

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco430324>

Роль воздействия тяжёлых металлов на микробиом в этиологии расстройств желудочно-кишечного тракта: обзор предметного поля

О.В. Делюкина¹, С.А. Савко², Е.В. Рылина³, Е.А. Билоус²,
Т.В. Коробейникова^{2, 3}, А.В. Скальный²

¹ООО «ОЛЛМЕД ПЛЮС», Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В последние годы эпидемиологические исследования всё чаще рассматривают тяжёлые металлы как важный патогенетический компонент многих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, ассоциированных с нарушением микробиотических функций кишечника. Во многом токсичность тяжёлых металлов в отношении облигатной кишечной микрофлоры не исчерпывается развитием дисбиотических нарушений, она также может ухудшать течение кишечных инфекций, опосредовать изменение метаболических процессов и даже модулировать прогрессирование антибиотикорезистентности. Поскольку негативное влияние тяжёлых металлов носит экологический характер, необходимо систематизировать этиологическую роль между воздействием тяжёлых металлов на микробиом и возможными нозологическими состояниями для более точного подхода к лечению и дальнейшим исследованиям. Цель исследования – анализ последних научных сведений на предмет зависимости между воздействием тяжёлых металлов на кишечный микробиом и развитием расстройств ЖКТ. Для обзора существующего предметного поля были использованы следующие базы данных: PubMed, eLIBRARY.RU; поиск производился на русском и английском языках по ключевым словам «кишечный микробиом»/«gut microbiota», «кишечные инфекции» («заболевания»)/«intestinal infections» (disorders), «антибиотикорезистентность»/«antibiotic resistance» + «тяжёлые металлы»/«heavy metals». Основываясь на исследованиях, рассмотренных в данном обзоре, мы можем постулировать участие тяжёлых металлов как экзогенных токсикантов в развитии дисбиотических, метаболических и трофических нарушений ЖКТ, их влиянии на характер течения инфекций и возникновения у бактерий устойчивости к антибиотикам. В дальнейших исследованиях необходимо акцентировать внимание на токсичности тяжёлых металлов в отношении отдельных популяций кишечной флоры и её ассоциации с металло- и антибиотикорезистентностью. Имеет смысл в большей степени рассматривать терапевтический потенциал модуляции микробиома в лечении заболеваний ЖКТ.

Ключевые слова: микробиом; дисбиоз; тяжёлые металлы; антибиотикорезистентность; металлорезистентность; расстройства ЖКТ.

Как цитировать:

Делюкина О.В., Савко С.А., Рылина Е.В., Билоус Е.А., Коробейникова Т.В., Скальный А.В. Роль воздействия тяжёлых металлов на микробиом в этиологии расстройств желудочно-кишечного тракта: обзор предметного поля // Экология человека. 2023. Т. 30. № 10. С. 735–748.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco430324>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco430324>

The role of heavy metal exposure on the microbiome in the etiology of gastrointestinal disorders: a scoping review

O.V. Delyukina¹, S.A. Savko², E.V. Rylyna³, E.A. Bilous², T.V. Korobeinikova^{2,3}, A.V. Skalny²

¹JCS OLLMED PLUS, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

ABSTRACT

In recent years, epidemiological studies have increasingly recognized the significance of heavy metals as an important pathogenetic factor in many gastrointestinal diseases, particularly those associated with in gut microbiota functions. The toxicity of heavy metals towards essential intestinal microflora goes beyond causing dysbiotic disorders; it can also exacerbate intestinal infections, alter metabolic processes, and influence the development of antibiotic resistance. Since the negative effects of heavy metals are environmental in nature, there is a need to systematize the etiological role between the effects of heavy metals on the microbiome and possible nosological conditions for a more accurate approach to treatment and further research. Given the environmental origins of the abovementioned effects, there is a need to systematize the impact of heavy metals on the microbiome and their role in disease development to improve approaches to treatment and further research.

We aimed to analyze the latest scientific evidence on the associations between heavy metals exposure and the intestinal microbiome and its role in the development of gastrointestinal disorders. For this scoping review we used PubMed and eLIBRARY.ru databases. We searched for keywords: «gut microbiota», «intestinal infections» (disorders), «antibiotic resistance» «heavy metals» in both Russian and English. Based on the research reviewed in this study, we can infer that heavy metals act as exogenous toxicants contributing to the development of dysbiotic, metabolic and trophic disorders of the gastrointestinal tract. They also influence the progression of infections and the development of antibiotic resistance in bacteria. Further studies should focus on exploring the toxicity of heavy metals in relation to specific populations of intestinal flora and associations with metal and antibiotic resistance. It is important to consider the therapeutic potential of microbiome modulation in the management of gastrointestinal diseases.

Keywords: microbiome; dysbiosis; heavy metals; antibiotic resistance; metal resistance; gastrointestinal disorders.

To cite this article:

Delyukina OV, Savko SA, Rylyna EV, Bilous EA, Korobeinikova TV, Skalny AV. The role of heavy metal exposure on the microbiome in the etiology of gastrointestinal disorders: a scoping review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(10): 735–748. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco430324>

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, токсические эффекты тяжёлых металлов и их влияние на дисрегуляцию метаболических процессов всё чаще рассматриваются в этиологии расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Токсические тяжёлые металлы как часто встречаемые в больших городах продукты индустриального производства способны проникать посредством ингаляции атмосферного воздуха либо перорально в составе воды или продуктов питания, либо *per cutem* (через кожу) непосредственно в человеческий организм. Ввиду этого ЖКТ является системой организма, наиболее восприимчивой к экзогенным токсикантам, причём воздействие металлов проявляется в большей степени на уровне микробиома [2].

Кишечный микробиом представляет собой многочисленные сообщества бактерий, грибов, вирусов и архей, населяющих кишечник и выполняющих ряд важных функциональных задач, среди которых можно выделить пищеварительную, секреторную, иммунологическую, эндокринную и детоксикационную функции. В литературе описано множество факторов, приводящих к количественному изменению состава микробиома. К ним можно отнести рацион питания, применение лекарственных средств, генотип хозяина и непосредственно воздействие поллютантов и металлов. Ранее отмечено, что взаимодействие металлов с кишечными комменсалами носит бимодальный характер: популяции микроорганизмов могут изменяться после воздействия определенных микро- и макроэлементов, как и фенотип микробиома может влиять на биодоступность потребляемых элементов [3]. Тем не менее сами патофизиологические механизмы, лежащие в основе модуляции микробиома внешними факторами, остаются во многом неосвещённой темой, как и этиологические компоненты развития заболеваний ЖКТ, ассоциированные с воздействием тяжёлых металлов.

Настоящий обзор содержит анализ самых современных данных о зависимости между воздействием тяжёлых металлов на кишечный микробиом и развитием расстройств ЖКТ.

Методология поиска данных

Для рассмотрения современных исследований в данной области проведён систематический обзорный анализ литературы по ScR-методологии (scoring review) на основе рекомендаций PRISMA 2020 г. Для обзора использовали следующие базы данных: PubMed, eLIBRARY.ru; поиск производили два исследователя на русском и английском языках по ключевым словам «кишечный микробиом» / «gut microbiota», «кишечные инфекции» («заболевания») / «intestinal infections» (disorders), «антибиотикорезистентность» / «antibiotic resistance» + «тяжелые металлы» / «heavy metals». Критерии включения в обзор: соответствие дизайну научных исследований (экспериментальные, клинические), проведенных на людях или животных

in vivo или *in vitro*, а также нарративные, систематические обзоры и подробные аннотации статей с наличием результатов, исследования, рассматривающие этиологический компонент развития заболеваний ЖКТ, ассоциированных с воздействием тяжёлых металлов; в обзор не включали публикации, не индексируемые в профильных реферативных базах данных. Отсутствие описанных результатов в свободном доступе являлось критерием исключения публикации из анализа на этапе скрининга, поскольку это не позволяло дать корректную интерпретацию исследованию, что можно отнести к одному из ограничений нашего обзора. Также исключали статьи, разбирающие влияние элементов, не относящихся к группе тяжёлых металлов. Во всех найденных исследованиях была изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Глубина поиска — 40 лет. Дата последнего поискового запроса — май 2023 г. Всего идентифицировано 968 статей, отвечающих поисковому запросу. После скрининга в соответствии с критериями включения и исключения для анализа отобраны 88 публикаций. Для описания стратегии поиска использованы рекомендации для систематических обзоров и метаанализов Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Блок-схема включения в обзор публикаций представлена на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В общей сложности проанализировали 88 научных публикаций на русском и английском языках по выбранной тематике. Обсуждение материала представлено в тексте ниже.

Патофизиология токсичности тяжёлых металлов в отношении кишечного микробиома

Рассмотрим самый основной способ поступления тяжёлых металлов в кишечник — алиментарный путь. В составе воды и пищевых продуктов тяжёлые металлы всасываются в двенадцатиперстной кишке и других отделах тонкого кишечника, попадая затем в системный кровоток. Непосредственно проникновение металлов в клетки ЖКТ реализуется с помощью специфических транспортных систем. Так, описаны переносчики двухвалентных металлов DMT1 (англ. divalent metal transporter 1), способные переносить катионы металлов протон-связанным и мембранно-зависимым механизмом из просвета кишечника к апикальной поверхности энтероцитов [4]. В той же степени способность к захвату энтероцитами отдельных элементов опосредуется ZIP-белками семейства металл-бикарбонатного симпортера. Примечательно, что подавление этого механизма связывают с возможным снижением гипераккумуляции тяжёлых металлов в клетках [5].

Основным негативным эффектом после воздействия тяжёлых металлов на клетки ЖКТ является их

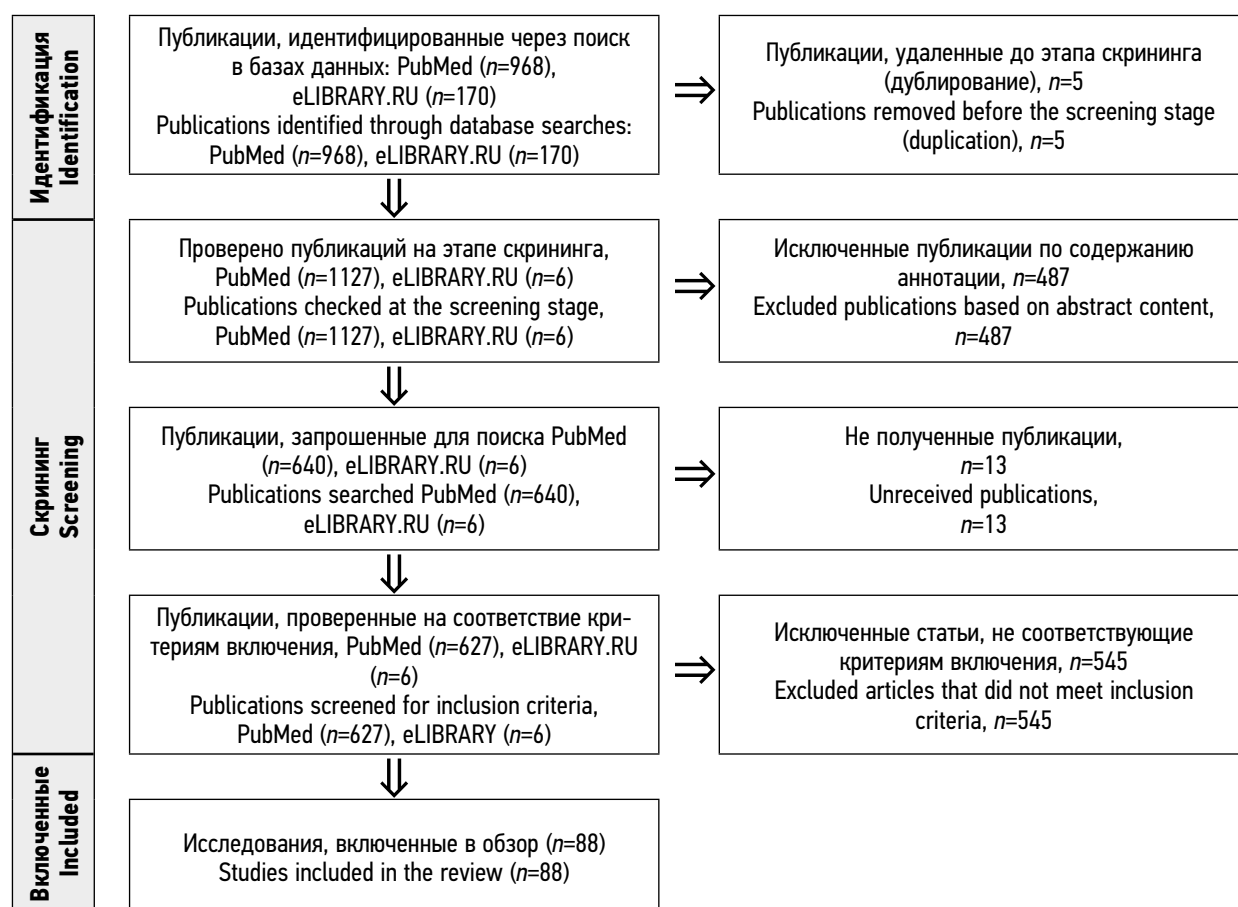


Рис. 1. PRISMA-диаграмма процесса отбора и исключения статей.

Fig 1. PRISMA flowchart for selection of publications.

гисто- и генотоксичность, что проявляется в изменении экспрессии генов либо в прямом повреждении ДНК [6]. Высказано несколько предположений, что эффекты гистотоксичности тяжёлых металлов могут быть связаны с индукцией воспалительного ответа и структурных повреждений клеточных белков [7]. Отдельные работы сообщают о зависимости между потреблением тяжёлых металлов и риском возникновения рака в разных отделах ЖКТ, что принято объяснять проявлением проканцерогенных свойств и влиянием на барьерную функцию слизистой оболочки из-за прямого контакта с металлами [8, 9].

Однако в последнее время внимание исследователей акцентируется также на воздействии тяжёлых металлов на микробиом кишечника [10, 11], поскольку тяжёлые металлы являются экзогенными токсикантами в отношении многих кишечных бактерий, приводя к их качественным и количественным изменениям [12], а это, в свою очередь, может отражаться не только на функциональности ЖКТ, но и на других системах организма [13]. Так, например, было показано, что состояние микробиома кишечника и лёгких ассоциировано с развитием респираторных заболеваний, включая бронхиальную астму и хроническую обструктивную болезнь лёгких, что связано со способностью многих комменсальных бактерий увеличивать содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови,

в частности Foxp3+ Т-клеток (англ. forkhead box protein P3), и секрецию интерлейкина 10 (IL-10), ответственного за иммунорегуляторные функции слизистой оболочки [14]. Также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) отмечена способность лимфоидных клеток врожденного иммунитета перемещаться из тканей кишечника в лёгкие с помощью IL-25 индуцированного хемотаксиса, что предполагает возможность кишечника отдалённо модулировать воспалительный статус других органов и систем [15]. Кишечный микробиом участвует и в продуцировании специфического метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО), регулирующего уровень холестерина и желчных кислот, что связано с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. ТМАО также является агентом, активирующим митоген-активируемую протеинкиназу и сигнальные пути NF-κB (англ. ядерный фактор «каппа-би») в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что опосредует выработку воспалительных цитокинов в тканях [17].

Тем не менее, несмотря на то что кишечный микробиом активно изучается уже больше 30 лет, воздействие тяжёлых металлов на отдельные популяции кишечных бактерий стало предметом обсуждения сравнительно недавно [18–20]. Микробиом считается более восприимчивым субстратом для токсического действия металлов,

нежели ткани организма хозяина. Непосредственно механизмы микробной токсичности тяжёлых металлов могут реализовываться как через инактивацию белков и ферментов, необходимых бактериям [21, 22], так и через модуляцию оксидативного стресса и воспалительного ответа в организме хозяина посредством изменения экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B и повышения уровней фактора некроза опухоли (TNF α), IL-1 β , интерферона гамма (IFN- γ), IL-17, IL-10, что негативно сказывается на численности облигатных микроорганизмов [23, 24]. Описана способность тяжёлых металлов на клеточном уровне влиять на частоту хромосомных aberrаций и процессов патологической сшивки разорванных цепей ДНК [25, 26]. Также в экспериментах на мышинных моделях показано, что после воздействия тяжёлых металлов в организме хозяина повышается экспрессия клаудинов (Cldn-1, Cldn-2, Cldn-4), трансмембранных белков, отвечающих за регуляцию кишечной проницаемости [27], что и приводит к ухудшению симптоматики кишечных инфекций и изменению биоразнообразия микроорганизмов.

Дисбиотические нарушения

Воздействие различных тяжёлых металлов на микробиоту нельзя унифицировать и обозначить в рамках неспецифической токсичности. Грамположительные бактерии в целом более чувствительны к токсичным тяжёлым металлам, чем грамотрицательные [28]. Исследования последних лет продемонстрировали, что такие элементы, как мышьяк (As), кадмий (Cd), свинец (Pb) и ртуть (Hg) обладают дифференциальной токсичностью в отношении известных кишечных бактерий, в частности *Escherichia coli*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus acidophilus* [29]. В исследованиях *in vivo* на мышах было зафиксировано увеличение численности пробиотических *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* после дозозависимого введения Cd, что сопровождалось также изменением толщины слизистой кишечника и повышением уровня TNF- α [30]. Исследования В. Wu и соавт. показали, что повышенное потребление хлорида никеля (NiCl₂) увеличивает распространенность *Escherichia coli* и некоторых видов *Enterococcus* [31]. В работе К. Lu и соавт. имеются данные, что после воздействия As в концентрации 10 ppm в питьевой воде происходит уменьшение популяции *Bacillota* в кишечнике [32]. Также отмечается, что повышение уровня Pb в крови связано с более высоким содержанием *Succinivibrionaceae* и *Gammaproteobacteria* [33]. Повышенное содержание Hg в крови тоже коррелирует с изменением микробиома, включая увеличение бактерий, связанных с воспалением [34]. Работа S. Eggers и соавт. показала, что концентрации Pb в моче взрослых связаны с изменениями в α - и β -кишечном разнообразии, особенно *Burkholderiales* [35]. Другое исследование, опубликованное в 2017 г., отмечает влияние меди (Cu) на количественный состав микробиома в модели *in vivo* у крыс [36]. Аналогичные результаты получены при изучении воздействия алюминия

(Al) на микробиом [37]. Это доказывает, что действие тяжёлых металлов как экзогенных токсикантов приводит не только к количественным, но и качественным изменениям микробиома, поскольку отдельные культуры бактерий при хронической интоксикации тяжёлыми металлами показывали рост численности, поэтому следует постулировать, что токсичность металлов может проявляться специфически для разных популяций микроорганизмов. Во многом подобное свойство тяжёлых металлов может быть использовано в будущем для регуляции микробиома разнообразия ЖКТ, поэтому нужны дальнейшие исследования в этой области.

Нарушение резистентности к колонизации

В свою очередь, снижение числа кишечных резидентных комменсалов вследствие воздействия тяжёлых металлов может predispose хозяина к инвазивным кишечным инфекциям либо усугублять уже имеющиеся заболевания [38], поскольку в норме кишечный микробиом обуславливает резистентность к колонизации в просвете кишечника таких патогенов, как *Clostridium difficile* и *Salmonella species* [39]. Снижение патогенных бактерий в кишечнике в этом случае объясняется необходимостью конкурировать с резидентной микробиотой за пространство, питательные вещества в просвете кишечника и рецепторы организма хозяина [40].

Кишечная флора влияет и на развитие GALT-системы (от англ. gut-associated lymphoid tissue), недостаточность которой приводит к изменению количества интраэпителиальных лимфоцитов кишечника, обуславливающих активность иммунной системы и устойчивость к энтеропатогенным инфекциям [41]. Колонизация комменсалами кишечника стимулирует выработку иммунными клетками антимикробных и провоспалительных факторов [42]. Например, *Bacteroides thetaiotaomicron* усиливает экспрессию пептидогликан-связывающего лектина C-типа регенерирующего островкового белка III γ (REGIII γ), который специфически нацелен на грамположительные бактерии, связываясь с их поверхностным пептидогликановым слоем, а *Bacteroides thuringiensis* секретирует бактериоцины, воздействующие на спорообразующие бациллы и клостридии, включая *Clostridium difficile* [43]. Также описана роль кишечного дисбактериоза в возникновении постинфекционного синдрома раздражённого кишечника, постинфекционной функциональной диспепсии и ассоциированного с дисбиозом иммунным расстройством кишечника [44]. Таким образом, найдено подтверждение, что воздействие тяжёлых металлов на кишечную микробиоту способно провоцировать или усугублять развитие кишечных инфекций и ВЗК [45].

Онкогенез

Современные исследования рассматривают кишечный микробиом и с позиции канцерогенеза. Несмотря на то что некоторые тяжёлые металлы сами являются

канцерогенными факторами [46], описана роль микробиома в развитии рака ЖКТ за счёт влияния на пролиферативную способность клеток и изменения активности иммунной системы [47]. Имеются свидетельства, что микробные метаболиты могут нарушать функции эпителиального барьера, что вызывает локальное воспаление и способствует инициированию и прогрессированию колоректального рака [48].

Более того, некоторые виды микроорганизмов отдельно выделяют в класс туморогенных бактерий, включая *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis* и *Salmonella* sp., которые могут влиять на сигнальные пути хозяина через Toll-подобный рецептор (TLR)4/миелоидной дифференцировки первичного ответа 88 (MyD88)/NF-κB и E-кадгерин/β-катенин, что и способствует прогрессированию онкологического процесса в клетках [49]. Эти же бактерии способны синтезировать в кишечнике вещество колибактин, индуцирующее двухцепочечные разрывы ДНК, ассоциированные с колоректальным раком [50], а с учётом того факта, что эти популяции бактерий являются биологическими мишенями для большинства токсичных металлов [51], фактор влияния тяжёлых металлов на онкогенез приобретает ещё больше значимости. Возможно, следует рассматривать кишечный микробиом в качестве агента проканцерогенного влияния отдельных тяжёлых токсических металлов.

Воспалительные заболевания кишечника

Поскольку ранее уже отмечена роль взаимодействия тяжёлых металлов и кишечного микробиома в индукции воспаления, отмечается также их связь с ВЗК. Так, показано, что микробное разнообразие снижается у пациентов с болезнью Крона [52]. Подобные изменения микробной популяции обуславливают развитие кишечных заболеваний за счёт нарушения регуляции иммунитета слизистой оболочки. В литературе принято это интерпретировать механизмом потери толерантности к антигенам, присутствующим в комменсальной популяции, что и опосредует хроническое воспаление кишечника [53]. Также в экспериментах показано, что в зависимости от преобладающего вида кишечных бактерий может изменяться активность CD4 Т-клеток, что приводит к последующему высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-γ и интерлейкин IL-17, обуславливающих воспаление [54].

Анализ фекального микробиома пациентов с ВЗК отличается уменьшенным содержанием *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*; тип *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*), продуцирующих фолаты, ответственные за пролиферативные функции кишечного эпителия [55]. Также среди больных ВЗК отмечается снижение количества *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* (тип *Firmicutes*, класс *Clostridia*) [56]. Другие исследования показывают, что с патогенезом ВЗК ассоциированы энтерогепатические виды *Helicobacter* [57].

Тем не менее, несмотря на наличие ассоциации между ВЗК и кишечным дисбиозом, этиология этих нарушений остаётся неопределённой. Примечательно, что воздействие тяжёлых металлов также ассоциировано с развитием ВЗК [58], и, возможно, в рамках патогенеза ВЗК эти факторы стоит рассматривать в совокупности, поскольку инициация воспаления тяжёлыми токсичными металлами может быть потенцирована вследствие изменений кишечного микробиома.

Метаболические нарушения

Воздействие тяжёлых металлов на микробиом отражается и на метаболических функциях организма. Так, микробиом во многом является метаболическим регулятором, участвуя в процессах расщепления сложных неперевариваемых пищевых углеводов и белков, синтезируя важные для организма витамины и аминокислоты. Описана способность микробиома влиять на гомеостаз и абсорбцию ионов [59]. Более того, кишечные бактерии принимают участие в синтезе вторичных желчных кислот в ходе энтерогепатической циркуляции путём реакций деконъюгации и дегидроксилирования, а отдельные публикации описывают связь между дисбиотическими изменениями ЖКТ и заболеваниями печени [60]. Также микробиом может рассматриваться как источник и модулятор активности конечных продуктов гликирования (КПГ), включая гликированный гемоглобин (HbA1c), пирралин, карбоксиэтиллизин, имидазол и пентозидин [61]. Показано, что КПГ-индуцированные изменения в микробиоме кишечника ассоциированы с диабетом 2-го типа и заболеваниями, связанными со старением [62].

Важные для организма короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) также продуцируются резидентными бактериями кишечника, включают уксусную, пропионовую и масляную кислоты и служат источниками энергии и предшественниками для синтеза липидов, стимулируя рост клеток эпителия, что приводит к поддержанию целостности кишечника [63]. КЦЖК обуславливают снижение pH в просвете кишечника и повышение биодоступности макро- и микроэлементов. Помимо этого, КЦЖК проявляют ингибирующий фактор для роста некоторых патогенных бактерий (*S. Typhimurium*, *Escherichia coli* и *Clostridium difficile*) [64]. В литературе показано, что воздействие отдельных металлов (Pb, Cd) на микробную кишечную популяцию приводит к изменению уровня короткоцепочечных жирных кислот, что негативно сказывается на метаболических и репаративных функциях кишечника [65].

Кишечные микроорганизмы имеют также трофическую (симбионтное пищеварение) и синтетическую функции, опосредуя производство ферментов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных средств, попадающих в организм. К таким ферментам можно отнести β-глюкуронидазу, β-глюкозидазу, β-галактозидазу, нитроредуктазу, α-рамнозидазу и β-ксилозидазу. Также микробиом кишечника может изменять биодоступность

тяжёлых металлов посредством реакций сульфирования, метилирования, окисления или восстановления, модулируя их токсическое действие [66].

В связи с этим можно постулировать способность тяжёлых металлов нарушать ассоциированные с микробиотой метаболические функции и влиять тем самым на барьерную и репаративную функции ЖКТ, кишечные микроорганизмы, напротив, во многом нивелируют токсические эффекты тяжёлых металлов, что потенциально можно использовать в клинике.

Металло- и антибиотикорезистентность

Тем не менее у некоторых бактерий в ходе эволюции развилась природная устойчивость к воздействию тяжёлых металлов [67], что выражалось сразу в нескольких механизмах адаптации, среди которых выделяют внеклеточный барьер, активный транспорт ионов металлов из клетки (эффлюкс), внеклеточную и внутриклеточную секвестрацию и восстановление ионов металлов [68, 69]. Внеклеточный барьер представляет собой капсулу или клеточную стенку, препятствующую попаданию внутрь клетки ионизированных форм металлов, что обусловлено либо сниженной проницаемостью клеточной стенки, либо сорбцией металлов на её поверхности с помощью полимеров, что в основном ассоциировано с *Enterobacter chloaceae*, *Klebsiella aerogenes* и *Acinetobacter sp.* [70]. Восстановление ионов и секвестрация — это реакции, направленные на превращение ионов металлов в нетоксичную для клетки форму, либо путём образования комплексов посредством специальных белков металло-тионеинов [71], что опосредует секвестрацию, либо восстановление металла путём присоединения электронов, (например, редуктаза ртути, кодируемая геном *merA*, восстанавливающая Hg^{2+} до менее токсичного Hg^0) [72, 73]. Эффлюкс, или активный транспорт ионов металлов, представлен экспортом металлов через транспортные системы клетки посредством осмотического градиента или АТФ-зависимыми ферментами [74, 75]. Типичным примером работы эффлюксных насосов является популяция *Alcaligenes eutrophus*, имеющая устойчивость к ионам Cd за счёт работы катион/протонного антипортера *Czc* [76]. Примечательно, что транспортные системы металлов кодируются хромосомами и плазмидами [77], что подразумевает возможность эволюционной устойчивости к тяжёлым металлам для отдельных бактерий в ходе селекции.

С механизмом эволюционной адаптации бактерий к металлам связано явление антибиотикорезистентности. Так, некоторые бактерии в ходе эволюции приобрели способность к модификациям мишеней действия антибиотиков (бактериальные топоизомеразы), выработке специфических ферментов (β -лактамазы, карбапенемазы), ингибированию проникновения либо активации эффлюкса (выделения) лекарственного вещества из клеток [78]. Отдельного упоминания требуют

металло- β -лактамазы — металлосодержащие гидролазы, в простетическую группу которых входят атомы Zn . Металло- β -лактамазы не чувствительны к классическим ингибиторам сериновых β -лактамаз (клавуланат, сульбактам и тазобактам), что представляет огромный эпидемиологический риск распространения патогенных штаммов-продуцентов [79]. В то же время наличие металлов в активном центре лактамаз может быть потенциальной мишенью для будущих исследований по возможному снижению антимикробной резистентности.

Во многом описанные механизмы резистентности к антибиотикам опосредованы генетической составляющей, а из генетической природы устойчивости к антибиотикам логически следует возможная ассоциация с устойчивостью отдельных бактерий к металлам. В литературе описаны исследования с результатами корреляции между металло- и антибиотикорезистентностью [80]. Более того, существует предположение, что адаптация бактерий к тяжёлым металлам может повышать устойчивость микроорганизмов к антибиотикам [81]. Подобное свойство у бактерий возникает в результате генетической селекции, а непосредственно механизмы описаны как кросс- и корезистентность к металлам и антибиотикам [82]. Перекрестная резистентность, или кросс-резистентность, опосредует устойчивость к различным соединениям одновременно посредством одного клеточного механизма, в то время как корезистентность возникает, когда свойство кодируется с одного общего генетического субстрата (плазмиды или транспозоны) [80].

Так, например, описано, что в изолятах *Staphylococcus aureus* присутствуют специфические генетические детерминанты, кодирующие повышенную резистентность бактерий к Cd , Zn и метициллину [83]. В работе С. Pal и соавт. показано, что гены устойчивости к большой группе металлов (Cu , Ni , Ag , Zn , As , Hg , Co , Cd , Fe и Sb) связаны с резистентностью к сульфаниламидам, β -лактамам, амфениколам и тетрациклинам, а сам фенотипический признак резистентности кодируется плазмидами, что подразумевает горизонтальный перенос гена между колониями в ходе селекции [84]. Авторы делают вывод, что применение данных металлов потенциально может форсировать развитие устойчивости бактерий к антибиотикам.

Что касается кросс-резистентности, существует ряд внутриклеточных белков, обеспечивающих экспорт тяжёлых металлов из клетки и напрямую ассоциированных с антибиотикорезистентностью. Сюда можно отнести белок *MdrL* у *Listeria monocytogenes*, участвующий в резистентности бактерий к макролидам и линкозамидам, и *Rob*-белок в популяции *Escherichia coli*, повышающий устойчивость к таким антибиотикам, как хлорамфеникол, налидиксовая кислота и тетрациклин [85, 86]. Таким образом, кросс- и корезистентность к тяжёлым металлам опосредует чувствительность бактерий к антибиотикотерапии, что может отражаться на лечении пациентов с кишечной инфекцией.

Тем не менее имеется и обратная корреляция, R.C. Tuckfield и соавт. продемонстрировали, что увеличение концентрации металлов связано с уменьшением показателей устойчивости к аминогликозидам в естественной среде [87]. Это согласуется с другими подобными публикациями для других видов антибиотиков [88]. Ввиду этого требуются дополнительные исследования для акцентирования характера влияния тяжёлых металлов на восприимчивость микроорганизмов к антибиотикам, поскольку, возможно, воздействие металлов способно модулировать и снижение устойчивости к антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема воздействия тяжёлых металлов на кишечный микробиом остаётся достаточно актуальной, однако исследований, рассматривающих её в фокусе патогенетических факторов заболеваний ЖКТ, в современной литературе крайне мало. В данном обзоре мы постарались суммировать последние научные сведения касательно модальности взаимодействия тяжёлых металлов и кишечного микробиома.

Мы можем постулировать прямое участие тяжёлых металлов как экзогенных токсикантов в развитии дисбиотических нарушений и их роль в развитии метаболических, воспалительных и трофических патологических процессов в работе ЖКТ. Описанные механизмы влияния тяжёлых металлов на характер течения кишечных инфекций, ВЗК и онкологических заболеваний требуют настоятельности у специалистов. Роль металлорезистентности в возникновении у бактерий устойчивости к антибиотикам ввиду механизмов кросс- и корезистентности также является недооцененной проблемой и подлежит уточнению в будущем. В дальнейших исследованиях необходимо акцентировать внимание на токсичности тяжёлых металлов

в отношении отдельных культур микробиома и ассоциации с описанными заболеваниями ЖКТ для клинического использования. Следует в большей степени рассматривать терапевтический потенциал модуляции микробиома в лечении заболеваний ЖКТ, а тяжёлые металлы учитывать как фактор, оказывающий существенное влияние на бактериальный состав кишечника.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE; все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, исследование и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант перед публикацией.

Финансирование. Данная научная работа была поддержана программой академического лидерства «Приоритет 2030», предложенной Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Конфликт интересов. Конфликта интересов нет.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors meet the ICMJE international criteria for authorship; all authors contributed equally to the conception, research, and writing the article, read and approved the final version before publication.

Funding sources. This research work was supported by the Academic leadership program Priority 2030, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

Competing interests. No conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhai Q., Li T., Yu L., et al. Effects of subchronic oral toxic metal exposure on the intestinal microbiota of Mice // *Science Bulletin*. 2017. Vol. 62, N 12. P. 831–840. doi: 10.1016/j.scib.2017.01.031
2. Jin Y., Wu S., Zeng Z., Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota // *Environmental Pollution*. 2017. Vol. 222. P. 1–9. doi: 10.1016/j.envpol.2016.11.045
3. Грабеклис В.В., Делюкина О.В., Савко С.А. Взаимодействие эссенциальных элементов и кишечной микробиоты: обзор литературы // *Микроэлементы в медицине*. 2023. Т. 24, № 3. С. 12–21. doi: 10.19112/2413-6174-2023-24-3-12-21
4. Fujishiro H., Hamao S., Tanaka R., et al. Concentration-dependent roles of DMT1 and zip14 in cadmium absorption in Caco-2 cells // *The Journal of Toxicological Sciences*. 2017. Vol. 42, N 5. P. 559–567. doi: 10.2131/jts.42.559
5. Fujishiro H., Ohashi T., Takuma M., Himeno S. Suppression of ZIP8 expression is a common feature of cadmium-resistant and manganese-resistant RBL-2H3 Cells // *Metallomics*. 2013. Vol. 5, N 5. P. 437–444. doi: 10.1039/c3mt00003f
6. Breton J., Le Clère K., Daniel C., et al. Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine // *Arch Toxicol*. 2013. Vol. 87, N 10. P. 1787–1795. doi: 10.1007/s00204-013-1032-6
7. Sohrabi M., Kheiri Z., Gholami A., et al. The comparison of the plasma levels of the lead element in patients with gastrointestinal cancers and healthy individuals // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20, N 9. P. 2639–2644. doi: 10.31557/apjcp.2019.20.9.2639
8. Yuan W., Yang N., Li X. Advances in understanding how heavy metal pollution triggers gastric cancer // *BioMed Research International*. 2016. Vol. 2016. P. 1–10. doi: 10.1155/2016/7825432
9. Welling R., Beaumont J.J., Petersen S.J., et al. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence // *Occupational and Environmental Medicine*. 2015. Vol. 72, N 2. P. 151–159. doi: 10.1136/oemed-2014-102178

10. Giambò F., Italia S., Teodoro M., et al. Influence of toxic metal exposure on the gut microbiota (review) // *World Academy of Sciences Journal*. 2021. Vol. 3, N 2. doi: 10.3892/wasj.2021.90
11. Breton J., Massart S., Vandamme P., et al. Ecotoxicology inside the gut: Impact of heavy metals on the mouse microbiome // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013. Vol. 14. P. 62. doi: 10.1186/2050-6511-14-62
12. Assefa S., Köhler G. Intestinal microbiome and metal toxicity // *Current Opinion in Toxicology*. 2020. Vol. 19. P. 21–27. doi: 10.1016/j.cotox.2019.09.009
13. Velmurugan G., Ramprasath T., Gilles M., et al. Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 28, N 8. P. 612–625. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.001
14. Roussos A., Koursarakos P., Patsopoulos D., et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma // *Respir Med*. 2003. Vol. 97, N 1. P. 75–79. doi: 10.1053/rmed.2001.1409
15. Huang Y., Mao K., Chen X., et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense // *Science*. 2018. Vol. 359, N 6371. P. 114–119. doi: 10.1126/science.aam5809
16. Roncal C., Martínez-Aguilar E., Orbe J., et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) predicts cardiovascular mortality in peripheral artery disease // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 15580. doi: 10.1038/s41598-019-52082-z
17. Zeisel S.H., Warrier M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease // *Annu Rev Nutr*. 2017. Vol. 37. P. 157–181. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
18. Gadd G.M. Heavy metal accumulation by bacteria and other microorganisms // *Experientia*. 1990. Vol. 46. P. 834–840. doi: 10.1007/bf01935534
19. Levinson H.S., Mahler I., Blackwelder P., Hood T. Lead resistance and sensitivity in *Staphylococcus aureus* // *FEMS Microbiology Letters*. 1996. Vol. 145, N 3. P. 421–425. doi: 10.1111/j.1574-6968.1996.tb08610.x
20. Rathnayake I.V.N., Megharaj M., Krishnamurti G.S.R., et al. Heavy metal toxicity to bacteria – are the existing growth media accurate enough to determine heavy metal toxicity? // *Chemosphere*. 2013. Vol. 90, N 3. P. 1195–1200. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.09.036
21. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 1, N 6. P. 529–539. doi: 10.2174/1568026013394831
22. Yazdankhah S., Skjerve E., Wasteson Y. Antimicrobial resistance due to the content of potentially toxic metals in soil and fertilizing products // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2018. Vol. 29, N 1. P. 1548248. doi: 10.1080/16512235.2018.1548248
23. Tinkov A.A., Gritsenko V.A., Skalnaya M.G., et al. Gut as a target for cadmium toxicity // *Environmental Pollution*. 2018. Vol. 235. P. 429–434. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.114
24. Liu X., Zhang J., Si J., et al. What happens to gut microorganisms and potential repair mechanisms when meet heavy metal (loid)s // *Environmental Pollution*. 2023. Vol. 317. P. 120780. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120780
25. Shinkai Y., Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // *Biol Pharm Bull*. 2012. Vol. 35, N 11. P. 1885–1891. doi: 10.1248/bpb.b212018
26. Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжёлых металлов (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. Т. 27, № 1. С. 55–61. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16578
27. Chiocchetti G.M., Domene A., Kühl A.A., et al. In vivo evaluation of the effect of arsenite on the intestinal epithelium and associated microbiota in mice // *Archives of Toxicology*. 2019. Vol. 93, N 8. P. 2127–2139. doi: 10.1007/s00204-019-02510-w
28. Sterritt R.M., Lester J.N. Interactions of heavy metals with bacteria // *Science of the Total Environment*. 1980. Vol. 14, N 1. P. 5–17. doi: 10.1016/0048-9697(80)90122-9
29. Bolan S., Seshadri B., Kunhikrishnan A., et al. Differential toxicity of potentially toxic elements to human gut microbes // *Chemosphere*. 2022. Vol. 303. Pt 1. P. 134958. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134958
30. Liu Y., Li Y., Liu K., Shen J. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 2. P. e85323. doi: 10.1371/journal.pone.0085323
31. Wu B., Cui H., Peng X., et al. Toxicological effects of dietary nickel chloride on intestinal microbiota // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2014. Vol. 109. P. 70–76. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.08.002
32. Lu K., Abo R.P., Schlieper K.A., et al. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis // *Environmental Health Perspectives*. 2014. Vol. 122, N 3. P. 284–291. doi: 10.1289/ehp.1307429
33. Bisanz J.E., Enos M. K., Mwanga J. R., et al. Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children // *MBio*. 2014. Vol. 5, N 5. P. e01580–14. doi: 10.1128/mbio.01580-14
34. Singh R., Gautam N., Mishra A., Gupta R. Heavy metals and living systems: an overview // *Indian J Pharmacol*. 2011. Vol. 43, N 3. P. 246–253. doi: 10.4103/0253-7613.81505
35. Eggers S., Safdar N., Sethi A.K., et al. Urinary lead concentration and composition of the adult gut microbiota in a cross-sectional population-based sample // *Environment International*. 2019. Vol. 133. Pt. A. P. 105122. doi: 10.1016/j.envint.2019.105122
36. Zhang F., Zheng W., Guo R., Yao W. Effect of dietary copper level on the gut microbiota and its correlation with serum inflammatory cytokines in Sprague-Dawley rats // *Journal of Microbiology*. 2017. Vol. 55, N 9. P. 694–702. doi: 10.1007/s12275-017-6627-9
37. Wang B., Wu C., Cui L., et al. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats // *Food Science & Nutrition*. 2022. Vol. 10, N 11. P. 3574–3584. doi: 10.1002/fsn3.2955
38. Pamer E.G. Immune responses to commensal and environmental microbes // *Nature Immunology*. 2007. Vol. 8, N 11. P. 1173–1178. doi: 10.1038/ni1526
39. Van der Waaij D., Berghuis-de Vries J.M., Lekkerkerk-Van der Wees J.E.C. Colonization resistance of the digestive tract

- in conventional and antibiotic-treated mice // *Epidemiology & Infection*. 1971. Vol. 69, N 3. P. 405–411. doi: 10.1017/s0022172400021653
40. Lupp C., Robertson M.L., Wickham M.E., et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae // *Cell Host & Microbe*. 2007. Vol. 2, N 2. P. 119–129. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010
 41. Shi H.N., Walker A. Bacterial colonization and the development of intestinal defences // *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2004. Vol. 18, N 8. P. 493–500. doi: 10.1155/2004/690421
 42. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science*. 2004. Vol. 303, N 5664. P. 1662–1665. doi: 10.1126/science.1091334
 43. Buffie C.G., Pamer E.G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens // *Nature Reviews Immunology*. 2013. Vol. 13, N 11. P. 790–801. doi: 10.1038/nri3535
 44. Iizasa H., Ishihara S., Richardo T. et al. Dysbiotic infection in the stomach // *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, N 40. P. 11450–11457. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11450
 45. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease // *Trends in Microbiology*. 2008. Vol. 16, N 3. P. 107–114. doi: 10.1016/j.tim.2007.12.008
 46. Li Y., Lou J., Hong S., et al. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer // *BMC Cancer*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 616. doi: 10.1186/s12885-023-11120-w
 47. Golemis E.A., Scheet P., Beck T.N., et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States // *Genes Dev*. 2018. Vol. 32, N 13–14. P. 868–902. doi: 10.1101/gad.314849.118
 48. Grivennikov S.I., Wang K., Mucida D., et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth // *Nature*. 2012. Vol. 491, N 7423. P. 254–258. doi: 10.1038/nature11465
 49. Li S., Liu J., Zheng X., et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments // *Cancer Biol Med*. 2021. Vol. 19, N 2. P. 147–162. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651
 50. Cuevas-Ramos G., Petit C.R., Marcq I., et al. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107, N 25. P. 11537–11542. doi: 10.1073/pnas.1001261107
 51. Xu F.F., Imlay J.A. Silver(I), mercury(II), cadmium(II), and zinc(II) target exposed enzymic iron-sulfur clusters when they toxify *Escherichia coli* // *Appl Environ Microbiol*. 2012. Vol. 78, N 10. P. 3614–3621. doi: 10.1128/AEM.07368-11
 52. Øyri S.F., Múzes G., Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: a key element of Crohn's disease // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2015. Vol. 43. P. 36–49. doi: 10.1016/j.cimid.2015.10.005
 53. Zechner E.L. Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts // *Current Opinion in Microbiology*. 2017. Vol. 35. P. 64–69. doi: 10.1016/j.mib.2017.01.011
 54. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., et al. Microbiota in health and diseases // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
 55. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Купаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. Т. 153, № 5. С. 104–111. EDN: UZLFMJ
 56. Kang S., Denman S.E., Morrison M., et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010. Vol. 16, N 12. P. 2034–2042. doi: 10.1002/ibd.21319
 57. Gîlcă-Blanariu G.E., Diaconescu S., Ciocoiu M., Ștefănescu G. New insights into the role of trace elements in IBD // *Biomed Res Int*. 2018. Vol. 2018. P. 1813047. doi: 10.1155/2018/1813047
 58. Yu Q., Zhang S., Li L., et al. Enterohepatic helicobacter species as a potential causative factor in inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, N 45. P. e1773. doi: 10.1097/MD.0000000000001773
 59. Schippa S., Conte M.P. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health // *Nutrients*. 2014. Vol. 6, N 12. P. 5786–5805. doi: 10.3390/nu6125786
 60. Schnabl B., Brenner D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, N 6. P. 1513–1524. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020
 61. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (review) // *Biomed Rep*. 2021. Vol. 14, N 5. P. 46. doi: 10.3892/br.2021.1422
 62. Aschner M., Skalny A.V., Gritsenko V.A., et al. Role of gut microbiota in the modulation of the health effects of advanced glycation end-products (review) // *Int J Mol Med*. 2023. Vol. 51, N 5. P. 44. doi: 10.3892/ijmm.2023.5247
 63. Parfrey L.W., Walters W.A., Lauber C.L., et al. Communities of microbial eukaryotes in the mammalian gut within the context of environmental eukaryotic diversity // *Frontiers in Microbiology*. 2014. Vol. 5. P. 298. doi: 10.3389/fmicb.2014.00298
 64. Pickard J. M., Zeng M. Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease // *Immunological Reviews*. 2017. Vol. 279, N 1. P. 70–89. doi: 10.1111/immr.12567
 65. Liu W., Feng H., Zheng S., et al. Pb toxicity on gut physiology and microbiota // *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. P. 574913. doi: 10.3389/fphys.2021.574913
 66. Feng W., Liu J., Huang L., et al. Gut microbiota as a target to limit toxic effects of traditional Chinese medicine: Implications for therapy // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 133. P. 111047. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111047
 67. Li Y.P., Ben Fekih I., Chi Fru E., et al. Antimicrobial activity of metals and metalloids // *Annual Review of Microbiology*. 2021. Vol. 75. P. 175–197. doi: 10.1146/annurev-micro-032921-123231
 68. Bruins M.R., Kapil S., Oehme F.W. Microbial resistance to metals in the environment // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2000. Vol. 45, N 3. P. 198–207. doi: 10.1006/eesa.1999.1860
 69. Cánovas D., Cases I., De Lorenzo V. Heavy metal tolerance and metal homeostasis in *Pseudomonas putida* as revealed by complete genome analysis // *Environmental Microbiology*. 2003. Vol. 5, N 12. P. 1242–1256. doi: 10.1111/j.1462-2920.2003.00463.x
 70. Shamim S. Biosorption of heavy metals // *Biosorption. InTech*, 2018. P. 21–49. doi: 10.5772/intechopen.72099
 71. Pinto E., Sigaud-Kutner T.C., Leitao M.A., et al. Heavy metal-induced oxidative stress in algae // *Journal of Phycology*. 2003. Vol. 39, N 6. P. 1008–1018. doi: 10.1111/j.0022-3646.2003.02-193.x
 72. Schiering N., Kabsch W., Moore M.J., et al. Structure of the detoxification catalyst mercuric ion reductase from *Bacillus*

- sp. strain RC607 // *Nature*. 1991. Vol. 352, N 6331. P. 168–172. doi: 10.1038/352168a0
73. Ianeva O.D. Mechanisms of bacteria resistance to heavy metals // *Mikrobiol. Z.* 2009. Vol. 71, N 6. P. 54–65.
74. Еникеев Р.Р., Татарина Н.Ю., Захарчук Л.М. Механизмы устойчивости к клинически значимым антибиотикам штаммов бактерий рода *Bacillus*, выделенных из образцов, доставленных с международной космической станции // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2020. Т. 75, № 4. С. 265–272. doi: 10.3103/s0096392520040045
75. Rensing C., Ghosh M., Rosen B.P. Families of soft-metal-ion-transporting ATPases // *Journal of Bacteriology*. 1999. Vol. 181, N 19. P. 5891–5897. doi: 10.1128/jb.181.19.5891-5897.1999
76. Silver S., Phung L.T. Bacterial heavy metal resistance: new surprises // *Annual Review of Microbiology*. 1996. Vol. 50. P. 753–789. doi: 10.1146/annurev.micro.50.1.753
77. Nies D.H. Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes // *FEMS Microbiology Reviews*. 2003. Vol. 27, N 2–3. P. 313–339. doi: 10.1016/s0168-6445(03)00048-2
78. Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65, № 6. С. 387–393. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393
79. Осипов В.А., Тапальский Д.В., Склеенова Е.Ю., Эйдельштейн М.В. Металло-бета-лактамазы грамотрицательных бактерий: растущая проблема в мире и в Беларуси // *Медицинские новости*. 2013. Т. 221, № 2. С. 84–88. EDN: QABLBP
80. Baker-Austin C., Wright M.S., Stepanauskas R., McArthur J.V. Co-selection of antibiotic and metal resistance // *Trends in Microbiology*. 2006. Vol. 14, N 4. P. 176–182. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.006
81. Pal C., Asiani K., Arya S., et al. Metal resistance and its association with antibiotic resistance // *Advances in Microbial Physiology*. 2017. Vol. 70. P. 261–313. doi: 10.1016/bs.ampbs.2017.02.001
82. Chapman J.S. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance // *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2003. Vol. 51, N 4. P. 271–276. doi: 10.1016/s0964-8305(03)00044-1
83. Cavaco L.M., Hasman H., Stegger M., et al. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. Vol. 54, N 9. P. 3605–3608. doi: 10.1128/aac.00058-10
84. Pal C., Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D.J. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential // *BMC Genomics*. 2015. Vol. 16. P. 964. doi: 10.1186/s12864-015-2153-5
85. Mata M.T., Baquero F., Perez-Diaz J.C. A multidrug efflux transporter in *Listeria monocytogenes* // *FEMS Microbiology Letters*. 2000. Vol. 187, N 2. P. 185–188. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09158.x
86. Nakajima H., Kobayashi K., Kobayashi M., et al. Overexpression of the *robA* gene increases organic solvent tolerance and multiple antibiotic and heavy metal ion resistance in *Escherichia coli* // *Applied and Environmental Microbiology*. 1995. Vol. 61, N 6. P. 2302–2307. doi: 10.1128/aem.61.6.2302-2307.1995
87. Tuckfield R.C., McArthur J.V. Spatial analysis of antibiotic resistance along metal contaminated streams // *Microbial Ecology*. 2008. Vol. 55, N 4. P. 595–607. doi: 10.1007/s00248-007-9303-5
88. Stepanauskas R., Glenn T.C., Jagoe C.H., et al. Coselection for microbial resistance to metals and antibiotics in freshwater microcosms // *Environmental Microbiology*. 2006. Vol. 8, N 9. P. 1510–1514. doi: 10.1111/j.1462-2920.2006.01091.x

REFERENCES

1. Zhai Q., Li T., Yu L., et al. Effects of subchronic oral toxic metal exposure on the intestinal microbiota of Mice. *Science Bulletin*. 2017;62(12):831–840. doi: 10.1016/j.scib.2017.01.031
2. Jin Y., Wu S., Zeng Z., Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental Pollution*. 2017;222:1–9. doi: 10.1016/j.envpol.2016.11.045
3. Grabeklis VV., Delyukina OV., Savko SA. Interaction of essential elements and gut microbiota: a literature review // *Trace Elements in Medicine*. 2023;24(3):12–21. doi: 10.19112/2413-6174-2023-24-3-12-21
4. Fujishiro H., Hamao S., Tanaka R., et al. Concentration-dependent roles of DMT1 and zip14 in cadmium absorption in Caco-2 cells. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2017;42(5):559–567. doi: 10.2131/jts.42.559
5. Fujishiro H., Ohashi T., Takuma M., Himeno S. Suppression of ZIP8 expression is a common feature of cadmium-resistant and manganese-resistant RBL-2H3 Cells. *Metallomics*. 2013;5(5):437–444. doi: 10.1039/c3mt00003f
6. Breton J., Le Clère K., Daniel C., et al. Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine. *Arch Toxicol*. 2013;87(10):1787–1795. doi: 10.1007/s00204-013-1032-6
7. Sohrabi M., Kheiri Z., Gholami A., et al. The comparison of the plasma levels of the lead element in patients with gastrointestinal cancers and healthy individuals. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(9):2639–2644. doi: 10.31557/apjcp.2019.20.9.2639
8. Yuan W., Yang N., Li X. Advances in understanding how heavy metal pollution triggers gastric cancer. *BioMed Research International*. 2016;2016:1–10. doi: 10.1155/2016/7825432
9. Welling R., Beaumont JJ., Petersen SJ., et al. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015;72(2):151–159. doi: 10.1136/oemed-2014-102178
10. Giambò F., Italia S., Teodoro M., et al. Influence of toxic metal exposure on the gut microbiota (review). *World Academy of Sciences Journal*. 2021;3(2). doi: 10.3892/wasj.2021.90
11. Breton J., Massart S., Vandamme P., et al. Ecotoxicology inside the gut: Impact of heavy metals on the mouse microbiome. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013;14:62. doi: 10.1186/2050-6511-14-62
12. Assefa S., Köhler G. Intestinal microbiome and metal toxicity. *Current Opinion in Toxicology*. 2020;19:21–27. doi: 10.1016/j.cotox.2019.09.009

13. Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, et al. Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(8):612–625. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.001
14. Roussos A, Koursarakos P, Patsopoulos D, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma. *Respir Med*. 2003;97(1):75–79. doi: 10.1053/rmed.2001.1409
15. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359(6371):114–119. doi: 10.1126/science.aam5809
16. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) predicts cardiovascular mortality in peripheral artery disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):15580. doi: 10.1038/s41598-019-52082-z
17. Zeisel SH, Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:157–181. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
18. Gadd GM. Heavy metal accumulation by bacteria and other microorganisms. *Experientia*. 1990;46:834–840. doi: 10.1007/bf01935534
19. Levinson HS, Mahler I, Blackwelder P, Hood T. Lead resistance and sensitivity in staphylococcus aureus. *FEMS Microbiology Letters*. 1996;145(3):421–425. doi: 10.1111/j.1574-6968.1996.tb08610.x
20. Rathnayake IVN, Megharaj M, Krishnamurti GSR, et al. Heavy metal toxicity to bacteria – are the existing growth media accurate enough to determine heavy metal toxicity? *Chemosphere*. 2013;90(3):1195–1200. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.09.036
21. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2001;1(6):529–539. doi: 10.2174/1568026013394831
22. Yazdankhah S, Skjerve E, Wasteson Y. Antimicrobial resistance due to the content of potentially toxic metals in soil and fertilizing products. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2018;29(1):1548248. doi: 10.1080/16512235.2018.1548248
23. Tinkov AA, Gritsenko VA, Skalnaya MG, et al. Gut as a target for cadmium toxicity. *Environmental Pollution*. 2018;235:429–434. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.114
24. Liu X, Zhang J, Si J, et al. What happens to gut microorganisms and potential repair mechanisms when meet heavy metal(loid)s. *Environmental Pollution*. 2023;317:120780. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120780
25. Shinkai Y, Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(11):1885–1891. doi: 10.1248/bpb.b212018
26. Akhpolova VO, Brin VB. Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity. *Journal of New Medical Technologies*. 2020;27(1):55–61. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16578
27. Chiocchetti GM, Domene A, Kühl AA, et al. In vivo evaluation of the effect of arsenite on the intestinal epithelium and associated microbiota in mice. *Archives of Toxicology*. 2019;93(8):2127–2139. doi: 10.1007/s00204-019-02510-w
28. Sterritt RM, Lester JN. Interactions of heavy metals with bacteria. *Science of the Total Environment*. 1980;14(1):5–17. doi: 10.1016/0048-9697(80)90122-9
29. Bolan S, Seshadri B, Kunhikrishnan A, et al. Differential toxicity of potentially toxic elements to human gut microbes. *Chemosphere*. 2022;303(Pt 1):134958. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.134958
30. Liu Y, Li Y, Liu K, Shen J. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract. *PLoS One*. 2014;9(2):e85323. doi: 10.1371/journal.pone.0085323
31. Wu B, Cui H, Peng X, et al. Toxicological effects of dietary nickel chloride on intestinal microbiota. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2014;109:70–76. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.08.002
32. Lu K, Abo RP, Schlieper KA, et al. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environmental Health Perspectives*. 2014;122(3):284–291. doi: 10.1289/ehp.1307429
33. Bisanz JE, Enos MK, Mwanga JR, et al. Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children. *MBio*. 2014;5(5):e01580–14. doi: 10.1128/mbio.01580-14
34. Singh R, Gautam N, Mishra A, Gupta R. Heavy metals and living systems: an overview. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(3):246–53. doi: 10.4103/0253-7613.81505
35. Eggers S, Safdar N, Sethi AK, et al. Urinary lead concentration and composition of the adult gut microbiota in a cross-sectional population-based sample. *Environment International*. 2019;133(Pt. A):105122. doi: 10.1016/j.envint.2019.105122
36. Zhang F, Zheng W, Guo R, Yao W. Effect of dietary copper level on the gut microbiota and its correlation with serum inflammatory cytokines in Sprague-Dawley rats. *Journal of Microbiology*. 2017;55(9):694–702. doi: 10.1007/s12275-017-6627-9
37. Wang B, Wu C, Cui L, et al. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats. *Food Science & Nutrition*. 2022;10(11):3574–3584. doi: 10.1002/fsn3.2955
38. Pamer EG. Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nature Immunology*. 2007;8(11):1173–1178. doi: 10.1038/ni1526
39. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk-Van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *Epidemiology & Infection*. 1971;69(3):405–411. doi: 10.1017/s0022172400021653
40. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host & Microbe*. 2007;2(2):119–129. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010
41. Shi HN, Walker A. Bacterial colonization and the development of intestinal defences. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2004;18(8):493–500. doi: 10.1155/2004/690421
42. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303(5664):1662–1665. doi: 10.1126/science.1091334
43. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(11):790–801. doi: 10.1038/nri3535
44. Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, et al. Dysbiotic infection in the stomach. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(40):11450–11457. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11450

45. Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends in Microbiology*. 2008;16(3):107–114. doi: 10.1016/j.tim.2007.12.008
46. Li Y, Lou J, Hong S, et al. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2023;23(1):616. doi: 10.1186/s12885-023-11120-w
47. Golemis EA, Scheet P, Beck TN, et al. Molecular mechanisms of the preventable causes of cancer in the United States. *Genes Dev*. 2018;32(13–14):868–902. doi: 10.1101/gad.314849.118
48. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature*. 2012;491(7423):254–258. doi: 10.1038/nature11465
49. Li S, Liu J, Zheng X, et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments. *Cancer Biol Med*. 2021;19(2):147–162. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0651
50. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, et al. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(25):11537–11542. doi: 10.1073/pnas.1001261107
51. Xu FF, Imlay JA. Silver(I), mercury(II), cadmium(II), and zinc(II) target exposed enzymic iron-sulfur clusters when they toxify Escherichia coli. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(10):3614–3621. doi: 10.1128/AEM.07368-11
52. Øyri SF, Múzes G, Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: a key element of Crohn's disease. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;43:36–49. doi: 10.1016/j.cimid.2015.10.005
53. Zechner EL. Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Current Opinion in Microbiology*. 2017;35:64–69. doi: 10.1016/j.mib.2017.01.011
54. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
55. Loranskaya ID, Khalif IL, Boldyreva MN, Kupaeva VA. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2018;153(5):104–111. EDN: UZLFMJ
56. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(12):2034–2042. doi: 10.1002/ibd.21319
57. Gîlcă-Blanariu GE, Diaconescu S, Ciocoiu M, Ștefănescu G. New Insights into the role of trace elements in IBD. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1813047. doi: 10.1155/2018/1813047
58. Yu Q, Zhang S, Li L, et al. Enterohepatic helicobacter species as a potential causative factor in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1773. doi: 10.1097/MD.0000000000001773
59. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–5805. doi: 10.3390/nu6125786
60. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1513–1524. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.020
61. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (review). *Biomed Rep*. 2021;14(5):46. doi: 10.3892/br.2021.1422
62. Aschner M, Skalny AV, Gritsenko VA, et al. Role of gut microbiota in the modulation of the health effects of advanced glycation end-products (review). *Int J Mol Med*. 2023;51(5):44. doi: 10.3892/ijmm.2023.5247
63. Parfrey LW, Walters WA, Lauber CL, et al. Communities of microbial eukaryotes in the mammalian gut within the context of environmental eukaryotic diversity. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5:298. doi: 10.3389/fmicb.2014.00298
64. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*. 2017;279(1):70–89. doi: 10.1111/imr.12567
65. Liu W, Feng H, Zheng S, et al. Pb toxicity on gut physiology and microbiota. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:574913. doi: 10.3389/fphys.2021.574913
66. Feng W, Liu J, Huang L, et al. Gut microbiota as a target to limit toxic effects of traditional Chinese medicine: Implications for therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:111047. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111047
67. Li YP, Ben Fekih I, Chi Fru E, et al. Antimicrobial activity of metals and metalloids. *Annual Review of Microbiology*. 2021;75:175–197. doi: 10.1146/annurev-micro-032921-123231
68. Bruins MR, Kapil S, Oehme FW. Microbial resistance to metals in the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2000;45(3):198–207. doi: 10.1006/eesa.1999.1860
69. Cánovas D, Cases I, De Lorenzo V. Heavy metal tolerance and metal homeostasis in Pseudomonas putida as revealed by complete genome analysis. *Environmental Microbiology*. 2003;5(12):1242–1256. doi: 10.1111/j.1462-2920.2003.00463.x
70. Shamim S. Biosorption of heavy metals. *Biosorption*. 2018;21–49. doi: 10.5772/intechopen.72099
71. Pinto E, Sigaud-Kutner TC, Leitao MA, et al. Heavy metal-induced oxidative stress in algae 1. *Journal of Phycology*. 2003;39(6):1008–1018. doi: 10.1111/j.0022-3646.2003.02-193.x
72. Schiering N, Kabsch W, Moore MJ, et al. Structure of the detoxification catalyst mercuric ion reductase from Bacillus sp. strain RC607. *Nature*. 1991;352(6331):168–172. doi: 10.1038/352168a0
73. Ianeva OD. Mechanisms of bacteria resistance to heavy metals. *Mikrobiol Z*. 2009;71(6):54–65.
74. Yenikeev RR, Tatarinova NY, Zakharchuk LM. Mechanisms of resistance to clinically significant antibiotics of strains of bacteria of the genus Bacillus isolated from samples delivered from the International Space Station. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2020;75(4):265–272. doi: 10.3103/s0096392520040045
75. Rensing C, Ghosh M, Rosen BP. Families of soft-metal-ion-transporting ATPases. *Journal of Bacteriology*. 1999;181(19):5891–5897. doi: 10.1128/jb.181.19.5891-5897.1999
76. Silver S, Phung LT. Bacterial heavy metal resistance: new surprises. *Annual Review of Microbiology*. 1996;50:753–789. doi: 10.1146/annurev.micro.50.1.753
77. Nies DH. Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes. *FEMS Microbiology Reviews*. 2003;27(2–3):313–339. doi: 10.1016/s0168-6445(03)00048-2
78. Davidovich NV, Kukalevskaya NN, Bashilova EN, Bazhukova TA. General principles of antibiotic resistance evolution in bacteria

- (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;65(6):387–393.
doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393
79. Osipov VA, Tapalsky DV, Skleenova EU, Eidelstein MV. Metallo-beta-lactamases in gram-negative bacterial pathogens: accruing problem in the world and in Belarus. *Meditinskije Novosti*. 2013;221(2):84–88. EDN: QABLBP
80. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*. 2006;14(4):176–182. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.006
81. Pal C, Asiani K, Arya S, et al. Metal resistance and its association with antibiotic resistance. *Advances in Microbial Physiology*. 2017;70:261–313. doi: 10.1016/bs.ampbs.2017.02.001
82. Chapman JS. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 2003;51(4):271–276.
doi: 10.1016/s0964-8305(03)00044-1
83. Cavaco LM, Hasman H, Stegger M, et al. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(9):3605–3608.
doi: 10.1128/aac.00058-10
84. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DJ. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*. 2015;16:964.
doi: 10.1186/s12864-015-2153-5
85. Mata MT, Baquero F, Perez-Diaz JC. A multidrug efflux transporter in *Listeria monocytogenes*. *FEMS Microbiology Letters*. 2000;187(2):185–188.
doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09158.x
86. Nakajima H, Kobayashi K, Kobayashi M, et al. Overexpression of the *robA* gene increases organic solvent tolerance and multiple antibiotic and heavy metal ion resistance in *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 1995;61(6):2302–2307.
doi: 10.1128/aem.61.6.2302-2307.1995
87. Tuckfield RC, McArthur JV. Spatial analysis of antibiotic resistance along metal contaminated streams. *Microbial Ecology*. 2008;55(4):595–607.
doi: 10.1007/s00248-007-9303-5
88. Stepanauskas R, Glenn TC, Jagoe CH, et al. Coselection for microbial resistance to metals and antibiotics in freshwater microcosms. *Environmental Microbiology*. 2006;8(9):1510–1514.
doi: 10.1111/j.1462-2920.2006.01091.x

ОБ АВТОРАХ

***Рылина Елена Валерьевна**, канд. фармацевт. наук;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-9375-309X;
eLibrary SPIN: 4372-9977;
e-mail: hellch@mail.ru

Ольга Вадимовна Делюкина, врач;
ORCID: 0009-0006-1631-986X;
eLibrary SPIN: 8421-4528;
e-mail: pril74@mail.ru

Сергей Алексеевич Савко, студент;
ORCID: 0000-0001-9642-5377;
eLibrary SPIN: 8460-5476;
e-mail: d.t.d.savko@gmail.com

Екатерина Андреевна Билоус, студент;
ORCID: 0009-0002-0504-3352;
e-mail: bilousea@gmail.com

Татьяна Викторовна Коробейникова, канд. техн. наук,
научный сотрудник;
ORCID: 0000-0002-1373-6354;
eLibrary SPIN: 7764-6486;
e-mail: tatcvetk@ya.ru

Анатолий Викторович Скальный, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7838-1366;
eLibrary SPIN: 5231-9017;
e-mail: skalnylab@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Elena V. Rylyna**, Cand. Sci. (Pharmacy);
address: 8 Trubetskaya str., p. 2, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-9375-309X;
eLibrary SPIN: 4372-9977;
e-mail: hellch@mail.ru

Olga V. Delyukina, MD;
ORCID: 0009-0006-1631-986X;
eLibrary SPIN: 8421-4528;
e-mail: pril74@mail.ru

Sergey A. Savko, Student;
ORCID: 0000-0001-9642-5377;
eLibrary SPIN: 8460-5476;
e-mail: d.t.d.savko@gmail.com

Ekaterina A. Bilous, Student;
ORCID: 0009-0002-0504-3352;
e-mail: bilousea@gmail.com

Tatiana V. Korobeynikova, Cand. Sci. (Engineering), Researcher;
ORCID: 0000-0002-1373-6354;
eLibrary SPIN: 7764-6486;
e-mail: tatcvetk@ya.ru

Anatoly V. Skalny, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-7838-1366;
eLibrary SPIN: 5231-9017;
e-mail: skalnylab@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author