

Анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM} и *bla*_{OXA-48}, выделенных из штаммов, входящих в группу ESKAPE

А.В.Устюжанин¹, Г.Н.Чистякова¹, И.И.Ремизова¹, А.Э.Первушина², А.П.Шитова², А.А.Маханёк¹

¹ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская больница №2 им. А.А.Миславского», Екатеринбург, Российская Федерация

Формирование устойчивости к антимикробным препаратам у представителей энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий является серьезной проблемой для отечественных и зарубежных систем здравоохранения. Изучение механизмов формирования антибиотикорезистентности является одним из подходов к сдерживанию дальнейшего увеличения количества устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов.

Цель исследования: изучить молекулярные механизмы антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* и типировать выявленные генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам. **Результаты.** Проведенный анализ нуклеотидной последовательности гена *bla*_{NDM} штамма, выделенного в 2021 г. в Екатеринбурге, задепонированной в международной базе генетической информации GeneBank под номером ON023485, показал ее принадлежность к самому распространенному варианту NDM-1. Молекулярно-генетический анализ позволил установить, что 6 из 10 генов *bla*_{CTX-M} принадлежали варианту *bla*_{CTX-M-15}. Другие последовательности относились к *bla*_{CTX-M-14}.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48}

Для цитирования: Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Первушина А.Э., Шитова А.П., Маханёк А.А. Анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM} и *bla*_{OXA-48}, выделенных из штаммов, входящих в группу ESKAPE. Бактериология. 2024; 9(1): 81–86. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-81-86

Analysis of genetic determinants of antibiotic resistance *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM} and *bla*_{OXA-48} isolated from strains included in the ESKAPE group

A.V.Ustyuzhanin¹, G.N.Chistyakova¹, I.I.Remizova¹, A.E.Pervushina², A.P.Shitova², A.A.Makhanyok¹

¹Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation;

²A.A.Mislavsky Central City Hospital No 2, Yekaterinburg, Russian Federation

The development of resistance to antimicrobial drugs in representatives of enterobacteriaceae and non-fermenting gram-negative bacteria is a serious problem for healthcare systems around the world. Studying the mechanisms of antibiotic resistance formation is one of the approaches to curbing the further increase in the number of antibiotic-resistant strains of microorganisms.

Purpose of the study: to study the molecular mechanisms of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* strains and to type the identified genetic determinants of antibiotic resistance.

Results. An analysis of the nucleotide sequence of the *bla*_{NDM} gene of the strain isolated in 2021 in Yekaterinburg, deposited in the international genetic information database GeneBank under the number ON023485, showed that it belongs to the most common variant of NDM-1. Molecular genetic analysis revealed that 6 out of 10 *bla*_{CTX-M} genes belonged to the *bla*_{CTX-M-15} variant. Other sequences belonged to *bla*_{CTX-M-14}.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48}

For citation: Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Pervushina A.E., Shitova A.P., Makhanyok A.A. Analysis of genetic determinants of antibiotic resistance *bla*_{CTX-M}, *bla*_{NDM} and *bla*_{OXA-48} isolated from strains included in the ESKAPE group. Bacteriology. 2024; 9(1): 81–86. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-81-86

Для корреспонденции:

Устюжанин Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 1

Статья поступила 02.10.2023, принята к печати 29.03.2024

For correspondence:

Alexander V. Ustyuzhanin, PhD, MD, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnosics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care

Address: 1 Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

The article was received 02.10.2023, accepted for publication 29.03.2024

Антибиотики (АБ) группы карбапенемов являются резервными препаратами антибиотикотерапии, используемыми чаще всего в реанимационных, ожоговых, неврологических, хирургических и других отделениях с целью эрадикации антибиотикорезистентных возбудителей инфекционных заболеваний. Формирование устойчивости к АБ у представителей энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий является серьезной проблемой для отечественных и зарубежных систем здравоохранения [1–3].

Антибиотикорезистентность бактерий к препаратам различных групп обусловлена реализацией одного (изменение мишени) или нескольких механизмов (выработка ферментов и уменьшение проницаемости клеточной стенки за счет изменения пространственной конфигурации поринового белка) [4]. Одним из самых распространенных механизмов является способность бактерий продуцировать ферменты, в частности β-лактамазы и карбапенемазы.

Среди генов β-лактамаз ген *bla*_{CTX-M}, определяющий синтез цефотаксимаз, является наиболее распространенным. Он доминирует среди детектируемых генов у представителей семейства *Enterobacteriaceae* в Индии [5], России, странах Европы и Америки [6]. В статье K.Alcedo et al. указано на значительное увеличение носительства генов β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), в частности *bla*_{CTX-M} среди штаммов *Escherichia coli* в кишечнике клинически здоровых детей сельской местности Перу. Доля описанных штаммов в 2002 г. составляла 0,1%, а в 2022 г. превысила 50% [7].

Карабапенемазы функционально разделены на две группы – серинзависимые (*bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}) и металло-β-лактамазы (*bla*_{VIM}, *bla*_{IPM} и *bla*_{NDM}). Металло-β-лактамаза Нью-Дели (NDM) – это новейшая карбапенемаза, которая гидролизует все β-лактамы антибиотиков, кроме монобактамов (азтреонам). В настоящее время выделяют несколько групп этого фермента, отличающихся друг от друга аминокислотными заменами [8]. Бактериальные штаммы, продуцирующие ген *bla*_{NDM-5}, были выделены в Китае из мокроты пациента [9] и из водных объектов окружающей среды, что подтверждает их широкое распространение за пределами лечебных учреждений [10].

Ген *bla*_{OXA-48} кодирует ферменты, называемые оксациллиназами или ОХА-β-лактамазами из-за их способности гидролизовать оксациллин. Эти ферменты были впервые обнаружены в 1960–1970-х гг. Они активно разрушали пенициллин и оксациллин. Затем были описаны варианты ОХА-β-лактамазы, которые инактивировали другую группу антибиотиков – цефалоспорины и карбапенемы. В настоящее время описано более 750 вариантов ОХА-β-лактамаз, среди которых ОХА-48 является самой распространенной [11]. При исследовании, проведенном в Москве, установлено, что *bla*_{OXA-48} доминировал среди штаммов *Klebsiella pneumoniae* и выявлялся в 47,1% случаев [12]. В то же время показано, что среди штаммов, выделенных в 2012–2014 гг. в Северо-Западном медицинском исследовательском центре им. В.А.Алмазова (Санкт-Петербург), указанный ген был детектирован лишь в 29,0% [13]. Результаты исследования Y.Sun et al. демонстрируют возможность быстрого распространения гена *bla*_{OXA-48} среди широкого круга хозяев [14].

Передача генов, обеспечивающих устойчивость к широкому спектру антибактериальных препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, приводит к возникновению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, которые часто являются возбудителями зоокоммиальных инфекций.

Одним из самых распространенных представителей энтеробактерий, регистрируемых в качестве этиологического агента инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *K. pneumoniae* [5]. В настоящее время в литературе описано формирование вариантов бактерий, в которых одновременно выявлены гены антибиотикорезистентности и вирулентности *K. pneumoniae*. В связи с тем, что генетические детерминанты этих признаков локализованы в плазмидах, существует высокий риск реализации рекомбинации и распространения вариантов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и большим патогенным потенциалом. Такие варианты уже были выделены в крупных лечебных учреждениях на территории Российской Федерации [15].

Изучение механизмов формирования антибиотикорезистентности является одним из подходов к сдерживанию дальнейшего увеличения количества устойчивых к АБ штаммов.

Цель исследования: изучить молекулярные механизмы антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* и типировать выявленные генетические детерминанты устойчивости к антибиотикам.

Материалы и методы

Исследование проводилось в лаборатории иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Штаммы были выделены в период 2019–2021 гг. из проб биологического материала пациентов, госпитализированных в педиатрические, акушерско-гинекологические отделения перинатального центра и в терапевтические отделения ГБЦ №2 г. Екатеринбурга. Краткая характеристика штаммов представлена в табл. 1.

С целью проведения исследования биологический материал был доставлен в лабораторию в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утвержденными Постановлением Главного Государственного санитарного врача РФ №62500 от 15.02.2021. Посев производился на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, пос. Оболенск, Россия) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа HiMedia, Индия; эритроциты барана, ЗАО «ЭКОлаб»; сыворотка крови крупного рогатого скота, ООО «БиолоТ», Россия) для определения гемолитической активности выделенных изолятов. Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение антибиотикочувствительности микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава

Таблица 1. Характеристика штаммов, включенных в исследование
 Table 1. Characteristics of the strains included in the study

№ п/п	Вид микроорганизма / Type of microorganism	Материал для исследования / Material for research	Возраст пациента / Patient's age	Отделение / Department
	<i>K. pneumoniae</i>	Моча / Urine	68 лет / 68 years old	Терапевтическое / Therapeutic
	<i>A. baumannii</i>	Мокрота / Sputum	37 лет / 37 years	Терапевтическое / Therapeutic
	<i>K. pneumoniae</i>	Отделяемое цервикального канала / Cervical discharge	27 лет / 27 years	Родовое / Maternity ward
	<i>K. pneumoniae</i>	Отделяемое цервикального канала / Cervical discharge	24 года / 24 years old	Послеродовое / Postpartum
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	19 лет / 19 years	Родовое / Maternity ward
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	17 суток / 17 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	16 суток / 16 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	46 суток / 46 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	46 суток / 46 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>K. pneumoniae</i>	Фекалии / Feces	48 суток / 48 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>E. coli</i>	Фекалии / Feces	9 суток / 9 days	Патологии новорожденных / Pathologies of newborns
	<i>E. coli</i>	Отделяемое цервикального канала / Cervical discharge	30 лет / 30 years	Патологии беременных / Pathologies of pregnant women

России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN (установление вида) и VITEK AST-N101 и VITEK AST-N360 (определение антибиотикочувствительности). ДНК бактериальных клеток выделяли из 18-часовой культуры микроорганизмов, выращенной при 37°C с помощью набора «Проба-экспресс» (ООО «Синтол») согласно инструкции производителя. Выявление генов *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IPM} и *bla*_{NDM} осуществляли с помощью наборов реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL», «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (производства ООО «ИЛС», Россия). Детекцию генов *bla*_{CTX-M} осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I (ООО «Синтол») на детектирующем амплификаторе «ДТ Лайт» («ДНК-технология», Россия). Состав реакционной смеси представлен следующими компонентами: 2,5x ПЦР буфер Б (KCl, TrisHCl (pH 8,8), 6,25 mM MgCl₂), SynTaq ДНК-полимераза, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20; 1 мкл 25мМ MgCl₂, 5 мкл dd H₂O, по 1 мкл каждого праймера и 2 мкл образца ДНК. Режим амплификации: первоначальная денатурация проводилась при температуре 95°C в течение 2 мин, затем следовало 30 циклов: денатурация при температуре 94°C в течение 15 с; отжиг праймеров при температуре 58°C для *bla*_{CTX} 20 с; элонгация при темпе-

ратуре 72°C в течение 30 с; в конце каждого цикла – детекция продуктов амплификации.

Для последующего секвенирования использовали праймеры, указанные в табл. 2.

Секвенирование генов проводили по методу Сенгенра [16]. Типирование полученных последовательностей осуществляли с использованием Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Результаты исследования и их обсуждение

Фенотипический профиль резистентности к АБ штаммов и генетические детерминанты антибиотикорезистентности указаны в табл. 3.

Устойчивость к препаратам резерва проявляли штаммы *K. pneumoniae* 3043 и *A. baumannii* 205. Другие микроорганизмы, включенные в исследование, были чувствительны к указанным лекарственным средствам.

Сочетание генетических детерминант карбапенемаз молекулярного класса D (OXA-48) и молекулярного класса B (NDM), обеспечивающих устойчивость к действию АБ группы карбапенемов, выявлено в штамме *K. pneumoniae*. Аналогичная комбинация β-лактамаз была определена в 0,3% случаев (8 штаммов *K. pneumoniae*) при проведении многоцентрового исследования МАРАФОН 2015-2016 [17].

Проведенный анализ нуклеотидной последовательности гена *bla*_{NDM} штамма, выделенного в 2021 г. в Екатеринбурге, депонированной в международной базе генетической информации GeneBank под номером ON023485, показал ее принадлежность к самому распространенному варианту NDM-1 [18]. Также установлена идентичность с последовательностями, полученными в России в 2012 г. (KC178689) и 2017 г. (CP072809), локализованными в гибридных плазмидах вирулентности и антибиотикорезистентности [15].

Четыре из анализируемых штаммов кроме устойчивости к β-лактамам антибиотикам проявляли резистентность к аминогликозидам (табл. 3). При этом штамм *K. pneumoniae* 3043 был резистентен к амикацину, сохраняя чувствитель-

Таблица 2. Последовательности праймеров, используемых для секвенирования нуклеотидных последовательностей генов

Table 2. Sequences of primers used for sequencing the nucleotide sequences of genes

№ п/п	Ген / Gene	Праймер / Primer	Последовательность нуклеотидов праймера / Primer nucleotide sequence
1.	<i>bla</i> _{NDM}	NDM-F	5'-GAAGCTGAGCACCGCATTAG-3'
		NDM-R	5'-GGGCCGTATGAGTGATTGC-3'
2.	<i>bla</i> _{OXA-48}	OXA-48-F	5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3'
		OXA-48-R	5'-GAGCACTTCTTTTGTGATGGC-3'
3.	<i>bla</i> _{CTX-M}	CTX-M-F	5'-TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3'
		CTX-M-R	5'-CTCCGCTGCCGGTTTTATC-3'

Таблица 3. Фенотипические профиль антибиотикорезистентности и аллельная принадлежность генетических детерминант устойчивости к антибиотикам
 Table 3. Phenotypic profile of antibiotic resistance and allelic affiliation of genetic determinants of antibiotic resistance

№ п/п	Вид микроорганизма / Microorganism	№ штамма / Strain number	Дата выделения / Date of isolation	Гены AMP / AMR genes	AMP	AMC	CTX	CAZ	FEP	ERT	MEM	AK	GEN	CIP	Col	Trim
1	<i>K. pneumoniae</i>	3043	30.09.2021	<i>bla</i> _{NDM-1} , <i>bla</i> _{OXA-48}	≥32	R ≥32	R ≥64	R ≥64	R ≥32	R ≥8	R ≥16	R 16	R ≤1	S ≥4	R ≤0,5	S ≥320
2	<i>A. baumannii</i>	205	06.10.2021	<i>bla</i> _{OXA-48}	≥32	R ≥32	R ≥64	R ≥64	R ≥32	R .	R ≥16	R ≤2	S ≤1	S ≥4	R ≤0,5	S ≤20
3	<i>K. pneumoniae</i>	517	04.05.2021	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	≥32	R 8	S ≥64	R 8	R ≥64	R ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S 1	R ≤0,5	S ≥320
4	<i>K. pneumoniae</i>	515	04.05.2021	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	≥32	R ≥32	R ≥64	R 8	R 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S 1	R ≤0,5	S ≥320
5	<i>K. pneumoniae</i>	512	19.03.2021	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	≥32	R ≥32	R ≥64	R 8	R 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S 1	R ≤0,5	S ≥320
6	<i>K. pneumoniae</i>	491	09.03.2021	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	≥32	R 8	S ≥64	R 8	R 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S 0,25	S ≤0,5	S ≥320
7	<i>K. pneumoniae</i>	458	19.01.2021	<i>bla</i> _{CTX-M-15}	≥32	R ≥32	R ≥64	R ≥64	R ≥64	R ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S ≥4	R ≤0,5	S ≥320
8	<i>K. pneumoniae</i>	195	10.02.2020	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	≥32	R ≥32	R ≥64	R ≤1	S 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≥16	R 0,5	I ≤0,5	S 40
9	<i>K. pneumoniae</i>	207	13.02.2020	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	≥32	R 16	R 32	R ≤1	S 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≥16	R 0,5	I ≤0,5	S 40
10	<i>K. pneumoniae</i>	196	13.02.2020	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	≥32	R ≥32	R 32	R ≤1	S 2	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≥16	R 0,5	I ≤0,5	S 40
11	<i>E. coli</i>	225	17.02.2020	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	≥32	R 4	S ≥64	R 4	I 4	I ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S ≥4	R ≤0,5	S ≤20
12	<i>E. coli</i>	72	08.08.2019	<i>bla</i> _{CTX-M-14}	≥32	R ≥32	R ≥64	R ≥64	R ≥64	R ≤0,5	S ≤1	S ≤2	S ≤1	S ≥4	R ≤0,5	S ≤20

AMP – ампициллин (Ampicillin), AMC – амоксициллин/клавуланат (Amoxicillin/clavulanate), CTX – цефотаксим (Cefotaxime), CAZ – цефтазидим (Ceftazidime), FEP – цефепим (Cefepime), ERT – эртапенем (Ertapenem), MEM – меропенем (Meropenem), AK – амикацин (Amikacin), GEN – гентамицин (Gentamicin), CIP – ципрофлоксацин (Ciprofloxacin), Col – колистин (Colistin), Trim – триметоприм/сульфаметоксазол (Trimethoprim/sulfamethoxazole).

ность к гентамицину, а *K. pneumoniae* 195, 207, 196, наоборот, сформировали устойчивость к гентамицину, демонстрируя чувствительность к амикацину. В 66,7% случаев фенотипически установлена устойчивость к ципрофлоксацину из группы фторхинолонов и в 50% – к триметоприму/сульфаметоксазолу.

В лаборатории ФГБУ «НИИ ОММ» были секвенированы и получены нуклеотидные последовательности 10 генов *bla*_{CTX-M}, детектированных в 2 штаммах *E. coli* и 8 штаммах *K. pneumoniae*. Штаммы *E. coli* выделены из отделяемого цервикального канала пациентки в возрасте 30 лет, госпитализированной в отделение патологии беременности в 27 нед. с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, и из фекалий новорожденного ребенка. Другие 8 штаммов, несущие ген *bla*_{CTX-M}, представлены *K. pneumoniae*, шесть из которых выделены из фекалий новорожденных детей и одной пациентки родового отделения, два – из отделяемого цервикального канала.

Проведенный молекулярно-генетический анализ позволил установить, что 6 из 10 генов *bla*_{CTX-M} принадлежали варианту *bla*_{CTX-M-15} (генетическая группа CTX-M-1). Аналогичный вариант гена был детектирован в штаммах *K. pneumoniae* и *E. coli*, колонизирующих кишечник новорожденных детей, при проведении обследования 231 новорожденного в период 2017–2018 гг. в Сербии [19]. Ген *bla*_{CTX-M-15} доминировал среди уропатогенных *E. coli* в Нигерии [20] и преобладал среди БЛРС-продуцирующих 24 различных сиквенстипов *K. pneumoniae* в Японии [21]. Другие последовательности принадлежали варианту *bla*_{CTX-M-14}, кодирующему одну из наиболее часто встречающихся β-лактамаз в России CTX-M-14 (генетическая группа CTX-M-9) [22].

Факт наличия генов *bla*_{CTX-M-15} у представителей разных видов семейства энтеробактерий свидетельствует о существовании реализуемого механизма межвидовой передачи генетической информации, что создает предпосылки для распространения механизмов формирования антибиотикорезистентных штаммов и увеличения количества устойчивых к АБ микроорганизмов.

Заключение

Таким образом, установлено, что устойчивость *K. pneumoniae* и *A. baumannii* к АБ из группы карбапенемов обеспечена присутствием генов *bla*_{NDM-1}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{OXA-48} соответственно. Генетические детерминанты *bla*_{CTX-M} принадлежали к распространенным в России *bla*_{CTX-M-15} и *bla*_{CTX-M-14}. Штаммы, устойчивые к карбапенемам, выявлены в стационарах терапевтического профиля для лечения взрослого населения и не обнаружены в учреждении родовспоможения. Данный факт является благоприятным признаком и позволяет расценивать карбапенемы как эффективные препараты резерва в неонатологии. Тем не менее необходимо проводить мониторинг циркуляции грамтрицательных бактерий и выявлять механизмы резистентности к АБ данной группы с целью обнаружения при заносе в стационар и предотвращения внутрибольничного распространения БЛРС-продуцирующих штаммов среди пациентов перинатальных центров, которые характеризуются ограниченным спектром разрешенных к применению антибактериальных препаратов. Перспективным направлением дальней-

ших исследований является расширение спектра определяемых генетических детерминант, установление локализации генов и выявление других механизмов устойчивости к антибактериальным препаратам.

Информация о финансировании.

Бюджетное финансирование.

Financial support

Budget financing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

- Chandola P, Gupta RM, Lall M, Sen S, Shergill SPS, Dutta V. Molecular detection of *bla*_{NDM-1} (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) in nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates by nested, multiplex polymerase chain reaction. *Med J Armed Forces India*. 2018 Apr;74(2):108-115. DOI: 10.1016/j.mjafi.2017.02.009
- Тапальский ДВ, Петровская ТА, Бонда НА, Козлова АИ, Осипкина ОВ. Распространенность карбапенемазопродуцирующих *Klebsiella pneumoniae* в Гомельской области. *Журнал микробиологии*. 2019;4:53-58.
- Pérez-Vázquez M, Sola Campoy PJ, Ortega A, Bautista V, Monzón S, Ruiz-Carrascoso G, et al. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Spain: phylogeny, resistome, virulence and plasmids encoding *bla*_{NDM}-like genes as determined by WGS. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec 1;74(12):3489-3496. DOI: 10.1093/jac/dkz366
- Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018 Jan;78(1):65-98. DOI: 10.1007/s40265-017-0851-9
- Nithya N, Remitha R, Jayasree PR, Faisal M, Manish Kumar PR. Analysis of beta-lactamases, *bla*_{NDM-1} phylogeny & plasmid replicons in multidrug-resistant *Klebsiella* spp. from a tertiary care centre in south India. *Indian J Med Res*. 2017 Jul;146(Supplement):S38-S45. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_31_16
- Анганова ЕВ, Ветохина АВ, Распопина ЛА, Кичигина ЕЛ, Савилов ЕД. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;5:70-77. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-70-77
- Alcedo K, Ruiz J, Ochoa TJ, Riveros M. High Prevalence of *bla*_{CTX-M} in Fecal Commensal *Escherichia coli* from Healthy Children *Infect Chemother*. 2022. Mar;54(1):59-69. DOI: 10.3947/ic.2021.0102
- Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo-β-lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 2017 Apr 27;17(1):101. DOI: 10.1186/s12866-017-1012-8
- Yuan Y, Li Y, Wang G, Li C, Chang YF, Chen W, et al. *bla*_{NDM-5} carried by a hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with sequence type 29 *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Aug 19;8:140. DOI: 10.1186/s13756-019-0596-1
- Li Y, Tang M, Dai X, Zhou Y, Zhang Z, Qiu Y, et al. Whole-Genomic Analysis of NDM-5-Producing *Enterobacteriaceae* Recovered from an Urban River in China. *Infect Drug Resist*. 2021 Oct 27;14:4427-4440. DOI: 10.2147/IDR.S330787
- Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19. DOI: 10.1128/CMR.00102-19
- Тимофеева ОГ, Поликарпова СВ. Локальный микробиологический мониторинг штаммов *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы. *Лабораторная служба*. 2019;8(3):14-19. DOI 10.17116/labs2019803114

- Баранцевич ЕП, Баранцевич НЕ, Шляхто ЕВ. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(3):196-199.
- Sun Y, Chen W, Wang S, Cao X. Co-occurrence of *fosA5*, *bla*_{SHV-145} and *bla*_{OXA-48} among a *Klebsiella pneumoniae* high-risk ST16 from a tertiary hospital in China: focusing on the phylogeny of OXA-48 genes from global *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol*. 2021 Dec;52(4):2559-2563. DOI: 10.1007/s42770-021-00572-6
- Starkova P, Lazareva I, Avdeeva A, Sulian O, Likholetova D, Ageevets V, et al. Emergence of Hybrid Resistance and Virulence Plasmids Harboring New Delhi Metallo-β-Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 9;10(6):691. DOI: 10.3390/antibiotics10060691
- Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977 Dec;74(12):5463-7. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
- Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Склеенова ЕЮ, Шайдуллина ЭР, Азизов ИС, и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147-159. DOI 10.36488/стас.2019.2.147-159
- Zhang Z, Guo H, Li X, Li W, Yang G, Ni W, et al. Genetic Diversity and Characteristics of *bla*_{NDM}-Positive Plasmids in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2021 Nov 16;12:729952. DOI: 10.3389/fmicb.2021.729952
- Milic M, Siljic M, Cirkovic V, Jovicevic M, Perovic V, Markovic M, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. *Microorganisms*. 2021 Dec 17;9(12):2613. DOI: 10.3390/microorganisms9122613
- Ogbolu DO, Alli OAT, Webber MA, Oluremi AS, Oloyede OM. CTX-M-15 is Established in Most Multidrug-Resistant Uropathogenic *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonaceae* from Hospitals in Nigeria. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2018 Mar 7;8(1):20-24. DOI: 10.1556/1886.2017.00012
- Kakuta N, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Masui T, Horiuchi S, et al. Molecular characteristics of extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan: Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep;98:281-286. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.083
- Ильина ВН, Субботовская АИ, Козырева ВС, Сергеевичев ДС, Шилова АН. Характеристика штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС CTX-M типа, выделенных в кардиохирургическом стационаре. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(4):309-314.

References

- Chandola P, Gupta RM, Lall M, Sen S, Shergill SPS, Dutta V. Molecular detection of *bla*_{NDM-1} (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) in nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates by nested, multiplex polymerase chain reaction. *Med J Armed Forces India*. 2018 Apr;74(2):108-115. DOI: 10.1016/j.mjafi.2017.02.009
- Tapalski DV, Petrovskaya TA, Bonda NA, Kozlova AI, Osipkina OV. Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Gomel region. *Journal of Microbiology*. 2019;4:53-58. (In Russian).
- Pérez-Vázquez M, Sola Campoy PJ, Ortega A, Bautista V, Monzón S, Ruiz-Carrascoso G, et al. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Spain: phylogeny, resistome, virulence and plasmids encoding *bla*_{NDM}-like genes as determined by WGS. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Dec 1;74(12):3489-3496. DOI: 10.1093/jac/dkz366
- Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018 Jan;78(1):65-98. DOI: 10.1007/s40265-017-0851-9

5. Nithya N, Remitha R, Jayasree PR, Faisal M, Manish Kumar PR. Analysis of beta-lactamases, *bla*_{NDM-1} phylogeny & plasmid replicons in multidrug-resistant *Klebsiella* spp. from a tertiary care centre in south India. *Indian J Med Res*. 2017 Jul;146(Supplement):S38-S45. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_31_16
6. Anganova EV, Vetokhina AV, Raspopina LA, Kichigina EL, Savilov ED. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;5:70-77. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-70-77 (In Russian).
7. Alcedo K, Ruiz J, Ochoa TJ, Riveros M. High Prevalence of *bla*_{CTX-M} in Fecal Commensal *Escherichia coli* from Healthy Children Infect Chemother. 2022. Mar;54(1):59-69. DOI: 10.3947/ic.2021.0102
8. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 2017 Apr 27;17(1):101. DOI: 10.1186/s12866-017-1012-8
9. Yuan Y, Li Y, Wang G, Li C, Chang YF, Chen W, et al. *bla*_{NDM-5} carried by a hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with sequence type 29 Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Aug 19;8:140. DOI: 10.1186/s13756-019-0596-1
10. Li Y, Tang M, Dai X, Zhou Y, Zhang Z, Qiu Y, et al. Whole-Genomic Analysis of NDM-5-Producing *Enterobacteriaceae* Recovered from an Urban River in China. *Infect Drug Resist*. 2021 Oct 27;14:4427-4440. DOI: 10.2147/IDR.S330787
11. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19. DOI: 10.1128/CMR.00102-19
12. Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing *Enterobacteriales*. *Laboratory Service*. 2019;8(3):14-19. DOI 10.17116/labs2019803114 (In Russian).
13. Barantsevich EP, Barantsevich NE, Shlyakhto EV. Production of carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Saint-Petersburg. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(3):196-199. (In Russian).
14. Sun Y, Chen W, Wang S, Cao X. Co-occurrence of *fosA5*, *bla*_{SHV-145} and *bla*_{OXA-48} among a *Klebsiella pneumoniae* high-risk ST16 from a tertiary hospital in China: focusing on the phylogeny of OXA-48 genes from global *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol*. 2021 Dec;52(4):2559-2563. DOI: 10.1007/s42770-021-00572-6
15. Starkova P, Lazareva I, Avdeeva A, Sulian O, Likholetova D, Ageevets V, et al. Emergence of Hybrid Resistance and Virulence Plasmids Harboring New Delhi Metallo- β -Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jun 9;10(6):691. DOI: 10.3390/antibiotics10060691
16. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977 Dec;74(12):5463-7. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
17. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shajdullina ER, Azyzov IS, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147-159. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.147-159 (In Russian).
18. Zhang Z, Guo H, Li X, Li W, Yang G, Ni W, et al. Genetic Diversity and Characteristics of *bla*_{NDM}-Positive Plasmids in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2021 Nov 16;12:729952. DOI: 10.3389/fmicb.2021.729952
19. Milic M, Siljic M, Cirkovic V, Jovicevic M, Perovic V, Markovic M, et al. Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria in the First Week of Life among Hospitalized Preterm Neonates in Serbia: Risk Factors and Outcomes. *Microorganisms*. 2021 Dec 17;9(12):2613. DOI: 10.3390/microorganisms9122613
20. Ogbolu DO, Alli OAT, Webber MA, Oluremi AS, Oloyede OM. CTX-M-15 is Established in Most Multidrug-Resistant Uropathogenic *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonaceae* from Hospitals in Nigeria. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2018 Mar 7;8(1):20-24. DOI: 10.1556/1886.2017.00012
21. Kakuta N, Nakano R, Nakano A, Suzuki Y, Masui T, Horiuchi S, et al. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan: Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep;98:281-286. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.083
22. Ilyina VN, Subbotovskaya AI, Kozyreva VS, Sergeevitchev DS, Shilova AN. Characteristics of *Enterobacteriaceae* strains producing CTX-M type ESBL in a cardiac surgery hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(4):309-314. (In Russian).

Информация о соавторах:

Чистякова Гузель Нуховна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России

Ремизова Ирина Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России

Первушина Алёна Эрнестовна, врач-бактериолог ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская больница №2 им. А.А.Миславского»

Шитова Алевтина Павловна, заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская больница №2 им. А.А.Миславского»

Маханёк Анна Алексеевна, младший научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России

Information about co-authors:

Guzel N. Chistyakova, MD, PhD, DSc, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care

Irina I. Remizova, PhD, MD, Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care

Alena E. Pervushina, bacteriologist, A.A.Mislavsky Central City Hospital No 2

Alevtina P. Shitova, head of Bacteriological laboratory of the State Budgetary Institution of Health Care, A.A.Mislavsky Central City Hospital No 2

Anna A. Makhanyok, Junior Researcher, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care