and their application in loaf bread shelf life improvement // Food Control. - 2016. - Vol. 67. - P. 273-277.

32 Le Lay C., Coton E., Le Blay G., Chobert J.-M., Haertlé Th., Choiset Y., Van Long N.N., Meslet-Cladière L., Mounier J. Identification and quantification of antifungal compounds produced by lactic acid bacteria and propionibacteria // International Journal of Food Microbiology. - 2016. - Vol. 239. - P. 79–85.

33 Inglin R.C., Stevens M.J.A., Meile L., Lacroix Ch., Meile L. High-throughput screening assays for antibacterial and antifungal activities of *Lactobacillus* species // Journal of Microbiological Methods, - 2015. - Vol. 114. - P. 26–29.

34 Schnürer J., Magnusson J. Antifungal lactic acid bacteria as biopreservatives // Trends Food Sci. Technol. – 2005. – Vol. 16. – P. 70–78.

35 Dalié D.K.D., Deschamps A.M., Richard-Forget F. Lactic acid bacteria—Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review // Food Control. – 2010. – Vol. 21. – P. 370–380.

36 Crowley S., Mahony J., van Sinderen D. Current perspectives on antifungal lactic acid bacteria as natural bio-preservatives // Trends Food Sci. Technol. – 2013. – Vol. 33. – P. 93–109.

37 Maeda N., Nakamura R., Hirose Y., Murosaki S., Yamamoto Y., Kase T., Yoshikai Y. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice // Int Immunopharmacol. – 2009. – Vol. 9. – P.1122–1125.

38 Boge T., Remigy M., Vaudaine S., Tanguy J., Bourdet-Sicard R., van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomized controlled trials // Vaccine. – 2009. – Vol. 27. – P. 5677–5684.

39 Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonolla J., Navas M., Rodriguez J.M., Xaus J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination // Nutrition. – 2007. - Vol.23. - P. 254–260.

40 Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Br J Nutr. – 2009. – Vol. 101. – P. 1722–1726.

41 G. Tellez, C. Pixley, R. Wolfenden, S. Layton and B. Hargis, “Probiotics/Direct Fed Microbials for Salmonella Control in Poultry,” Food Research International, Vol. 45, No. 2, 2012, P. 628-633.

- 42 Soomro, R. N., M. E. Abd El-Hack, S. S. Shah, A. E. Taha, M. Alagawany, A. A. Swelum, E. O. S. Hussein, H. A. Ba-Aawdh, I. Saadeldin, and M. A. El-Edel, et al. 2019. Impact of restricting feed and probiotic supplementation on growth performance, mortality and carcass traits of meat-type quails. *Anim. Sci. J.* 90:P.1388–1395
- 43 Mohammadreza, K., H. Seyyed-Hamed, J. Faramin, N. Mehran, S. Alireza, T. K. Isam, L. Vito, and T. Vincenzo. 2020. Effects of dietary chicory (*chicorium intybus* L.) and probiotic Blend as natural feed Additives on performance traits, Blood Biochemistry, and gut microbiota of broiler chickens. *Antibiotics* 9:P.5.
- 44 Salehizadeh, M., M. H. Modarressi, S. N. Mousavi, and M. T. Ebrahim. 2020. Evaluation of lactic acid bacteria isolated from poultry feces as potential probiotic and its in vitro competitive activity against *Salmonella typhimurium*. *Vet. Res. Forum* 11:P.67–75.
- 45 Gaggia F., Mattarelli P., Biavati B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int. J. Food Microbiol.* 141 S15–S28. 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.02.031
- 46 FAO (2016). “Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation,” in *Makkar FAO Animal Production and Health Paper No. 179*, ed. Harinder P. S. (Rome: FAO).
- 47 Le Lay C., Mounier J., Vasseur V., Weill A., Le Blay G., Barbier G., Coton E. In vitro and in situ screening of lactic acid bacteria and propionibacteria antifungal activities against bakery product spoilage molds // *Food Control.* - 2016. - Vol. - P. 247-255.
- 48 Ryu E.H., Yang E.J., Woo E.Rh., Chang H.Ch. Purification and characterization of antifungal compounds from *Lactobacillus plantarum* HD1 isolated from kimchi // *Food Microbiology.* - 2014. - Vol. 41. - P. 19-26.
- 49 Inturri R., Trovato L., Li Volti G., Oliveri S., Blandino G. *In vitro* inhibitory activity of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 alone or in combination against bacterial and *Candida* reference strains and clinical isolates // *Heliyon.* – Vol. 5, Issue 11, - e02891.
- 50 Стоянова Л. Г., Габриэлян Н.И., Крупенин Т.В., Шарапченко С.О. Антагонистическое взаимодействие штаммов *Lactococcus Lactis ssp. Lactis* и *Klebsiella pneumoniae* // *Медицинский алфавит* №38/2017, том №4. – С. 18-24.
- 51 Ramsdale M., Selway L., Stead D., J. Walker, Z. Yin, S.M. Nicholls, J. Crowe, E.M. Sheils, A.J.P. Brown. MNL1 regulates weak acid-induced stress responses of the fungal pathogen *Candida albicans* // *Molecular Biology of the Cell* Vol. – 2008. – Vol. 19. – P. 4393–4403.
- 52 Cottier F., Tan A.S., Xu X., Wang Y., Pavelka N. IG1 Regulates Resistance of *Candida albicans* against the fungistatic effect of weak organic acids // *Eukaryot Cell.* – 2015. – Vol. 14(10). – P. 1054-1061.
- 53 Scaffaro R., Lopresti F., D'Arrigo M., Marino A., Nostro A. Efficacy of poly(lactic acid)/carvacrol electrospun membranes against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in single and mixed cultures // *Applied Microbiology and Biotechnology.* - 2018. - V.102, Issue 9. – P. 4171–4181.
- 54 Cottier F., Tan A.S.M., Yurieva M., Liao W., Lum J., Poidinger M., Zolezzi F., Pavelka N. The Transcriptional Response of *Candida albicans* to Weak Organic Acids, Carbon Source, and MIG1 Inactivation Unveils a Role for HGT16 in Mediating the Fungistatic Effect of Acetic Acid // *G3 (Bethesda).* - 2017. - Vol. 7(11). – P. 3597-3604.
- 55 Komalapriya C., Kaloriti D., Tillmann A.T., Yin Z., Herrero-de-Dios C., Jacobsen M.D., Belmonte R.C., Cameron G., Haynes K., Grebogi C., de Moura A.P., Gow N.A., Thiel M., Quinn J., Brown A.J., Romano M.C. Integrative Model of Oxidative Stress Adaptation in the Fungal Pathogen *Candida albicans* // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(9): e0137750. doi: 10.1371/journal.pone.0137750.
- 56 Matsubara V.H., Wang Y., Bandara H.M., Mayer M.P., Samaranayake L.P. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2016. – Vol. 100(14). – P. 6415-6426.
- 57 Файзуллина Е.В., Файзуллин В. А., Глушко Н.И. Новые подходы к диагностике и лечению кандидоза желудка // *Проблемы медицинской микологии.* - 2003. -Т.5, №2. - С.47.
- 58 Грачева Н.М., В.М. Бондаренко Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника // *Инфекционные болезни.* - 2004. - Т.2, №2. - С. 53-58.
- 59 Бондаренко В.М., Воробьев А. А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // *Микробиол.* – 2004, № 1. - С. 84-92.
- 60 Nishie M., Nagao J-I., Sonomoto K. Antibacterial peptides "bacteriocins": an overview of their diverse characteristics and applications // *Biocontrol Sci.* – 2012. – Vol. 17(1). – P. 1-16.

61 Вальшев А.В., Вальшева Н.А. Комбинация антибиотиков и бактериоцинов – эффективный способ борьбы с резистентными микроорганизмами // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016. - №4. – 6 с.

62 Mills S., Ross R.P., Hill C. Bacteriocins and bacteriophage; a narrow-minded approach to food and gut microbiology // FEMS Microbiol Rev. – 2017. – Vol. 41(Supp_1). – P. 129-S153.

63 E. Bartkiene, M. Ruzauskas, V. Bartkevics, I. Pugajeva, P. Zavistanaviciute, V. Starkute, E. Zokaityte, V. Lele, A Dauksiene, M. Grashorn, L. E. Hoelzle, A. Mendybayeva, R. Ryshyanova, R.Gruzauskas. Study of the antibiotic residues in poultry meat in some of the EU countries and selection of the best compositions of lactic acid bacteria and essential oils against *Salmonella enterica*. Poultry Science. Volume 99, Issue 8, 2020, Pages 4065-4076

64A. Vimont, B. Fernandez, R. Hammami, A. Ababsa, H. Daba, I. Fliss. Bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* LCW 44: a high potential probiotic candidate from raw camel milk. Front Microbiol, 8 (2017), P. 865

65 X. Lü, P. Hu, Y. Dang, B. Liu. Purification and partial characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus casei* TN-2 isolated from fermented camel milk (Shubat) of Xinjiang Uygur Autonomous region, China. Food Control, 43 (2014), P. 276-283

66 A.E. Abo-Amer. Inhibition of foodborne pathogens by a bacteriocin-like substance produced by a novel strain of *Lactobacillus acidophilus* isolated from camel milk. Appl Biochem Microbiol, 49 (2013), P. 270-279

67 Z. Benmechernene, H.F. Chentouf, B. Yahia, G. Fatima, M. Quintela-Baluja, P. Calo-Mata, *et al.* Technological aptitude and applications of *Leuconostoc mesenteroides* bioactive strains isolated from Algerian raw camel milk. BioMed Res Int (2013), P. 1-14

68 Bartkiene, E., V. Lele, V. Sakiene, P. Zavistanaviciute, M. Ruzauskas, J. Bernatoniene, V. Jakstas, P. Viskelis, D. Zadeike, and G. Juodeikiene. 2019. Improvement of the antimicrobial activity of lactic acid bacteria in combination with berries/fruits and dairy industry by-products. J. Sci. Food Agric. 99:P.3992–4002

69 Byakika S., Mukisa I.M., Mugabi R., Muyanja C. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria starters against acid tolerant, antibiotic resistant, and potentially virulent *E. coli* isolated from a fermented sorghum-millet beverage // International Journal of Microbiology. – 2019. – Vol. 2019. – Article ID 2013539. – 10 p.

70 Manzoor A., Ul-Haq I., Baig S., Qazi J.I., Seratlic S. Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens // Jundishapur J Microbiol. - 2016. – Vol. 9(1): e18952.

71 Kwak M.-K., Liu R., Kang S.-O. Antimicrobial activity of cyclic dipeptides produced by *Lactobacillus plantarum* LBP-K10 against multidrug-resistant bacteria, pathogenic fungi, and influenza A virus // Food Control. - 2018. - Vol. 85. - P. 223-234.

72 Mathur, R. Singh. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—a review. Int. J. Food Microbiol., 105 (3) (2005), P. 281-295

73 S. Gazzola, C. Fontana, D. Bassi, P. Cocconcilli. Assessment of tetracycline and erythromycin resistance transfer during sausage fermentation by culture-dependent and-independent methods,- Food Microbiol., 30 (2) (2012), P. 348-354

74 M. Gueimonde, B. Sánchez, C.G. de los Reyes-Gavilán, A. Margolles. Antibiotic resistance in probiotic bacteria,- Front. Microbiol., 4 (2013), P. 202

75 B.M. Marshall, S.B. Levy. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clin. Microbiol. Rev., 24 (4) (2011), P. 718-733

76 Egervärn M, Roos S, Lindmark H: Identification and characterization of antibiotic resistance genes in *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*. J Appl Microbiol. 2009, 17: P.1658-1668.

77 Gueimonde M, Sánchez B, de Los Reyes-Gavilán CG, Margolles A: Antibiotic resistance in probiotic bacteria. Front Microbiol. 2013, 4: P.202.

78 Danielsen M, Wind A: Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. Int J Food Microbiol. 2003, 82: P.1-11.

79 Ammor MS, Flórez AB, Van Hoek AHAM, de Los Reyes-Gavilán CG, Aarts HJM, Margolles A, Mayo B: Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and *bifidobacteria*. J Mol Microbiol Biotechnol. 2008, 14: P.6-15.

80 Korhonen JM, Danielsen M, Mayo B, Egervärn H, Axelsson L, Huys G: Antimicrobial susceptibility and proposed microbiological cut-off values of lactobacilli by phenotypic determination. Int J Probiot Prebiot. 2008, 3:P. 257-268.

81 Mayrhofer S, van Hoeck ANAM, Mair C, Huys G, Arts HJM, Kneifel W: Antibiotic susceptibility of members of the *Lactobacillus acidophilus* group using broth microdilution and molecular identification of their resistance determinants. *Int J Food Microbiol.* 2010, 144: P. 81-87.

А.Ж. АЛЫБАЕВА^{1*}, М.Г. САУБЕНОВА¹, Е.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, А.В.ЧИЖАЕВА¹,
А.А. АЙТЖАНОВА¹, А.А. АМАНГЕЛДІ¹, И.Ю. ПОТОРОКО²
«Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы» ЖШС,
Алматы, Қазақстан
«Оңтүстік Орал мемлекеттік университеті» (ҰЗУ) ЖББ ФМАОО, Челябинск, Ресей
*aigul_alybaeva@mail.ru

АНТИБИОТИККЕ ТӨЗІМДІ ПАТОГЕНДЕРГЕ ҚАРСЫ СҮТҚЫШҚЫЛДЫ БАКТЕРИЯЛАР

<https://doi.org/10.53729/MV-AS.2021.01-02.01>

Түйін

Микроорганизмдердің антибиотикке төзімділігі - 21 ғасырдың ең үлкен проблемаларының бірі. Бұрын тиімді антибиотиктердің көпшілігі төзімді микробтық штамдардың кең таралуына байланысты қолданылмайды. Төзімді организмдердің барлық жерде кездесетіндігі бірқатар мақалаларда көрсетілген. Бактериялардың антибиотикке төзімділігі эпидемиологиялық деңгейде өте белсенді зерттелуде, өлшенуде және бақылануда. Сүтқышқылды бактериялардың микробқа қарсы қасиеттерін зерттеуге ерекше назар аударылады, өйткені, олардың антибиотикке төзімді қоздырғыштарымен күресу құралы ретінде әр түрлі артықшылықтары бар.

Кілтті сөздер: антибиотикке төзімділік патогендері, дәріге төзімділік, антибиотиктер, сүт қышқылды бактериялар.

IRSTI 34.27.29, 34.27.59, 76.03.43

A.ZH. ALYBAYEVA^{1*}, M.G. SAUBENOVA¹, E.A. OLEINIKOVA¹, A.V.CHIZHAYEVA¹,
A.A. AITZHANOVA¹, A.A. AMANGELDI¹, I.YU. POTOROKO²
¹LLP «Research and Production Center for Microbiology and Virology», Almaty, Kazakhstan
²FSAEI of «South Ural State University» (NRU), Chelyabinsk, Russia
* aigul_alybaeva@mail.ru

LACTIC BACTERIA AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT PATHOGENS

<https://doi.org/10.53729/MV-AS.2021.01-02.01>

Summary

Antibiotic resistance of microorganisms is one of the greatest challenges of the 21st century. Many of the previously effective antibiotics are no longer applicable due to the widespread prevalence of resistant microbial strains. The ubiquity of resistant organisms is revealed in a number of articles. Bacterial resistance to antibiotics is very actively researched, measured and monitored at the epidemiological level. Particular attention is paid to the study of the antimicrobial properties of lactic acid bacteria, since they have various advantages as a means of combating antibiotic-resistant pathogens.

Key words: antibiotic-resistant pathogens, drug resistance, antibiotics, lactic acid bacteria.

Antimicrobial resistance has become a major safety concern for humankind. Antibiotic resistance of microorganisms is developed with constant exposure to antimicrobial drugs. Disease-causing microorganisms (bacteria, fungi, viruses and parasites) acquire resistance to

antimicrobial drugs (antibiotics, antiviral and antifungal drugs and other antimicrobial agents), being constantly exposed to them [1-4]. The crisis of antibiotic resistance is associated with the overuse and misuse of these drugs [5-8]. And as a result of the adaptation process, some microorganisms can survive and propagate in the presence of an antimicrobial drug, which, under normal conditions, inactivates them.

Epidemiological studies have shown a direct link between antibiotic consumption and the emergence and spread of resistant bacterial strains. Mobile genetic elements, including plasmids, integrons and prophages [9], contribute to the further spread and advancement of genetic recombination of antibiotic-resistant genes through transformation, conjugation or transduction, which are collectively called horizontal gene transfer [10]. Horizontal gene transfer can allow the transfer of antibiotic resistance between different bacterial species. Resistance can also arise spontaneously as a result of mutation. Antibiotics eliminate drug-susceptible competitors, leaving resistant bacteria to reproduce by natural selection [11]. Clinically significant antibiotic resistance is associated with an increase in the number of hospitalizations of patients with infections caused by such antibiotic-resistant pathogens, which can lead to treatment failure and death due to a decrease in the effectiveness of therapeutic use of antibiotics [12]. The annual number of infections caused by multidrug-resistant bacteria in Europe (most often *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*) is estimated at approximately 400 000, and deaths at 25 000 [13].

Several areas of modern medicine depend on the availability of effective antibiotics, such as chemotherapy for cancer, organ transplants, hip replacement surgery, intensive care for premature infants, and many other interventions could not be performed without effective antibiotics. In fact, infections caused by strains of multidrug-resistant bacteria are among the main factors influencing the morbidity and mortality of patients undergoing these procedures. A 2014 report from the University of Texas showed high levels of antibiotic resistance in infections in cancer patients with chemotherapy-associated neutropenia. A recent study by the Medical University of Warsaw on infections after orthotopic liver transplantation showed a high proportion of isolates of antibiotic-resistant bacteria [14]. Infections common in neonatal intensive care units are becoming more difficult and sometimes impossible to treat [15]. Staphylococcal species, primarily *S. epidermidis* and *S. aureus*, cause about 60–70% of infections, and numerous outbreaks of methicillin-resistant *S. aureus* have been reported in these institutions [16].

Inappropriate antibiotics also contribute to the development of bacterial resistance [17]. Studies have shown that the indications for treatment, the choice of means or the duration of antibiotic therapy in 30-50% of cases are incorrect [17, 18]. In addition, 30% to 60% of antibiotics prescribed in intensive care units have been found to be unnecessary, inappropriate, or suboptimal [18].

The human health risk assessment, designed to assess the likelihood of illness and death due to infection with antibiotic-resistant bacteria, consists of four main elements: hazard identification, exposure assessment, dose-response assessment, and risk characterization [19]. Antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes have been proposed as new environmental pollutants due to the unwanted human-induced increased prevalence and the potential threat of environmental transmission to humans [20]. The sources of the greatest burden are wastewater discharged from homes and hospitals, antibiotic factories and animal pens [10].

Consumer demand for natural remedies to combat pathogens instead of synthetic food preservatives and traditional antibiotics is growing. The focus in the development of alternative measures to combat resistant microorganisms is on strategies with mechanisms of action other than antibiotics: the use of bacteriophagy, monoclonal antibodies, vaccines, bacteriocins, biologically active substances [21,22]. The advantage of using bacteriophages and bacteriocins lies in their selectivity of action and, accordingly, the possibility of restoring normal biocenosis

without negatively affecting the beneficial microbiota of the body. The introduction into clinical practice of individual approaches with the use of drugs together with functional products that normalize microecological disorders of the intestine would increase the effectiveness of therapy for patients with infections of mixed etiology [23].

Research is underway on the antimicrobial properties of lactic acid bacteria against antibiotic-resistant pathogens. Lactic acid bacteria (LAB) have various advantages as potential probiotics and can be considered as an alternative to antibiotics in the manufacture of animal products. LAB are safe microorganisms capable of suppressing harmful microbes by producing various inhibitory compounds. They are attracting more and more attention of researchers, since they not only prevent the development of bacteria, fungi and viruses, but also have antimutagenic activity [24] and increase the human immune status [25-28], which is successfully combined with their irreplaceable contribution to the production of fermented food with high biological qualities and increased safety. The weak organic acids, hydrogen peroxide, diacetyl, bacteriocins, peptides and other compounds produced by them have a pronounced antagonistic activity [29-36]. The mechanisms of pathogen inhibition by probiotic LAB include the production of inhibitory compounds, prevention of pathogen adhesion, competition for nutrients, modulation of the host immune system, improvement of nutrient absorption, conversion and reduction of toxin bioavailability.

Oral administration of probiotic lactic acid bacteria *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, and *L. fermentum* attenuates influenza virus infection [37-39] and reduces the incidence of respiratory viral infections [40]. Various researchers have reported on the potential effect of LAB in reducing the risk of infections and intestinal disorders associated with pathogens such as *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Campylobacter* or *Clostridium spp.* LAB probiotics are used for preventive and therapeutic purposes to treat infections caused by these pathogens [41]. Probiotic LAB have been shown to attach to intestinal epithelial cells and reduce colonization by pathogenic microorganisms, as well as increase growth rates and improve the host immune system [42-44].

LAB are suitable for animal husbandry as probiotics due to their ability to change the culture environment by producing various metabolites, including a wide range of inhibitory substances [45,46].

Although antibacterial activity is most characteristic of lactic acid bacteria, their antifungal metabolites are of particular interest [33,36,47-49]. Antagonistic activity against yeast microorganisms is usually less pronounced; nevertheless, there is information about suppression of opportunistic pathogenic yeast growth by lactic acid bacteria [50] or their transition to mycelial form and biofilm formation. There is evidence that lactic acid bacteria of the microbiota control the colonization of mucous membranes of *C. albicans*, acting antagonistically [51], and the metabolites they produce have fungistatic properties [47-49], and also inhibit their growth similar to innate human immune cells [55]. Probiotic *Lactobacillus* species are capable of disrupting the differentiation of *C. albicans* biofilm cells and reducing their number, both by the secretion of exometabolites and by intercellular interactions [56]. The use of probiotic and antimycotic drugs in a complex treatment regimen promotes an increase in the level of indigenous microbial flora and a decrease in opportunistic bacterial-fungal microbiota, and increases the body's immunological reactivity [57-59].

The use of bacteriocins of lactic acid bacteria for the treatment of bacterial infections associated with antibiotic-resistant strains of pathogenic bacteria has proven itself as a potential therapeutic strategy for combating multidrug resistance [22,59-62].

According to the research results, the most effective formulation for combating *Salmonella spp.*, consisted of essential oil of thyme (1.0%) with the following LAB strains: *Lactobacillus plantarum* LUHS122, *Lactobacillus casei* LUHS210, and *Lactobacillus uvarum* LUHS245 [63]. A recent study reports the inhibitory activity of *Enterococcus faecium* LCW44 isolated from raw camel milk against *Listeria sp.* and *Staphylococcus aureus* [64]. *Lactobacillus casei* TN-2 isolated from fermented camel milk showed antimicrobial activity against *E. coli* and

Staphylococcus aureus. The purified bacteriocin caseicin TN-2 produced by this strain exhibited a wide range of antimicrobial properties against foodborne pathogens, including some antibiotic-resistant strains [65]. In addition, the *Lactobacillus acidophilus* AA105 strain isolated from raw camel milk strongly inhibited *Staphylococcus* sp., *Bacillus* sp., *Salmonella paratyphi*, *Shigella* sp. and *Escherichia coli* [66]. Benmechernene et al. [67] demonstrated the antimicrobial activity of the bacteriocin-producing *Leuconostoc mesenteroides* strain against other LAB, such as *Lactobacillus* sp., *Lactococcus* sp. and some pathogenic bacteria such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Listeria* sp. A number of authors have shown a high antagonistic activity of lactic acid bacteria against resistant forms of bacterial pathogens: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [68], *E. coli* [69], *Enterococcus faecalis* [70], *Aspergillus flavus* [71].

LAB research also has great potential in connection with the proteolytic activity of lactic acid bacteria and the production of bioactive peptides, which can have a synergistic effect in combination with traditional antibiotics.

However, recent studies have shown that LAB have the potential to spread antibiotic resistance throughout the food chain [72], for example, acquire antibiotic resistance genes from resistant bacteria in raw milk and subsequently pass the mobile resistance gene to other bacteria during food processing [73]. Over the past decade, antibiotic-resistant LAB have often been isolated from fermented foods such as dairy products, wine, and meat [74]. In addition, antibiotic-resistance genes on conjugative plasmids or transposons in the LAB have also been reported, which can potentially lead to horizontal gene transfer [75]. Antibiotic-resistant LAB have been detected using DNA sequences that are responsible for the signs of antibiotic resistance. Egervärn et al. [76] reported the emergence of antibiotic resistance in *Lactobacillus reuteri* and *L. plantarum*. In addition, *Lactobacillus*, *Pediococcus* and *Leuconostoc* spp. are highly resistant to vancomycin [77], and some lactobacilli are highly resistant to bacitracin, cefoxitin, ciprofloxacin, fusidic acid, streptomycin, sulfadiazine, teicoplanin, and vancomycin [78]. Most of the reported antibiotic resistant LAB have been isolated from food sources. These include the most commonly used probiotic species such as *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* or *L. rhamnosus*, or *L. delbrueckii* yoghurt starter bacteria [79–81].

The global increase in antibiotic resistance of pathogenic microorganisms underlines the need to develop alternative or complementary antimicrobial strategies. The restrictions associated with next-generation antibiotics have resulted in a relative lack of effective options on the market and forced the search for new alternatives. Currently, numerous scientific studies are being carried out to assess the antimicrobial potential of various substances, formulas or active ingredients, including the special attention attracted by the LAB, which show activity against resistant forms of bacterial pathogens. However, these microorganisms can also contribute to the spread of genes for antibiotic resistance, this factor should be taken into account when developing probiotic preparations and food starters.

References:

- 1 Kulmagambetov I.R., Trenozhnikova L.P., Nurmanbetova F.N., Sarsenbaeva S.S., Mezhdunarodnye programmy profilaktiki i bor'by s antibiotikorezistentnost'ju. Izvestija NAN RK: serija biologicheskaja i medicinskaja. 2014; 6(306): 65-72.
- 2 Sadanov A.K., Berezin V.Je., Trenozhnikova L.P., Balgimbaeva A.S., Ultanbekova G.D. Mikozy cheloveka i protivogribovye preparaty: Monografija, Almaty: Kausar Studio, 2016. p. 289.
- 3 Baimakhanova B.B., Balgimbayeva A.S., Trenozhnikova L.P., Hasenova A.H., Baimakhanova G.B. Study on the distribution and drug resistance of opportunistic pathogenic microflora in the structure of infectious and inflammatory diseases in the central region of the Republic of Kazakhstan. European Congress of Biotechnology. Lecce, Italia: 13-19 may, 2014. Journal of Biotechnology. 2014; p. 595.
- 4 Lukmanova G.V., Klivleyeva N.G., Glebova T.I., Saktaganov N.T., Ongarbayeva N.S., Baimukhametova A.M. Study of the 2019 A/H1N1 influenza virus susceptibility to chemotherapy drugs in ovo. Biotechnology & Biotechnological Equipment. Issue sup1: Special Issue:European Biotechnology Congress. 2020. Poster Abstracts: Volume 35; 2021. p: S62-128. Published online: 26 Feb 2021. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1871545>

- 5 Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can overcome microbial resistance. *Virulence*. 2013; 4(2): 185–191.
- 6 Wright GD. Something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Can J Microbiol*. 2014; 60(3): 147–154.
- 7 Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 2013; P.4:47.
- 8 Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
- 9 Martínez, J.L., Coque, T.M., Baquero, F., 2015. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat. Rev. Microbiol*. 13, P.116.
- 10 Vikesland, P.J., Pruden, A., Alvarez, P.J., Aga, D., Bürgmann, H., Li, X.-d., Manaia, C.M., Nambi, I., Wigginton, K., Zhang, T., 2017. Toward a comprehensive strategy to mitigate dissemination of environmental sources of antibiotic resistance. *Environ. Sci. Technol*. 55, P.13061–13069.
- 11 Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evol Med Public Health*. 2014; 2014(1): P.147.
- 12 Hidron, A.I., Edwards, J.R., Patel, J., Horan, T.C., Sievert, D.M., Pollock, D.A., Fridkin, S.K., 2008. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 29, P.996–1011.
- 13 ECDC/EMA *The bacterial challenge: time to react*. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2009.
- 14 Kawecki D, Pacholczyk M, Lagiewska B, Sawicka-Grzelak A, Durlik M, Mlynarczyk G, et al. Bacterial and fungal infections in the early post-transplantation period after liver transplantation: etiologic agents and their susceptibility. *Transplant Proc*. 2014; 46(8): P.2777–2781.
- 15 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126(3). P.443–56.
- 16 Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol*. 2010; 37(3): P.547–63.
- 17 Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Apr, 2013.
- 18 Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014; 18(5). P.480.
- 19 Ashbolt, N.J., Amézquita, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., 2013. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ. Health Perspect*. 121, P.993.
- 20 Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., Carlson, K.H., 2006. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado. *Environ. Sci. Technol*. 40, P.7445–7450.
- 21 Andriukov B.G., Nedashkovskaja E.P. Vstupaja v post-antibiotikovuju jeru: perspektivnye strategii poiska novyh al'ternativnyh strategij bor'by s infekcionnymi zabojevanijami. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija*. Nauka. 2018; 3(75). S. 36-50.
- 22 Aleksjuk M.S., Aleksjuk P.G., Bogojavlenskij A.P., Berezin V.Je. Fagi *Pseudomonas aeruginosa* – kak al'ternativnyj podhod v antimikrobnoj terapii. *Vestnik KazNMU*. 2018; 3. S. 172 – 177.
- 23 Mazunik N. N. Klinicheskie osobennosti, diagnostika i lechenie smeshannyh form ostryh respiratornyh virusnyh infekcij u detej: avtoref. ... kand. med. nauk: 14.00.10. - infekcionnye bolezni dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk M., 2007. – 24 s.
- 24 Savitskaya I.S., Bondarenko, V.M. Inhibition of mutagen activity of colon metabolites by normal microbiocenosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*. 2008; Issue 3. P. 53-58.
- 25 Jeong D., Kim D-H., Il-Byeong Kang, Kim H., Song K-Y., Kim H-S., Seo K-H. Characterization and antibacterial activity of a novel exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefiranofaciens* DN1 isolated from kefir. *Food Control*. 2017; Vol. 78. P. 436-442.
- 26 Oliveira F.E., Rossoni R.D., Barros P.P., Begnini B.E., Junqueira J.C., Cardoso Jorge A.O., Pereira Leão M.V., Oliveira L.D. Immunomodulatory effects and anti-*Candida* activity of lactobacilli in macrophages and in invertebrate model of *Galleria mellonella*. *Microbial Pathogenesis*. 2017; Vol. 110. P. 603-611.

27 Sandes S., Alvim L., Silva B., Acurcio L., Santos C., Campos M., Santos C., Nicoli J., Neumann E., Nunes Á. Selection of new lactic acid bacteria strains bearing probiotic features from mucosal microbiota of healthy calves: Looking for immunobiotics through *in vitro* and *in vivo* approaches for immunoprophylaxis applications. *Microbiological Research*. 2017; Vol. 200. P. 1-13.

28 Dargahi N., Johnson J., Donkor O., Vasiljevic T., Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of *Streptococcus thermophilus* on U937 monocyte cell cultures. *Journal of Functional Foods*. 2018; Vol. 49. P. 241-249.

29 Stoyanova L.G., Ustyugova L.G., Netrusov A.I. Antimicrobniye metabolity molochnokislyh bakteriy: raznoobrazie i svoistva (obzor). *Prikladnaya biokhimiya i microbiologiya*. 2012; 48, 3. p. 259–275. (in russ)

30 Arena M.P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; Vol. 102(23). P. 9949-9958.

31 Saladino F., Luz C., Manyes L., Fernández-Franzón M., Meca G. In vitro antifungal activity of lactic acid bacteria against mycotoxigenic fungi and their application in loaf bread shelf life improvement. *Food Control*. 2016; Vol. 67. - P. 273-277.

32 Le Lay C., Coton E., Le Blay G., Chobert J.-M., Haertlé Th., Choiset Y., Van Long N.N., Meslet-Cladière L., Mounier J. Identification and quantification of antifungal compounds produced by lactic acid bacteria and propionibacteria. *International Journal of Food Microbiology*. 2016; Vol. 239. P. 79–85.

33 Inglin R.C., Stevens M.J.A., Meile L., Lacroix Ch., Meile L. High-throughput screening assays for antibacterial and antifungal activities of *Lactobacillus* species. *Journal of Microbiological Methods*, 2015; Vol. 114. P. 26–29.

34 Schnürer J., Magnusson J. Antifungal lactic acid bacteria as biopreservatives. *Trends Food Sci. Technol*. 2005; Vol. 16. P. 70–78.

35 Dalié D.K.D., Deschamps A.M., Richard-Forget F. Lactic acid bacteria—Potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control*. 2010; Vol. 21. P. 370–380.

36 Crowley S., Mahony J., van Sinderen D. Current perspectives on antifungal lactic acid bacteria as natural bio-preservatives. *Trends Food Sci. Technol*. 2013; Vol. 33. P. 93–109.

37 Maeda N., Nakamura R., Hirose Y., Murosaki S., Yamamoto Y., Kase T., Yoshikai Y. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int Immunopharmacol*. 2009; Vol. 9. P.1122–1125.

38 Boge T., Remigy M., Vaudaine S., Tanguy J., Bourdet-Sicard R., van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomized controlled trials. *Vaccine*. 2009; Vol. 27. P. 5677–5684.

39 Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Sierra S., Lara-Villoslada F., Fonolla J., Navas M., Rodriguez J.M., Xaus J. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition*. 2007; Vol.23. P. 254–260.

40 Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2009; Vol. 101. P. 1722–1726.

41 G. Tellez, C. Pixley, R. Wolfenden, S. Layton and B. Hargis, “Probiotics. Direct Fed Microbials for Salmonella Control in Poultry,” *Food Research International*. 2012; Vol. 45 (2). P. 628-633.

42 Soomro, R. N., M. E. Abd El-Hack, S. S. Shah, A. E. Taha, M. Alagawany, A. A. Swelum, E. O. S. Hussein, H. A. Ba-Aawdh, I. Saadeldin, and M. A. El-Edel, et al. 2019. Impact of restricting feed and probiotic supplementation on growth performance, mortality and carcass traits of meat-type quails. *Anim. Sci. J.* 90:P.1388–1395

43 Mohammadreza, K., H. Seyyed-Hamed, J. Faramin, N. Mehran, S. Alireza, T. K. Isam, L. Vito, and T. Vincenzo. 2020. Effects of dietary chicory (*chicorium intybus* L.) and probiotic Blend as natural feed Additives on performance traits, Blood Biochemistry, and gut microbiota of broiler chickens. *Antibiotics* 9:P.5.

44 Salehizadeh, M., M. H. Modarressi, S. N. Mousavi, and M. T. Ebrahim. 2020. Evaluation of lactic acid bacteria isolated from poultry feces as potential probiotic and its *in vitro* competitive activity against *Salmonella typhimurium*. *Vet. Res. Forum* 11:P.67–75.

45 Gaggia F., Mattarelli P., Biavati B. (2010). Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int. J. Food Microbiol.* 141 S15–S28. 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.02.031

- 46 FAO (2016). "Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation," in *Makkar FAO Animal Production and Health Paper No. 179*, ed. Harinder P. S. (Rome: FAO).
- 47 Le Lay C., Mounier J., Vasseur V., Weill A., Le Blay G., Barbier G., Coton E. In vitro and in situ screening of lactic acid bacteria and propionibacteria antifungal activities against bakery product spoilage molds. *Food Control*. 2016; Vol. P. 247-255.
- 48 Ryu E.H., Yang E.J., Woo E.Rh., Chang H.Ch. Purification and characterization of antifungal compounds from *Lactobacillus plantarum* HD1 isolated from kimchi. *Food Microbiology*. 2014; Vol. 41. P. 19-26.
- 49 Inturri R., Trovato L., Li Volti G., Oliveri S., Blandino G. In vitro inhibitory activity of *Bifidobacterium longum* BB536 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001 alone or in combination against bacterial and *Candida* reference strains and clinical isolates. *Heliyon*. Vol. 5, Issue 11, e02891.
- 50 Stoyanova L.G., Gabrielyan N.I., Krupenio T.V., Sharapchenko S.O. Antagonisticheskoye vzaimodeistvie shtammov *Lactococcus Lactis* ssp. *Lactis* i *Klebsiella pneumonia*. *Meditzynski alfavit*. 2017; 4 (38). p. 18-24. (in russ)
- 51 Ramsdale M., Selway L., Stead D., J. Walker, Z. Yin, S.M. Nicholls, J. Crowe, E.M. Sheils, A.J.P. Brown. MNL1 regulates weak acid-induced stress responses of the fungal pathogen *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell* Vol. 2008; Vol. 19. P. 4393–4403.
- 52 Cottier F., Tan A.S., Xu X., Wang Y., Pavelka N. IG1 Regulates Resistance of *Candida albicans* against the fungistatic effect of weak organic acids. *Eukaryot Cell*. 2015; Vol. 14(10). P. 1054-1061.
- 53 Scaffaro R., Lopresti F., D'Arrigo M., Marino A., Nostro A. Efficacy of poly(lactic acid)/carvacrol electrospun membranes against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in single and mixed cultures. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; V.102, Issue 9. P. 4171–4181.
- 54 Cottier F., Tan A.S.M., Yurieva M., Liao W., Lum J., Poidinger M., Zolezzi F., Pavelka N. The Transcriptional Response of *Candida albicans* to Weak Organic Acids, Carbon Source, and MIG1 Inactivation Unveils a Role for HGT16 in Mediating the Fungistatic Effect of Acetic Acid. *G3 (Bethesda)*. 2017; Vol. 7(11). P. 3597-3604.
- 55 Komalapriya C., Kaloriti D., Tillmann A.T., Yin Z., Herrero-de-Dios C., Jacobsen M.D., Belmonte R.C., Cameron G., Haynes K., Grebogi C., de Moura A.P., Gow N.A., Thiel M., Quinn J., Brown A.J., Romano M.C. Integrative Model of Oxidative Stress Adaptation in the Fungal Pathogen *Candida albicans*. *PLoS One*. 2015; Vol. 10(9): e0137750. doi: 10.1371/journal.pone.0137750.
- 56 Matsubara V.H., Wang Y., Bandara H.M., Mayer M.P., Samaranayake L.P. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016; Vol. 100(14). P. 6415-6426.
- 57 Fajzullina E.V., Fajzullin V. A., Glushko N.I. Novye podhody k diagnostike i lecheniju kandidoza zheludka. *Problemy medicinskoj mikologii*. 2003; V.5 (2). S.47.
- 58 Gracheva N.M., V.M. Bondarenko Probioticheskie preparaty v terapii i profilaktike disbakterioza kishechnika. *Infekcionnye bolezni*. 2004; V.2 (2). S. 53-58.
- 59 Bondarenko V.M., Vorob'ev A. A. Disbiozy i preparaty s probioticheskoy funkciej. *Mikrobiol*. 2004; 1. S. 84-92.
- 60 Nishie M., Nagao J-I., Sonomoto K. Antibacterial peptides "bacteriocins": an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Sci*. 2012; Vol. 17(1). P. 1-16.
- 61 Valyshev A.V., Valysheva N.A. Kombinacija antibiotikov i bakteriocinov – jeffektivnyj sposob bor'by s rezistentnymi mikroorganizmami. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN*. 2016; 4. p.6.
- 62 Mills S., Ross R.P., Hill C. Bacteriocins and bacteriophage; a narrow-minded approach to food and gut microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; Vol. 41(Supp_1). P. 129-S153.
- 63 E. Bartkiene, M. Ruzauskas, V. Bartkevics, I. Pugajeva, P. Zavistanaviciute, V. Starkute, E. Zokaityte, V. Lele, A. Dauksiene, M. Grashorn, L. E. Hoelzle, A. Mendybayeva, R. Ryshyanova, R.Gruzauskas. Study of the antibiotic residues in poultry meat in some of the EU countries and selection of the best compositions of lactic acid bacteria and essential oils against *Salmonella enterica*. *Poultry Science*. Volume 99, Issue 8, 2020, Pages 4065-4076
- 64 A. Vimont, B. Fernandez, R. Hammami, A. Ababsa, H. Daba, I. Fliss. Bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* LCW 44: a high potential probiotic candidate from raw camel milk. *Front Microbiol*, 8 (2017), P. 865

- 65 X. Lü, P. Hu, Y. Dang, B. Liu. Purification and partial characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus casei* TN-2 isolated from fermented camel milk (Shubat) of Xinjiang Uygur Autonomous region, China. Food Control, 43 (2014), P. 276-283
- 66 A.E. Abo-Amer. Inhibition of foodborne pathogens by a bacteriocin-like substance produced by a novel strain of *Lactobacillus acidophilus* isolated from camel milk. Appl Biochem Microbiol, 49 (2013), P. 270-279
- 67 Z. Benmechernene, H.F. Chentouf, B. Yahia, G. Fatima, M. Quintela-Baluja, P. Calo-Mata, et al. Technological aptitude and applications of *Leuconostoc mesenteroides* bioactive strains isolated from Algerian raw camel milk. BioMed Res Int (2013), P. 1-14
- 68 Bartkiene, E., V. Lele, V. Sakiene, P. Zavistanaviciute, M. Ruzauskas, J. Bernatoniene, V. Jakstas, P. Viskelis, D. Zadeike, and G. Juodeikiene. 2019. Improvement of the antimicrobial activity of lactic acid bacteria in combination with berries/fruits and dairy industry by-products. J. Sci. Food Agric. 99: P.3992–4002
- 69 Byakika S., Mukisa I.M., Mugabi R., Muyanja C. Antimicrobial activity of lactic acid bacteria starters against acid tolerant, antibiotic resistant, and potentially virulent *E. coli* isolated from a fermented sorghum-millet beverage. International Journal of Microbiology. 2019; Vol. 2019. Article ID 2013539. 10 P.
- 70 Manzoor A., Ul-Haq I., Baig S., Qazi J.I., Seratlic S. Efficacy of Locally Isolated Lactic Acid Bacteria Against Antibiotic-Resistant Uropathogens. Jundishapur J Microbiol. 2016; Vol. 9(1): e18952.
- 71 Kwak M.-K., Liu R., Kang S.-O. Antimicrobial activity of cyclic dipeptides produced by *Lactobacillus plantarum* LBP-K10 against multidrug-resistant bacteria, pathogenic fungi, and influenza A virus. Food Control. 2018; Vol. 85. P. 223-234.
- 72 Mathur, R. Singh. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—a review. Int. J. Food Microbiol., 105 (3) (2005), P. 281-295
- 73 S. Gazzola, C. Fontana, D. Bassi, P. Cocconcelli. Assessment of tetracycline and erythromycin resistance transfer during sausage fermentation by culture-dependent and-independent methods. Food Microbiol., 30 (2) (2012), P. 348-354.
- 74 M. Gueimonde, B. Sánchez, C.G. de los Reyes-Gavilán, A. Margolles. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. Front. Microbiol. 4 (2013), P. 202
- 75 B.M. Marshall, S.B. Levy. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clin. Microbiol. Rev., 24 (4) (2011), P. 718-733
- 76 Egervärn M, Roos S, Lindmark H: Identification and characterization of antibiotic resistance genes in *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus plantarum*. J Appl Microbiol. 2009, 17: P.1658-1668.
- 77 Gueimonde M, Sánchez B, de Los Reyes-Gavilán CG, Margolles A: Antibiotic resistance in probiotic bacteria. Front Microbiol. 2013, 4: P.202.
- 78 Danielsen M, Wind A: Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. Int J Food Microbiol. 2003, 82: P.1-11.
- 79 Ammor MS, Flórez AB, Van Hoek AHAM, de Los Reyes-Gavilán CG, Aarts HJM, Margolles A, Mayo B: Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and *bifidobacteria*. J Mol Microbiol Biotechnol. 2008, 14: P.6-15.
- 80 Korhonen JM, Danielsen M, Mayo B, Egervärn H, Axelsson L, Huys G: Antimicrobial susceptibility and proposed microbiological cut-off values of lactobacilli by phenotypic determination. Int J Probiot Prebiot. 2008, 3: P. 257-268.
- 81 Mayrhofer S, van Hoeck AHAM, Mair C, Huys G, Arts HJM, Kneifel W: Antibiotic susceptibility of members of the *Lactobacillus acidophilus* group using broth microdilution and molecular identification of their resistance determinants. Int J Food Microbiol. 2010, 144: P. 81-87.