

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной»

**«МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ВИДОВ
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA,
ACINETOBACTER BAUMANNII*»**

Монография

Нижний Новгород, 2025

УДК 579.253

ББК 28.440.2

В 75

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам грамотрицательных бактерий видов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Монография / Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. – Нижний Новгород: Изд-во «Дятловы горы». – 155 с.

В монографии представлен мета-анализ современных данных литературы и результаты собственных исследований по проблеме антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий видов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, входящих в группу ESKAPE. Рассмотрены молекулярно-генетические механизмы формирования устойчивости к антибиотикам разных классов. Приведена характеристика резистома карбапенемустойчивых штаммов грамотрицательных бактерий, циркулирующих на территории Нижегородского региона, полученная с использованием полногеномного секвенирования и биоинформатического анализа.

Монография предназначена для специалистов органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, врачей бактериологов, эпидемиологов, специалистов клинико-диагностической службы, преподавателей и студентов медицинских и биологических вузов.

Рецензенты:

Иванова И.П. – профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, д-р биол. наук, доцент

Новикова Н.А. – ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной», д-р биол. наук, профессор

ISBN 978-5-90522-777-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1 Механизмы действия антибактериальных препаратов	11
ГЛАВА 2 Основные механизмы устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам.....	16
2.1 Инактивация и модификация антибиотика.....	17
2.2 Модификация сайта-мишени, замена мишени или защита мишени.....	26
2.3 Формирование метаболического шунта.....	29
2.4 Снижение проницаемости.....	30
2.5 Активация выведения или эффлюкса.....	32
ГЛАВА 3 Механизмы устойчивости бактерий вида <i>Klebsiella pneumoniae</i>.....	37
3.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамным антибиотикам..	37
3.1.1 Продукция бета-лактамаз.....	37
3.1.2 Снижение проницаемости.....	44
3.1.3 Выведение системами эффлюкса.....	45
3.2. Механизмы устойчивости к аминогликозидам.....	46
3.3 Механизмы устойчивости в фторхинолонам.....	47
3.4 Механизмы устойчивости к полимиксинам.....	49
3.5 Механизмы устойчивости к тетрациклинам.....	53
3.5.1 Механизмы устойчивости к тигециклину.....	54
3.6 Механизмы устойчивости к фениколам.....	55
3.7 Механизмы устойчивости к сульфаниламидам и триметоприму.....	56
3.8 Плазмидный профиль штаммов <i>K. pneumoniae</i>.....	56

3.9 Характеристика резистоста штаммов <i>K. pneumoniae</i> , полученная на основании результатов собственных исследований.....	58
ГЛАВА 4 Механизмы устойчивости бактерий вида	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64
4.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамным антибиотикам	65
4.1.1 Продукция бета-лактамаз.....	65
4.1.2 Гиперэкспрессия бета-лактамазы AmpC (PDC).....	70
4.1.3 Модификация мишени действия.....	71
4.1.4 Увеличение скорости эффлюкса.....	71
4.1.5 Изменение уровня проницаемости.....	73
4.2 Механизмы устойчивости к фторхинолонам.....	75
4.3 Механизмы устойчивости к аминогликозидам.....	77
4.4 Механизмы устойчивости к полимиксинам.....	79
4.5 Характеристика резистоста штаммов <i>P. aeruginosa</i> , полученная на основании результатов собственных исследований.....	80
ГЛАВА 5 Механизмы устойчивости бактерий вида	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	83
5.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамным антибиотикам	83
5.1.1 Продукция бета-лактамаз.....	84
5.1.2 Модификация мишени действия.....	87
5.1.3 Увеличение скорости эффлюкса.....	87
5.1.4 Изменение уровня проницаемости.....	88
5.2 Механизмы устойчивости к фторхинолонам.....	90
5.3 Механизмы устойчивости к аминогликозидам.....	91
5.4 Механизмы устойчивости к полимиксинам.....	91
5.5 Механизмы устойчивости к макролидам.....	95

5.6 Механизмы устойчивости к тетрациклинам.....	96
5.7 Характеристика резистома штаммов <i>A. baumannii</i>, полученная на основании результатов собственных исследований.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	103
Приложение 1.....	148
Приложение 2.....	149
Приложение 3.....	151
Приложение 4.....	153
Приложение 5.....	155

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – антибактериальные препараты

АМФ – аминогликозидомодифицирующие ферменты

БЛА – бета-лактамы антибиотики

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

ЛПС – липополисахарид

МБЛ – металло-бета-лактамазы

МГЭ – мобильные генетические элементы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МО – медицинские организации

п.о. – пары оснований

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

MATE – Multidrug and toxic compound extrusion family, Суперсемейство экструзии лекарственных и токсичных соединений

MFS – major facilitator superfamily, основное суперсемейство бактериальных мембранных транспортёров

ABC-транспортёры – ATP-binding cassette superfamily, суперсемейство АТФ-связывающих бактериальных кассетных транспортёров

ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*

MATE – Multidrug and toxic compound extrusion family, Суперсемейство экструзии лекарственных и токсичных соединений

MFS – major facilitator superfamily, основное суперсемейство бактериальных мембранных транспортёров

RPP – ribosomal protection proteins, защитные белки рибосом

RND – resistance-nodulation-cell division superfamily, суперсемейство бактериальных связывающе-транспортирующих протеинов

SMR – small multidrug resistance superfamily, суперсемейство малых транспортеров, участвующих в лекарственной устойчивости

ВВЕДЕНИЕ

Открытие пенициллина и активное введение его в медицинскую практику является отправной точкой формирования эры антибиотикотерапии, «золотой век» которой пришелся на 1950–1970 гг. В этот период были открыты и синтезированы антибактериальные препараты различных классов [1–21].

Наряду с антибиотиками в лечении инфекционных болезней используются химиопрепараты – синтетические вещества, не имеющие аналогов в живой природе, такие как сульфаниламиды, хинолоны, имидазолы и др. [1–5]. Широкое применение антимикробной химиотерапии явилось триггером эволюционных изменений возбудителей инфекций, направленных на сохранение жизнеспособности бактериальных клеток путем формирования устойчивости к лекарственным препаратам [1–21]. Так, Александр Флеминг в 1954 г. предсказывал, что необдуманное использование антибактериальных лекарственных средств может привести к отбору и размножению избранных антибиотикорезистентных мутантов бактерий [4–7]. Резистентность может возникать как адаптивный процесс, не связанный со структурой антибиотика, или как результат селекции штаммов микроорганизмов, устойчивых к действию антибиотиков.

На современном этапе проблема резистентности бактерий к антибактериальным препаратам носит глобальный характер и рассматривается ВОЗ как одна из наиболее важных угроз общественному здоровью в XXI веке [5, 9, 10, 13, 15–22]. Под действием антропогенных факторов, связанных с применением антибиотиков в медицине и в сельском хозяйстве, механизмы резистентности значительно эволюционировали, при этом существенно сократилось время, необходимое для появления устойчивости к новым препаратам [5, 11, 12, 15–21]. Согласно прогнозам ученых, быстрое развитие устойчивости микроорганизмов к

противомикробным препаратам может в краткосрочный период увеличить риск возникновения тяжелых осложнений от вторичных инфекций при любом инструментальном вмешательстве [8, 19, 21]. Прогнозируемая смертность от инфекций, вызванных устойчивыми к лекарственным препаратам штаммами бактерий, может увеличиться к 2050 г. до двадцати миллионов случаев при экономических потерях более чем 2,9 трлн долларов [8, 18–21].

В Российской Федерации понимание важности этой проблемы находит отражение в «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года», утвержденной Распоряжением Правительства РФ от 25.09.2017г. №2045-р [23]. Основными задачами Стратегии являются изучение механизмов возникновения резистентности, мониторинг ее распространения, повышение осведомленности населения о рациональном применении противомикробных лекарственных препаратов.

В 2009 г. Американское общество инфекционистов сформировало группу, названную ESKAPE, в которую вошли наиболее проблемные и опасные для населения развитых стран условно-патогенные микроорганизмы – возбудители как инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так и внебольничных инфекционных заболеваний [24]. В 2017 г. ВОЗ опубликовала список микроорганизмов, в котором устойчивые к карбапенемам штаммы *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* были отнесены к первой группе наиболее приоритетных для изучения и создания новых антимикробных препаратов, эффективных для их элиминации [25].

В настоящее время для изучения механизмов антибиотикорезистентности широкое применение находят молекулярно-генетические методы исследования с использованием ПЦР и

секвенирования. Разработаны коммерческие ПЦР тест-системы, которые позволяют выявлять гены БЛРС, карбапенемаз и метало-бета-лактамаз. Вместе с тем, в формировании устойчивости участвуют другие механизмы, связанные с мутационной изменчивостью генов-мишеней антибиотика, снижением проницаемости или активацией процесса эффлюкса, за счет увеличения экспрессии транспортных белков, реорганизация генома – изменение количества, ориентации и расположения генов и генетических элементов в геноме [13–17, 19–21]. Детальную характеристику молекулярно-генетических механизмов, ответственных за появление устойчивости, позволяют получить омиксные технологии, к которым относятся методы высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В монографии представлен анализ отечественных и зарубежных источников литературы о молекулярно-генетических механизмах, участвующих в формировании устойчивости грамотрицательных бактерий *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* – представителей группы ESKAPE. Приведены результаты собственных исследований, направленных на молекулярно-генетическую характеристику карбапенемустойчивых штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, циркулирующих на территории Нижегородского региона, описана структура их резистома – совокупности генетических маркеров устойчивости.

ГЛАВА 1 МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антибиотики — это вещества биологического происхождения или полусинтетические производные, полученные на их основе, имеющие выраженное противомикробное действие [1– 21]. Основным отличием антибактериальных препаратов от других веществ, оказывающих токсическое действие на бактериальную клетку, является их высокая избирательность. Как правило, антибактериальные препараты ингибируют метаболические процессы, уникальные для прокариотической клетки и отсутствующие у эукариотических клеток. Именно с этим феноменом связан тот факт, что в концентрациях, подавляющих жизнедеятельность бактерий, антибактериальные вещества обычно не оказывают существенного влияния на организм человека и животных [1, 6, 8].

По механизму действия антибактериальные препараты можно разделить на следующие группы: 1) подавляющие синтез клеточной стенки; 2) нарушающие функции цитоплазматической мембраны; 3) ингибирующие синтез белка на рибосомах; 4) ингибирующие синтез нуклеиновых кислот (репликация, транскрипция) 5) нарушающие метаболизм фолиевой кислоты (рисунок 1) [1– 21].

Внутри каждого класса антибиотиков к настоящему времени уже существует несколько поколений препаратов: каждое следующее отличается от предыдущего стабильностью, субстратным спектром, присутствием ингибиторов, но принципиальный механизм действия схож у антибиотиков разных поколений, входящих в одну и ту же группу [10– 15, 17].

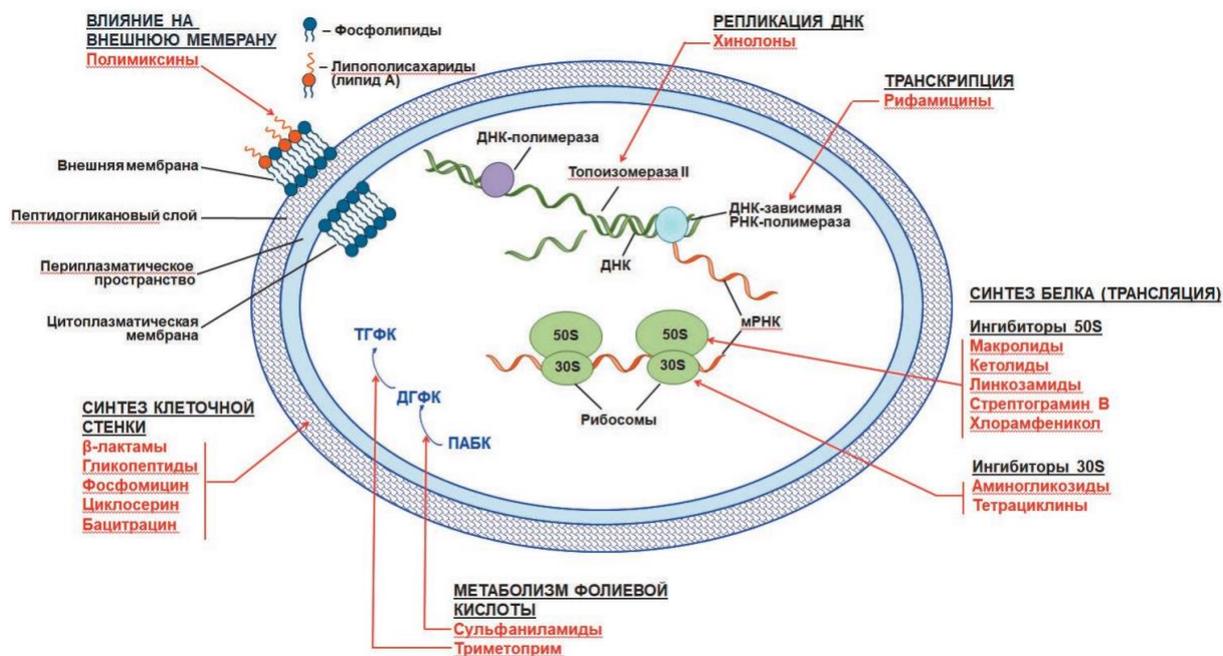


Рисунок 1 – Мишени действия основных классов антибактериальных препаратов [14]

Механизм действия бета-лактамных антибиотиков. Мишенью действия бета-лактамных антибиотиков являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), являющихся ферментами транс- и карбоксипептидазами и играющими ключевую роль в синтезе пептидогликана – основного компонента клеточных стенок бактерий. Эти антибиотики содержат бета-лактамное кольцо, являющееся структурным аналогом дипептида *D-Ala-D-Ala*, и поэтому действуют как конкурентные ингибиторы ПСБ. В результате взаимодействия карбонила бета-лактамного кольца с гидроксильной группой серина в активном центре ПСБ образуется неактивная ацилированная форма фермента. Необратимое ингибирование нарушает сшивку пептидогликана клеточной стенки бактерий [9, 10].

Механизм действия аминогликозидов. Мишенью действия аминогликозидов является малая 30S субъединица рибосомы, которая состоит из 16S рРНК и 21 белка. Аминогликозиды связываются с азотистыми основаниями нескольких нуклеотидов в А-сайте 16S рРНК с

образованием водородных связей, что препятствует правильному связыванию аминоацил-тРНК с антикодоном и приводит к ошибкам в синтезе белка и последующей гибели клетки. Некоторые аминогликозиды могут напрямую ингибировать инициацию или блокировать элонгацию полипептидной цепи [14, 16, 17].

Механизм действия тетрациклинов. Мишенью действия тетрациклинов является 30S субъединица рибосомы, в результате связывания с которой ингибируется мРНК-зависимое связывание аминоацил-тРНК с А-сайтом и синтез белка блокируется. Тетрациклины также способны хелатировать ионы Mg^{2+} , понижая их концентрацию ниже оптимального уровня [26].

Механизм действия тигециклина такой же, как и у тетрациклина, и основан на подавлении синтеза белка. Однако, тигециклин в 5 раз эффективнее присоединяется к участку связывания на рибосоме, по сравнению с тетрациклином, а также взаимодействует с особым спиральным регионом H34 А-участка рибосомы, что обеспечивает уникальный механизм действия препарата, и позволяет преодолевать большинство механизмов лекарственной устойчивости бактерий к тетрациклинам [27].

Механизм действия макролидов. Действие макролидов направлено на большую 50S субъединицу рибосомы, содержащей 5S, 23S рРНК и 33 рибосомных белка. Макролиды связываются с 50S субъединицей в непосредственной близости от пептидил-трансферазного центра. При этом они закрывают рибосомный туннель – структурный элемент, расположенный в большой субъединице рибосомы. В результате этого взаимодействия пептидил-тРНК диссоциирует из рибосомы, что приводит к нарушению транслкации, и синтез белка останавливается [14].

Механизм действия хлорамфеникола. Мишенью действия также является 50S субъединица рибосомы. В результате связывания хлорамфеникола с 50S субъединицей рибосомы в пептидном участке ингибируется фермент пептидилтрансфераза, которая обеспечивает включение аминокислот в растущую полипептидную цепь [14, 18].

Механизм действия полимиксинов (колистина). Все полимиксины воздействуют на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки, взаимодействуя с фосфолипидами. В результате электростатического взаимодействия между остатком α, γ -аминомасляной кислоты положительно заряженного колистина и фосфатными группами отрицательно заряженного липида А двухвалентные катионы кальция и магния (Ca^{2+} и Mg^{2+}) вытесняются из отрицательно заряженной мембраны клетки. В результате происходит дестабилизация мембраны, повышение ее проницаемости, утечка цитоплазматического содержимого и, в конечном итоге, клеточная гибель [28-32]. Еще одним механизмом действия полимиксинов (колистина) является ингибирование жизненно важных респираторных ферментов (NADH-хиноноксидоредуктазы типа II) во внутренней бактериальной мембране [33].

Механизм действия фосфомицина. Данный антибиотик ингибирует синтез клеточной стенки бактерий на начальном цитоплазматическом этапе биосинтеза пептидогликана, блокируя фермент MurA и приводя к лизису и гибели бактериальных клеток. Фосфомицин ковалентно связывается с тиоловой группой в активном сайте фермента MurA и инактивирует его. Это ингибирующее действие происходит на более ранней стадии, чем действие бета-лактамов или гликопептидов [34]

Механизм действия сульфаниламидов и триметоприма. Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Пара-аминобензойная кислота является звеном в метаболической цепи синтеза

бактериальной ДНК. Являясь структурными аналогами пара-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды, по принципу конкурентного взаимодействия, нарушают нормальный синтез ДНК. Данные препараты блокируют фермент дигидроптероатсинтетазу и нарушают образование из фолиевой кислоты активного метаболита – дигидрофолиевой кислоты, которая, переходя в тетрагидрофолиевую кислоту, принимает участие в синтезе ДНК. Триметоприм ингибирует дигидрофолатредуктазу, с последующим нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты. В результате комбинирования сульфаниламидов и триметоприма достигается полная блокада синтеза фолиевых кислот [35].

ГЛАВА 2 ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Систематическое экспериментальное изучение антибактериального действия различных препаратов позволило установить, что отдельные таксономические группы бактерий существенно различаются по уровню чувствительности, количественным выражением которого является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) АБП. Следует отметить, что различные виды бактерий обладают природной резистентностью, которая является постоянным видовым признаком, т.е. бактериальные клетки определенного вида сохраняют жизнеспособность в присутствии АБП, превосходящих максимально возможные для организма человека и животных [1–4, 6, 14, 15]. Самый простой пример внутренней резистентности у отдельного вида — отсутствие чувствительной мишени для конкретного антибиотика; например, биоцид триклозан обладает широкой эффективностью против грамположительных бактерий и многих грамотрицательных бактерий, но он не способен ингибировать рост представителей рода *Pseudomonas*. Это связано с наличием у псевдомонад нечувствительного аллельного варианта гена *fabI*, который кодирует еноил-[АСР]-редуктазу – мишень действия триклозана [7].

Под приобретенной устойчивостью понимается способность отдельных клональных вариантов штаммов бактерий сохранять жизнеспособность в присутствии АБП в концентрации, при которой погибают другие штаммы данного бактериального вида. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено или приобретением новой генетической информации, или изменением уровня экспрессии собственных генов [1–21].

Используется несколько подходов для систематизации генетических механизмов резистентности.

Так, все генетические механизмы можно разделить на две группы:

1) Приобретение новых генов – детерминант устойчивости с участием подвижных генетических элементов – плазмид, транспозонов, интегронов.

2) Модификация собственного генома, в первую очередь, за счет мутационных изменений, сопровождающихся аминокислотными заменами, инсерциями или делециями в маркерных генах белков, являющихся мишенью действия антибиотика или осуществляющих поступление/выведение АБП.

Используя биохимический подход, механизмы устойчивости можно классифицировать следующим образом:

1) инактивация антибиотика за счет ферментативного разрушения или модификации;

2) модификация сайта-мишени, замена мишени или защита мишени

3) формирование метаболического «шунта»

4) снижение проницаемости бактериальной мембраны

5) активация выведения или эффлюкса

2.1 Инактивация и модификация антибиотика

Процессы инактивации и модификации антибиотика – это наиболее распространенные механизмы, основанные на способности собственных или приобретенных генов ферментов разрушать или модифицировать антибактериальный препарат, переводя его в неактивную форму [1–21].

Следует отметить, что механизмы инактивации (ферментативного разрушения или модификации антибиотика) существовали у бактерий, продуцирующих антибиотики, задолго до начала использования антимикробных препаратов в медицине, они выполняли функции защиты клеток бактерий–продуцентов от собственного антибиотика [1–6].

Инактивация бета-лактамных антибиотиков. Бета-лактамы наиболее широко применяются в терапии инфекций, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями. Так, в клинической практике используются 4 типа БЛА, представители трех из них имеют бициклическую структуру (пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы), а препараты четвертого типа обладают моноциклическим строением (монобактамы) [1–21, 36–39].

В инактивации бета-лактамных антибиотиков участвуют гидролизующие ферменты – бета-лактамазы. Бета-лактамазы гидролизуют амидную связь в бета-лактамном кольце – структурном элементе, характерном всех бета-лактамных антибиотиков [1, 14, 36–38]. Бета-лактамазы впервые появились у микроорганизмов одновременно со способностью продуцировать БЛА как факторы, нейтрализующие действие синтезируемых антибиотических веществ. В результате межвидового генного переноса бета-лактамазы получили широкое распространение среди различных видов микроорганизмов [36–39].

Существует две классификации бета-лактамаз: функциональная и молекулярная. Функциональная классификация, разработанная Bush, Jacoby, Medeiros [40], базируется на субстратной специфичности ферментов (от пенициллиназ и цефалоспориноз с узким спектром активности до бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и карбапенемаз) и их чувствительности к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму). Молекулярная классификация, разработанная Ambler [41], основана на первичной аминокислотной структуре и структуре активного центра ферментов. Все известные бета-лактамазы разделены на 4 молекулярных класса (А, В, С, D) в зависимости от степени гомологии аминокислотных последовательностей. Группы А, С и D являются протеазами серинового типа (по аминокислоте, находящейся в активном

центре фермента), а группа В в активном центре содержит один или два атома цинка, поэтому их еще называют металло-бета-лактамазами (МБЛ) (рисунок 2).

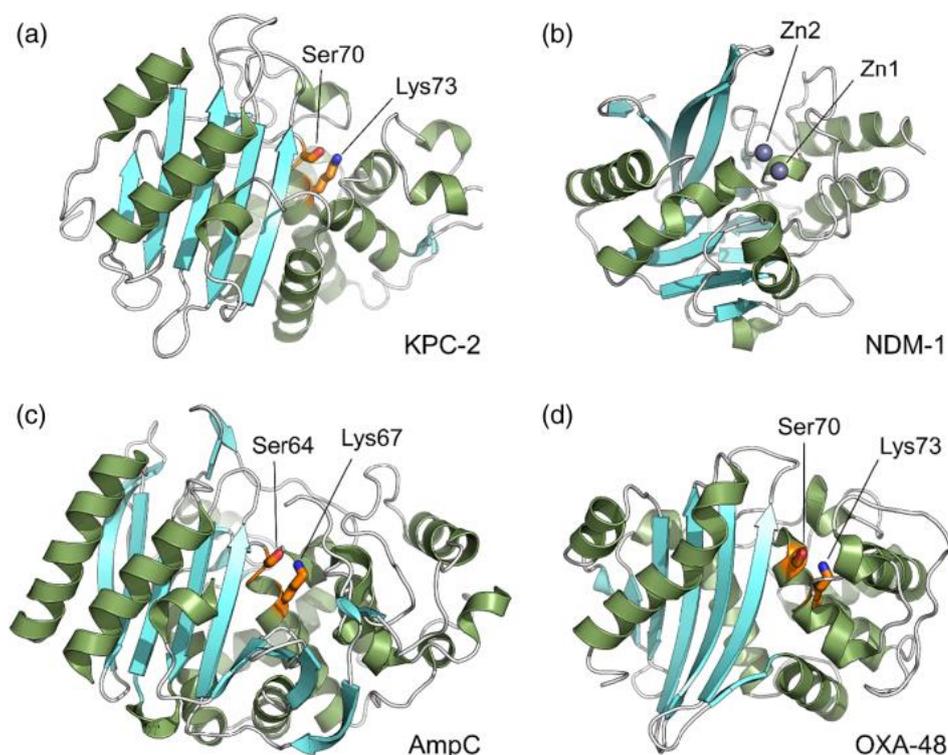


Рисунок 2 – Кристаллическая структура молекул бета-лактамаз классов А, В, С и D [38].

Примечание: Оранжевым цветом окрашены каталитически важные остатки сериновых бета-лактамаз (серин 64/70 и лизин 67/73), серым – показаны ионы цинка металло-бета-лактамаз.

Наибольшей популярностью в настоящее время пользуется классификация К. Bush, в которой учтены функциональные и структурные особенности бета-лактамаз. На рисунке 3 представлена классификация бета-лактамаз, опубликованная К. Bush в 2018 году [37]. Актуальную структурную и функциональную информацию о ферментах, входящих в суперсемейство бета-лактамаз, можно найти на сайте Beta-lactamase database (BLDB) <http://blpdb.eu/> [42].

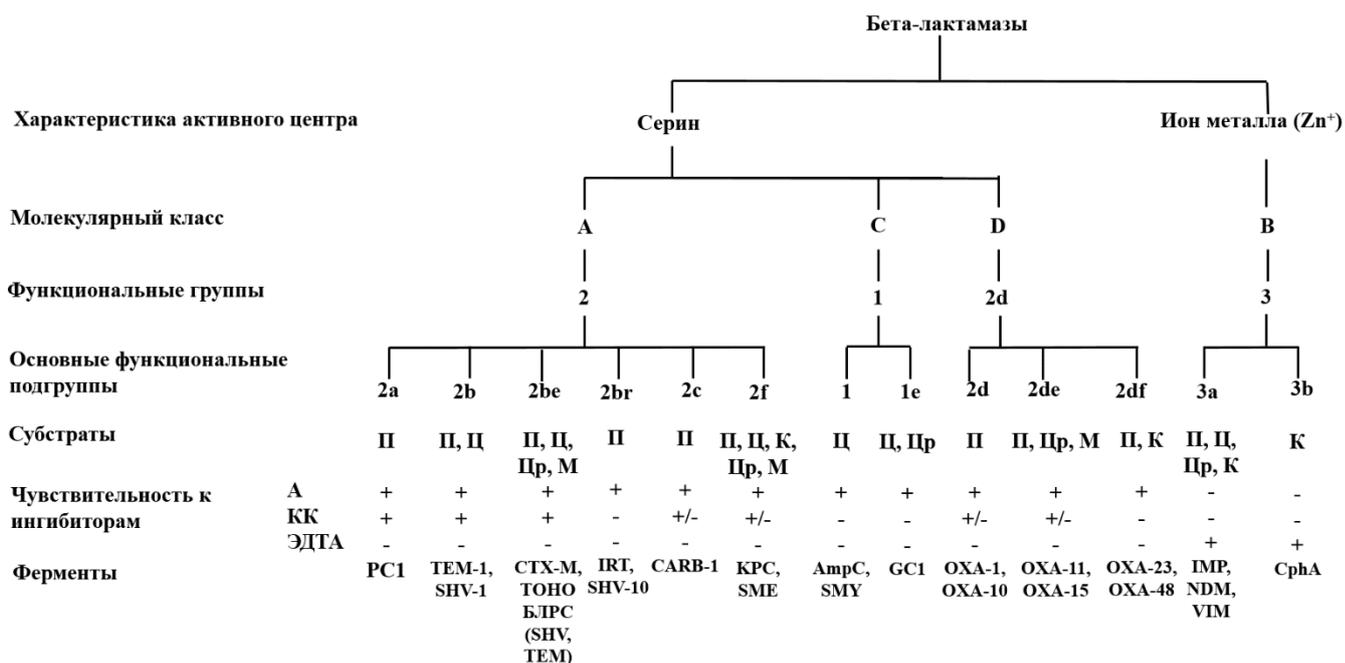


Рисунок 3 – Объединенная классификация бета-лактамаз [37].

Примечание: А – авибактам, КК – клавулановая кислота, П – пенициллины, Ц – цефалоспорины, Цр – цефалоспорины расширенного спектра, М – монобактамы, К – карбапенемы.

Бета-лактамазы класса А часто встречаются у бактерий различных видов и, в частности, ферменты SHV, TEM, CTX-M и KPC типов.

Бета-лактамазы группы 2b (TEM-1, TEM-2 и SHV-1) наиболее эффективно гидролизуют различные пенициллины (за исключением уреидопенициллинов) и значительно менее активны по отношению к цефалоспорином, в связи с этим их называют бета-лактамазами широкого спектра (БЛШС). Однако, в результате мутаций в активном центре, появляются новые варианты ферментов (например, SHV-2–SHV-8, TEM-4–TEM-10), получившие название бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и способные гидролизовать крупные молекулы цефалоспоринов II–IV поколения (группа 2be).

Ферменты типа СТХ-М (cefotaximase), относящиеся к БЛРС, получили свое название вследствие того, что они отличаются высокой скоростью гидролиза цефотаксима и низкой активностью в отношении цефтазидима. Карбапенемазной активностью среди представителей данного класса обладают ферменты КРС-типа (*Klebsiella pneumoniae* Carbarpenemase), которые наиболее активно гидролизуют пенициллины, цефалоспорины I-V поколений, карбапенемы и азтреонам [1-21, 36-39].

Бета-лактамазы класса С – AmpC эффективно гидролизуют цефалоспорины и малочувствительны к действию ингибиторов. Изначально этот класс был представлен ферментами, которые кодируются хромосомными генами, имеют индуцибельный тип экспрессии, эффективно происходящей под действием ампициллина и цефалоспоринов I поколения. Затем были обнаружены AmpC-подобные ферменты (CMY, FOX, MOX, DHA и др.), гены которых локализованы на мобильных элементах, в первую очередь, плаزمиде [36–41].

Бета-лактамазы класса D включают ферменты ОХА типа (oxacillinase), проявляют высокую активность в отношении оксациллиновых бета-лактамов и являются самыми структурно разнообразными среди сериновых бета-лактамаз. Среди ОХА-типа встречаются как ферменты с широким спектром действия – группа 2d (ОХА-1 – ОХА-10), так и расширенным – группа 2de (ОХА-14–ОХА-19), а представители функциональной группы 2df (ОХА-48, ОХА-23, ОХА-24, ОХА-58 и др.) обладают карбапенемазной активностью [36–39].

Молекулярный класс В представляет собой гетерогенное семейство металло-бета-лактамаз (МБЛ) [36–39], которые способны гидролизовать практически все бета-лактамы, кроме монобактамов, ингибируются хелатирующими агентами (EDTA, дипиколининовая кислота и о-фенантролин). Наиболее распространенными представителями данного

класса являются ферменты NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), IMP (Imipenemase), что обусловлено локализацией кодирующих генов в виде кассет в составе интегронов 1 класса, ассоциированных с разнообразными мобильными генетическими элементами (инсерционными элементами и транспозонами). К числу менее распространенных относятся ферменты SPM, GIM, DIM, SIM, AIM, KHM, TMB и др [36–39].

Присутствие в геноме возбудителя гена МБЛ и совместная с сериновыми бета-лактамазами экспрессия приводит к формированию резистентности ко всем бета-лактамам антибиотикам [14–21, 36–39]

Отмечается, что в целом эволюция бета-лактамаз развивается по двум основным направлениям – появление новых мутаций в генах известных ферментов и возникновение ферментов с новой структурой. Высокая скорость мутационных изменений в нуклеотидной последовательности генов бета-лактамаз и их локализация на мобильных генетических элементах способствуют быстрому распространению устойчивости среди бактериальных патогенов, что представляет глобальную угрозу [1, 14, 37, 38].

Модификация аминогликозидов. Основным механизмом устойчивости микроорганизмов к аминогликозидам является модификация молекулы антибиотика бактериальными аминогликозид-модифицирующими ферментами (АМФ). Модифицированные молекулы аминогликозидных антибиотиков теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Описаны три группы АМФ, осуществляющих инактивацию аминогликозидных антибиотиков путем их связывания с различными молекулами:

- ацетилтрансферазы (ААС – присоединяющие молекулу уксусной кислоты);

- фосфотрансферазы (APH – присоединяющие молекулу фосфорной кислоты);
- нуклеотидил- или аденилил-трансферазы (ANT – присоединяющие молекулу нуклеотида аденина).

Рисунок 4 иллюстрирует различные типы АМФ и их номенклатуру, число в скобках указывает номер углерода, который инактивируется, а апострофами (одним или двумя) обозначается кольцо сахара (первое или второе), в котором происходит реакция. Римские цифры используются для дифференциации различных изоферментов, действующих в одном и том же месте. Часто после римских цифр идут еще дополнительные буквенные обозначения дополнительных вариантов, например, ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr.

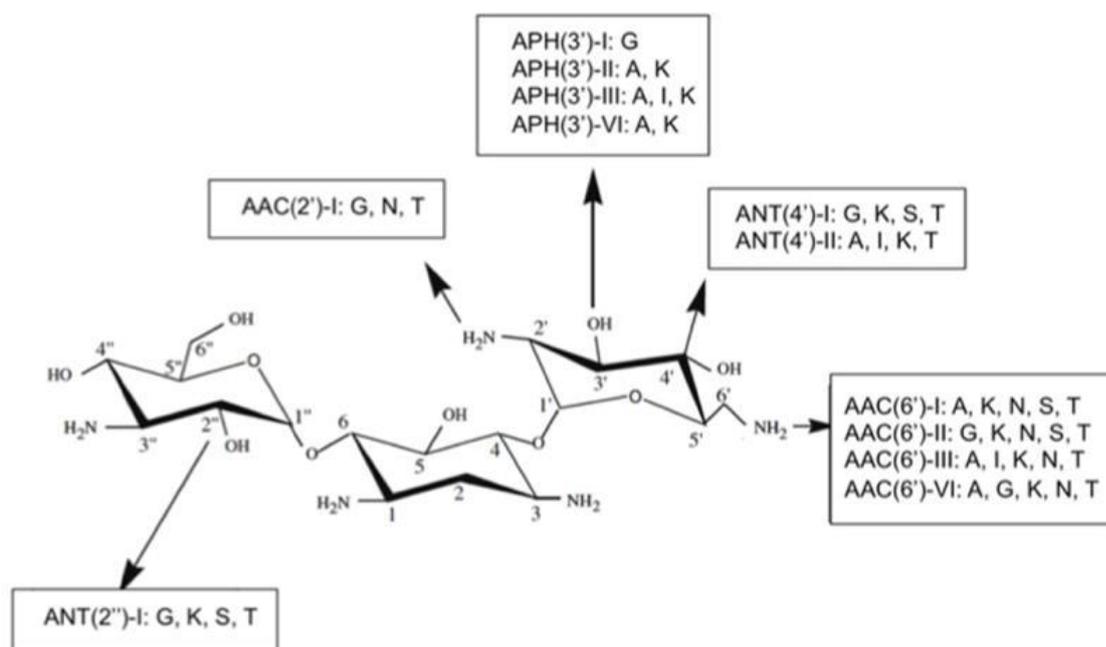


Рисунок 4 – Различные типы АМФ и их номенклатура.

Примечание: AAC – ацетилтрансфераза; ANT – аденилтрансфераза; APH – фосфотрансфераза; А – амикацин; G – гентамицин; I – изепамицин; К – канамицин; N – нетилмицин; S – сизомицин; Т – тобрамицин [10].

Предшественниками АМФ являются либо ферменты бактерий, осуществляющие нормальный клеточный метаболизм (биохимические

реакции ацетилирования, фосфорилирования и аденилирования часто встречаются в различных метаболических путях), либо защищающие микроорганизм-продуцент от собственного антибиотика. Гены, кодирующие ферменты-предшественники АМФ, изначально локализовались на хромосомах. Некоторые гены, кодирующие АМФ, обнаруживаются в составе бактериальных хромосом и в настоящее время. Однако, подавляющее большинство генов АМФ ассоциировано с подвижными генетическими элементами (интегронами, транспозонами) и локализовано на плазмидах. Именно плазмидной локализацией и ассоциацией с транспозонами объясняется широкое и быстрое распространение аминогликозид-резистентности. В настоящее время обнаруживаются штаммы микроорганизмов, обладающие одновременно несколькими генами АМФ [2–10, 13–21]

Модификация хлорамфеникола. Резистентность к хлорамфениколу связана с наличием у бактерий генов хлорамфеникол-ацетилтрансфераз (САТ). Эти ферменты катализируют присоединение ацетильной группы ацетил-КоА к 3-гидроксильной группе хлорамфеникола или его синтетических аналогов (триамфеникола, азидамфеникола), препятствуя тем самым связыванию молекулы антибиотика с рибосомами [13–21]. Гены *cat* могут располагаться на хромосомах, но чаще локализуются на плазмидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим АБП. Экспрессия генов *cat* индуцируется хлорамфениколом [14, 15].

Модификация макролидов. К группе ферментов, осуществляющих модификацию макролидов, относятся макролидные фосфотрансферазы (МРН), присоединяющие фосфатную группу к 2'-ОН-группе [1, 14, 15, 33, 34]. Донорами фосфатной группы служат нуклеозидтрифосфаты, преимущественно ГТФ. На сегодняшний день описано семь различных

ферментов этой группы. Так фермент, кодируемый геном *mphA*, предпочтительно катализирует фосфорилирование 14- и 15-членных макролидов, тогда как фермент, кодируемый геном *mphB*, модифицирует 14- и 16-членные макролиды. Экспрессия генов макролидных фосфотрансфераз может быть, как индуцибельной (*mphA*), так и конститутивной (*mphB*). Гены, кодирующие МРН, расположены на различных мобильных генетических элементах. Также резистентность к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину и др.) связана с продукцией эстераз, катализирующих гидролиз лактонового кольца [43, 44]. Макролиды, содержащие 16-членные кольца, не являются субстратами данных ферментов. Наибольшее значение в угнетении активности макролидов имеют эритромицинэстеразы EgeA и EgeB. Фермент EgeA имеет более ограниченный профиль субстратной активности, не гидролизует азитромицин и телитромицин. Это металлозависимый фермент, активность которого ингибируется хелатными агентами. Фермент EgeB обеспечивает резистентность практически ко всем 14- и 15-членным макролидам, кроме телитромицина. Гены эстераз EgeA и EgeB локализируются на плазмидах [43, 44].

Инактивация тетрациклинов. Данный механизм устойчивости к тетрациклинам обусловлен работой НАДФ-зависимой монооксигеназы, в результате действия которой антибиотик утрачивает сродство к рибосоме и теряет активность [1, 14, 15].

Модификация фосфомицина. К группе ферментов, инактивирующих фосфомицин, относятся эпоксидазы FosA, FosB и FosX, а также киназы FomA и FomB. Эпоксидазы, добавляя различные субстраты, раскрывают эпокси-группу фосфомицина (оксирановое кольцо). FosA представляет собой глутатион-S-трансферазу, использующую в качестве кофакторов помимо глутатиона ионы металлов Mn^{2+} и K^+ . В качестве источника

тиоловой группы у FosB выступает бациллитиол или L-Cys, дополнительно в качестве кофактора эти ферменты используют Mg^{2+} . Фермент FosX представляет собой Mn^{2+} -зависимую гидролазу. Киназы FomA и FomB присоединяют одну или две фосфатные группы к молекуле фосфомицина, используя в качестве кофакторов АТФ и ионы Mg^{2+} [14, 15].

Рифамицинмодифицирующие ферменты. Инактивацию рифамицинов, происходящую в результате модификации гидроксильной группы – ключевой при связывании молекулы антибиотика с β -субъединицей РНК-полимеразы, осуществляют несколько групп ферментов. NAD⁺-зависимые ферменты группы Arg катализируют ADP-рибозилирование, киназы RPH – фосфорилирование, гликозилтрансферазы – гликозилирование [14, 15].

2.2 Модификация сайта-мишени, замена мишени или защита мишени

Модификация сайта мишени. Данный механизм реализуется двумя путями. Первый – модификация происходит в результате возникновения определенных мутаций в нуклеотидной последовательности генов, кодирующих белки-мишени действия антибиотиков, которые сопровождается аминокислотными заменами и нарушением связывания с антибактериальным препаратом.

Например, мутации в последовательности 16S рРНК, приводящие к замене глицина на цистеин в позиции 1058 (G1058C), приводят к появлению устойчивости к тетрациклинам.

Высокий процент устойчивости к хинолонам у бактерий связан с определенными мутациями в последовательности генов, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA*, *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC*, *parE*) [1-21, 45], приводящих к аминокислотным заменам в области «хинолонового кармана». Участки

генов, в которых происходят мутации, получили название QRDR (quinolone resistance determining region – область, детерминирующая устойчивость к хинолонам) (рисунок 5).

GyrA	A	R	K	Y	H	G	D	S	A	D	T	Q	S	Q
	67	68	76	77	80	81	82	83	84	87	88	94	97	106
	S	S	T	S	N	C	G	L	P	N	P	L	L	H
					D			Y		Y				S
								A		G				
								W		H				
								I		E				
								F		V				
								V						
								T						

ParC	V	D	K	Y	H	G	D	S	A	D	T	Q
	67	69	74	77	78	80	84	86	87	91	93	100
	I	E	S	P	C	I	G	V	G	S	L	A
						R	A					
						L	K					
							V					
							N					
							D					

Рисунок 5 – Аминокислотные замены в области QRDR субъединиц GyrA и ParC топоизомераз типа II *E. coli*, определяющие резистентность к хинолонам [14].

Примечание: серым цветом выделены положения мутаций, сочетание которых вызывает синергический эффект.

Менее распространенной причиной резистентности грамотрицательных бактерий к пенициллинам и цефалоспорином могут быть мутации в генах пенициллинсвязывающих белков (ПСБ). Они приводят к пониженной аффинности этих белков к бета-лактамам антибиотикам.

Второй путь связан с ферментативной модификацией сайта мишени. Примером служит защита 23S рРНК и 16S рРНК от действия макролидов и амиглюкозидов с помощью рРНК-метилтрансфераз. Так, метилирование 23S рРНК в положении 2058 осуществляется семейством N6 метилтрансфераз, соответствующие гены которых получили название *erm* (erythromycin ribosome methylation) (ErmB, ErmC, ErmD, ErmE, ErmF и Erm42). Метилирование 16S рРНК может осуществляться двумя типами ферментов N1-A1408 и N7-G1405, которые добавляют метильную группу S-аденозил-

L-метионина (SAM) к определенным нуклеотидам в А-сайте 16S рРНК, что препятствует связыванию с ним аминогликозидов (рисунок 6) [12-16, 46, 47].

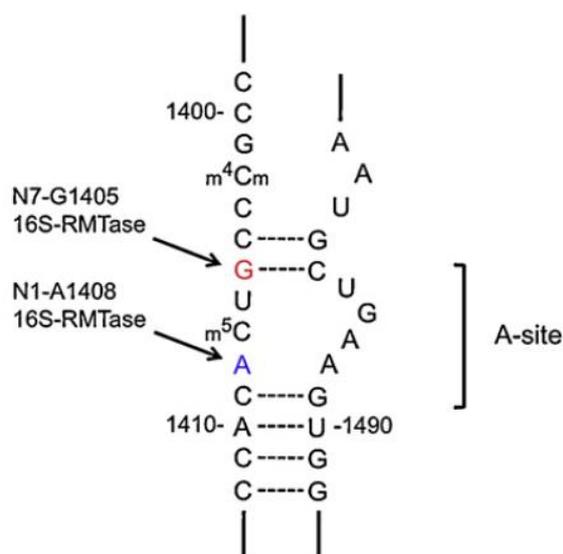


Рисунок 6 – Локусы метилирования в А-сайте 16S рРНК [46]

Примечание: 16S-RMTases – 16S рРНК метилтрансферазы

Среди грамотрицательных бактерий наиболее распространенными являются N7-G1405 16S рРНК метилтрансферазы, кодируемые генами *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtE* и обеспечивающие устойчивость к 4,6-дизамещенным аминогликозидам, например, амикацину, тобрамицину, гентамицину. Менее распространенной является метилтрансфераза NmpA из группы N1-A1408, которая обеспечивает резистентность ко всем известным аминогликозидам, кроме стрептомицина и спектиномицина. Генетические детерминанты, ответственные за продукцию 16S рРНК метилтрансферазы, часто ассоциированы с мобильными генетическими элементами, такими как транспозоны, способными встраиваться в плазмиды или хромосому [14, 46, 47].

Примером механизма, основанного на *защите мишени*, является резистентность бактерий к хинолонам, детерминируемая группой генов *qnr*.

Гены *qnr* кодируют пентапептид-повторяющиеся белки (pentapeptide repeat proteins), снижающие чувствительность бактерий к хинолонам посредством защиты от них комплекса днДНК и ДНК-гиразы или комплекса днДНК и топоизомеразы IV. Большинство *qnr*-генов (*qnrA*, *qnrB* и *qnrS*) расположены на плаزمидах [14].

2.3 Формирование метаболического шунта

Приобретение альтернативных метаболических путей (формирование *метаболического шунта*). Этот механизм резистентности достаточно специфичен, чаще всего связан с приобретением бактериями новых генов, позволяющих продуцировать альтернативную мишень (обычно фермент), устойчивую к действию антибиотика. В то же время бактерии синтезируют и первоначальную мишень, которая обладает чувствительностью к антибиотикам. Альтернативная мишень опосредует развитие устойчивости у бактерий, принимая на себя роль исходной мишени, то есть формируется метаболический шунт [38, 39]. Так, недавно описан пример обхода мишени – представителя ПСБ D,D-транспептидазы для бета-лактамов, выявленный у *E. coli* и связанный с формированием альтернативного механизма сшивания пептидогликана L,D-транспептидазой YcbB (альтернативное название LdtD). LdtD слабо инактивируется практически всеми бета-лактамами (кроме карбапенемов), обеспечивает обход для D,D-транспептидазы и приводит к устойчивости к бета-лактамам [48].

2.4 Снижение проницаемости

Внешняя мембрана грамотрицательных бактерий служит естественным барьером для проникновения лекарственных препаратов к соответствующим мишеням, расположенным или в цитоплазматической

мембране, или внутри клетки. Гидрофильные молекулы, такие как бета-лактамы, тетрациклины и некоторые фторхинолоны поступают внутрь бактериальной клетки через диффузионные каналы или порины [10, 13, 16-18, 49, 50]. Ярким примером эффективности этого естественного барьера является тот факт, что ванкомицин, гликопептидный антибиотик, неактивен в отношении грамотрицательных бактерий из-за отсутствия возможности проникновения через внешнюю мембрану. Порины расположены во внешней мембране и обеспечивают функцию просеивания, благодаря чему внешняя мембрана проницаема для гидрофильных соединений. Величина диаметра пориновых каналов варьирует у разных видов микроорганизмов.

Структура поринов заметно отличается от мембранных белков. Они состоят из трансмембранных антипараллельных β -нитей с чередующимися гидрофобными аминокислотами (обращенными наружу) и гидрофильными аминокислотами (обращенными внутрь), собранных в характерные бочонки. Существует несколько классов поринов, в том числе так называемые общие порины, участвующие в формировании барьера проницаемости, и специфические порины, которые обеспечивают поглощение определенных субстратов. Например, канал LamB участвует в поглощении мальтозы и мальтодекстринов; регулируемые железом внешние мембранные белки используют систему энергизации цитоплазматической мембраны для обеспечения специфического поглощения редких комплексов железа с секретруемыми бактериальными сидерофорами (например, железный энтерохелиновый канал FerA) [49, 50].

В формировании резистентности к лекарственным препаратам участвуют общие порины. Наиболее изученными являются пориновые структуры *E. coli*. Порины можно классифицировать по их структуре (тримерные или мономерные), селективности и регуляции экспрессии. Примером мономерных поринов может служить белок OmpA, а тримерных

– OmpC, OmpF и PhoE [49-51]. Главная функция общих поринов, например, OmpF и PhoE *E. coli*, заключается в создании определенного канала с избирательным размером для диффузии гидрофильных молекул, имеющих заряд, противоположный заряду аминокислот, выстилающих каналы. В частности, порин OmpF является катионселективным, а PhoE – анионселективным, индуцируемый низкой концентрацией фосфата [49–51].

Изменение проницаемости может происходить тремя путями: 1) потерей порина 2) изменением аминокислотной последовательности поринов, что сопровождается сужением и нарушением проводимости канала; 3) снижением уровня экспрессии поринов (рисунок 7). Все эти процессы приводят к ограниченной, существенно более медленной диффузии антимикробного препарата в клетку. Известно, что мутации в генах пориновых белков, могут существенно влиять на устойчивость к бета-лактамам, фторхинолонам, тетрациклинам и хлорамфениколу. Первые сведения об участии порина OmpF *E. coli* в формировании устойчивости к бета-лактамам были получены в 1981 г. В последующие годы порины, участвующие в устойчивости к антибиотикам, были идентифицированы у многих видов бактерий [10, 16–18, 49–51].

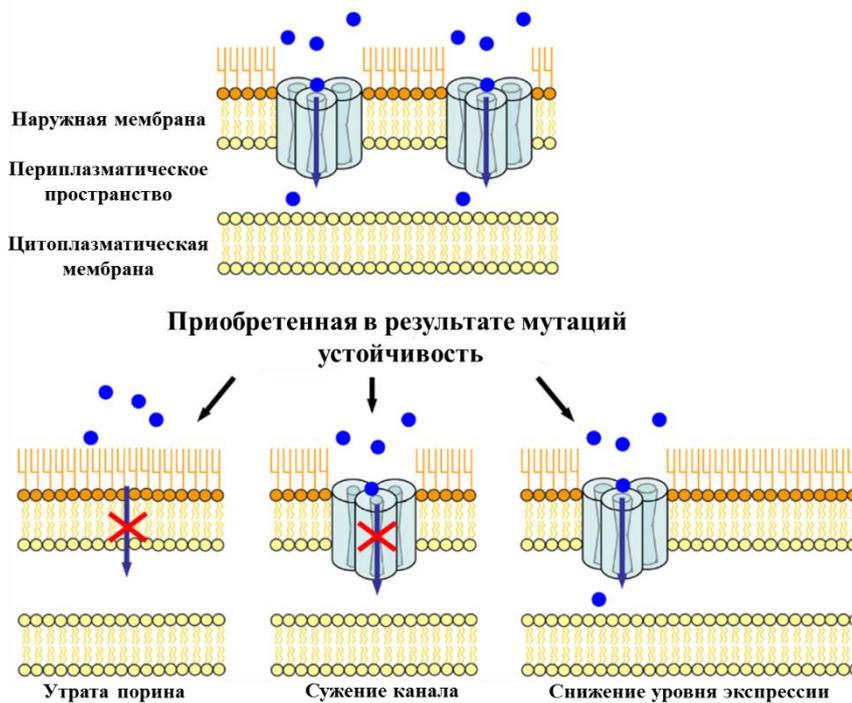


Рисунок 7 – Схематичное изображение формирования устойчивости в результате мутационной изменчивости генов пориновых белков [50]

2.5 Активация выведения или эффлюкса

В процессе выведения различных веществ, включая молекулы лекарственных препаратов, участвуют специализированные мембранные белковые структуры – эффлюксные насосы, осуществляющие избирательную транспортировку веществ из бактериальной цитоплазмы в периплазму или во внешнюю среду. Общепринятый подход в классификации бактериальных эффлюксных насосов основан на оценке следующих параметров: 1) источника энергии; 2) механизма транспорта субстрата; 3) размера и типа транспортируемых молекул [52-57]. В настоящее время выделяют семь суперсемейств эффлюксных насосов (рисунок 8) [55].

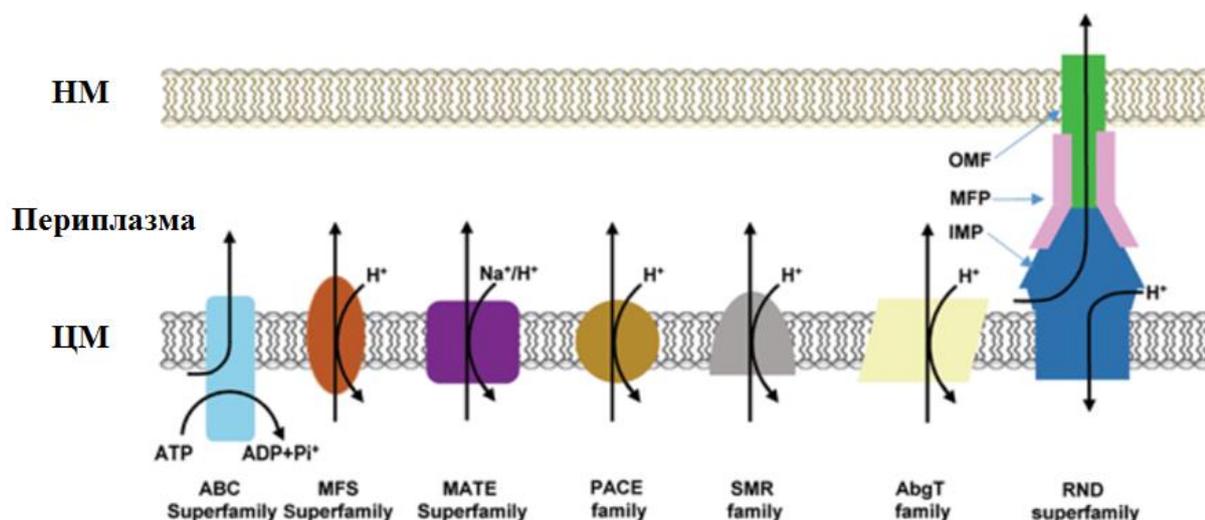


Рисунок 8 – Схематическое изображение эффлюксных насосов – представителей различных семейств [55].

Примечание: НМ – наружная мембрана, ЦМ – цитоплазматическая мембрана

Суперсемейство бактериальных мембранных транспортёров – MFS (Major Facilitator Superfamily). Белки данного семейства встречаются в мембранах всех типов живых организмов и составляют крупнейшее суперсемейство вторичных транспортеров. Эти белки используют силу электрохимических градиентов либо протонов, либо ионов натрия для транспортировки аминокислот, сахаров, пептидов и лекарственных препаратов, могут действовать как симпортеры, унипортеры или антипортеры. Это суперсемейство в настоящее время состоит из 82 признанных подсемейств. Каждый эффлюксный белок этого семейства состоит из 12 трансмембранных α -спиралей, соединенных гидрофильными петлями [52-57].

Суперсемейство экструзии лекарственных и токсичных соединений – MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion). Белки эффлюксных насосов MATE обычно состоят из 400-700 аминокислотных остатков, причём большинство из них находится в диапазоне 400-550. В семейство входят более 1000 транспортных белков, которые распределены по трем

семействам и 14 подсемействам. Они осуществляют транспорт молекул лекарств из цитоплазмы бактерий с помощью межмембранного градиента Na^+ и H^+ [52-57].

Суперсемейство АТФ-связывающих бактериальных кассетных транспортеров – ABC (ATP-Binding Cassette). Представители суперсемейства бактериальных транспортеров ABC участвуют в транспорте широкого диапазона различных субстратов, включая сахара, аминокислоты, липиды и антимикробные соединения. Белки семейства состоят ABC из ряда субъединиц, одна часть которых осуществляет межмембранный транспорт, другая встраивает молекулу транспортёра в мембрану бактериальной клетки. Для перемещения молекул лекарств через мембрану данные белки используют энергию гидролиза АТФ, что позволяет отнести их к группе первично-активных транспортёров [52-57].

Суперсемейство бактериальных связывающе-транспортирующих протеинов – RND (Resistance-Nodulation-Division). Оно включает в себя семь семейств, каждое из которых участвует в поддержании гомеостаза клетки и в удалении лекарственных и токсичных соединений. Белки семейства RND являются самыми крупными среди эффлюксных насосов. Каждый из них представляет собой трёхкомпонентную молекулярную систему. Первый компонент – белковая молекула, обеспечивающая движение молекул лекарства внутри структуры эффлюксного насоса за счёт протонного градиента между цитоплазмой и периплазмой (membrane fusion protein – MFP). Второй компонент является белком, включающим RND в наружную мембрану бактерий (outer membrane factor – OMF), третий компонент встраивает RND в периплазму бактерий (inner membrane protein – IMP). Таким образом белки данного семейства находятся одновременно и на наружной, и на цитоплазматической мембране грамотрицательных бактерий. Такая особенность даёт возможность транспортной системе RND

экспортировать лекарственные субстраты не в периплазматическое пространство, а во внешнюю среду, обеспечивая значительное преимущество для выживания бактерий в селективных условиях. Движение субстрата внутри белковой структуры RND происходит за счёт постоянной конформационной перестройки этих молекул, включающей в себя последовательную работу лигандов. Значительная длина эффлюксного насоса позволяет вместить внутри себя большое количество молекул выводимых субстратов. Белки этого суперсемейства кодируются не отдельными генами, а бактериальными оперонами [52-58].

Суперсемейство малых транспортеров лекарственной устойчивости SMR (small multidrug resistance superfamily). Белки данного семейства являются наименьшими среди белков, осуществляющих транспорт через мембрану, являются высокогидрофобными и содержат 100–150 аминокислот, формирующих 4 трансмембранных сегмента. Представители SMR делятся на четыре подсемейства. Они являются протон-связанными транспортерами, которые могут обеспечивать низкую устойчивость к различным антимикробным агентам, включая ряд биоцидов в дополнение к токсичным липофильным катионам, которые функционируют как ДНК-интеркалирующие агенты [52-57].

Семейство транспортеров протеобактериальных антимикробных соединений PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux). Представители семейства PACE имеют длину 135-180 остатков (в среднем 151 остаток) и содержат четыре трансмембранные спирали, в качестве источника энергии для обеспечения активного экспорта используют электрохимический градиент протонов через мембрану. Белки семейства PACE обеспечивают устойчивость к хлоргексидину и другим биоцидам, включая бензалконий, деквалиний, профлавин и акрифлавин [55, 57, 59].

Семейство белков-переносчиков p-аминобензоил-глутамата AbgT (p-aminobenzoyl-glutamate transporter). Представители данного семейства были выявлены относительно недавно и действуют как импортеры, такие как белок AbgT (YdaH) *E. coli* [60], который может участвовать в поглощении p-аминобензоилглутамата, предшественника биосинтеза фолиевой кислоты. Согласно исследованиям белков MtrF и YdaH – представителей данного семейства, они имеют димерную чашеобразную структуру, где каждый мономер содержит девять трансмембранных сегментов и две шпильки. Данные биохимических исследований показали, что белки MtrF, так и YdaH являются эффлюксными насосами, способными создавать устойчивость путем экспорта сульфонамидных антиметаболитов [55, 60, 61].

Нужно сказать, что «базовая» активность представленных эффлюксных систем во многом определяет уровень природной чувствительности бактерий к АБП. Однако в результате мутационных изменений в структуре генов, ответственных за регуляцию уровня экспрессии транспортных белков, происходит активация выведения АБП, что относится уже к приобретенной резистентности [54, 55, 57, 58].

ГЛАВА 3 МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ ВИДА

KLEBSIELLA PNEUMONIAE.

Штаммы *K. pneumoniae* занимают лидирующие позиции в этиологической структуре ИСМП среди грамотрицательных микроорганизмов. Согласно данным, представленным на российской онлайн платформе AMRmap (<https://amrmap.ru/>), в 2022 г. в общей структуре инфекций, вызванных устойчивыми к антибактериальным препаратам штаммами бактерий, на долю *K. pneumoniae* приходилось 24,8% случаев. *K. pneumoniae* являются этиологическим агентом таких инфекционных заболеваний, как внебольничная и внутрибольничная пневмония, септические состояния, первичный абсцесс печени, раневые, урогенитальные инфекции и др. [6]. Штаммы *K. pneumoniae* характеризуются природной (видовой) резистентностью к незащищенным пенициллинам (включая ампициллин), некоторым макролидам и др.

3.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам

3.1.1 Продукция бета-лактамаз

Продукция бета-лактамаз является ключевым механизмом устойчивости штаммов *K. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам. С конца 70-х годов известно, что многие штаммы *Klebsiella pneumoniae* обладали геном бета-лактамазы SHV-1 (молекулярный класс A), способной гидролизовать ампициллин [62]. В 1983г. было опубликовано первое сообщение о появлении в Германии штамма *K. pneumoniae*, обладающего геном бета-лактамазы расширенного спектра (*bla_{SHV-2}*), гидролизующей цефалоспорины [63]. Эта способность была обусловлена наличием точечной мутации в нуклеотидной последовательности гена *bla_{SHV-1}*. В настоящее время почти все штаммы *K. pneumoniae* обладают геном *bla_{SHV}*, находящимся в составе хромосомы или плазмиды, однако распространенность БЛРС SHV-типа среди штаммов *K. pneumoniae*

невысокая. Например, в Европейских странах БЛРС SHV-типа были определены у 3,1%–17,0% изолятов *K. pneumoniae* [64] (Таблица – Приложение 1). Среди представителей порядка Enterobacterales наиболее распространенными во всем мире являются SHV-5 и SHV-12, относящихся к группе БЛРС [64]. Всего в базе данных VLDB представлены данные о 271 аллельных вариантах SHV.

Другим представителем молекулярного класса А является бета-лактамаза TEM-1, проявляющая активность в отношении пенициллина и ампициллина. Ген *bla_{TEM}* был определен в составе плазмидной ДНК, у штамма *E. coli*, выделенном из культуры крови пациента по имени Темониера в Греции, отсюда и обозначение TEM [65]. А в 1986 году во Франции гены бета-лактамаз TEM-1 и TEM-2 были определены в геноме штаммов *K. pneumoniae* [66]. В 1988 году в структуре плазмиды pCF04 штамма *K. pneumoniae* был выявлен ген, кодирующий БЛРС TEM-3, разрушающую не только пенициллины, но и цефалоспорины [67]. Наличие амоноокислотных замен в позициях Met69, Ser130, Arg244, Arg275 и Asn276, приводит к формированию устойчивости к клавуланату и сульбактаму. Однако, нужно отметить, что БЛРС TEM-типа также редко обнаруживаются у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, в частности, среди Европейских изолятов БЛРС TEM-типа были определены у менее 1% [68]. По данным собственных исследований у более 75% штаммов *K. pneumoniae* был определен только ген *bla_{TEM-1}*. Известно, что *bla_{TEM-1}* локализован в составе транспозонов Tn1, Tn2 или Tn3-подобных транспозонов, способствующих его распространению [69] (Таблица – Приложение 1).

В начале 2000х гг. в структуре генома штаммов *K. pneumoniae* стал выявляться ген БЛРС *bla_{CTX-M}*, который быстро распространился в составе плазмид и транспозонов, и обусловил доминирование CTX-M-продуцирующих штаммов *K. pneumoniae* [70]. Впервые ген бета-лактамазы

СТХ-М-1 (cefotaximase from Munich), был выявлен в структуре плазмиды штамма *Escherichia coli* в 1990 г. [71], выделенного в Германии, затем во Франции и Аргентине [72]. Ферменты СТХ-М изначально отличались активностью к цефалоспорином третьего поколения, цефотаксиму и цефтазидиму, и ингибировались в присутствии клавулановой кислоты. В настоящее время (июль 2024г.) в базе данных VLDB представлена информация о 275 ферментах СТХ-М, которые разделены на девять основных групп (СТХ-М-1 – СТХ-М-9). Наиболее распространенными среди всех видов грамотрицательных бактерий являются ферменты СТХ-М-15 (группа СТХ-М-1) и СТХ-М-14 (группа СТХ-М-9) [72]. Впервые ген *bla*_{СТХ-М-15} был определен в Индии в середине 1990-х годов [69], а в структуре генома штаммов *K. pneumoniae* ген *bla*_{СТХ-М-15} появился в начале 2000-х годов. По данным литературы последних 5 лет у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных, гены *bla*_{СТХ-М-15} и *bla*_{СТХ-М-14} обнаруживаются в 63,2%–83,2% случаев [73, 74, 75] и в 81,8% случаев, согласно собственным исследованиям [76] (Таблица – Приложение 1).

Известно, что первичная мобилизация гена *bla*_{СТХ-М}, который располагался в составе хромосомы *Kluyvera* spp, произошла в результате встраивания последовательности *ISEcp1* [77]. Общая структура мобильного элемента представлена следующим образом *ISEcp1-bla*_{СТХ-М}-*wbuC*- Δ Tn3, в дальнейшем в структуре *ISEcp1* отмечается появление делеции и инсерции последовательностей *IS26*, *IS1*, *IS10*, *resTn2*, *resTn3* в разных ориентациях [78–80]. Альтернативными вариантами мобилизации гена СТХ-М является его ассоциация с криптической последовательностью *ISCR1* [64]. В результате проведения молекулярно-эпидемиологических исследований было выявлено, что гены *bla*_{СТХ-М} могут переноситься плазмидами IncF, IncI, IncN, IncHI2, IncL/M и IncK. Ген *bla*_{СТХ-М-15} у штаммов *K. pneumoniae* переносится преимущественно плазмидами IncF (FIA, FIB и FII) и IncR [75,

80, 81]. Согласно результатам собственных исследований у штаммов *K. pneumoniae*, принадлежащих сиквенс-типу 395, ген *bla*_{CTX-M-15} локализован в структуре плазмид IncR [80].

Многие клинические штаммы *K. pneumoniae* являются продуцентами бета-лактамаз ОХА-типа, название ферментов связано с их способностью гидролизовать оксациллиновые бета-лактамы. В данной группе ферментов фенотип БЛРС обуславливают производные ОХА-10, например, ОХА-11, и производные ОХА-2, например, ОХА-15 (Таблица – Приложение 1). Однако у штаммов *K. pneumoniae* редко обнаруживаются БЛРС ОХА-типа, наиболее часто в структуре генома *K. pneumoniae* присутствует ген *bla*_{ОХА-1} [68, 70, 75, 76, 81–83]. Согласно данным литературы мобилизация *bla*_{ОХА-1} связана с Tn21-подобным (Tn2603) транспозоном, локализованным на плазмиде [83].

В более редких случаях в геноме штаммов *K. pneumoniae* обнаруживаются другие гены бета-лактамаз, которые приобретаются в результате горизонтального переноса, в частности, *bla*_{LAP} [67], гены БЛРС *bla*_{SFO}, *bla*_{PER} [84], *bla*_{VEB}, *bla*_{GES-1} [75, 85], *bla*_{OKP} [86]. Из группы минорных детерминант наиболее часто у штаммов *K. pneumoniae* встречаются бета-лактамазы GES (Guiana extended-spectrum β -lactamase). Первоначально ферменты GES хорошо гидролизовали пенициллины и цефалоспорины, но не азтреонам. Эти ферменты ингибируются клавуланатом, тазобактамом, а также авибактамом, релебактамом и ваборбактам. Так изоляты клебсиелл, продуцирующие ферменты GES, часто чувствительны к цефтазидиму/авибактаму, но не к цефтолозану/тазобактаму. В 2010г. были описаны варианты GES с аминокислотными заменами Glu104Lys, Gly243Ala/Ser, обеспечивающие устойчивость к цефалоспоринам и азтреонаму [64, 74, 75, 85, 87].

В литературе также имеются сведения об обнаружении у штаммов *K. pneumoniae* генов, кодирующих AmpC-подобные цефалоспорины (молекулярный класс C), в частности, *bla_{DHA}* [75, 88], которые располагаются в структуре плазмид, также отмечены случаи встраивания в хромосому генов AmpC, например, *bla_{CMY}* [75, 89]. В сочетании с потерей поринов или гиперэффлюксом присутствие генов AmpC дает более высокий уровень устойчивости к бета-лактамам, а гиперэкспрессия этих генов может сопровождаться формированием устойчивости к карбапенемам [90].

Устойчивость к карбапенемам связана, в первую очередь, с продукцией ферментов – карбапенемаз, к которым относятся представители молекулярных классов А (группа 2f) – KPC, D (группа 2df) – OXA-48 и его производные, В – IMP, NDM, SIM, VIM.

Бета-лактамаза KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase) впервые была выявлена у штамма *K. pneumoniae* в 1996г. в США [91]. KPC бета-лактамазы гидролизуют все бета-лактамы, включая карбапенемы, цефалоспорины, цефамицины, монобактамы и устойчивы к клавулановой кислоте [90, 92]. На июнь 2024г. в BLDB насчитывается 216 вариантов фермента KPC. По данным литературы, группа бета-лактамаз KPC относится к числу наиболее распространенных во всем мире, лидирующие позиции занимают варианты KPC-2 и KPC-3 [93, 94]. Следует отметить, что на территории РФ по данным web-ресурса AMRmap, менее 8% штаммов *K. pneumoniae* являются продуцентами бета-лактамаз KPC (данные за 2022г.). Клональная диссеминация генов *bla_{KPC}* связана с активностью транспозона Tn4401 длиной 10 тыс.п.н., который имеет 5 изоформ (a, b, c, d, и e). Ген *bla_{KPC}* расположен между *ISKpn6* и *ISKpn7*. Транспозон Tn4401 встроился в плазмиды различных групп несовместимости (IncFII, FIA, I2, A/C, N, X, R, P, U, W, L/M и ColE), что обеспечило дальнейшее распространение гена *bla_{KPC}* среди других видов бактерий [94, 95]. Выявлены также другие

генетические элементы, несущие *bla*_{KPC}. Примерами сложных конструкций являются гибридный транспозон Tn1331, включающий Tn4401, и NTE_{KPC} (*bla*_{KPC}-bearing non-Tn4401 elements) [92].

В исследованиях Li X et al., 2022г. было показано, что увеличение количества копий *bla*_{KPC-2}, с участием мобильного элемента IS26 при отсутствии мутаций в структуре поринов или мутации в Ω-петле последовательности KPC (в позициях 165–179) приводит к снижению чувствительности к цефтазидиму/авибактаму [96]. В работе Shen S. et al., 2022г. в структуре плазмиды был выявлен новый вариант *bla*_{KPC-112}, обуславливающий увеличение МПК цефтазидим-авибактама, цефтазидима и цефепима более чем в 100 раз [97].

У российских карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* наиболее часто регистрируется детерминанта OXA-48 карбапенемазы [75, 76, 80-82]. Так, по данным ресурса AMRmap, продуцентами OXA-48 являются более 58% штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих на территории России. Ген *bla*_{OXA-48} впервые был выявлен в составе композитного транспозона Tn1999, состоящего из двух копий IS1999, между которыми расположен ген *bla*_{OXA-48} [98]. Однако, было показано, что транспонирование данного элемента происходит с низкой скоростью [99]. В дальнейшем были обнаружены его производные: Tn1999.2 и Tn1999.3, отличающиеся наличием вставки инсерционного элемента IS1R [99, 100]. Экспериментально было показано, что вставки обеспечивают увеличение уровня экспрессии всей структуры и повышение МПК карбапенемов [101]. При проведении собственных исследований было выявлено, что у штамма *K. pneumoniae* KP1083 гены *bla*_{OXA-48} и *lysR* имели в окружении IS1 и IS10A-подобный элемент [80], аналогичные данные были получены для штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2017-2019 гг. в Нидерландах [102]. На настоящий момент в распространении

транспозонной структуры, содержащей ген *blaOXA-48*, участвует преимущественно трансмиссивная плазмида IncL/M размером около 62 т.п.н., не содержащая дополнительных детерминант резистентности. Исследования, проведенные Hendrickx A.P.A. et al., (2021 г.), обнаружили гены *blaOXA-48* в структуре хромосомы, которые были транспонированы с участием транспозаз *ISIR* и *ISID* [102].

Впервые ген металло-бета-лактамазы NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1) был выявлен у штамма *K. pneumoniae* в Нью Дели (Индия) в 2008г., а затем штаммы клебсиелл с данным геном были зарегистрированы во всем мире [103]. Бета-лактамаза NDM способна гидролизовать все бета-лактамы, кроме азтреонама. Мобилизация *bla_{NDM}* связана с инсерционным элементом *ISAbal25* [104, 105]. Металло-бета-лактамаза NDM-1 является наиболее распространенным представителем молекулярного класса В среди штаммов *K. pneumoniae*. По данным AMRmap, на территории РФ более 24,0% штаммов *K. pneumoniae* обладают геном *bla_{NDM}*. Согласно данным литературы, ген *bla_{NDM-1}* у штаммов *K. pneumoniae* расположен в структуре плазмид групп несовместимости IncA/C2, IncHI1, IncX3, IncN2. Однако имеется информация о локализации гена *bla_{NDM-1}* в составе комбинированных плазмид, подобных плазмиде pNDM-Mar (JN420336.1) групп несовместимости HIB и FIB и несущих гены вирулентности [81, 82, 90, 106].

Штамм *K. pneumoniae*, продуцирующий бета-лактамазу VIM, впервые был обнаружен в США в 2010 г. [98], в настоящее время лидерами по частоте выявления штаммов клебсиелл, несущими *bla_{VIM}*, являются Египет и Греция [107, 108].

Штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие IMP широко распространены в Японии [109], в Австралии [110], США [111], Бангладеш [112].

Гены *bla_{VIM}* и *bla_{IMP}* локализованы на интегронах, которые внедрены либо в хромосому, либо ассоциированы с плазмидами IncA/C₂, IncM₂, соответственно [110-113]. В РФ в 2022г. 0,05% штаммов *K. pneumoniae* обладали геном *bla_{VIM}*, согласно данным AMRmap.

3.1.2 Снижение проницаемости

В поступлении бета-лактамовых антибиотиков в клетку участвуют несколько пориновых структур, в частности, мажорные неспецифические порины OmpK35 (OmpC), OmpK36 (OmpF), с потерей или изменением структуры которых в наибольшей степени ассоциировано снижение чувствительности к бета-лактамам и ингибиторам бета-лактамаз [114–125]. Изменения могут быть связаны как с точечными мутациями, так и встраиванием в последовательность порина IS элементов [122]. Значительный вклад данного механизма наиболее выражен в формировании устойчивости к карбапенемам у штаммов *K. pneumoniae*, не обладающих карбапенемазной активностью [114–122]. Исследования Rocker A. et al., 2020г. показали, что потеря одного порина (OmpK35 или OmpK36) имеет менее выраженный эффект на увеличение МПК, в то время как отсутствие обоих поринов приводит к формированию устойчивости ко всем бета-лактамам [125]. Также исследования последних лет установили, что в диффузии бета-лактамов могут участвовать другие пориновые белки, в частности, OmpK37, OmpK38, LamB, OmpK26, PhoE, и KpnO [118, 123–125]. Белки OmpK37, OmpK38, KpnO принадлежат к группе неспецифических мажорных пориновых белков и участвуют в транспорте пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов [123–126]. Было показано, что данные белковые структуры начинают активно экспрессироваться при отсутствии основных поринов OmpK35 и OmpK36 [123–126]. Экспериментально доказано, что отсутствие экспрессии KpnO приводит к

увеличению МПК цефтазидима, цефепима и цефтриаксона [126]. В исследовании Ruiz E. et al, 2012г. было показано, что мутации в гене *ompK37*, приводящие к аминокислотным заменам (I70M и I128M) способствуют формированию устойчивости к карбапенемам [120]. Порины LamB, OmpK26, PhoE являются специфическими, но также обеспечивают диффузию бета-лактамов. Так, через порин LamB осуществляется транспорт цефепима, цефотаксима, пиперациллина-тазобактамам, имипенема, меропенема, эртапенема; через порин OmpK26 выявлен транспорт цефалоспоринов, а через PhoE – всех бета-лактамов [119, 124, 125]. Необходимо отметить, что функциональная роль поринов OmpK38, LamB, OmpK26, PhoE, и KpnO в формировании устойчивости штаммов *K. pneumoniae* остается до конца не выясненной. На экспериментальных моделях показано снижение уровня чувствительности бактерий к бета-лактамам при отсутствии экспрессии данных пориновых белков.

3.1.3 Выведение системами эффлюкса

В формировании устойчивости к бета-лактамам участвуют системы эффлюкса, относящиеся к семейству RND – AcrAB-TolC [120, 121, 126–131]. В исследовании Bialek-Davenet S. et al., 2011г. было установлено, что сверхэкспрессия AcrAB-TolC приводит к устойчивости к цефуроксиму, цефотаксиму, цефтазидиму и эртапенему [132], а в исследованиях Jiménez-Castellanos J.C. et al., 2016г. – к повышению МПК цефтазидима, цефотаксима, цефепима, меропенема и имипенема [133]. Известно, что экспрессия белков системы AcrAB-TolC находится под контролем нескольких регуляторов, включая локальный репрессор AcrR и глобальные факторы транскрипции MarA, RarA, RamR, RamA, SoxS [131–136]. Так, мутации в структуре гена *acrR*, сопровождающиеся аминокислотными заменами или формированием стоп-кодона, приводят к сверхпродукции

белков AcrAB [131, 134]. Другим негативным регулятором является белок RamR, который действует опосредованно, репрессируя продукцию белка RamA – положительного регулятора экспрессии белков AcrAB. В связи с этим, изменения в структуре гена *ramR* индуцируют гиперэкспрессию AcrAB [132– 136]. Такие регуляторы экспрессии как RarA, SoxS и MarA имеют менее выраженный эффект согласно исследованиям Jiménez-Castellanos J.C. et al., 2016г. [133].

В 2013г. была открыта дополнительная полисубстратная эффлюкс система KpnEF, относящаяся к семейству SMR и осуществляющая эффлюкс цефепима и цефтриаксона [137].

Показано, что у клинических изолятов *K.pneumoniae*, у которых отсутствуют карбапенемазы, наблюдается резистентность к карбапенемам и ингибиторам бета-лактамаз, включая цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам только при наличии сочетания повышенной экспрессии эффлюксного насоса AcrAB-TolC и потери поринов OmpK35, OmpK36 [120, 121, 126– 131]

3.2. Механизмы устойчивости к аминогликозидам

Активное использование аминогликозидов наблюдалось в период с 1945 по 1980 гг., на смену им пришли цефалоспорины третьего поколения, карбапенемы и фторхинолоны [138]. В период применения аминогликозидов штаммы *K. pneumoniae* приобрели основные механизмы устойчивости против этой группы, связанные с действием аминогликозид-модифицирующих ферментов, продукцией метилаз 16SpPНК, модификацией поринов и активным выведением (гиперэффлюксом) антибиотика.

В структуре генома штаммов *K. pneumoniae* наиболее часто выявляется ген *aac(6')-Ib-cr*, к числу менее распространенных относятся

ant(2'')-Ia, *ant(3'')-Ia*, *aph(3')-Via*, *aph(6)-Id* [73–77, 80–82, 90–94]. Среди детерминант, кодирующих метилазы 16S рРНК, у большинства штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих на территории России, обнаруживается только ген *armA* [73–77, 80–82, 90–94]. В ряде других стран, в частности, Индии, Бразилии преобладают штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены метилазы RmtB [139, 140]. Гены метилаз RmtC и NpmA были обнаружены у штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в Саудовской Аравии [141]. Гены, кодирующие АМФ и метилазы 16S рРНК, входят в структуру интегронов или транспозонов, которые способны к горизонтальному переносу в составе плазмид [73–77, 80–82, 90–94, 139–141].

Формирование устойчивости к аминогликозидам у штаммов *K. pneumoniae* может быть связано с изменениями проницаемости клеточной мембраны, обусловленной потерей порина KpnO: в исследованиях *in vitro* показано, что его утрата вызывала устойчивость к тобрамицину, стрептомицину, спектиномицину, амикацину [126]. Активное выведение аминогликозидов, в частности, тобрамицина и спектиномицина связано с работой эффлюкс-систем AcrAD-TolC и KpnEF [130, 131, 136].

3.3 Механизмы устойчивости в фторхинолонам

Возникновение мутаций в QRDR области генов *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, кодирующих большие и малые субъединицы ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, являются наиболее распространенным механизмом фторхинолон-резистентности бактерий.

Резистом *K. pneumoniae* сочетает в себе все механизмы устойчивости к хинолонам, выявленные у грамотрицательных бактерий [142], включая мутации в гене-мишени, гиперэкспрессию эффлюксных насосов, продукцию модифицирующих ферментов и/или белков защиты мишени.

Первым и основным механизмом устойчивости являются хромосомные мутации в мишенях связывания хинолонов: ДНК-гиразе (субъединицы GyrA-GyrB) и топоизомеразе IV (субъединицы ParC-ParE). Мутации в генах *gyrA* и *parC* у штаммов *K. pneumoniae* были обнаружены раньше [143], чем мутации в генах *gyrB* [144] и *parE* [145] и встречаются чаще [146]. Известно, что в результате мутаций в гене *gyrA* формируется резистентность к ципрофлоксацину, левофлоксацину, а мутации в гене *parC* обеспечивают устойчивость к ципрофлоксацину [147, 148].

Резистентность к хинолонам также связана с изменениями проницаемости клеток *K. pneumoniae*, в частности, утратой порина OmpK35 [148], работой эффлюксных помп OqxAB (семейство RND) [136] и AcrAB (гиперэффлюкс) [128–131, 132, 134]. На скорость выведения препарата эффлюксными системами оказывают влияние мутации в регуляторных генах *ramR*, *oqxR*, *soxR* [132–136]. В процессе выведения фторхинолонов также участвует эффлюксный белок KdeA (семейство MFS) [149].

Другая группа генов устойчивости к хинолонам *qnr*, кодируют семейство белков Qnr (QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrE, QnrS, QnrVC), являющихся димерами, принадлежащими к группе белков с пентапептидными повторами (в аминокислотной последовательности повторяется пептид из пяти аминокислотных остатков), которые связываются с ДНК-гиразой и топоизомеразой IV, что защищает фермент от ингибирующей активности хинолонов [150]. Первый ген *qnr* был обнаружен на плазмиде *K. pneumoniae*, выделенной в 1994 г. в США [151]. По данным Kotb D.N. et al., (2019 г.) у штаммов *K. pneumoniae* наиболее распространенными являются белки *qnrB*, *qnrS* [152].

За модификацию хинолонов у *K. pneumoniae* отвечает бифункциональный фермент аминогликозид-ацетилтрансфераза AAC(6)-Ib-cr, дезактивирующий такие хинолоны, как ципрофлоксацин и

норфлоксацин. Первоначально ген *aac(6')-Ib-cr* кодировался плазмидой *K. pneumoniae*, но недавно был обнаружен на хромосоме этого вида [153].

3.4 Механизмы устойчивости к полимиксинам

Формирование устойчивости *K. pneumoniae* к колистину произошло за более короткий период времени по сравнению с другими классами антибиотиков, что связано с ограниченным его применением в медицинской практике в период с 1980-х по 2000-е гг. из-за признанной токсичности. Первый клинический изолят устойчивого к колистину *K. aerogenes* был выделен в первый период использования в 1980-х гг. В начале 2000-х годов, увеличение числа карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* способствовало активному использованию полимиксинов, [30–32]. Первая госпитальная вспышка ИСМП, обусловленная нечувствительным к колистину мультирезистентным штаммом *K. pneumoniae*, была зарегистрирована в 2004 г. в Греции [154]. Затем в других странах мира появились сообщения о выявлении штаммов клебсиелл, устойчивых к колистину [155-161]. По данным AMRmap в 2022г. 4,8% штаммов *Klebsiella pneumoniae* на территории России характеризовались устойчивостью к колистину.

В формировании устойчивости к колистину участвует несколько механизмов, из которых наиболее распространенным является модификация ЛПС за счет присоединения к нему катионных групп (4-амино-4-дезоксид-L-арабиноза (L-Ara4N) и фосфоэтанолamina (pEtN)) [31-34, 156].

В модификации ЛПС принимают участие несколько групп генов. К первой группе относятся гены *pmrC*, *pmrE* и оперон *pmrHF IJKLM*, которые кодируют ферменты, непосредственно участвующие в модификации ЛПС (т.е. ответственные за синтез катионных групп и/или их добавление к ЛПС).

Другая группа генов кодирует белки двухкомпонентных сигнальных систем PmrAB и PhoPQ, ген *mgrB* – негативный регулятор системы PhoPQ и гены, кодирующие двухкомпонентную регуляторную систему CrrAB (регулятор системы PmrAB) (рисунок 9) [32, 156–158]. На рисунке 9 представлены основные пути модификации ЛПС.

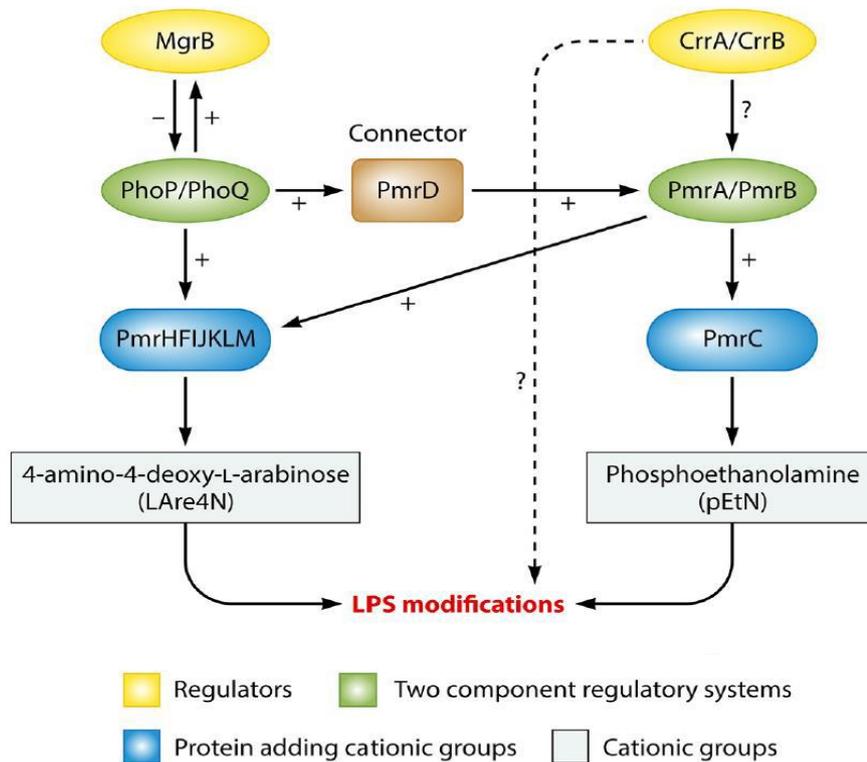


Рисунок 9 – Пути модификации липополисахарида *K. pneumoniae* и их регуляция [32]

Ген *pmrC* кодирует белок фосфоэтаноламинфосфотрансферазу PmrC, который добавляет положительно заряженный фосфоэтаноламин (pEtN) к ЛПС. Белки PmrHFIJKLM отвечают за синтез группы 4-амино-4-дезоксид-*L*-арабинозы (L-Ara4N) и ее присоединение к липиду А. Гены *pmrA* и *pmrB* кодируют двухкомпонентную систему PmrAB. Факторы внешней среды, такие как фагосомы макрофагов, повышенное содержание железа (Fe^{3+}) и алюминия (Al^{3+}), низкий pH активируют периплазматический домен сенсорной протеинкиназы PmrB (известная как BasS). В свою очередь, PmrB активирует фосфорилированием регуляторный белок PmrA (известный как

BasR). PmrA активирует транскрипцию гена *pmrE* и оперонов *pmrCAB* и *pmrHFIJKLM*, отвечающих за присоединение pEtN и L-Ara4N к ЛПС (рисунок 9) [32, 33, 156, 162].

Гены *phoP* и *phoQ* кодируют двухкомпонентную систему PhoPQ. Фагосомы макрофагов, низкое содержание магния (Mg^{2+}), низкий pH активируют периплазматический домен сенсорной протеинкиназы PhoQ. Затем PhoQ путем фосфорилирования активирует регуляторный белок PhoP, который активирует транскрипцию оперона *pmrHFIJKLM*, участвующего в добавлении L-Ara4N к ЛПС. PhoP прямо или косвенно может активировать PmrA через соединительный белок PmrD, что приводит к добавлению pEtN к ЛПС [32, 33, 155, 163–166].

Ген *mgrB* кодирует небольшой трансмембранный белок MgrB (также известный как YobG) негативный регулятор системы PhoPQ. При фосфорилировании регуляторного белка PhoP происходит транскрипция *mgrB*. Белок MgrB подавляет экспрессию гена, кодирующего PhoQ. Таким образом, двухкомпонентная система PhoPQ регулируется по типу отрицательной обратной связи. При инактивации *mgrB* происходит гиперактивация системы PhoPQ, что ведет к активации транскрипции *pmrHFIJKLM*-оперона и присоединению L-Ara4N к ЛПС [167].

Оперон *crrAB* кодирует белки двухкомпонентной регуляторной системы CrrAB – регуляторный белок CrrA и сенсорную протеинкиназу CrrB. Вероятно, инактивация системы CrrAB приводит к гиперэкспрессии системы PmrAB, что вызывает активацию *pmrHFIJKLM*-оперона и генов *pmrC* и *pmrE*, отвечающих за присоединение L-Ara4N к ЛПС [32].

Резистентность к колистину у *K. pneumoniae* чаще всего связывают с инактивацией гена *mgrB*, связанной с различными хромосомными перестройками, в частности, делециями или полным отсутствием гена [32, 158, 164]. Повреждение гена *mgrB* может происходить в результате

встраивания различных типов IS элементов [32, 156, 164]. В частности, в исследованиях Hamel M. et al., 2020г. у колистин-резистентных штаммов клебсиелл выявлены вставки IS*Kpn26*, IS*Ec68*, IS*Kpn14*, IS*1R*, IS*Kpn25*, IS*903*, IS*5* в зоне промотора гена *mgrB* [168]. В исследовании, проведенном Shamina O.V. et al., 2020г. обнаружена последовательность MITE *Kpn1* в структуре гена *mgrB* [169], а в исследованиях Li H. et al., 2023г. показано разрушение гена *mgrB* в результате внутриврохромосомной транспозиции, обусловленной IS*26* [170].

Возникновение точечных мутаций или делеции небольших участков в генах *pmrA*, *pmrB*, *phoP*, *phoQ*, *arnBCADT* (*pmrHFIJKLM*), *crrB* также приводят к присоединению катионных групп (L-Ara4N и pEtN) к ЛПС и возникновению колистинрезистентности у грамотрицательных бактерий [158].

В литературе последних лет обсуждается участие транскрипционного регулятора RamA не только в формировании устойчивости к бета-лактамам и фторхинолонам, но и колистину. Исследования De Majumdar et al., 2015г. свидетельствуют, что RamA активирует гены *lpxC*, *lpxL-2* и *lpxO*, участвующие в биосинтезе липида А, что сопровождается его модификациями и снижением восприимчивости к колистину Е, полимиксину В и катионному антимикробному пептиду LL-37 [162].

К числу дополнительных механизмов, участвующих в формировании устойчивости к колистину, можно отнести гиперэкспрессию эффлюксной помпы AcrAB-TolC [131], сверхпродукцию капсульных полисахаридов [156].

Важным механизмом приобретенной резистентности к колистину являются изменения ЛПС с участием *mcr*-подобных генов, переносимых плазмидами. [32, 171-175]. Белок Mcr-1, кодируемый *mcr-1*, является

ферментом фосфатидил-этанол-аминотрансферазой, который приводит к добавлению фосфоэтаноламина (pEtN) к липиду А и модификации ЛПС [171].

Ген *mcr-1*, связанный с инсерционной последовательностью IS*ApII*, впервые был выявлен в структуре конъюгативной плазмиды IncI2 – pHNSHP45 в 2015г. [171]. В настоящее время детерминанта получила широкое распространение среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Установлено 10 основных вариантов *mcr*, которые могут быть локализованы в плазмидах групп несовместимости IncP1, IncFII, IncI1, IncFIA, IncR, IncHI1B [155–159, 171–175].

3.5 Механизмы устойчивости к тетрациклинам

В настоящее время молекулярные механизмы устойчивости к тетрациклину включают эффлюкс, снижение проницаемости, мутации в структуре рибосом, защиту мишени и ферментативную инкапсуляцию [176–178].

В транспорте тетрациклинов участвует несколько эффлюксных систем, в частности, AcrAB-TolC, KpnEF, OqxAB и KexD [176–180]. Дополнительно функцию выведения тетрациклинов выполняют специфические эффлюксные белки семейства MFS – TetA, TetB, TetC, TetD, TetE, TetL, гены которых переносятся плазмидами [177–178, 181, 182]. Так согласно данным собственных исследований у штаммов *K. pneumoniae* был обнаружен ген *tetA*, который входил в состав плазмиды IncR [76].

Снижение проницаемости внешней мембраны бактериальной клетки для тетрациклинов обусловлено поломками в структуре порина KpnO [123].

Ферментативная дезактивация тетрациклинов происходит при участии фермента TetX – НАДФ-зависимой оксидоредуктазы, которая проявляет активность в отношении тетрациклинов первого-третьего

поколений, включая тигециклин [177, 179]. Распространение гена *tetX* обусловлено активностью конъюгативного транспозона [183].

Механизм защиты мишени реализуется с участием специальных белков – ribosomal protection proteins (RPP), переносимых плазмидами. Согласно данным литературы в геноме штаммов *Klebsiella pneumoniae* обнаруживаются гены RPP белков – TetM и TetB [184].

3.5.1 Механизмы устойчивости к тигециклину

Тигециклин используется в терапии инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, с 2005 г., первоначально считался многообещающим препаратом с широким спектром действия, эффективным в отношении штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС [185]. Однако, уже в 2005г. был выявлен штамм *K. pneumoniae* с МЛУ, обладающий пониженной чувствительностью к тигециклину (МПК 4 мкг/мл) [186]. В дальнейшем появилось большое количество сообщений о резистентности к тигециклину изолятов *K. pneumoniae* [185–191].

Устойчивость к тигециклину у представителей семейства *Enterobacteriaceae* связана с активацией таких эффлюксных систем семейства RND, как AcrAB-TolC, OqxAB, которые регулируются продуктами генов *soxRS*, *robA*, *rara*, *ramRAB* и *marRABC*. Мутации в этих структурных и регуляторных генах придают устойчивость к тигециклину за счет увеличения уровня экспрессии эффлюкс-белков [186–188]. Исследования Nielsen L.E. et al., 2014г. показали, что в формирование устойчивости к тигециклину, также вовлечены гены *kpgABC* эффлюксной системы семейства RND, в структуру оперона которых встроился инсерционный элемент IS5 [189].

В исследованиях Villa L. et al., 2014г. было показано, что устойчивость к тигециклину может быть связана с модификацией мишени,

в частности, мутацией в гене *rpsJ*, кодирующем белок S10 рибосомальной субъединицы 30S, что сопровождалось заменой валина (Val57) на лейцин (Leu57). Данный участок расположен в непосредственной близости от целевого участка тигециклина. Мутация может изменить структуру рибосомы вблизи сайта связывания тигециклина или нарушить координацию иона Mg^{2+} , что приведет к более слабому связыванию тигециклина с 16S рРНК [190].

3.6 Механизмы устойчивости к фениколам

Устойчивость к фениколам изолятов *Klebsiella pneumoniae* может быть связана с гиперфункцией эффлюксного насоса AcrAB-TolC, а также с участием субстрат-специфических транспортных белков CmlA, FloR (семейство MFS), гены которых переносятся в составе плазмид [191].

Ферментативное разрушение хлорамфениколов осуществляется с участием ферментов хлорамфеникол ацетилтрансфераз CAT, приобретаемых с участием плазмид [14, 191].

Снижение скорости поступления фторхинолонов в бактериальную клетку приводят мутации в последовательности гена поринового белка OprK35 [192].

3.7 Механизмы устойчивости к сульфаниламидам и триметоприму

Устойчивость к сульфаниламидам формируется за счет активности фермента дигидроптероатсинтазы, кодируемой группой генов *sul*, переносимых с участием плазмид [193], в частности IncR [76]. А приобретение генов семейства *dfr*, кодирующих выработку дегидрофолатредуктазы, обеспечивает резистентность штаммов *K. pneumoniae* к триметоприму [194].

3.8 Плазмидный профиль штаммов *K. pneumoniae*

Нозокомиальные штаммы *K. pneumoniae* характеризуются наличием множественной устойчивости к различным группам антибиотиков, поскольку обладают значительным количеством генов резистентности, которые, в первую очередь, локализуются на плазмидах. Наиболее часто в структуру плазмидного профиля штаммов *K. pneumoniae* входят плазмиды групп несовместимости FIIK, FIA, FIB, FIC, FII, L/M, R, A/C, Q, HI1B, X3, N, ColKP3 [195-198]. Штаммы *K. pneumoniae* могут обладать одновременно несколькими плазмидами, образуя «суперрезистом» [198, 199].

Суперрезистом может включать в себя комбинации генов БЛРС и/или карбапенемаз с ферментами, модифицирующими аминокликозиды, сульфаниламиды, или ассоциацию карбапенемаз с цефалоспоринозамами CTX-M, или NDM с метилазами 16S рРНК [200]. Плазмиды IncA/C, например, кодируют карбапенемазу NDM вместе с *rmt*-метилазами, геном устойчивости к хинолонам *qnrA* и AmpC бета-лактамазой *bla_{CMY}* [93]. Еще один интересный пример штамма *K. pneumoniae*, обладающего суперрезистомом, несущего четыре разные бета-лактамазы (*bla_{NDM-1}*, *bla_{CMY-16}*, *qnrA* и *armA* на одной плазмиде, а на отдельных плазмидах гены *bla_{OXA-48}* и *bla_{CTX-M-15}*), а также были выявлены мутации в генах поринов, хромосомные мутации, формирующие устойчивость к хинолонам, и дополнительные маркеры резистентности [200]. Такие суперштаммы, характеризующиеся устойчивостью практически ко всем доступным классам антибиотиков, представляют собой серьезную проблему для таргетной терапии [194-201]. Другие примеры плазмидного профиля штаммов *K. pneumoniae* представлены в Приложении 2.

Также у штаммов *K. pneumoniae* наблюдается активный процесс рекомбинации между плазмидами, в результате чего обнаруживаются комбинированные плазмиды, содержащие участки высокомолекулярные

последовательностям одновременно нескольких плазмид [198-201]. Примером является плазида pKp_Goe_795-1 длиной 232 т.п.н. штамма *K.pneumoniae* Kp_Goe-39795, в структуре которой определены высокомологичные участки нуклеотидным последовательностям пяти плазмид [202]. В исследованиях Palmieri M. et al., 2020г. была обнаружена гибридная плазида IncFIA/IncR, которая содержала в своей структуре гены резистентности *bla_{CTX-M-15}*, *tet(D)*, *aac(6')-Ib-cr*, *bla_{OXA-1}*, *catB3-like*, *aac(3')-IIa*, *dfrA14*, а также ген *bla_{OXA-48}*, ранее локализованный в структуре плазмиды IncL/M [203].

Следует отметить, что у штаммов *K. pneumoniae* наблюдается конвергенция генов устойчивости и генов вирулентности в структуру одной плазмиды. Так в исследовании Turton J. et al., 2019г. у штаммов клебсиелл были выявлены гибридные плазмиды групп несовместимости IncFII_K/IncFIB_K и IncFIB/IncHI1B_{pNDM-Mar} [204]. Данные плазмиды содержат участок с генами патогенности, кодирующими сидерофор аэробактин, устойчивость к теллуру, регулятор мукоидного фенотипа, высокомологичный последовательности плазмид вирулентности pLVPK [205] и pK2044 [206], а также фрагмент с генами БЛРС – СТХ-М и МБЛ – NDM. Так, у гибридной плазмиды IncFIB/IncHI1B_{pNDM-Mar} присутствует участок с генами устойчивости высокомологичный последовательности плазмиды pNDM-Mar, выявленной у марокканского штамма *K. pneumoniae* в 2012г. [207]. Носительство гибридных плазмид было определено у штаммов клебсиелл, выделенных в Норвегии, Италии России, Китае (Приложение 3).

3.9 Характеристика резистома штаммов *K. pneumoniae*, полученная на основании результатов собственных исследований

В данном разделе представлена характеристика резистома 10 клинических штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в медицинских организациях Нижнего Новгорода, полученная по результатам собственных исследований (таблица 1). Все исследуемые штаммы *K. pneumoniae* обладали МЛУ, включая устойчивость к карбапенемам. В ходе работы использовались методы высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina и биоинформатического анализа с помощью специализированных сервисов и баз данных.

Согласно полученным данным все штаммы *K. pneumoniae* характеризуются наличием собственных генов бета-лактамаз из группы SHV, а также геном *fosA*, кодирующим фосфомицин-модифицирующий фермент – фосфомицин тиол трансферазу.

Восемь штаммов *K. pneumoniae* являются носителями гена БЛРС CTX-M типа, у семи из которых присутствует ген *bla_{CTX-M-15}*, а у одного *bla_{CTX-M-55}*. Ген *bla_{CTX-M-15}* у шести из семи штаммов располагается в структуре плазмиды резистентности группы несовместимости IncR, несущей одинаковый набор детерминант устойчивости, включающий гены резистентности к аминогликозидам (*aac(6')-Ib-cr*), фторхинолонам (*aac(6')-Ib-cr*, *qnrS1*), триметоприму (*dfrA1*), сульфаниламидам (*sul1*), тетрациклину (*tet(A)*), хлорамфениколу (*catA1*, *catB3*) и бета-лактамам (*bla_{OXA-1}*, *bla_{TEM-1}*). А ген *bla_{CTX-M-55}* у штамма *K. pneumoniae* KP254 локализуется в плазмиде резистентности IncFII, несущей также ген бета-лактамазы OXA-1 и гены аминогликозидаз *aac(3')-IIa* и *aac(6')-Ib-cr*. Данный штамм также обладает еще одной плазмидой резистентности – IncFII_{pCRY}, несущей *bla_{LAP-2}*, *tet(A)*, *qnrS1*, *sul2*, *catA2*.

Носителями гена карбапенемазы *bla*_{OXA-48} являются семь штаммов *K.pneumoniae*. У трех штаммов ген *bla*_{OXA-48} расположен в структуре плазмиды IncL/M, у двух – в плазмиде IncL, согласно исследованиям Carattoli A. с соавт. (2015) данный тип плазмид является основным носителем гена *bla*_{OXA-48} [208].

У двух штаммов *K.pneumoniae* (NNKP315 и NNKP511) репликон IncL отсутствует. Проведенный сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей данных штаммов *K.pneumoniae* с помощью сервиса BLASTN, позволил выявить высокоомологичную последовательность плазмиды unname2 (номер GenBank CP062994.1) группы несовместимости HI1B, содержащей ген *bla*_{OXA-48}. Данная плазида обнаружена у штамма *K.pneumoniae* CriePir200 ST336, выделенного в Москве в 2018 году [209]. По-видимому, участок, содержащий ген *bla*_{OXA-48} штаммов NNKP315 и NNKP511, также входит в состав плазмиды IncHI1B. Одновременно с геном *bla*_{OXA-48} в структуру плазмиды IncHI1B штаммов NNKP315 и NNKP511 входит участок, включающий интегрон первого класса In822 с кассетными генами амингликозидаз *ant*(2'')-Ia и *ant*(3'')-Ia. Необходимо отметить, что плазида IncHI1B штаммов NNKP315 и NNKP511, является и плазмидой вирулентности, несущей гены белка-сидерофора аэробактина и гены устойчивости к ионам теллура. Следует отметить, что полученные в ходе собственных исследований данные находят подтверждение в работах других авторов, в частности, в исследовании Kuzina E.S. et al., 2023г. у всех исследуемых штаммов *K.pneumoniae* были определены последовательности гибридных плазмид вирулентности IncHI1B, несущих не только гены *bla*_{OXA-48}, но и детерминанты бета-лактамаз OXA-1, TEM-1, CTX-M-15 [82]. Таким образом, штаммы *K. pneumoniae*, несущие гибридные плазмиды, выявлены не только на территории Москвы и Санкт-Петербурга, но и на территории Нижегородской области.

У штамма *K.pneumoniae* KP1083 одновременно присутствуют и плазида IncL/M, несущая ген *bla_{OXA-48}*, и плазида вирулентности IncHI1B, несущая при этом гены устойчивости к аминогликозидам (*armA*, *aadA₅*; *aadB*, *aadA1*), макролидам (*msrE*, *mphE*) и триметоприму (*dfrA₁₇*).

В результате анализа последовательности ключевых хромосомных генов определены мутационные изменения в структуре пориновых белков OmpK35, OmpK36, OmpK37, которые приводят к отмене их экспрессии или аминокислотным заменам, что сопровождается снижением уровня проницаемости внешней мембраны клетки для антибактериальных препаратов, в первую очередь карбапенемов.

У всех исследуемых штаммов *K. pneumoniae* также обнаружены изменения в нуклеотидной последовательности гена *acrR*, приводящие к аминокислотным заменам. А у двух штаммов, не обладающих карбапенемазной активностью, выявлены мутации в гене *ramR*, приводящие к формированию раннего стоп-кодона и отмене его экспрессии. Наличие таких мутаций приводят к многократному увеличению скорости выведения антимикробных препаратов системой эффлюкса AcrAB, характеризующейся широкой субстратной специфичностью. Также выявлены мутации в генах *parC*, *gyrA* и *gyrB* сопровождающиеся устойчивостью к фторхинолонам. У 100,0% штаммов присутствуют мутации в гене *ftsI* (ПСБЗ), приводящие к снижению сродства с бета-лактамами антибиотиками.

Таким образом, клинические штаммы *K. pneumoniae* обладают широким разнообразием механизмов резистентности, включающих, как приобретение генов устойчивости с участием плазмид, так и мутационные изменения в последовательностях собственных хромосомных генов.

Таблица 1 – Характеристика резистома клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* по результатам собственных исследований

Штамм	Хромосомные гены резистентности	Репликоны плазмид	Гены антибиотикорезистентности в плазмидах	Мутации в хромосомных генах
1	2	3	4	5
KP59	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncL/M	<i>bla_{OXA-48}</i>	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (мутации), <i>gyrB</i> (мутации), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncR	<i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{TEM-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS₁</i> , <i>tet(A)</i> , <i>sul₁</i> , <i>dfrA₁</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>catB₃</i> , <i>catA₁</i>	
KP314	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncL/M	<i>bla_{OXA-48}</i>	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза) <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (замена S83I), <i>gyrB</i> (замена P748S), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncR	<i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{TEM-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS₁</i> , <i>tet(A)</i> , <i>sul₁</i> , <i>dfrA₁</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>catB₃</i> , <i>catA₁</i>	
KP1083	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncL/M	<i>bla_{OXA-48}</i>	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (мутации), <i>ompK37</i> (мутации), <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (замена S83I), <i>gyrB</i> (замена P748S), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncR	<i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{TEM-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS₁</i> , <i>tet(A)</i> , <i>sul₁</i> , <i>dfrA₁</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>catA₁</i> , <i>catB₃</i>	
		IncHI1B/FIB	<i>armA</i> , <i>msrE</i> , <i>mphE</i> , <i>dfrA₁₇</i> , <i>aadA₅</i> ; <i>aadB</i> , <i>aadA₁</i>	
KP254	<i>bla_{SHV-1}</i> , <i>fosA</i>	IncFII	<i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-55}</i> , <i>aac(3')-IIa</i> , Δ <i>catB4</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> ,	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (мутации), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (замена S83I), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncFIA _{HI1} /FII _K	Не выявлено	
		IncFII _{PCRY}	<i>bla_{LAP-2}</i> , <i>tet(A)</i> , <i>qnrS₁</i> , <i>sul₂</i> , <i>catA₂</i>	
		IncFIB _K	Не выявлено	
NNKP315	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncHI1B	<i>ant(2'')-Ia</i> , <i>ant(3'')-Ia</i> , <i>bla_{OXA-48}</i>	

Продолжение

		IncR	$\Delta catB3$, <i>catA1</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>tet(A)</i> , <i>qnrS1</i> , <i>dfrA1</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>sul1</i>	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (мутации), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
NNKP343	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncHI1B/FIB	Не выявлено	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (мутации), <i>gyrA</i> (мутации), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncR	<i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>tet(A)</i> , <i>dfrA1</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS1</i> , $\Delta catB3$, <i>catA1</i>	
		IncL	<i>bla_{OXA-48}</i>	
		IncQ1	<i>aph(3')-VIa</i> , $\Delta aph(6)-Id$	
NNKP15	<i>bla_{SHV-1}</i> , <i>fosA</i>	IncFIB _K	<i>bla_{CTX-M-15}</i> локализация гена не определена	<i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (мутации с заменами I70M и I128M), <i>ramR</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (мутации), <i>gyrA</i> (мутации), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncFII		
		IncFII _K		
		IncN		
NNKP16	<i>bla_{SHV-108}</i>	IncFII _{PK91} - подобная	Не выявлено	<i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (мутации с заменами I70M и I128M), <i>ramR</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (мутации), <i>gyrA</i> (мутации), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
NNKP446	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncHI1B/FIB	Не выявлено	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (замена S80I), <i>gyrA</i> (мутации), <i>gyrB</i> (замена P748S), <i>acrR</i> (мутации), <i>ftsI</i> (мутации)
		IncR	<i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>tet(A)</i> , <i>dfrA1</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS1</i> , $\Delta catB3$, <i>catA1</i>	
		IncL	<i>bla_{OXA-48}</i>	
		IncQ1	<i>Int1</i> , <i>aph(3')-Via</i> , $\Delta aph(6)-Id$	
NNKP511	<i>bla_{SHV-11}</i> , <i>fosA</i>	IncHI1B)	<i>ant(2'')-Ia</i> , <i>ant(3'')-Ia</i> , <i>bla_{OXA-48}</i>	<i>ompK35</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK36</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>ompK37</i> (стоп-кодон, обрыв синтеза), <i>parC</i> (мутации), <i>gyrA</i> (мутации), <i>gyrB</i> (замена P748S), <i>acrR</i> (замена S30L)
		IncR	<i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>tet(A)</i> , <i>dfrA1</i> , <i>bla_{TEM-1B}</i> , <i>bla_{OXA-1}</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> , <i>qnrS1</i> , $\Delta catB3$, <i>catA1</i>	
		IncQ1	<i>Int1</i> , <i>aph(3')-Via</i> , $\Delta aph(6)-Id$	

ГЛАВА 4 МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ ВИДА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Бактерии вида *Pseudomonas aeruginosa* также, как и штаммы *K. pneumoniae*, принадлежат к числу наиболее распространенных возбудителей ИСМП и входят в группу ESKAPE [24]. Штаммы *P. aeruginosa* являются одним из ведущих этиологических агентов инфекций мочевыводящих путей, ожоговых и раневых инфекций, эндофтальмитов, кератитов, вентилятор-ассоциированных пневмоний и хронических респираторных инфекций у пациентов, страдающих муковисцидозом [210–216]. По данным, представленным на он-лайн платформе AMRmap, штаммы *P. aeruginosa* занимают третье ранговое место по частоте встречаемости на территории России, так в 2022 г. на их долю пришлось 13,54% случаев обнаружения.

Бактерии вида *P. aeruginosa* характеризуются наличием механизмов природной устойчивости к целому ряду антимикробных препаратов, включающих аминопенициллины, большинство цефалоспоринов, тетрациклины/глицилциклины, эртапенем. Кроме того, важной особенностью данного микроорганизма является быстрое формирование устойчивости ко многим другим антибактериальным препаратам [59, 210–216]. Это обеспечивается возможностью быстро регулировать метаболизм с помощью широкого спектра эпигенетических факторов. На 6,3-6,9 млн.п.н. генома *P. aeruginosa* регуляторные элементы составляют 8,4%, что превышает данный показатель у других прокариотических организмов. Подобная организация генома обеспечивает клеткам *P. aeruginosa* возможность быстрой адаптации к меняющимся условиям окружающей среды, в том числе – к наличию антимикробных веществ [59, 210–212, 214].

4.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамам

4.1.1 Продукция бета-лактамаз

Бактерии вида *P. aeruginosa* характеризуются продукцией собственных природных бета-лактамаз, в частности, PoxB (*P. aeruginosa* oxacillinase) оксациллиназы (класс D) (ОХА-50-подобные) и AmpC-подобных цефалоспориноз PDC типа (*Pseudomonas-derived cephalosporinase*) (класс C), обладающих активностью в отношении оксациллинов, амино- и уреидопенициллинов, цефамицинов (цефокситин или цефотетан). Необходимо сказать, что ферменты PoxB способны к медленному гидролизу карбапенемов. В отношении оксиминоцефалоспоринов (цефтазидим, цефотаксим или цефтриаксон) и монобактамов (азтреонам) данные ферменты обладают низкой активностью [215–219]. На момент написания монографии (октябрь 2024г) в базе данных BLDB представлена информация о 592 аллельных вариантах PDC бета-лактамаз и 60 аллельных вариантов ОХА-50-подобных. В исследовании Fajardo A. et al., 2014г. был идентифицирован ген, кодирующий еще одну природную Zn^{2+} зависимую имипенемазу, названную PIB-1 (PA5542), обеспечившую «внутреннюю» резистентность исследуемого клинического изолята к карбапенемам [220]. В результате дальнейших исследований Medrano F.J. et al., 2024г. данный фермент был отнесен к классу C [221]. Фермент PIB-1 способен разрушать карбапенемы, но не цефалоспорины, а его каталитическая активность увеличивается в присутствии ионов металлов, особенно цинка. Авторы сделали предположение, что фермент PIB-1 может являться основателем новой группы внутри бета-лактамаз класса C и его разнообразие может быть шире, чем ожидалось [221].

Важную роль в формировании устойчивости к бета-лактамам и, в первую очередь, карбапенемам играют приобретенные гены бета-лактамаз, которые локализуются как в хромосоме, так и на плазмидах.

Так, гены бета-лактамаз TEM-1 и TEM-2, относящихся к молекулярному классу A, были выявлены у *P. aeruginosa* еще в конце 70-х годов прошлого века, которые локализовались в составе плазмид IncP [222]. А с конца 90-х годов 20 века у *P. aeruginosa* обнаруживались гены БЛРС TEM-4, TEM-21, TEM-24, TEM-42, а также SHV-2, SHV-2a, SHV-5, SHV-12, источником которых являлись представители семейства *Enterobacteriaceae* [223, 224] (Приложение 4). Бета-лактамаза PER-1 является первой БЛРС впервые обнаруженной у штамма *P. aeruginosa* в 1993г. и проявляет активность в отношении бензилпенициллина, амоксициллина, тикарциллина, цефалотина, цефоперазона, цефуроксима, цефтазидима ингибируется клавуланой кислотой и сульбактамом [225].

Еще одним типом БЛРС, обнаруживаемых у *P. aeruginosa*, являются ферменты группы VEB. Ген, кодирующий белок VEB-1, впервые был выявлен в 1999г. в составе интегрона 1-го класса In50 [226]. В настоящее время у штаммов *P. aeruginosa* могут выявляться несколько типов VEB ферментов, в частности, VEB-1a, VEB-1b, VEB-2 [224, 227, 228]. При проведении собственных исследований у двух *P. aeruginosa* были обнаружены гены, кодирующие VEB-9, VEB-14 [229].

Ген, кодирующий БЛРС GES-1, у *P. aeruginosa* стал обнаруживаться с 1999г [230], а в 2000г. был выделен штамм, несущий ген карбапенемазы GES-2 [231]. Фермент GES-2 характеризовался активностью в отношении цефтазидима, а также имипенема и в меньшей степени, по сравнению с GES-1, ингибировался клавулановой кислотой и тазобактамом [231]. Оба гена были мобилизованы с участием плазмид и находились в составе интегронов 1-го класса [230, 231]. Согласно литературным источникам, у штаммов *P. aeruginosa* в геноме могут встречаться также гены БЛРС, кодирующие GES-8, GES-9, GES-13, GES-19 [232-236].

Из класса А в геноме *P. aeruginosa* также могут присутствовать гены бета-лактамаз CARB и CTX-M. Бета-лактамазы CARB проявляют активность в отношении тикарциллина и пиперациллина [236]. Ген *bla_{CARB}* (*bla_{PSE-4}*) впервые был обнаружен у штамма *P. aeruginosa* в 1969 г. [237]. Согласно литературным источникам, у штаммов *P. aeruginosa* определяются гены *bla_{CARB-1}*, *bla_{CARB-2}*, *bla_{CARB-3}*, *bla_{CARB-4}* [235-238], приобретение которых связано с активностью транспозонов семейства Tn402 [239], однако в 2021г. Yu T. et al. выявили у *P. aeruginosa* новый вариант *bla_{CARB-53}* [240]. Хотелось бы отметить, что в исследованиях российских ученых, выявление штаммов *P. aeruginosa*, несущих гены *bla_{CARB}* не зафиксировано [241].

Приобретение генов группы CTX-M *P. aeruginosa* произошло следом за представителями семейства *Enterobacteriaceae*, так в 2004 г. в Амстердаме был обнаружен штамм *P. aeruginosa*, продуцирующий CTX-M-1 [242], а в Боливии – штамм *P. aeruginosa*, несущий *bla_{CTX-M-43}* [243]. В целом распространенность генов, кодирующих CTX-M, среди штаммов *P. aeruginosa* достаточно невысока [244], однако в отдельных странах, в частности, Саудовской Аравии и Иране частота их обнаружения может достигать 15-20% [245, 246].

Ген бета-лактамазы группы OXA (класс D), в частности, *bla_{OXA-10}* впервые был обнаружен в 1977 г. [247]. OXA-10 характеризуется узким спектром действия, но в 1991г. был выявлен штамм *P. aeruginosa*, продуцирующий OXA-11, имеющий две аминокислотные замены по сравнению с OXA-10 и имеет фенотип активности БЛРС [248]. В последующие годы у штаммов *P. aeruginosa* были выявлены другие OXA-10-подобные ферменты: OXA-14, OXA-16, OXA-17, OXA-19 и др., характеризующиеся расширенным спектром действия [249]. В 2022г. Pincus N.V. et al. обнаружили новый вариант OXA-10-подобного фермента – OXA-

935 с повышенной активностью по отношению к цефтазидиму, по сравнению с ОХА-14 [250].

У бактерий вида *P. aeruginosa* обнаруживаются гены карбапенемаз, принадлежащих к молекулярным классам А, В и D. Так, из класса А в геноме штаммов *P. aeruginosa* определяются карбапенемазы GES-2, GES-5, GES-20, а также КРС. Приобретение генов карбапенемаз КРС клиническими изолятами *P. aeruginosa* связано с участием транспозона Tn4401b, который может быть локализован как в хромосоме, так и в плазмидах, принадлежащих в большинстве случаев группе несовместимости Р [251, 252]. Исследования, проведенные в рамках многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015-2016 гг» и Vocharova Y. et al., 2020г. показали, что из числа карбапенемаз класса А у штаммов *P. aeruginosa*, циркулирующих на территории России, выявляется GES-5 [234, 241]. Это также согласуется с данными AMRmap, согласно которым, *P. aeruginosa* являлись продуцентами только GES-5 подобных карбапенемаз, которые в 2022 г. обнаружены у 15,38% штаммов.

Из класса D у *P. aeruginosa* выявляются гены ОХА-10-подобных карбапенемаз (ОХА-655 и ОХА-656) [253, 254], ОХА-40-подобных, ОХА-48-подобных, ОХА-198-подобных [255–257]. Согласно данным литературы, карбапенемазы класса D не часто обнаруживаются в геноме штаммов *P. aeruginosa*, так гены карбапенемаз группы ОХА не были выявлены в рамках российского многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015-2016гг.», однако в исследовании Vocharova Y. et al., 2020г. 10% штаммов *P. aeruginosa* обладали генами ОХА-10-подобных карбапенемаз [234, 241].

Наибольшее распространение среди *P. aeruginosa* имеют гены металло-бета-лактамаз. Штамм *P. aeruginosa*, продуцирующий VIM-1 был впервые изолирован в Вероне (Италия) в 1999г. [258], а в 2000г. во Франции был обнаружен штамм *P. aeruginosa*, продуцирующий VIM-2 [259]. VIM-2

в 10 раз эффективнее гидролизует и имипенем, и меропенем, по сравнению VIM-1[259]. Гены обоих ферментов локализуются в составе интегронов 1-го класса. В настоящее время насчитывается 86 вариантов гена VIM, однако *bla_{VIM-2}* наиболее часто встречается у *P. aeruginosa* и имеет глобальное распространение [210, 212, 234, 240, 260]. Штаммы *P. aeruginosa* также могут обладать *bla_{VIM-4}*, *bla_{VIM-5}*, *bla_{VIM-6}*, *bla_{VIM-45}* [260].

Ген *bla_{IMP-1}* впервые был обнаружен у *P. aeruginosa*, выделенного в 1991г. в Японии [261]. В настоящее время определено 68 вариантов фермента IMP, выделенных у представителей различных видов бактерий. У штаммов *P. aeruginosa* *bla_{IMP-1}* определяется наиболее часто, однако могут присутствовать другие аллельные варианты IMP (Приложение 3)

Штамм *P. aeruginosa*, продуцирующий NDM-1 был впервые обнаружен в 2011г. в Сербии [262], затем штаммы продуценты стали выявляться в других странах Европы, Африки, Азии [260, 263-265].

Из числа других детерминант МБЛ у *P. aeruginosa* могут выявляться также SPM, DIM, GIM, SIM, HMB, CAM, AIM и FIM, однако распространенность данных генетических маркеров МБЛ носит региональный характер [260, 263, 264, 266].

Согласно результатам масштабных исследований Kazmierczak К.М. et al., 2015г., среди МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa*, собранных со всего мира, гены *bla_{VIM}* были определены у 87,7%, *bla_{IMP}* – у 11.3% и *bla_{NDM}* – у 1.0% [260]. На территории России по данным он-лайн платформы AMRmap в 2022г. среди карбапенемазопродуцирующих *P. aeruginosa* также доминировали носители *bla_{VIM}* – более 75%, геном *bla_{IMP}* обладали 5,13% изолятов, а *bla_{NDM}* – 4,27% изолятов.

У псевдомонад также, как и у клебсиелл, в формировании устойчивости к бета-лактамам участвуют и другие механизмы.

4.1.2 Гиперэкспрессия бета-лактамазы AmpC (PDC)

Устойчивость штаммов *P. aeruginosa* к широкому спектру антипсевдомонадных пенициллинов (тикарциллину и пиперациллину), монобактамам (азтреонам) и цефалоспорином 3-го и 4-го поколений (цефтазидим и цефепим) может быть связана с гиперэкспрессией собственной бета-лактамазы AmpC [267-269]

Гиперпродукция AmpC индуцируется с участием нескольких механизмов. Первый связан с воздействием на клетку бета-лактамов (показано на примере цефокситина и имипенема), которые резко увеличивают концентрацию 1,6-ангидромуропептидов в периплазме, а, следовательно, и в цитоплазме. 1,6-ангидромуропептиды взаимодействуют с транскрипционным регулятором AmpR, конвертируя его в активатор гена *ampC*. Экспрессия *ampC* резко повышается, обуславливая гиперсинтез AmpC [268, 269].

Также гиперпродукция AmpC может быть связана с мутациями в генах *ampD* и *ampR*. Ген *ampD* кодирует амилазу AmpD, продукты которой (уридин-дифосфат-пентапептиды) в норме репрессируют транскрипционный активатор AmpR, усиливающий экспрессию AmpC. Конечным результатом поломки *ampD*-гена является гиперэкспрессия AmpC [268-270]. Мутации в самом гене *ampR* также ингибируют связывание уридин-дифосфат-пентапептидов с AmpR и конститутивной экспрессии AmpC на высоком уровне [268-270]. Экспериментально подтверждено, что поломки генов *ampD* и *ampR* снижают чувствительность к тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму и азтреонаму [270].

Гиперпродукция AmpC может быть также связана с мутациями в гене *dacB* (ПСБ4), которые приводят к активации двухкомпонентного регулятора CreBC-VlrAB – глобального регулятора бактериального «фитнеса», формирования биопленок и экспрессии *ampC* [271].

4.1.3 Модификация мишени действия

Мишенью действия бета-лактамов у штаммов *P.aeruginosa* являются ПСБЗ, кодируемые геном *ftsI* [272]. Так, мутации в последовательности гена *ftsI*, приводящие к аминокислотным заменам в активном центре ПСБЗ (F533L, V465G, A244T, R504C, P527S, A539T), способствуют снижению чувствительности к цефтазидиму, азтреонаму, меропенему и имипенему [272–274].

4.1.4 Увеличение скорости эффлюкса

В транспорте бета-лактамов у штаммов *P.aeruginosa* участвуют эффлюксные системы семейства RND. Так система MexAB-OprM является основной для выведения бета-лактамов, в частности, пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и меропенема. Система MexCD-OprJ участвует в выведении всех бета-лактамов за исключением карбенициллина, сульбенициллина, цефсулодина, цефтазидима, моксалактама, фломоксефа, азтреонама и имипенема и имеет низкую субстратную специфичность для других карбапенемов. MexXY-OprM экспортирует все бета-лактамы, за исключением карбенициллина, сульбенициллина, цефсулодина, цефтазидима, моксалактама, фломоксефа, азтреонама и имипенема, и имеет низкую субстратную специфичность для других карбапенемов [275–283].

Гены или опероны, кодирующие эффлюксные насосы, часто связаны с регуляторным геном, продукт которого служит локальным регулятором, контролирующим экспрессию эффлюксных генов.

К числу негативных регуляторов экспрессии оперона *mexAB-oprM* относятся белки MexR, NalC, NalD. Важными факторами регуляции экспрессии эффлюкс-системы MexAB-OprM являются также репрессор NalD

и фактор NalC. NalD связывается непосредственно с промотерной областью MexAB-OprM и угнетает его экспрессию. Фактор NalC действует опосредованно через комплекс MexR-ArmR, активирующий экспрессию эффлюкс-системы. NalC является репрессором белка ArmR и препятствует образованию данного комплекса, в результате чего MexAB-OprM не экспрессируется. Действие NalC нейтрализуется под действием некоторых соединений, например, фенолов. Исследования ряда авторов показали, что мутации в генах *mexR*, *nalD* и *nalC* приводят к нарушению регуляторных функций соответствующих белков, увеличению уровня экспрессии MexAB-OprM и гиперэффлюксу. Наличие таких мутаций может снижать чувствительность к тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, меропенему [277–278].

Оперон *mexCD-oprJ* регулируется белком-репрессором NfxB. Мутации в гене *nfxB* могут вызывать сверхэкспрессию *mexCD-oprJ*, хотя это нечасто наблюдается у клинических изолятов. Мутации в гене *mexD* могут приводить к повышенной устойчивости к комбинациям цефалоспоринов с ингибитором бета-лактамаз (цефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам) через измененную субстратную специфичность MexCD-OprJ [276, 280, 282].

Повышенная экспрессия *mexXY-oprM* также способствует устойчивости к нескольким бета-лактамам. Экспрессия оперона *mexXY* регулируется репрессором MexZ, который связывается с промотором оперона *mexXY*. Нарушение синтеза белка вызывает повышенный синтез белка AmrZ, который взаимодействует с MexZ, вытесняя его из промотора оперона *mexXY* и индуцируя экспрессию. MexXY использует OprM из MexAB-OprM в качестве компонента внешней мембраны. Мутации в *mexZ* являются наиболее распространенной причиной сверхэкспрессии *mexXY* у клинических изолятов [278, 281].

Необходимо отметить, что у штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам и цефалоспорином в комбинации с ингибиторами, наблюдаются изменения в аминокислотной последовательности не только регуляторов экспрессии, но и структурных белков MexAB, MexE, MexXY, что также увеличивают скорость выведения БЛА. [281, 282].

4.1.5 Изменение уровня проницаемости

Проницаемость наружной мембраны у бактерий вида *P. aeruginosa* в десятки раз ниже, чем у *E. coli* [283], что является еще одной причиной низкой чувствительности синегнойной палочки к АМП. В транспорте антибактериальных субстратов, в отличие от *K. pneumoniae*, участвуют специфические порины семейства Осс, отвечающие за проникновение в клетку соединений, несущих карбоксильную группу. На основе филогенетического анализа они разделяются на два подсемейства: ОссК и ОссD [283-285]. Основным каналом для проникновения карбапенемов внутрь бактериальной клетки является порин OprD (или ОссD1) [284, 285]. В качестве альтернативных путей проникновения БЛА рассматриваются – порины OprD (ОссК7) и OprP (ОссD3) [286–290]. Однако, именно возникновение дефектов в последовательности OprD является одним из самых значимых механизмов развития устойчивости к карбапенемам [286-288].

Встречаются три типа структурных нарушений гена *oprD* [288, 289]. К первому относятся мутации, включая замены отдельных нуклеотидов, короткие делеции/инсерции (длиной до 20 п.н.). Ко второму принадлежат повреждения гена за счет инсерции МГЭ, а именно IS-элементов. Впервые в структуре гена *oprD* штамма *P. aeruginosa* 288 был обнаружен мобильный элемент *ISPa1328* в 2004г. [290]. Далее были определены инсерционные структуры *ISPa133*, *ISPa26*, *ISPa46* [290–292]. Исследования Бочаровой

Ю.А., 2018г. выявили в структуре *oprD* последовательности *IS_{Psm1}* и *IS_{Pst2}*, которые ранее были обнаружены у представителей других видов рода *Pseudomonas*. Полученные данные свидетельствуют о возможности межвидового переноса последовательностей IS [293]. Третий тип поломок возникает вследствие реорганизации генома и включает протяженные делеции и инверсии (более 20 п. н.). Мутации, нарушающие структуру гена *oprD* и его промотора, могут вызывать изменения в аминокислотной последовательности белка OprD или приводить к обрыву его синтеза [283, 288].

Необходимо отметить, что нормальная экспрессия белка OprD находится под контролем различных факторов. Так, уровень транскрипции *oprD*-гена регулируется системами ArgR и MexT. Аргинин-зависимый регулятор ArgR способен связываться с оператором гена *oprD* и повышать его экспрессию. Активность ArgR возрастает в том случае, когда аминокислоты являются единственным источником углерода в среде [294]. Снижение уровня экспрессии *oprD* осуществляется регулятором MexT, активирующимся в присутствии салицилата [295, 296]. Ионы металлов снижают активность OprD на транскрипционном уровне. Например, цинк и медь действуют соответственно через регуляторные системы *czcSR* и *copSR* [297].

Формирование устойчивости к карбапенемам у карбапенемазонегативных штаммов обусловлено сочетанием сразу нескольких факторов. Например, сочетание гиперпродукции AmpC с активацией эффлюкса и угнетением поринов способствует развитию у бактерий *P. aeruginosa* резистентности к антисинегнойным цефалоспорином и карбапенемам. В таблице 2 представлены варианты сочетания механизмов резистентности к бета-лактамам антибиотикам

Таблица 2 – Сочетания механизмов приобретенной резистентности к бета-лактамам антибиотикам у *P. aeruginosa* [293]

Группа антибиотиков	Механизм резистентности		
	Разрушение антибиотика бета-лактамазами	Нарушение функции поринов	Эффлюкс-зависимое выведение антибиотика
Пенициллины	Группы 2b, 2be, 2c, 2d, 2de, 2df, 2f, 3	OprF, OprK, OprD	МехAB-OprM
Цефалоспорины	Группы 2be, 2de, 2df, 2f, 3	OprF, OprO	МехAB-OprM, МехCD-OprJ, МехXY
Карбапенемы	Группы 2df, 2f, 3	OprD, OprD	МехAB-OprM
Монобактамы	Группы 2be, 2de	Нет данных	МехAB-OprM
Ингибиторозащищенные бета-лактамы	Группы 2c, 2d, 2de, 2df, 2f, 3	Нет данных	МехAB-OprM

4.2 Механизмы устойчивости к фторхинолонам

Устойчивость к антибиотикам группы фторхинолонов у штаммов *P. aeruginosa* может быть реализована тремя механизмами: 1) модификация мишени действия антибиотика; 2) функционирование систем эффлюкса; 3) ферментативная инактивация антибиотика.

У *P. aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, модификация мишени действия фторхинолонов связана с мутациями в генах *gyrA* и *gyrB*, кодирующих гиразу, а также *ParC* и *ParE*, кодирующих топоизомеразу IV. Последующее возникновение мутаций в генах топоизомеразы IV ведет к ещё большему увеличению уровня резистентности к фторхинолонам.

Вторым механизмом резистентности *P. aeruginosa* к фторхинолонам является эффлюкс-зависимое выведение антибиотика из бактериальной клетки. Данный механизм реализуется за счет 4 систем эффлюкса семейства RND: МехAB-OprM, МехCD-OprJ, МехEF-OprN, МехXY-OprM [59] и дополнительных систем: МехHI-OpmD и МехVW-OprM [279, 280, 294]. В подразделе 3.1.5. описаны факторы, влияющие на уровень экспрессии белковых систем МехAB-OprM, МехCD-OprJ и МехXY-OprM. В отличие от

других представителей семейства RND, экспрессия которых регулируется репрессорами, система эффлюкса MexEF-OprN экспрессируется при участии активатора транскрипции MexT. У чувствительных к фторхинолонам изолятов *P. aeruginosa* MexEF-OprN не функционирует вследствие мутаций в гене данного активатора [295]. При реверсии мутаций в гене *mexT* активируется экспрессия системы MexEF-OprN, и штамм становится резистентным, при этом дополнительно возникает устойчивость к карбапенемам, но не за счёт работы системы эффлюкса, а путем MexT-опосредованного угнетения экспрессии гена порина OprD [295, 296].

В транспорте фторхинолонов также участвуют белки семейства ABC – PA4456, PvdRT-OpmQ, PA2812 (CcmA), ndvB, PA1874-1877 штаммов *P. aeruginosa*, которые обеспечивают устойчивость бактерий к ципрофлоксацину, гентамицину, тетрациклину, тобрамицину, пиовердин-металлическим комплексам, конъюгатам сидерофор-монобактамов [59].

Ферментативная инактивация фторхинолонов происходит под действием бифункционального фермента аминогликозид-ацетилтрансферазы AAC(6')-Ib-cr, гены которого приобретаются штаммами *P. aeruginosa* в составе МГЭ [230]. В ходе собственных исследований у штаммов *P. aeruginosa* ген *aac(6')-Ib-cr* выявлялся в составе интегрона 1-го класса совместно с геном *bla_{OXA-14}* [229].

4.3 Механизмы устойчивости к аминогликозидам.

Штаммы *P. aeruginosa* характеризуются наличием собственного гена, кодирующего фермент – аминогликозид-3'-фосфотрансферазу (*aph(3')-IIIb*), проявляющего активность в отношении канамицина и неомицина [210, 212].

Приобретенная устойчивость к аминогликозидам может быть связана с приобретением генов рРНК метилаз, в результате ферментативной активности которых формируется высокий уровень устойчивости к

гентамицину, тобрамицину и амикацину [297]. У *P. aeruginosa* описаны несколько 16S рРНК метилаз, в частности, RmtA, RmtB, RmtD и ArmA [298]. Нужно сказать, что штаммы *P. aeruginosa*, обладающие генами 16S рРНК метилаз, распространены в наибольшей степени в странах Южной Америки, и Азиатско-Тихоокеанского региона [298-301]. Так, в проведенном нами исследовании не было выявлено ни одного штамма *P. aeruginosa*, несущего ген 16S рРНК метилаз [229]. Согласно данным литературы, приобретение генов 16S рРНК метилаз происходит с участием мобильных элементов, например, транспозонов. Так ген *rmtA* у штаммов *P. aeruginosa* обнаруживается в последовательности Tn5041-подобного транспозона, а ген *rmtD* ассоциирован с *orf494* (предположительно ген транспозазы) и генами *qacEdelta1* и *sul1*, являющихся 3'-сегментом интегрона 1-го класса [302]. Ген *rmtB* обычно локализован в составе транспозонов и ассоциирован с инсерционными структурами *ISCR1*, *ISCfr1*, *IS26* [300].

Ферментативная инактивация аминогликозидов штаммами *P. aeruginosa* происходит также с участием различных аминогликозидаз. Ферменты семейства AAC(3) у штаммов *P. aeruginosa* представлены 5 подсемействами (I, II, III, IV и VI). Устойчивость к гентамицину формируется при наличии любого фермента из AAC(3) семейства, а к тобрамицину – только при наличии ферментов подсемейств II, III и VI [301, 302]. Семейство AAC(6') представлено двумя подсемействами: II и I. Резистентность к тобрамицину и амикацину обеспечивают представители подсемейства I, а к тобрамицину гентамицину – представители подсемейства II [302]. Однако существуют варианты подсемейства I, которые неактивны в отношении амикацина [303]. Среди ферментов ANT чаще всего обнаруживают ANT(2')-I, инактивирующий гентамицин и тобрамицин, и реже встречается ANT(4')-II, обуславливающий резистентность к тобрамицину и амикацину [302]. К числу приобретенных

ферментов АРН у штаммов *P. aeruginosa* принадлежат АРН(3')-VI и АРН(3')-Пб-подобных, ассоциированных с резистентностью к амикацину, а ферменты АРН(2'') обеспечивают устойчивость к тобрамицину и гентамицину [302]. В приобретении генов аминогликозидаз участвуют интегроны 1-го класса, например, In51 (*aadA6*), In559 (*aac(3)-Id-dfrB5-aac(6')-II*) [303, 304]. В нашем исследовании штаммов *P. aeruginosa* в структуре интегროнов были выявлены следующие сочетания кассетных генов: *aac(6')II-ant(2'')Ia-bla_{ОХА-10}-ant(3'')Ia* и *aac(3')Ic-smr-cmlA5* [229].

За выведение из клетки аминогликозидов у штаммов *P. aeruginosa* отвечает системы эффлюкса MexAB-OprM и MexXY-OprM [59, 281]. Активация данной системы эффлюкса наблюдается при наличии мутаций в гене репрессора *mexZ*, регулирующего её экспрессию. Интересно, что у некоторых изолятов, даже при отсутствии мутаций в гене *mexZ*, наблюдается экспрессия MexXY-OprM, что делает их устойчивыми к аминогликозидам, и свидетельствует о наличии дополнительных генов/мутаций, влияющих на активность этой системы эффлюкса. Например, ген *parR* является частью оперона *parRS*, кодирующего двухкомпонентную регуляторную систему, влияющую на экспрессию многих генов резистентности у *P. aeruginosa*, в том числе ген *mexXY*. Именно возникновением мутаций в гене *parR* объясняют экспрессию *mexXY* при отсутствии мутаций в гене *mexZ* [210, 281, 305].

4.4 Механизмы устойчивости к полимиксидам

Основным механизмом резистентности *P. aeruginosa* к полимиксидам (колистин и полимиксин В) является модификация мишени действия. ЛПС модифицируется путем присоединения 4-амино-L-арабинозы к липиду А. Модификация осуществляется ферментами, кодируемыми опероном *arnBCADTEF-ugd*, также называемым

pmrHFIJKLM-ugd оперон или *arn*-оперон [306-309]. Экспрессия оперона находится под контролем двух компонентной регуляторной системы ParRS и активируется в ответ на субингибиторную концентрацию полимиксинов [308]. ParRS не является единственным регулятором *arn* оперона, на его экспрессию могут влиять системы PhoPQ, PmrAB, CprRS, ColRS [308-312]. Мутации в генах белков PmrB, PhoQ, ParR и ParS ведут к повышенной экспрессии *arn* оперона и обнаруживаются у клинических штаммов *P. aeruginosa*, в разной степени резистентных к колистину (МПК от 4 до >512 мг/л) [308-312]. Следует отметить, что мутации в генах белков ParS или ParR не только запускают каскад реакций, ведущих к модификации ЛПС, но и регулируют экспрессию белков, участвующих в формировании резистентности к другим группам антибиотиков: увеличивают экспрессию системы эффлюкса MexXY и угнетают экспрессию порина OprD. Таким образом, повреждение генетической структуры регуляторной системы ParRS приводит к возникновению резистентности к четырем группам антибиотиков, а именно, полимиксинам, бета-лактамам (карбапенемам), аминогликозидам и фторхинолонам [306, 308]. Ряд исследований, показывающих отсутствие корреляции между степенью проницаемости наружной мембраны и гибелью бактериальных клеток в присутствии полимиксинов, указывают на то, что наружная мембрана не является их единственной мишенью, и обосновывают необходимость поиска дополнительных механизмов действия [313]. В исследовании Fernandez L. et al., 2013г. описаны 17 генов, повреждение которых приводило к изменению МПК колистина [314]. Среди них выше упомянутые *parR*, *pmrA*, *phoQ*, а также гены ферментов метаболизма и гены, отвечающие за транспорт ЛПС. Изоляты с поврежденными генами метаболизма *purB*, *pdxB*, *sucC*, *tpiA* и *aroB* демонстрировали более низкие значения МПК колистина, чем контрольный штамм, а также характеризовались замедленным ростом.

Данные повреждения ведут к формированию резистентности не только к полимиксинам, но и к антибиотикам других групп [305, 306].

4.5 Характеристика резистома штаммов *P.aeruginosa*, полученная на основании результатов собственных исследований

В данном разделе представлены данные о структуре резистома 12 штаммов *P.aeruginosa*, полученные на основании биоинформатического анализа результатов полногеномного секвенирования с использованием платформы Illumina. Десять штаммов *P.aeruginosa* характеризовались устойчивостью к карбапенемам.

Анализ резистома всех исследуемых штаммов *P. aeruginosa* показал присутствие генов бета-лактамаз группы PDC, из которых PDC-3, PDC-5 и PDC-8 являются БЛРС, а также обладают активностью в отношении имипенема [235]. В структуре генома всех штаммов *P. aeruginosa* выявлены гены «собственных» OXA-50-подобных бета-лактамаз, *aph(3')-IIb*, *fosA* и *catB7* (Таблица 3).

Пять исследуемых штаммов *P. aeruginosa* обладают приобретенными генами устойчивости к БЛА. Гены бета-лактамаз узкого спектра OXA-10 определены у двух штаммов *P. aeruginosa*. Четыре штамма *P. aeruginosa* характеризовались наличием генов БЛРС, у двух штаммов присутствует ген *bla_{VEB}* (*bla_{VEB-9}* и *bla_{VEB-14}*), а другие два штамма являются носителями *bla_{OXA-14}*. Наличие *bla_{OXA-14}* является уникальным случаем, поскольку первый и до настоящего момента единственный случай обнаружения штамма *P. aeruginosa*, продуцирующего бета-лактамазу OXA-14, датируется 1991 годом в Турции [315]. Один штамм *P. aeruginosa* характеризовался присутствием детерминанты МБЛ – VIM-2 в составе In56-подобного интегрона, который наиболее часто является носителем гена *bla_{VIM-2}* у штаммов *P. aeruginosa* [316].

У семи исследуемых штаммов *P. aeruginosa* в структуру резистома входят маркеры различных аминогликозидаз, которые являются кассетными генами интегронов первого класса. Штамм NNPs180 обладает In274-подобным интегроном (DQ899759.1), несущим гены *aac(3')-Ic* и *cmlA5*, и дополнительную детерминанту *smr*, кодирующего белок семейства эффлюксных белков SMR и отвечающего за транспорт хлорамфеникола, а кассетные гены *aac(3)-Id-dfrB5-aac(6')-II* являются вариабельной частью In1383-подобного интегрона. У штамма NNPs269 ген *ant(3'')-Ia* находится в составе интегрона In51, а у штаммов *P. aeruginosa* NNPs269 и NNPa50 в последовательности In998-подобного интегрона локализованы кассетные гены устойчивости к хлорамфениколу (*clmA*), аминогликозидам *acc(6')-Ib*, а также *bla_{OXA-14}*. У штаммов NNPa51 и NNPa52 гены аминогликозидаз *aac(6')-II*, *ant(2'')-Ia*, *ant(3'')-Ia* образуют кассетную структуру совместно с *bla_{OXA-10}* в составе интегрона первого класса.

Семь штаммов *P. aeruginosa* обладали приобретенными генами эффлюксных белков семейства MFS, в частности, *qacEdelta1* (n=7) (транспорт четвертичных аммонийных соединений); *cmlA* (n=4) и *cmx* (n=1) (транспорт хлорамфеникола); *tetA* (n=3), *tetD* (n=1) и *tetG* (n=1) (транспорт тетрациклинов).

В структуре хромосомных генов установлены изменения, ассоциированные с формированием лекарственной устойчивости. В частности, у 5 штаммов *P. aeruginosa* присутствуют мутации в структуре гена *gyrA*, сопровождающиеся появлением устойчивости к фторхинолонам, у 7 штаммов *P. aeruginosa* определены изменения в последовательности гена *nalC*, которые приводят к конститутивному гиперэффлюксу системой MexAB-OprM. Отметим, что у двух штаммов псевдомонад обнаружена дополнительная, не описанная ранее, мутация в гене *nalC*, приводящая к замене E153Q. Мутационная изменчивость нуклеотидной

последовательности гена поринового белка OprD с формированием раннего стоп-кодона выявлена у трех штаммов, а у пяти штаммов определены многочисленные SNP и делеции. Известно, что белок OprD ответственен за проницаемость для имипенема.

Таким образом, продукция карбапенемазы VIM-2 определена только у одного штамма *P. aeruginosa*, у остальных штаммов устойчивость к карбапенемам связана с наличием мутаций в генах, ответственных за снижение уровня проницаемости и увеличение скорости эффлюкса.

Таблица 3 – Структура резистома штаммов *P.aeruginosa*

Штамм	Детерминанты устойчивости				Мутации в хромосомных генах
	собственные		приобретенные		
	модификация АБ	системы эффлюкса	модификация АБ	системы эффлюкса	
NNPs180	<i>bla_{OXA-488}, bla_{PDC-35}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство RND – MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexHI-OpmD, MexJK-OprM/OpmH, MexPQ-OpmE, MexVW-OprM, MexXY-OMP, TolC/OpmH, TriABC-OpmH;	<i>aac(3)-Ic, aac(3)-Id, aac(6')-II, dfrB5, sulI</i>	<i>qacEdelta1, cmlA</i>	<i>basR (L71R), gyrA (T83I), nalC (S209R, G71E, E153Q), oprD</i> (мутации)
NNPs269			<i>bla_{OXA-14}, aac(6')-Ib4, ant(3'')-Ia, sulI</i>	<i>qacEdelta1, cmlA</i>	<i>basR (L71R), gyrA (T83I), nalC (S209R, G71E, E153Q), oprD</i> (ранний стоп-кодон)
NNPa50			<i>bla_{OXA-14}, aac(6')-Ib10, sulI</i>	<i>qacEdelta1, cmlA</i>	
NNPa51	<i>bla_{OXA-846}, bla_{PDC-11}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство MATE – PmpM;	<i>bla_{OXA-10}, bla_{VEB-14}, ant(3'')-IIa, ant(2'')-Ia, sulI</i>	<i>qacEdelta1, tetA</i>	<i>gyrA (T83I), nalC (S209R, G71E), oprD</i> (ранний стоп-кодон)
NNPa52			<i>bla_{OXA-10}, bla_{VEB-9}, ant(3'')-IIa, ant(2'')-Ia, sulI</i>	<i>qacEdelta1, tetAD</i>	
NNPs244	<i>bla_{OXA-396}, bla_{PDC-3}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство MATE – PmpM;	<i>bla_{VIM-2}, aph(3'')-Ib, aph(3')-VI, aph(6)-Id, sulI</i>	<i>qacEdelta1, cmlA, tetAG</i>	<i>basR (L71R), gyrA (T83I), nalC (G71E), oprD</i> (ранний стоп-кодон)
NNPa_2023.1	<i>bla_{OXA-494}, bla_{PDC-5}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство MFS – Bcr-1;	не обнаружено		<i>nalC (S209R, G71E), basR (L71R), oprD</i> (мутации)
NNPa_2023.2	<i>bla_{OXA-847}, bla_{PDC-1}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство ABC – SoxR;	<i>aph(6)-Id, aph(3'')-Ib, sulI</i>	<i>qacEdelta1, cmx</i>	<i>gyrA (T83I); basR (L71R), oprD</i> (мутации)
NNPa_2023.3	<i>bla_{OXA-50}, bla_{PDC-5}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>	Семейство SMR – EmrE	не обнаружено		<i>nalC (S209R, G71E), basR (L71R), oprD</i> (мутации)
NNPa_2023.4	<i>bla_{OXA-85}, bla_{PDC-8}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>		не обнаружено		<i>basR (L71R), oprD</i> (мутации)
NNPa_2023.5	<i>bla_{OXA-847}, bla_{PDC-1}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>		не обнаружено		<i>basR (L71R)</i>
NNPa_2023.6	<i>bla_{OXA-50}, bla_{PDC-3}, aph(3')-IIb, fosA, catB7</i>		не обнаружено		<i>basR (L71R), nalC (S209R, G71E)</i>

ГЛАВА 5 МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ БАКТЕРИЙ ВИДА

ACINETOBACTER BAUMANNII

Штаммы *A. baumannii* являются одними из проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций и входят в группу ESKAPE. По данным платформы AMRmap в 2022г. штаммы *A. baumannii* выявлялись в 9,16% случаев инфицирования полирезистентными условно-патогенными бактериями на территории РФ. В США, Европе и Азии по различным оценкам доля *A. baumannii* в этиологической структуре нозокомиальных инфекций составляет 0,7%–4,6% [317-319].

Штаммы *A. baumannii* являются возбудителями инфекций мягких тканей, раневых инфекций, инфекций мочевыводящих путей, респираторного тракта, кровотока и оболочек головного мозга. Бактериальные клетки данного вида характеризуются способностью персистировать в условиях клиники на различных поверхностях и медицинских инструментах, а также высокой скоростью приобретения детерминант устойчивости. Известно, что бактерии вида *A. baumannii* проявляют природную устойчивость в отношении пенициллинов, цефалоспоринов первого и второго поколений, макролидов, рифампицина, эртапенема, азтреонама, триметоприма, фосфомицина и некоторых тетрациклинов [317–324].

5.1 Механизмы устойчивости к бета-лактамным антибиотикам.

5.1.1 Продукция бета-лактамаз

Природная устойчивость бактерий вида *A. baumannii* в отношении пенициллинов и цефалоспоринов связана, в первую очередь, с наличием собственных генов бета-лактамаз, в частности, AmpC-подобных ADC-цефалоспориназ (*Acinetobacter derived cephalosporinase*), а также OXA-51-подобных оксациллиназ.

ADC-цефалоспориназы гидролизуют аминопенициллины и цефалоспорины первого, второго и третьего поколений, но не вызывают резистентности к цефтазидиму, не активны в отношении цефепима и карбапенемов, не ингибируются блокаторами бета-лактамов, например, клавулановой кислотой [317–327]. Некоторые нуклеотидные замены в структуре гена *bla_{ADC}* также способствуют расширению гидролитического спектра, включая азтреонам, цефтазидим, цефепим и карбапенемы (*bla_{ADC-30}*) [326–328]. В настоящее время (октябрь 2024г.) в базе данных BLDB представлено 353 варианта бета-лактамаз группы ADC, из которых 120 имеют фенотип БЛРС.

Гидролиз цефтазидима ADC-цефалоспориназами происходит также в результате их сверхэкспрессии за счет встраивания мобильных элементов (*ISAbal* или *ISAbal25*), предоставляющих более сильный промотор, перед геном *bla_{Amp^rC}* [329, 330].

Гены, кодирующие OXA-51-подобные бета-лактамазы, расположены в хромосоме всех изученных штаммов *A. baumannii*. Бета-лактамазы OXA-51-подобные имеют очень слабую идентичность с другими известными оксациллиназами и обладают слабой карбапенемазной активностью, что связано с низким уровнем экспрессии соответствующих генов. Однако, встраивание *ISAbal* перед геном *bla_{OXA-51}* также приводило к увеличению его экспрессии и снижению чувствительности штаммов *A. baumannii* к карбапенемам [324–332].

В структуре приобретенного резиста у штаммов *A. baumannii* могут присутствовать гены бета-лактамаз класса A с широким спектром действия, в частности, TEM-1, TEM-2 и CARB-5-подобные [323-325]. Ферменты CARB проявляют активность в отношении аминопенициллинов и карбенипенициллинов. Так, при проведении собственных исследований у одного штамма *A. baumannii* была выявлена детерминанта CARB-16 [334].

Согласно литературным источникам, гены *bla_{TEM}* и *bla_{CARB}* находятся в составе интегронов первого класса, которые могут быть локализованы как в структуре хромосом, так и плазмид [317-322].

Из представителей БЛРС, относящихся к классу А, в геноме штаммов *A. baumannii* выявляются гены *bla_{TEM-92}*, *bla_{PER}*, *bla_{GES}*, *bla_{VEB}*, *bla_{CTX-M}*, которые также ассоциированы с мобильными элементами [317, 331-340]. Например, в работе Smiline A.S.G. et al., 2018г. гены *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}* и *bla_{CTX-M}* были выявлены у штаммов *A. baumannii* в структуре плазмид [336]. В исследованиях Hua X. et al., 2021г. ген *bla_{PER-1}* расположен в структуре интегона первого класса [339], а в исследованиях Named S.M. et al., 2022г. ген *bla_{PER-7}* обнаружен в составе острова резистентности, локализованного на плазмиде [340]. В нашем исследовании в структуре хромосомы штаммов *A. baumannii* был выявлен ген *bla_{CTX-M-115}*, ассоциированный IS*Kpn26* [334], что совпадает с данными Vuilleminot J.V. et al., 2022г. [335].

Среди бета-лактамаз класса А, обладающих карбапенемазной активностью, у штаммов *A. baumannii* обнаруживаются гены КРС (КРС-2, КРС-3 и КРС-4) и GES (GES-11, GES-14). Место локализации генов *bla_{KPC}* вызывает споры, *bla_{GES-14}* находится в плазмидах и интегронах 1-го класса. Отметим, что, по данным литературы, у штаммов *A. baumannii* данные маркеры встречаются достаточно редко [318–322]. Однако в некоторых регионах процент обнаружения *bla_{KPC}* и *bla_{GES-14}* у штаммов *A. baumannii* достигает высоких значений. Например, в исследовании Venmahmod A.V. et al., 2019г. показано, что 56 % египетских штаммов *A. baumannii* являлись носителями гена *bla_{KPC}* и 48% – носителями *bla_{GES}* [341].

Наибольшее распространение среди штаммов *A. baumannii* получили приобретенные гены, кодирующие ОХА-карбапенемазы (Таблица – Приложение 4). Гены *bla_{OXA}* у штаммов *A. baumannii* располагаются как в хромосомах (*bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24/40}*, *bla_{OXA-58}*, *bla_{OXA-97}*), так и плазмидах (*bla_{OXA-}*

23, *bla*_{OXA-24/40}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-72}, *bla*_{OXA-97}, *bla*_{OXA-143}, *bla*_{OXA-231}) [333-343]. Важную роль в мобилизации генов *bla*_{OXA} сыграл мобильный элемент *ISAbal* и, в первую очередь, в глобальном распространении гена карбапенемазы *bla*_{OXA-23} [331-334, 344, 345]. Последовательность *ISAbal* также определена в ассоциации с генами *bla*_{OXA-113} и *bla*_{OXA-58} [344]. Ген *bla*_{OXA-58} был выявлен в ассоциации с *ISAbaz*-подобным элементом, *ISAbaz2*, *IS18* [345]. При проведении собственных исследований у штаммов *A. baumannii*, был определен ген *bla*_{OXA-72}, который во всех случаях был ассоциирован с криптической плазмидой размером около 15 тыс.п.н [334], относящейся к типу R3, согласно классификации Lam M. M. C. et al., 2023г. [346].

Из класса В у штаммов *A. baumannii* встречаются 4 типа МБЛ, к которым относятся IMP, VIM, NDM и SIM [318-325, 333]. Известно, что гены, кодирующие белки IMP, VIM и SIM, у штаммов *A. baumannii* входят в состав интегронов 1-го класса. Наибольшее распространение имеют гены *bla*_{NDM-1} и *bla*_{NDM-2}, мобилизация которых связана с *ISAbaz125*. Ген *bla*_{NDM-1} встречается у ацинетобактерий и в хромосомах, и плазмидах, а гены *bla*_{NDM-2} — только в хромосомах [318–325, 347]. В исследованиях Luo T. L. et al., 2024г. были выявлены штаммы *A. baumannii*, собранные из МО Грузии и несущие в структуре хромосомы *bla*_{NDM-5} в составе Tn125 [343]. По данным Müller C. et al., 2023г., при изучении глобальной коллекции штаммов *A. baumannii*, собранной в 47 странах, только 2,2% штаммов, выделенных в Африке и Европе, обладали геном *bla*_{NDM}, а ген *bla*_{IMP} был обнаружен только у одного штамма из Филиппин [319]. Однако, в исследованиях Venmahmod A.V. et al., 2019г. количество штаммов *A. baumannii*, обладающих генами МБЛ, было значительным больше: 30% штаммов имели ген *bla*_{NDM}, 28% — *bla*_{SIM}, 20% — *bla*_{VIM} и 10% — *bla*_{IMP} [335]. По данным Morales L. et al., 2024г.

носителями *bla_{NDM}* являлись 100% исследуемых штаммов *A. baumannii* [337].

В России в 2022г. распространенность *bla_{NDM}* среди штаммов *A. baumannii* составляла 1,35%, а доминирующее положение занимали гены, кодирующие OXA24/40 (63,3%) и OXA23 (36,4%), согласно данным, представленным на платформе AMRmap.

5.1.2 Модификация мишени действия

На настоящий момент роль ПСБ в формировании устойчивости штаммов *A. baumannii* к БЛА остается не достаточно изученной. По данным Fernández-Cuena F. et al., 2003г. утрата ПСБ2 наиболее часто обнаруживается у карбапенем-резистентных штаммов *A.baumannii* [348]. В исследованиях Nageeb W.M. et al., 2023г. показана корреляция между наличием варианта ПСБ2 с заменой K152Q и устойчивостью к меропенему [349]. В исследованиях Cayô R. et al., 2011г. у карбапенемрезистентных штаммов *A. baumannii* был обнаружен инсерционный элемент, разрушивший последовательность *dacD* (РВР6b) [350], аналогичные результаты были получены в исследовании Mirshekar M. et al., 2018г. [351]. Резистентность к бета-лактамам у *A. baumannii* может быть следствием мутаций в структуре *ftsI* (ПСБ3), ассоциированных с устойчивостью к меропенему, ампициллину-сульбактаму и цефидероколу [318].

5.1.3 Увеличение скорости эффлюкса

В транспорте бета-лактамов у штаммов *A. baumannii* участвуют эффлюксные белки семейства RND AdeABC и AdeIJK, повышенная экспрессия которых приводит к устойчивости к цефалоспорином и карбапенемама [318, 352–354]. Регуляторами экспрессии белков AdeABC являются продукты генов *adeRS* (негативный эффект) и *baeSR* (позитивный

эффект) [355], а белков AdeIJK – *adeN* (негативный эффект) [356]. Повышение уровня экспрессии AdeABC происходит в результате мутаций в генах *adeRS* или вставки IS*AbaI* ген *adeS* [355, 356]. В следствии мутаций или разрушения гена *adeN* за счет встраивания IS*AbaI* наблюдается сверхэкспрессия белков AdeIJK, что сопровождается формированием устойчивости у штаммов *A. baumannii* к меропенему и дорипенему [356, 357].

В исследовании Hou P.F. et al., 2012г. было показано, что устойчивые к имипенему и цефалоспорином штаммы *A. baumannii* характеризовались повышенной экспрессией эффлюксного белка AbeM (семейство MATE) [358].

5.1.4 Изменение уровня проницаемости

У штаммов *A. baumannii* также, как и у бактерий вида *P.aeruginosa*, диффузия бета-лактамов происходит с участием поринов, относящихся к семейству OmpA [318–321]. Так, белок OmpA является основным неспецифическим порином, ранее считалось, что он в наибольшей степени участвует в транспорте антибиотиков [318]. Исследования Iyer R. et al. 2018г. продемонстрировали, что OmpA избирательно обеспечивает поглощение только малых молекул, таких как сульбактам, имипенем и ETX2514 [359]. При этом потеря OmpA сопровождается нестабильностью внешней мембраны и увеличением чувствительности к АБП [359, 360]. В работе Zhong X. et al., 2020г. было показано, что С-концевой домен OmpA также отвечает за закрепление бета-лактамаз (OXA23, GES-11) в периплазматическом пространстве, что объясняет увеличение чувствительности к бета-лактамам в случае потери OmpA [360].

Исследования Catel-Ferreira M. et al., 2011г. впервые показали, что в транспорте имипенема (но не меропенема) участвует порин CarO,

уменьшение экспрессии которого снижает чувствительность к имипенему [361]. В более поздних исследованиях были выявлены мутации и встраивание *ISAb_a* в ген *carO* у устойчивых к карбапенемам штаммов *A. baumannii* [362, 363].

В настоящее время ведется поиск других поринов, участвующих в формировании устойчивости к бета-лактамам. В качестве кандидатов рассматриваются белки OссAB1 (аналог OprD *P.aeruginosa*) [364], Omp33-36 [365], AbuO [366], OmpW [367], изменения в структуре которых часто выявляются у резистентных штаммов *A. baumannii*.

Nageeb W.M. et al., 2023г. провели масштабный анализ нуклеотидных последовательностей генома 980 штаммов *A. baumannii*, в рамках которого осуществлялся сравнительный анализ аминокислотных последовательностей нескольких пориновых белков (OmpA, CarO, Omp33, OprD, OprB, OmpW). Согласно полученным результатам, наибольший вклад в процесс снижения чувствительности к карбапенемам вносят структурные изменения белков OprB и OprD [349]. Однако, на настоящий момент, вопрос о роли пориновых белков в формировании устойчивости к бета-лактамам, и, в первую очередь, карбапенемам, остается не достаточно изученным, поскольку сайты связывания карбапенемов идентифицированы не у всех типов мембранных поринов *A. baumannii* [349].

Важным результатом работы коллектива авторов Nageeb W.M. et al., 2023г. является тот факт, что ими были определены наиболее часто встречающиеся комбинации определенных вариантов замен в последовательностях эффлюксных, пориновых и пенициллинсвязывающих белков у штаммов *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам.

5.2 Механизмы устойчивости к фторхинолонам

Резистентность к хинолонам штаммов *A. baumannii* реализуется при участии следующих механизмов: 1) целевые мутации в последовательности гиразы и топоизомеразы IV; 2) приобретение генов, кодирующих белки Qnr и АМФ (AAC(6')-Ib-cr и AAC(6')-Ib-cr5); 3) изменение уровня проницаемости или гиперэффлюкс [319–322].

Среди генов *qnr*, у штаммов *A. baumannii* выявляются *qnrAI*, *qnrB*, *qnrB19* и *qnrS*, наличие которых обеспечивает устойчивость к ципрофлоксацину [317, 368].

Резистентность к хинолонам, возникающая вторично в результате действия сверхактивных насосов семейства RND, встречается довольно часто [317–322, 369]. Мутации в гене *adeR*, ассоциированные с полиморфизмами D20N, A91V, A136V и P116L в последовательности белка AdeR, и гене *adeS*, приводящие к аминокислотным заменам G30D, A94V, G103D, G186V и T153M в белке AdeS, приводят к более высокому уровню оттока фторхинолонов (ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина) [369, 370]. Для выведения фторхинолонов из клетки *A. baumannii* дополнительно используют системы эффлюкса AdeIJK и AdeFGH, активация которых также приводит к высоким показателям МИК АМП [353, 354]. Эффлюксные белки семейства MATE – AbeM и AbeS участвуют в транспорте гидрофильных фторхинолонов (норфлоксацин и ципрофлоксацин), но обсуждение их роли в формировании устойчивости вызывает у ученых споры [369-371].

В поступлении фторхинолонов в клетку участвуют порины OmpA, Omp25, Omp33-36, OprC, OprD, OprW, dcap-like и CarO. Однако, отсутствуют достоверные данные, свидетельствующие о том, что потеря поринов ведет к формированию устойчивости к фторхинолонам [318].

5.3 Механизмы устойчивости к аминогликозидам

Устойчивость к аминогликозидам штаммов *A. baumannii* может быть обусловлена наличием приобретенных генов АМФ, метилаз 16S рРНК, снижением скорости поступления в результате потери пориновых белков и гиперэффлюксом. Гены всех трех групп АМФ могут присутствовать в геноме штаммов *A. baumannii*. Представляет интерес статья (указать авторов), в которой представлен полный список АМФ, выявляемых в геноме *A. baumannii* [318]. В геноме клинических штаммов *A. baumannii* встречаются комбинации нескольких (4 и более) генов, кодирующих различные АМФ [318, 325]. Из группы метилаз 16S рРНК у штаммов *A. baumannii* обнаруживаются ферменты, кодируемые *armA*, *rmtB* и *rmtE* [325]. Приобретение генов АМФ и метилаз штаммами *A. baumannii* происходит с участием интегронов в составе генных каскадов, транспозонов, интегративных конъюгативных элементов и плазмид [323-325].

Некоторый вклад в устойчивость к аминогликозидам вносят системы эффлюкса, в частности, AdeABC и AbeM, которые эффективно транспортируют гентамицин и нетилмицин, но менее эффективно гидрофильные амикацин и канамицин. В транспорте аминогликозидов участвует также AmvA (семейство MFS) и EmrE (семейство SMR). В целом, процессы изменения в экспрессии поринов и уровня эффлюкса являются лишь второстепенными механизмами, участвующими в формировании резистентности штаммов *A. baumannii* к аминогликозидам и продолжают активно изучаться [371].

5.4 Механизмы устойчивости к полимиксинам

Впервые устойчивые к колистину штаммы *A. baumannii* были выявлены в 1999 г. в Чехии [372], в последующие годы количество колистин-резистентных штаммов возросло во всех странах мира. Например, многоцентровое исследование Yang Q. et al., 2023г. показало, что за период

с 2016 – 2020гг. 2,1% штаммов *A.baumannii*, выделенных в странах Латинской Америки, Африки и Среднего Востока, обладали устойчивостью к колистину, а в странах Азии – 2,9% штаммов *A.baumannii* [373]. В России по данным AMRmap в 2022 г. было зарегистрировано 0,23% колистин-устойчивых штаммов *A.baumannii*.

Механизмы устойчивости к полимиксинам у *A. baumannii* включают: 1) изменение мишени за счет модификации липида А ЛПС в результате мутаций в опероне *pmrCAB* и приобретения генов *mcr*; 2) дефицит липида А в результате мутации генов *lpxA*, *lpxC* и *lpxD*; 3) экспрессия *lpsB*, *lptD* и *vacJ*, связанная с дефектами проницаемости и осмотическим сопротивлением внешней мембраны, что впоследствии приводит к существенному повышению МПК полимиксинов; 4) недостаточная концентрация кофакторов, конститутивных для образования ЛПС, таких как биотин, которые необходимы для восприимчивости к полимиксинам; и 5) системы эффлюкса [318, 319, 374– 376].

Оперон *pmrCAB* включает ген *pmrC*, детерминирующий фосфоэтаноламин трансферазу, а также *pmrA* и *pmrB*, которые кодируют двухкомпонентную регуляторную систему PmrA/PmrB. Мутации в *pmrA* и *pmrB* вызывают сверхэкспрессию *pmrC*, что сопровождается модификацией 4'-фосфатной группы липида А в гепта-ацилированную форму и снижением сродства к полимиксинам (рисунок 10) [377, 378]. Система PmrA/PmrB может привести к полимиксин-резистентности путем повышения уровня транскрипции *NaxD*-деацетилазы, модифицирующей липид А с помощью деацетилированного β-галактозамина [374–376]. Кроме того, мутации в гене *tiaA* (кодирующем посттранскрипционный регулятор тРНК диметилаллил-дифосфат-трансферазу), по-видимому, действуют синергично с мутациями в гене *pmrA*, обуславливая формирование полимиксин-резистентности [378]. Аналогами PmrC являются ферменты этаноламин фосфотрансферазы

А, детерминированные генами *eptA* (*eptA1* и *eptA2*), повышенная экспрессия которых в результате встраивания инсерционного элемента *ISAbal* перед геном *eptA*, также ассоциирована с устойчивостью к колистину [379]. В 2022г. Giles S.K. et al. открыли новую двухкомпонентную регуляторную систему StkSR. Делеция гена *stkR* значительно увеличивает экспрессию генов *pmrA*, *pmrC*, и *pmrB* и, как следствие, приводит к модификации липида А путем присоединения фосфоэтаноламина [380].

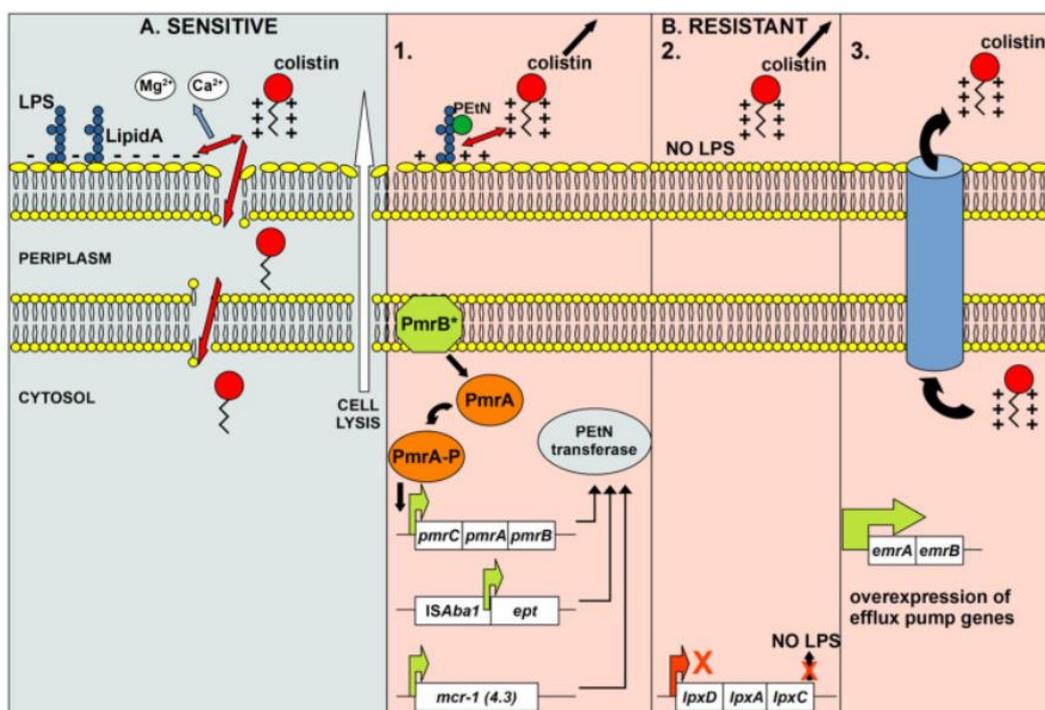


Рисунок 10 – Схематичное изображение основных механизмов устойчивости к колистину штаммов *A.baumannii*

Модификация липида А *A. baumannii* может происходить с участием фосфоэтаноламин трансфераз, кодируемых приобретенными генами *mcr*, переносимых плазмидами. К настоящему времени у *A. baumannii* выявлено несколько типов генов *mcr*: *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* *mcr-4.3* [376, 381].

Резистентность к колистину может быть ассоциирована с мутациями в генах *lpxA*, *lpxC* и *lpxD*, кодирующих ацилтрансферазы, необходимые для биосинтеза липида А. Изменения в структуре генов связаны с

нуклеотидными перестройками, инсерциями и делециями (рисунок 10). Мутации в гене *lpxA* не являются сайт-специфичными, но несинонимичные мутации мутации в генах *lpxC* (P30L или S, N287D) и *lpxD* (E117K) часто встречаются у колистин-резистентных штаммов разного происхождения [375, 381, 382]. Хотя аминокислотные замены N287D (*lpxC*) и E117K (*lpxD*) были обнаружены как у колистин-чувствительных, так и у колистин-резистентных штаммов, возможно, что эти изменения в сочетании с мутацией в опероне *pmrCAB* имеют синергетический эффект, приводящий к колистин-резистентности [383]. У колистин-резистентных штаммов также описаны случаи разрушения генов *lpxA*, *lpxC* и *lpxD* путем встраивания IS элементов (ISX03, IS*Aba1*, IS*Aba11*) [375, 382]. Несмотря на тот факт, что данный механизм обеспечивает высокий уровень устойчивости к колистину, частота появления мутаций в генах *lpxACD* ниже по сравнению с изменениями в опероне *pmrCAB* у клинических колистин-устойчивых штаммов *A. baumannii* [375]. По-видимому, потеря липида А приводит к неблагоприятным последствиям для жизнеспособности бактериальных клеток, снижению их вирулентности и устойчивости к другим лекарственным препаратам и дезинфектантам [384].

Системы эффлюкса также участвуют в формировании устойчивости к полимиксидам. Так, с устойчивостью к колистину коррелирует гиперэффлюкс системой MexAB-OprM [352–354]. Lin M.F. et al., 2017г. выявили участие системы EmgAB (семейство MFS) в развитии устойчивости к колистину. У колистин-резистентных штаммов *A. baumannii* также обнаруживается повышенная экспрессия генов (*adeI*, *adeC*, *emrB*, *mexB*, *macAB*), кодирующих белки эффлюксных помп [385].

Другой механизм устойчивости к колистину у *A. baumannii* связан с определенными не-Lpx белками, участвующими в формировании структуры внешней мембраны и её поддержании, кодируемых генами *lpsB*,

lptD, *vacJ*, *pldA* и A1S_0807 [375, 386, 387]. Исследование, проведенное Hood et al., 2012г. показало, что потеря гликозилтрансферазы LpsB, ответственной за синтез структурного ядра ЛПС, приводит к повышенной восприимчивости к колистину и катионным антимикробным пептидам хозяина, подчеркивая роль этого белка в вирулентности *A. baumannii* [388]. У устойчивых к колистину штаммов *A. baumannii* наряду с изменениями в генах *pmr* и *lpx*, обнаруживались мутации в гене *lpsB* (H181Y и *241K) [389]. Наличие раннего стоп-кодона в последовательности *lpsB* приводит к значительному повышению МПК колистина (128 мкг/мл) [390].

Мутации в гене *lptD* нарушают транслокацию ЛПС на наружную мембрану, что приводит к умеренной резистентности к колистину [391]. Устойчивость к колистину ряда изолятов *A. baumannii*, по мнению Thi Khanh Nhu N. et al., 2016г., была обусловлена заменами аминокислот в структуре липопротеина наружной мембраны VacJ (R166N и Q249T) и фосфолипазы PldA (T200T) [392]. Поскольку протеин VacJ, является частью транспортной системы ABC, а белок PldA – фактором, ответственным за поддержание липидной асимметрии в наружной мембране, авторами высказано предположение о том, что механизм данного типа резистентности к колистину обусловлен дезорганизацией наружной мембраны в результате мутаций в генах *vacJ* и *pldA* [392]. Кроме этого, были обнаружены и другие гены, последовательность и уровень экспрессии которых отличались у колистин-резистентных штаммов и у чувствительных штаммов, однако степень их ассоциации должна быть подтверждена дальнейшими исследованиями [375].

5.5 Механизмы устойчивости к макролидам

У штаммов *A. baumannii* в транспорте макролидов участвует несколько транспортных систем: AmvA (семейство MFS) принимает

участие в процессе выведения эритромицина, а трехкомпонентная система MacAB–TolC (семейство ABC) – азитромицина и рокситромицина, белок AbeS семейства SMR (гомолог EmrE *E. coli*) связан с устойчивостью к эритромицину. В выведении макролидов также участвуют эффлюксные системы AdeABC, AdeFGH и AdeIJK [318, 370].

Штаммы *A. baumannii* при участии МГЭ приобретают гены, кодирующие Msr(E) и Mph(E) [325, 333, 334, 342].

5.6 Механизмы устойчивости к тетрациклинам

Устойчивость к антибактериальным препаратам тетрациклинового ряда штаммов *A. baumannii* формируется с участием трех механизмов: 1) эффлюкс; 2) ферментативная инактивации; 3) защита мишени.

У штаммов *A. baumannii* за выведение тетрациклинов отвечают два типа насосов. Первый – это система AdeABC, которая, при наличии мутаций в генах *adeABC*, *adeRS* и *rpsJ*, или вставки *ISAbal* в последовательность гена *adeS*, сопровождающихся гиперэффлюксом, обеспечивает повышение МИК для тигецилина, миноциклина и тетрациклина [352, 393]. Эффлюксная помпа AdeIJK играет менее значимую роль в формировании устойчивости к тетрациклинам, но может оказывать синергитический эффект с другими гиперэкспрессированными эффлюксными белками.

Второй тип насосов относится к семейству MFS – белки TetA и TetB, которые переносят тетрациклины в периплазматическое пространство, которые затем удаляются эффлюксными белками RND.

Механизм защиты мишени от действия тетрациклинов у штаммов *A. baumannii* реализуется с участием белка TetM, хотя данный механизм редко встречается у штаммов *A. baumannii* [325, 393, 394].

Ферментативная инактивания тетрациклинов осуществляется с помощью TetX монооксигеназ, гены которых распространяются с участием

плазмид. С 2017г. зарегистрированы случаи обнаружения в составе плазмид у штаммов *A.baumannii* новых вариантов – TetX3, TetX4 и TetX5, способных инактивировать все тетрациклины, включая тигециклин, эравациклин и омадациклин [395].

5.7 Характеристика резистома штаммов *A. baumannii*, полученная на основании результатов собственных исследований

В данном разделе представлены данные о структуре резистома 7 карбапенем-устойчивых штаммов *A.baumannii*, циркулирующих в Нижегородском регионе.

Согласно полученным результатам, все штаммы *A. baumannii* обладают собственными генами бета-лактамаз, относящихся к группе ADC-цефалоспориноз, а также OXA-51-подобных карбапенемаз. Ген собственной аминогликозидазы *ant(3'')-Isc* также присутствует в геноме всех штаммов (таблица 4).

В геноме исследуемых штаммов *A. baumannii* определены приобретенные гены бета-лактамаз и карбапенемаз. Так, у пяти штаммов присутствует ген карбапенемазы OXA-23, который наиболее широко распространен среди полирезистентных штаммов ацинетобактера. Два штамма характеризуются наличием гена карбапенемазы OXA-72, расположенного в плазмидной ДНК (рисунок 11), а в структуре хромосомы присутствует ген БЛРС СТХ-М-115. У штамма *A.baumannii* NNAb_2023.3 дополнительно присутствует ген *bla_{CARB-16}*.

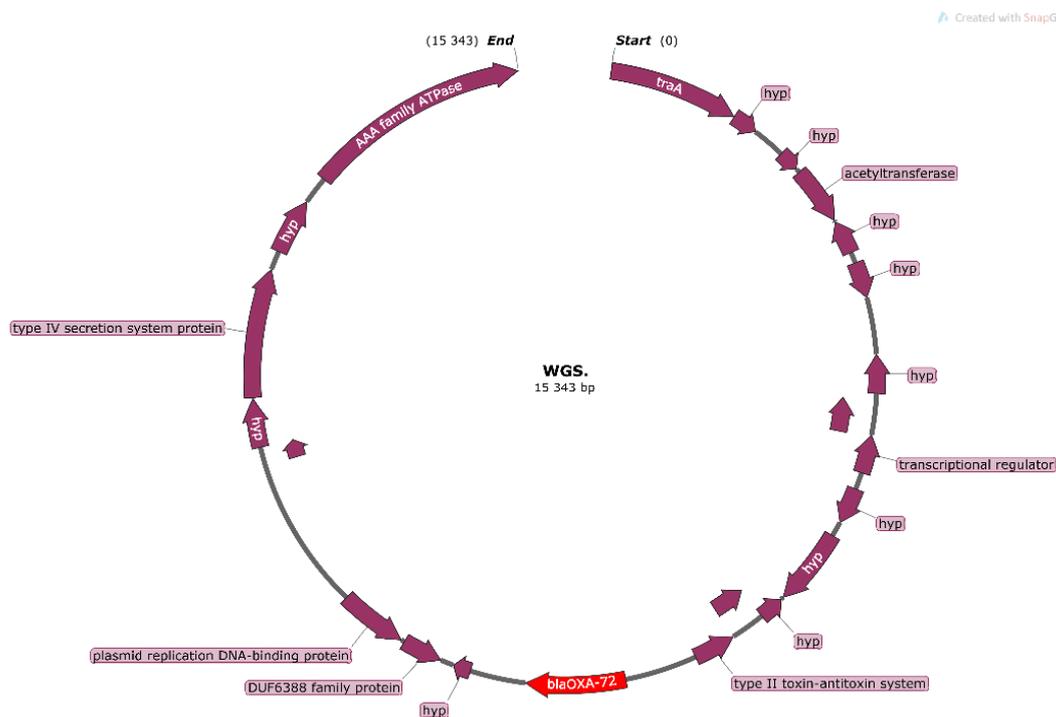


Рисунок 11 – Структура плазмиды, несущей ген *blaOXA-72*, штаммов *A. baumannii*

Все штаммы характеризовались наличием приобретенных генов, связанных с резистентностью к макролидам (*mph(E)*, *msr(E)*), хлорамфениколу (*catB8*), сульфаниламидам (*sul1*, *sul2*). Пять штаммов *A. baumannii* обладали геном *arr-2*, кодирующим фермент рифампин АДФ-рибозил трансферазу, связанную с инактивацией рифамицина. Многочисленные гены аминогликозидаз выявлены в геноме шести штаммов *A. baumannii*, а ген метилазы 16S рРНК *armA* присутствует в геноме всех исследуемых штаммов.

Отмечено, что у исследуемых штаммов *A. baumannii* приобретенные гены резистентности сгруппированы и ассоциированы с различными мобильными элементами. Так, у штаммов *A. baumannii* NNAb_1, NNAb_2023.1, NNAb_2023.2, NNAb_2023.4 и NNAb_2023.5 гены аминогликозидаз сцеплены с IS91-подобным мобильным элементом (*aph(3'')-Ib*→*aph(6)-Id*→ISCR2→*sul2*), а гены *cmIA5* и *arr2* образуют кассетную структуру, обнаруживаемую в составе интегронов первого

класса. Сравнительный анализ, проведенный с помощью сервиса BLASTN, позволил установить, что последовательности, несущие гены *aph(3')-Ia*, *armA*, *mph(E)*, *msr(E)*, *aacA4*, *aadA1*, *catB8*, *sul1*, *qacEΔ1*, являются высокоомологичными последовательности композитного транспозона Tn6279 (KT317075.1).

При сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей штаммов *A. baumannii* NNAб_2022.1 и NNAб_2023.3, несущих гены устойчивости к аминогликозидам, макролидам, сульфаниламидам, гены бета-лактамаз CARB-16 и CTX-M-115, было установлено, что они являются высокоомологичными острову резистентности размером 80 тыс п.н., выявленному у штамма *A. baumannii* AbCTX5, циркулирующего во Франции и описанному в работе Vuilleminot J.B. et al., 2022г. [335].

При анализе последовательности ключевых хромосомных маркеров, изменения обнаружены исключительно в структурах генов *gyrA* и *parC*.

Таким образом, у исследуемых штаммов определены гены карбапенемаз, продукция которых обеспечивает устойчивость к карбапенемам. Особенностью исследуемых штаммов *A. baumannii* является наличие широкого спектра генов аминогликозидаз, большинство штаммов обладали комбинацией из 3-4 генов АМФ одновременно.

Таблица 4 – Структура резистома карбапенемустойчивых штаммов *A.baumannii*

Штамм	Детерминанты устойчивости				Мутации в хромосомных генах
	собственные		приобретенные		
	модификация АБ	системы эффлюкса	модификация АБ	системы эффлюкса	
NNAb_1	<i>bla_{ADC-30}, bla_{OXA-66}, ant(3'')-IIc</i>	Семейство RND – <i>adeACFGHIJKLNR</i> ; Семейство MATE – <i>pmpM</i> ; Семейство MFS – <i>amvA, abaFQ</i> ; Семейство ABC – <i>soxR</i> ; Семейство SMR – <i>abeS</i>	<i>blaOXA-23 aadA, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, aac(6')-Ib, aph(3')-Ia, mph(E), msr(E), armA, sul2 catB8, arr-2</i>	<i>cmlA5</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2022.1	<i>bla_{ADC-152}, bla_{OXA-90}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-72, blaCTX-M-115, mph(E), msr(E), armA, sul1</i>	<i>qacEdelta1</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2023.1	<i>bla_{ADC-30}, bla_{OXA-66}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-23, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, aac(6')-Ib, aadA1, mph(E), msr(E), armA, sul2 catB8, arr-2</i>	<i>cmlA5, qacEdelta1</i>	<i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2023.2	<i>bla_{ADC-30}, bla_{OXA-66}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-23, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, aac(6')-Ib, aadA1, mph(E), msr(E), armA, sul2 catB8, arr-2</i>	<i>cmlA5, qacEdelta1</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2023.3	<i>bla_{ADC-152}, bla_{OXA-90}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-72, blaCTX-M-115, blaCARB-16, aac(6')-Ian, aph(3')-Ia, aadA5, mph(E), msr(E), armA, sul1</i>	<i>cmlA5, floR, qacEdelta1</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2023.4	<i>bla_{ADC-30}, bla_{OXA-66}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-23, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, aac(6')-Ib, aadA1, mph(E), msr(E), armA, sul2 catB8, arr-2</i>	<i>cmlA5, qacEdelta1</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)
NNAb_2023.5	<i>bla_{ADC-30}, bla_{OXA-66}, ant(3'')-IIc</i>		<i>blaOXA-23, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, aac(6')-Ib, aadA1, mph(E), msr(E), armA, sul2 catB8, arr-2</i>	<i>cmlA5, qacEdelta1</i>	<i>gyrA</i> (S83I), <i>parC</i> (S84L, V104I, D105E)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лекарственной устойчивости бактерий – возбудителей инфекционных заболеваний человека является одной из важнейших для здравоохранения в мировом масштабе, так как в результате формирования устойчивости существенно снижается эффективность терапии, увеличивается риск развития серьезных осложнений и летальности, удлиняются сроки пребывания больного в стационаре и повышается стоимость лечения.

Грамотрицательные бактерии видов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, входят в группу ESKAPE, объединяющую наиболее проблемных возбудителей внутрибольничных и внебольничных инфекций. Представители данных видов бактерий являются этиологическим агентом воспалительных заболеваний респираторного тракта, мочевыводящих путей, системы кровотока, ожоговых, раневых и нейро-инфекций.

Мета-анализ данных литературы свидетельствует о глобальном распространении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, характеризующихся МЛУ, обусловленной комплексом механизмов, связанных с мутационной изменчивостью собственных и приобретением новых генов, локализованных на МГЭ.

В настоящее время существуют доступные высокопроизводительные технологии (NGS-секвенирование), позволяющие детально изучать структуру резистома (совокупность генетических детерминант устойчивости) на качественно новом уровне, получать полную информацию о механизмах, участвующих в формировании полирезистентности актуальных возбудителей нозокомиальных и внебольничных инфекций. Применение омиксных технологий способствует созданию новых и

обогащению существующих баз данных геномных последовательностей бактерий и позволяет проводить сравнительный анализ штаммов, циркулирующих на территории Российской Федерации и в мире.

Представленная в монографии характеристика нижегородских полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* свидетельствует о широком разнообразии генов, связанных с инаktivацией бета-лактамов, аминогликозидов, фторхинолонов, макролидов, фениколов и сульфаниламидов, применяемых в таргетной терапии, а также генов эффлюксных белков. Показано участие мобильных элементов, в частности, плазмид, IS-элементов, интегронов и транспозонов в распространении генов устойчивости к АБП. Охарактеризованные изменения в структуре хромосомных генов, кодирующих белки-мишени действия АБП, белки пориновых каналов, а также регуляторные белки эффлюксных систем, которые играют ключевую роль в формировании устойчивости к карбапенемам у штаммов, не обладающих генами карбапенемаз.

В заключение необходимо отметить, что изучение комплекса механизмов устойчивости с использованием омиксных технологий является основой для геномного мониторинга в системе эпиднадзора и контроля распространения эпидемически значимых полирезистентных штаммов – актуальных возбудителей ИСМП.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам// Успехи биологической химии. – 2004. – Т.44. – С. 263–306.
2. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance// *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2010. – Vol.74, No.3. – P. 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
3. Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P., Jacoby G.A., Kishony R., Kreiswirth B.N., Kutter E. et al. Tackling antibiotic resistance // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2011. – Vol.9, No.2. – P. 894–896. doi: 10.1038/nrmi-cro2693
4. Singh S.B. Confronting the challenges of discovery of novel antibacterial agents// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, No.16. – 3683–3689. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.06.053
5. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21 st century// *Perspect. Med. Chem.* – 2014. – Vol.6, No.6. – С. 25–64. doi: 10.4137/PMC.S14459
6. Spellberg B., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett// *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 71–75. doi: 10.1093/cid/ciu392
7. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance//*Nat. Rev. Microbiol.* – 2015. – Vol.13, No.1. – P. 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380
8. Barriere S.L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance// *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 116, No.2. – P.151–153. doi: 10.1517/14656566.2015.983077
9. Watkins R.R., Bonomo R.A. Overview: global and local impact of antibiotic resistance// *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol.30, No.2. – P. 313–322. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.001.
10. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance// *Microbiol. Spectr.* – 2016. – Vol.4, No.2:VMBF-0016-2015 doi: 10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015
11. Захарова О.И., Лискова Е.А., Михалева Т.В., Блохин А.А. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия// *Аграрная наука Евро-Северо-Востока.* – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 13–21. doi:10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21
12. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам// *Экологическая генетика.* – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 4–17. doi: 10.17816/ecogen1634-17.

13. Admassie M. Current review on molecular and phenotypic mechanism of bacterial resistance to antibiotic// *Science Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol.7, Is.2. doi:10.11648/j.sjcm.20180702.11.
14. Егоров А.М., Уляшова М.М., Рубцова М.Ю. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам// *Acta Naturae*. – 2018. – Т.10, №4. – С. 33–48. doi: 10.32607/20758251-2018-10-4-33-48
15. Sionov R.V., Steinberg D. Targeting the holy triangle of quorum sensing, biofilm formation, and antibiotic resistance in pathogenic bacteria// *Microorganisms*. – 2022. – Vol.10, No.6: 1239. doi: 10.3390/microorganisms10061239
16. Gauba A., Rahman K.M. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-negative bacteria// *Antibiotics (Basel)*. – 2023. – Vol.12, No.11:1590. doi: 10.3390/antibiotics12111590
17. Tajer L., Paillart J.C., Dib H., Sabatier J.M., Fajloun Z., Abi Khattar Z. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial peptides in the modern era: an updated review// *Microorganisms*. – 2024. – Vol.12, No.7:1259. doi: 10.3390/microorganisms12071259
18. Halawa E.M., Fadel M., Al-Rabia M.W., Behairy A., Nouh N.A., Abdo M., Olga R., Fericean L., Atwa A.M., El-Nablaway M., Abdeen A. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance// *Front. Pharmacol.* – 2024. – Vol.14:1305294. doi: 10.3389/fphar.2023.1305294.
19. Devi N.S., Mythili R., Cherian T., Dineshkumar R., Sivaraman G.K., Jayakumar R., Prathaban M., Duraimurugan M., Chandrasekar V., Peijnenburg W.J.G.M. Overview of antimicrobial resistance and mechanisms: The relative status of the past and current// *The Microbe*. – 2024. – Vol.3:100083. doi: 10.1016/j.microb.2024.100083.
20. Даудова А.Д., Демина Ю.З., Генатуллина Г.Н., Абдрахманова Р.О., Баева Г.Р., Ясенявская А.Л., Рубальский О.В. Антибиотикорезистентность. Вызов современности// *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 3-4. – С.66–75. doi:10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75
21. Devi N.S., Mythili R., Cherian T., Dineshkumar R., Sivaraman G.K., Jayakumar R., Prathaban M., Duraimurugan M., Chandrasekar V., Peijnenburg W.J.G.M. Overview of antimicrobial resistance and mechanisms: The relative status of the past and current// *The Microbe*. – 2024. – Vol.3:100083. doi: 10.1016/j.microb.2024.100083.

22. World Health Organization. 2022. WHO Strategic Priorities on Antimicrobial Resistance Preserving antimicrobials for today and tomorrow. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041387/>

23. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017г. №2045-р. «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_279129/53a58bf98a682e05780f0b69134a126165892a5a/

24. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America// Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol.48, No.1. – P. 1–12. doi: 10.1086/595011. PMID: 19035777

25. World Health Organization (WHO). Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics; WHO: Geneva, Switzerland, 2017; URL: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf.

26. Nguyen F., Starosta A.L., Arenz S. et al. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms// Biol. Chem. – 2014. – Vol.395, No.5. – P. 559–575. doi: 10.1515/hsz-2013-0292

27. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, №.2. – С. 127-145.

28. Щетинин Е.В. Полимиксины – новый взгляд на известные антибиотики // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т.2, №3 – С. 68–73.

29. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов // НИИАХ СГМА. – Смоленск, 2007. – С. 420.

30. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol.40, No.9. – P.1333–1341. doi: 10.1086/429323

31. Poirel L., Aurélie J., Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes // Clinical Microbiology Reviews. – 2017. – Vol.30, No.2. – P. 557–596. doi: 10.1128/CMR.00064-16

32. Huang J., Li C., Song J. et al. Regulating polymyxin resistance in Gram-negative bacteria: roles of two-component systems PhoPQ and PmrAB // *Future Microbiol.* – 2020. – Vol.15, No.6. – P.445–459. doi: 10.2217/fmb-2019-0322.
33. Deris Z.Z., Aktera J., Sivanesana S. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity / Z.Z. Derisa, , K.D. Robertsc, P.E. Thompsonc, R.L. Nationa, Jian Lia, T. Velkov // *The Journal of Antibiotics.* – 2014. – Vol.67, No.2. – P. 147–151.
34. Леонова М.В. Фосфомицин: старый антибиотик и новые перспективы. Обзор литературы// *Consilium Medicum.* – 2023. – Vol.25, No.7. – P. 433–438. doi:10.26442/20751753.2023.7.202284
35. Антиинфекционные лекарственные препараты: учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности лечебное дело, педиатрия, стоматология, фармация и медицинская биохимия / С.В. Дьяченко, Е.В. Слободенюк. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2020. – 403 с.
36. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Бета-лактамы антибиотики// *РМЖ.* – 1997. – №21:2.
37. Bush K. Past and present perspectives on β -Lactamases// *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2018. – Vol.62, No.10:e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18
38. Tooke C.L., Hinchliffe P., Bragginton E.C. et al. β -Lactamases and β -Lactamase inhibitors in the 21st century// *J. Mol. Biol.* – 2019. – Vol.431, No.18. – P. 3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002
39. Arzanlou M., Chai W.C., Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria// *Essays Biochem.* – 2017. – Vol.61, No.1. – P. 49-59. doi: 10.1042/EBC20160063
40. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – Vol.39, No.6. – P. 1211–1233. doi:10.1128/AAC.39.6.1211
41. Ambler R.P. The structure of beta-lactamases// *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* – 1980. – Vol.289, Is.1036. – P. 321–331 doi:10.1098/rstb.1980.0049
42. Naas T., Oueslati S., Bonnin R.A. et al. Beta-lactamase database (BLDB)—structure and function// *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2017. – Vol.32, No.1. – P. 917–919. doi: 10.1080/14756366.2017.1344235

43. Fyfe C., Grossman T.H., Kerstein K., Sutcliffe J. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens// Cold Spring Harb. Perspect. Med. – 2016. – Vol.6, No.10:a025395. doi: 10.1101/cshperspect.a025395
44. Gomes C., Martínez-Puchol S., Palma N. et al. Macrolide resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae*: focus on azithromycin// Crit. Rev. Microbiol. – 2017. – Vol.43, No.1. – P. 1–30. doi: 10.3109/1040841X.2015.1136261.
45. Бочарова Ю.А, Савинова Т.А., Чеботарь И.В. Хромосомные гены ESKAPE-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25, №2. – С. 187–201. doi: 10.36488/cmac.2023.2.187–201
46. Wachino J., Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update// Drug Resist. Updat. – 2012. – Vol.15, No.3. – P. 133–148. doi: 10.1016/j.drug.2012.05.001
47. Остерман И.А., Донцова О.А, Сергиев П.В. Метилирование рРНК и устойчивость к антибиотикам// Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 11. – С. 1569–1586. doi: 10.31857/S0320972520110056
48. Caveney N.A., Caballero G., Voedts H. et al. Structural insight into YcbB-mediated beta-lactam resistance in *Escherichia coli*// Nat. Commun. – 2019. – Vol.10, No.1:1849. doi: 10.1038/s41467-019-09507-0
49. Koebnik R., Locher K.P., Van Gelder P. Structure and function of bacterial outer membrane proteins: barrels in a nutshell// Mol. Microbiol. – 2000. – Vol.37, No. 2. – P. 239–253. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01983.x.
50. Fernández L., Hancock R.E. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance// Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol.25, No.4. – P.661–681. doi: 10.1128/CMR.00043-12.
51. Belousov M.V., Kosolapova A.O., Fayoud H. et al. OmpC and OmpF outer membrane proteins of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* form Bona Fide amyloids// Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol.24, No.21:15522. doi: 10.3390/ijms242115522
52. Saier M.H. Jr. A functional-phylogenetic classification system for transmembrane solute transporters// Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2000. – Vol.64, No.2. – P.354–411. doi: 10.1128/MMBR.64.2.354-411.2000
53. Tegos G.P., Haynes M., Strouse J.J. et al. Microbial efflux pump inhibition: tactics and strategies// Curr. Pharm. Des. – 2011. – Vol.17, No.13. – P.1291–1302. doi: 10.2174/138161211795703726.

54. Blair J.M., Richmond G.E., Piddock L.J. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance// *Future Microbiol.* – 2014. – Vol.9, No.10. – P.1165–1177. doi: 10.2217/fmb.14.66.
55. Chitsaz M., Brown M.H. The role played by drug efflux pumps in bacterial multidrug resistance// *Essays Biochem.* – 2017. – Vol.61, No.1. – P.127–139. doi: 10.1042/EBC20160064
56. Zgurskaya H.I., Walker J.K., Parks J.M., Rybenkov V.V. Multidrug efflux pumps and the two-faced janus of substrates and inhibitors// *Acc. Chem. Res.* – 2021. – Vol.54, No.4. – P.930–939. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00843.
57. De Gaetano G.V., Lentini G., Famà A., Coppolino F., Beninati C. Antimicrobial resistance: two-component regulatory systems and multidrug efflux pumps// *Antibiotics (Basel).* – 2023. – Vol.12, No.6:965. doi: 10.3390/antibiotics12060965
58. Zhang L., Tian X., Sun L. et al. Bacterial efflux pump inhibitors reduce antibiotic resistance// *Pharmaceutics.* – 2024. – Vol.16, No.2:170. doi: 10.3390/pharmaceutics16020170.
59. Иванов М.Э., Фурсова Н.К., Потапов В.Д. Суперсемейства эффлюксных насосов *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы)// *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2022. – Т.67, №1. – С. 53–58. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58
60. Hassan K.A., Jackson S.M., Penesyan A. et al. Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol.110, No.50. – P. 20254–20259. doi: 10.1073/pnas.1317052110
61. Delmar J.A., Yu E.W. The AbgT family: a novel class of antimetabolite transporters// *Protein Sci.* – 2016. – Vol.25, No.2. – P.322–337. doi: 10.1002/pro.2820
62. Chong Y., Ito Y., Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*// *Infect. Genet. Evol.* – 2011. – Vol.11, No.7. – P.1499–1504. doi: 10.1016/j.meegid.2011.06.001
63. Knothe H., Shah P., Krcmery V. et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*// *Infection.* – 1983. – Vol.11, No.6. – P. 315–317. doi: 10.1007/BF01641355
64. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection// *JAC Antimicrob. Resist.* – 2021. – Vol.3, No.3:dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092

65. Medeiros A.A. Beta-lactamases// Br. Med. Bull. – 1984. – Vol.40, No.1. – P. 18–27. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071942
66. Brun-Buisson C., Legrand P., Philippon A. et al. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*// Lancet. – 1987. – No.2. – P.302–306. doi: 10.1016/s0140-6736(87)90891-9
67. Sougakoff W., Goussard S., Courvalin P. The TEM-3 β -lactamase, which hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions// FEMS Microbiol. Lett. – 1988. – Vol.56, Is.3. – P. 343–348. doi:10.1111/j.1574-6968.1988.tb03204.x
68. Kazmierczak K.M., de Jonge B.L.M., Stone G.G., Sahn D.F. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013// J. Antimicrob Chemother – 2020. – Vol.75. – P. 1165–1173 doi: 10.1093/jac/dkz571
69. Husna A., Rahman M.M., Badruzzaman A.T.M. et al. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): challenges and opportunities// Biomedicines. – 2023. – Vol.11, No.11:2937. doi: 10.3390/biomedicines11112937
70. Calbo E., Garau J. The changing epidemiology of hospital outbreaks due to ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: the CTX-M-15 type consolidation// Future Microbiol. – 2015. – Vol.10, No.6. – P. 1063–1075. doi:10.2217/fmb.15.22
71. Bauernfeind A., Grimm H., Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*// Infection. – 1990. – Vol.18, No.5:294–298. doi: 10.1007/BF01647010
72. Shurina B.A., Page R.C. Structural comparisons of cefotaximase (CTX-M-ase) sub family 1// Front. Microbiol. – 2021. – Vol.12:688509. doi: 10.3389/fmicb.2021.688509
73. Скачкова Т.С., Шипулина О.Ю., Шипулин Г.А. и др. Изучение генетического разнообразия штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном медицинском центре г. Москвы, с помощью секвенирования нового поколения// КМАХ. – 2019. – Т.21, №1. – С. 69–74. doi: 10.36488/смас.2019.1.69-74
74. Byarugaba D.K., Erima B., Wokorach G. et al. Genome analysis of *Klebsiella pneumoniae* reveals international high-risk pandemic MDR clones emerging in tertiary healthcare settings in Uganda// Pathogens. – 2023 – Vol.12, No.11:1334. doi: 10.3390/pathogens12111334

75. Shaidullina E.R., Schwabe M., Rohde T. et al. Genomic analysis of the international high-risk clonal lineage *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395// Genome Med. – 2023. – Vol.15, No.1:9. doi: 10.1186/s13073-023-01159-6
76. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика резистома и вирулома карбапенем-устойчивых клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*// Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т.67, №3. – С. 186–192. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-186-192
77. Poirel L., Decousser J.W., Nordmann P. Insertion sequence *ISEcp1B* is involved in expression and mobilization of a *bla*CTX-M β -lactamase gene//Antimicrob. Agents. Chemother. – 2003. – Vol.47, No.9. – P. 2938–2945 doi: 10.1128/AAC.47.9.2938-2945.2003
78. D'Andrea M.M., Arena F., Pallecchi L., Rossolini G.M. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance// Int. J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol.303, No.6-7. – P.305–317. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.008.
79. Zhao W.H., Hu Z.Q. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria// Crit. Rev. Microbiol. – 2013. – Vol.39, No.1. – P. 79–101. doi: 10.3109/1040841X.2012.691460
80. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Мобилом клинических карбапенем-устойчивых изолятов *Klebsiella pneumoniae*// Генетика. – 2020. – Т.56, №3. – С. 272–281. doi: 10.31857/S0016675820030030
81. Fursova N.K., Astashkin E.I., Gabrielyan N.I. et al. Emergence of five genetic lines ST395 NDM-1, ST13 OXA-48, ST3346 OXA-48, ST39 CTX-M-14, and novel ST3551 OXA-48 of multidrug-resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* in Russia. // Microb. Drug. Resist. – 2020. – Vol.26, No.8. – P. 924–933. doi: 10.1089/mdr.2019.0289
82. Kuzina E.S., Kislichkina A.A., Sizova A.A. et al. High-molecular-weight plasmids carrying carbapenemase genes *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC-2}, and *bla*_{OXA-48} coexisting in clinical *Klebsiella pneumoniae* strains of ST39// Microorganisms. – 2023. – Vol.11, No.2:459. doi: 10.3390/microorganisms11020459.
83. Liebert C.A., Hall R.M., Summers A.O. Transposon *Tn21*, flagship of the floating genome// Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1999. – Vol.63, No.3. – P.507–522. doi: 10.1128/MMBR.63.3.507-522.1999.
84. Eraç B., Hoşgör-Limoncu M., Ermertcan Ş. et al. Prevalence of *bla*PER-1 and integrons in ceftazidime-resistant Gram-negative bacteria at a university hospital in Turkey// Jpn. J. Infec.t Dis. – 2013. – Vol.66, No.2. – P.146–148. doi: 10.7883/yoken.66.146

85. Poirel L., Le Thomas I., Naas T. et al. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol.44, No. 3. – P. 622–632. doi: 10.1128/AAC.44.3.622-632.2000
86. Fevre C., Passet V., Weill F.X. et al. Variants of the *Klebsiella pneumoniae* OKP chromosomal beta-lactamase are divided into two main groups, OKP-A and OKP-B// Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol.49, No.12. – P. 5149–5152. doi: 10.1128/AAC.49.12.5149-5152.2005
87. Barlow M., Tenover F.C. Phylogenetic predictions of carbapenemase activity from the Guiana extended-spectrum (GES) family of β -lactamases// JAC Antimicrob. Resist. – 2024. – Vol.6, No.1:dlad150. doi: 10.1093/jacamr/dlad150
88. Lee C.H., Chu C., Liu J.W. et al. Collateral damage of flomoxef therapy: in vivo development of porin deficiency and acquisition of *blaDHA-1* leading to ertapenem resistance in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M-3 and SHV-5 beta-lactamases// J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol.60, No.2. – P. 410–413. doi: 10.1093/jac/dkm215
89. Zamorano L., Miró E., Juan C. et al. Mobile genetic elements related to the diffusion of plasmid-mediated AmpC β -lactamases or carbapenemases from *Enterobacteriaceae*: findings from a multicenter study in Spain// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.59, No.9. – P. 5260–5266. doi: 10.1128/AAC.00562-15.
90. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance// FEMS Microbiol. Rev. – 2017. – Vol.41, No.3. – P. 252–275. doi: 10.1093/femsre/fux013
91. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol.45, No.4. – P.1151–1161. doi: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
92. Chen L., Mathema B., Chavda K.D. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding// Trends Microbiol. – 2014. – Vol.22, No.12. – P.686–696. doi: 10.1016/j.tim.2014.09.003.
93. Mathers A.J., Peirano G., Pitout J.D.D. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*// Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol.28, No.3 – P. 565–91. doi: 10.1128/CMR.00116-14.
94. Migliorini L.B., de Sales R.O., Koga P.C.M. et al. Prevalence of *bla*_{KPC-2}, *bla*_{KPC-3} and *bla*_{KPC-30}-Carrying Plasmids in *Klebsiella pneumoniae*

Isolated in a Brazilian Hospital// Pathogens. – 2021. – Vol.10, No.3:332. doi: 10.3390/pathogens10030332

95. Naas T., Cuzon G., Truong H.V., Nordmann P. Role of IS*Kpn7* and deletions in *blaKPC* gene expression// Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol.56, No.9. – P. 4753–4759. doi: 10.1128/AAC.00334-12

96. Li X., Zhang J., Yang C. et al. Increased expression and amplification of *blaKPC-2* contributes to resistance to ceftazidime/avibactam in a sequence type 11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain// Microbiol. Spectr. – 2022. – Vol.10, No.4:e0095522. doi: 10.1128/spectrum.00955-22

97. Shen S., Tang C., Ding L. et al. Identification of KPC-112 from an ST15 *Klebsiella pneumoniae* strain conferring resistance to ceftazidime-avibactam// mSphere. – 2022. – Vol.7, No.6:e0048722. doi: 10.1128/msphere.00487-22

98. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48// Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol.56, No.1. – P. 559–562. doi: 10.1128/AAC.05289-11

99. Giani T., Conte V., Di Pilato V. et al. *Escherichia coli* from Italy producing OXA-48 carbapenemase encoded by a novel Tn1999 transposon derivative// Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol.56, No.4. – P. 2211–2213. doi: 10.1128/AAC.00035-12

100. Beyrouthy R., Robin F., Delmas J. et al. IS*IR*-mediated plasticity of IncL/M plasmids leads to the insertion of *blaOXA-48* into the *Escherichia coli* chromosome// Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol.58, No.7. – P. 3785–3790. doi: 10.1128/AAC.02669-14

101. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace// J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol.67, No.7. – P. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121

102. Hendrickx A.P.A., Landman F., de Haan A. et al. The Dutch Cpe Surveillance Study Group. *blaOXA-48*-like genome architecture among carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands// Microb. Genom. – 2021. – Vol.7, No.5:000512. doi: 10.1099/mgen.0.000512

103. Yong D., Toleman M., Giske C.G. et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla(NDM-1)*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India// Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol.53, No.12. – P. 5046–5054. doi: 10.1128/AAC.00774-09

104. Poirel L., Dortet L., Bernabeu S., Nordmann P. Genetic features of *bla*_{NDM-1}-positive *Enterobacteriaceae*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol.55, No.11. – P. 5403–5407. doi: 10.1128/AAC.00585-11.

105. Dortet L., Nordmann P., Poirel L. Association of the emerging carbapenemase NDM-1 with a bleomycin resistance protein in *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol.56, No.4. – P.1693–1697. doi: 10.1128/AAC.05583-11

106. Dong H., Li Y., Cheng J. et al. Genomic epidemiology insights on NDM-producing pathogens revealed the pivotal role of plasmids on *bla*_{NDM} transmission// *Microbiol. Spectr.* – 2022. – Vol.10, No.2:e0215621. doi: 10.1128/spectrum.02156-21

107. National Center for Health Statistics [электронный ресурс]// Health, United States, 2014: With Special Feature on Adults Aged 55–64. – P. 1–473. - URL: [https://www.cdc.gov/nchs/data/14.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/14.pdf) /

108. Abdallah M., Haroun S., Tahoun A. et al. Coexistence of *bla*OXA-48, *bla*VIM, and *bla*SHV genes in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections: microbiological and epidemiological analysis// *J. Pak. Med. Assoc.* – 2023. – Vol.4, Suppl.4 – P. 294–304. doi: 10.47391/JPMA.EGY-S4-58

109. Papadimitriou-Olivgeris M., Bartzavali C., Lambropoulou A. et al. Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from *bla*KPC- to *bla*VIM-harboring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol.74, No.7. – P. 2051–2054. doi: 10.1093/jac/dkz125

110. Kizny Gordon A., Phan H.T.T., Lipworth S.I. et al. Genomic dynamics of species and mobile genetic elements in a prolonged *bla*IMP-4-associated carbapenemase outbreak in an Australian hospital// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol.75, No. 4. – P. 873–882. doi: 10.1093/jac/dkz526.

111. Limbago B.M., Rasheed J.K., Anderson K.F. et al. IMP-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States// *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol.49, No.12. – P. 4239–4245. doi: 10.1128/JCM.05297-11

112. Urmi U.L., Nahar S., Rana M. et al. Genotypic to phenotypic resistance discrepancies identified involving β -lactamase genes, *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*NDM-1, and *bla*VIM in uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*// *Infect. Drug. Resist.* – 2020. – No.13. – P.2863–2875. doi: 10.2147/IDR.S262493

113. Jia X., Jia P., Zhu Y. et al. Coexistence of *bla*_{NDM-1} and *bla*_{IMP-4} in one novel hybrid plasmid confers transferable carbapenem resistance in an ST20-

K28 *Klebsiella pneumoniae*// Front. Microbiol. – 2022. – No.13:891807. doi: 10.3389/fmicb.2022.891807

114. Hernández-Allés S., Albertí S., Álvarez D. et al. Porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*// Microbiology (Reading). – 1999. – Vol.145, Pt. 3. – P. 673–679. doi: 10.1099/13500872-145-3-673

115. Lee K., Yong D., Choi Y.S. et al. Reduced imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with plasmid-mediated CMY-2 and DHA-1 beta-lactamases co-mediated by porin loss// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – Vol.29, No.2. – P. 201–206. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.09.006

116. Yum J.H., Kim S., Lee H. et al. Emergence and wide dissemination of CTX-M-type ESBLs, and CMY-2- and DHA-1-type AmpC beta-lactamases in Korean respiratory isolates of *Klebsiella pneumoniae*// J. Korean. Med. Sci. – 2005. – Vol.20, No.6. – P. 961–965. doi: 10.3346/jkms.2005.20.6.961.

117. Tsai Y.-K., Fung C.-P., Lin J.-C. et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.4. – P. 1485–1493 doi: 10.1128/AAC.01275-10

118. García-Sureda L., Doménech-Sánchez A., Barbier M. et al. OmpK26, a novel porin associated with carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.10. – P. 4742–4747. doi: 10.1128/AAC.00309-11.

119. García-Sureda L., Juan C., Doménech-Sánchez A., Albertí S. Role of *Klebsiella pneumoniae* LamB Porin in antimicrobial resistance// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.4. – P. 1803–1805. doi: 10.1128/AAC.01441-10

120. Ruiz E., Ocampo-Sosa A.A., Rezusta A. et al. Acquisition of carbapenem resistance in multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strains harbouring *bla*CTX-M-15, *qnr*S1 and *aac*(6')-Ib-cr genes// J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol.61, No.5. – P. 672–677. doi: 10.1099/jmm.0.038083-0

121. Pagès J.M., Peslier S., Keating T.A. et al. Role of the outer membrane and porins in susceptibility of β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* to Ceftazidime-Avibactam// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.60, No.3. – P.1349–1359. doi: 10.1128/AAC.01585-15

122. Wu L.T., Guo M.K., Ke S.C. et al. Characterization of the genetic background of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* with insertion elements disrupting the *omp*K36 porin gene// Microb. Drug Resist. – 2020. – Vol.26, No.9. – P.1050–1057. doi: 10.1089/mdr.2019.0410

123. Srinivasan V.B., Venkataramaiah M., Mondal A. et al. Functional characterization of a novel outer membrane porin KpnO, regulated by PhoBR

two-component system in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044// PLoS One. – 2012. – Vol.7, No.7:e41505. doi: 10.1371/journal.pone.0041505

124. Masi M., Winterhalter M., Pagès J.M. Outer membrane porins// Subcell Biochem. – 2019. – Vol.92. – P. 79–123. doi: 10.1007/978-3-030-18768-2_4

125. Rocker A., Lacey J.A., Belousoff M.J. et al. Global trends in proteome remodeling of the outer membrane modulate antimicrobial permeability in *Klebsiella pneumoniae*// mBio. – 2020. – Vol.11, No.2:e00603-20. doi: 10.1128/mBio.00603-20

126. Castanheira M., Doyle T.B., Deshpande L.M. et al. Activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam against carbapenemase-negative carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from US hospitals// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2021. – Vol.58: 106439. . doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106439

127. Dulanto Chiang A., Dekker J.P. Efflux pump-mediated resistance to new beta-lactam antibiotics in multidrug-resistant gram-negative bacteria// Commun. Med. (Lond). – 2024. – Vol.4, No.1:170. doi: 10.1038/s43856-024-00591-y

128. Li X.Z., Plésiat P., Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria// Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – Vol.28, No.2. – P. 337–418. doi: 10.1128/CMR.00117-14

129. Lv F., Cai J., He Q., Wang W. et al. Overexpression of efflux pumps mediate pan resistance of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11// Microb. Drug. Resist. – 2021. – Vol.27, No.10. – P.1405–1411. doi: 10.1089/mdr.2020.0395

130. Lee Y.Q., Sri La Sri Ponnampalavanar S., Wong J.H. et al. Investigation on the mechanisms of carbapenem resistance among the non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2024. – Vol.14:1464816. doi: 10.3389/fcimb.2024.1464816

131. Padilla E., Llobet E., Doménech-Sánchez A. et al. *Klebsiella pneumoniae* AcrAB efflux pump contributes to antimicrobial resistance and virulence// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – Vol.54, No.1. – P.177–183. doi: 10.1128/AAC.00715-09.

132. Bialek-Davenet S., Marcon E., Leflon-Guibout V. et al. In vitro selection of *ramR* and *soxR* mutants overexpressing efflux systems by fluoroquinolones as well as cefoxitin in *Klebsiella pneumoniae*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.6. – P.2795–2802. doi: 10.1128/AAC.00156-11

133. Jiménez-Castellanos J.C., Wan Ahmad Kamil W.N., Cheung C.H. et al. Comparative effects of overproducing the AraC-type transcriptional regulators MarA, SoxS, RarA and RamA on antimicrobial drug susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*// J. Antimicrob. Chemother. – 2016. – Vol.71, No.7. – P. 1820–1825. doi: 10.1093/jac/dkw088.
134. Schneiders T., Amyes S.G., Levy S.B. Role of AcrR and *ramA* in fluoroquinolone resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates from Singapore// Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol.47, No.9. – P. 2831–2837. doi: 10.1128/AAC.47.9.2831-2837.2003.
135. Hentschke M., Wolters M., Sobottka I. et al. *ramR* mutations in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to tigecycline// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – No.54. – P. 2720–2723. doi: 10.1128/AAC.00085-10
136. Xu Q., Sheng Z., Hao M. et al. RamA upregulates multidrug resistance efflux pumps AcrAB and OqxAB in *Klebsiella pneumoniae*//Int. J. Antimicrob. Agents. – 2021. – Vol.57, No.2:106251. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106251
137. Srinivasan V.B., Rajamohan G. KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance// Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol.57, No.9. – P. 4449–4462. doi: 10.1128/AAC.02284-12
138. Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. Aminoglycosides: an overview// Cold Spring Harb. Perspect. Med – 2016. – Vol.6, No.6:a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029
139. Mehrotra T., Konar D., Pragasam A.K. et al. Antimicrobial resistance heterogeneity among multidrug-resistant Gram-negative pathogens: Phenotypic, genotypic, and proteomic analysis// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2023. – Vol.120, No.33:e2305465120. doi: 10.1073/pnas.2305465120
140. Cassu-Corsi D., Martins W.M., Nicoletti A.G. et al. Characterisation of plasmid-mediated *rmtB-1* in *Enterobacteriaceae* clinical isolates from São Paulo, Brazil// Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2018. – Vol.113. No.12:e180392. doi: 10.1590/0074-02760180392
141. Al Sheikh Y.A., Marie M.A., John J. et al. Prevalence of 16S rRNA methylase genes among β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Saudi Arabia// Libyan. J. Med. – 2014. – Vol.9, No.1:24432. doi: 10.3402/ljm.v9.24432
142. Redgrave L.S., Sutton S.B., Webber M.A., Piddock L.J. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in

evolutionary success// Trends Microbiol. – 2014. – No.22. – P. 438–445. doi: 10.1016/j.tim.2014.04.007

143. Deguchi T., Yasuda M., Nakano M. et al. Detection of mutations in the *gyrA* and *parC* genes in quinolone-resistant clinical isolates of *Enterobacter cloacae*// J. Antimicrob. Chemother. – 1997. – Vol.40, No.4. – P. 543–549. doi: 10.1093/jac/40.4.543.

144. Nam Y.S., Cho S.Y., Yang H.Y. et al. Investigation of mutation distribution in DNA gyrase and topoisomerase IV genes in ciprofloxacin-non-susceptible *Enterobacteriaceae* isolated from blood cultures in a tertiary care university hospital in South Korea, 2005-2010// Int J Antimicrob Agents. – 2013 – Vol.41, No.2 – P. 126–129. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.004.

145. Guillard T., de Jong A., Limelette A. et al. Characterization of quinolone resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* recovered from diseased companion animals in Europe// Vet. Microbiol. – 2016. – No.194. – P. 23–29. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.11.033.

146. Rezaei S., Tajbakhsh S., Naeimi B., Yousefi F. Investigation of *gyrA* and *parC* mutations and the prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates// BMC Microbiol. – 2024. – Vol.24, No.1:265. doi: 10.1186/s12866-024-03383-5.

147. Fu Y., Zhang W., Wang H. et al. Specific patterns of *gyrA* mutations determine the resistance difference to ciprofloxacin and levofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*// BMC Infect. Dis. – 2013. – No.13:8. doi: 10.1186/1471-2334-13-8

148. Chen F.J., Lauderdale T.L., Ho M., Lo H.J. The roles of mutations in *gyrA*, *parC*, and *ompK35* in fluoroquinolone resistance in *Klebsiella pneumoniae*// Microb. Drug. Resist. – 2003. – Vol.9, No.3. – P. 265–271. doi: 10.1089/107662903322286472

149. Ping Y., Ogawa W., Kuroda T., Tsuchiya T. Gene cloning and characterization of KdeA, a multidrug efflux pump from *Klebsiella pneumoniae*// Biol. Pharm. Bull. – 2007. – Vol.30, No.10. – P. 1962–1964. doi: 10.1248/bpb.30.1962.

150. Завильгельский Г.Б., Расторгуев С.М. ДНК-Мимикрия белков как эффективный механизм регуляции активности ДНК-зависимых ферментов (обзор) // Биохимия. – 2007. – Т. 72, № 9. – С. 1125-1132.

151. Martínez-Martínez L., Pascual A., Jacoby G.A. Quinolone resistance from a transferable plasmid// Lancet. – 1998. – Vol.9105, No.351. –P. 797–799. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07322-4

152. Kotb D.N., Mahdy W.K., Mahmoud M.S., Khairy R.M.M. Impact of co-existence of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones

resistance in *Enterobacteriaceae* strains isolated from community and hospital acquired UTIs// BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol.19, No.1:979. doi: 10.1186/s12879-019-4606-y

153. Ruiz J., Pons M.J., Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2012. – Vol.40, No.3. – P. 196–203. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.011

154. Antoniadou A., Kontopidou F., Poulakou G. et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster// J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol.59, No.4. – P. 786–790. doi: 10.1093/jac/dkl562.

155. Marchaim D., Chopra T., Perez F. et al. Outcomes and genetic relatedness of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at Detroit medical center// Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2011. – Vol.32, No.9. – P. 861–871. doi: 10.1086/661597.

156. Ah Y.M., Kim A.J., Lee J.Y. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2014. – Vol.44, No.1. – P. 8–15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02.016.

157. Janssen A.B., Doorduyn D.J., Mills G. et al. Evolution of colistin resistance in the *Klebsiella pneumoniae* complex follows multiple evolutionary trajectories with variable effects on fitness and virulence characteristics// Antimicrob. Agents Chemother. – 2020. – Vol.65, No.1:e01958-20. doi: 10.1128/AAC.01958-20.

158. Elias R., Duarte A., Perdigão J. A Molecular perspective on colistin and *Klebsiella pneumoniae*: mode of action, resistance genetics, and phenotypic susceptibility// Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol.11, No.7:1165. doi: 10.3390/diagnostics11071165

159. Attalla E.T., Khalil A.M., Zakaria A.S. et al. Genomic characterization of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive care unit patients in Egypt// Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2023. – Vol.22, No.1:82. doi: 10.1186/s12941-023-00632-9

160. Sękowska A., Chudy M., Gospodarek-Komkowska E. Emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Poland// Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 2019. – Vol.67, No.1. – P.18–22. doi: 10.1556/030.66.2019.028.

161. Singh S., Pathak A. Rahman M. et al. Genetic characterisation of colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from North India// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2021. – No.11:666030. doi: 10.3389/fcimb.2021.666030

162. De Majumdar S., Yu J., Fookes M. et al. Elucidation of the RamA regulon in *Klebsiella pneumoniae* reveals a role in LPS regulation// PLoS Pathog. – 2015. – Vol.11, No.1:e1004627. doi: 10.1371/journal.ppat.1004627

163. Gunn J.S. The *Salmonella* PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more// Trends in Microbiology. – 2008. – Vol.16, No.6. – P. 284–290. doi: 10.1016/j.tim.2008.03.007.
164. Nordmann P., Jayol A., Poirel L. Rapid detection of polymyxin resistance in *Enterobacteriaceae*// Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol.22, No.6. – P. 1038–1043. doi: 10.3201/eid2206.151840.
165. Groisman E.A. The pleiotropic two-component regulatory system PhoP-PhoQ// Journal of Bacteriology. – 2001. – Vol.183, No.6. – P. 1835–1842. doi: 10.1128/JB.183.6.1835-1842.2001.
166. Park S.Y., Guo X. Adaptor protein complexes and intracellular transport // Bioscience Reports. – 2014. – Vol.34, No.4. – P. 381–390. doi: 10.1042/BSR20140069.
167. Poirel L., Jayol A., Bontron S. et al. The *mgrB* gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*// Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2015. – Vol.70, No.1. – P. 75–80. doi: 10.1093/jac/dku323.
168. Hamel M., Chatzipanagiotou S., Hadjadj L. et al. Inactivation of *mgrB* gene regulator and resistance to colistin is becoming endemic in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Greece: A nationwide study from 2014 to 2017// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol.55, No. 4:105930. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105930
169. Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V. et al. Emergence of a ST307 clone carrying a novel insertion element MITE*KpnI* in the *mgrB* gene among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Moscow, Russia// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol.55, No.2:105850. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.007
170. Li H., Sun L., Qiao H. et al.. Polymyxin resistance caused by large-scale genomic inversion due to IS26 intramolecular translocation in *Klebsiella pneumoniae*// Acta Pharm. Sin. B. – 2023. – Vol.13, No.9. – P.3678–3693. doi: 10.1016/j.apsb.2023.06.003.
171. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study// Lancet Infect. Dis. – 2016. – Vol.16, No.2. – P. 161–168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
172. Nwabor O.F., Terbtthakun P., Voravuthikunchai S.P., Chusri S. A bibliometric meta-analysis of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*// Diseases. – 2021. – Vol.9, No.2:44. doi:10.3390/diseases9020044

173. Hussein N.H., Al-Kadmy I.M.S., Taha B.M., Hussein J.D. Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review// Mol. Biol. Rep. – 2021. – Vol.48, No.3. – P. 2897–2907. doi: 10.1007/s11033-021-06307-y
174. Llobet E., Tomás J.M., Bengoechea J.A. Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antimicrobial peptides// Microbiology (Reading). – 2008. – Vol.154, Pt.12. – P. 3877–3886. doi: 10.1099/mic.0.2008/022301-0
175. Gogry F.A., Siddiqui M.T., Sultan I., Haq Q.M.R. Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria// Front. Med. (Lausanne). – 2021. – No.8:677720. doi: 10.3389/fmed.2021.677720
176. Nguyen F., Starosta A.L., Arenz S. et al. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms// Biol. Chem. – 2014. – Vol.395, No.5. – P. 559–575. doi: 10.1515/hsz-2013-0292
177. Markley J.L., Wencewicz T.A. Tetracycline-inactivating enzymes// Front. Microbiol. – 2018. – No.9:1058. doi: 10.3389/fmicb.2018.01058.
178. Guillaume G., Ledent V., Moens W., Collard J.M. Phylogeny of efflux-mediated tetracycline resistance genes and related proteins revisited// Microb. Drug. Resist. – 2004. – Vol.10, No.1. – P. 11–26. doi: 10.1089/107662904323047754
179. Pulzova L., Navratilova L., Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drug-resistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*// Microb. Drug. Resist. – 2017. – Vol.23, No.4. – P.413–420. doi: 10.1089/mdr.2016.0017.
180. Ogawa W., Onishi M., Ni R. et al. Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*// Gene. – 2012. – Vol.498, No.2. – P.177–182. doi: 10.1016/j. gene.2012.02.008
181. Wang W., Guo Q., Xu X. et al. High-level tetracycline resistance mediated by efflux pumps Tet (A) and Tet (A)-1 with two start codons// J. Med. Microbiol. – 2014. – Vol.63, No.11:1454–1459. doi: 10.1099/jmm.0.078063-0
182. Chiu S.K., Huang L.Y., Chen H. et al. Roles of *ramR* and *tet(A)* mutations in conferring tigecycline resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates// Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol.61, No.8:e0039117. doi: 10.1128/AAC.00391-17
183. Whittle G., Shoemaker N.B., Salyers A.A. The role of Bacteroides conjugative transposons in the dissemination of antibiotic resistance genes// Cell Mol. Life Sci. – 2002. – Vol.59, No.12. – P. 2044–2054. doi: 10.1007/s000180200004.
184. Li L.; Ye L, Zhang S.; Meng H. Isolation and identification of aerobic bacteria carrying tetracycline and sulfonamide resistance genes obtained from a meat processing plant// Journal of Food Science. – 2016. – Vol.81, No.6. – P.1480–1484. doi:10.1111/1750-3841.13318

185. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, №.2. – С. 127-145.

186. Ruzin A., Visalli M.A., Keeney D., Bradford P.A. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Mar;49(3):1017-22. doi: 10.1128/AAC.49.3.1017-1022.2005

187. Capone A, Giannella M, Fortini D et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality// *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. - Vol.19, No.1. – P. 23–30. doi: 10.1111/1469-0691.12070

188. Osei Sekyere J., Govinden U., Bester L.A., Essack S.Y. Colistin and tigecycline resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanisms and detection methods// *J. Appl. Microbiol.* – 2016. – Vol.121, No.3. – P. 601–617. doi: 10.1111/jam.13169

189. Nielsen L.E., Snesrud E.C., Onmus-Leone F. et al. IS5 element integration, a novel mechanism for rapid in vivo emergence of tigecycline nonsusceptibility in *Klebsiella pneumoniae*// *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2014. – Vol.58, No.10. – P.6151–6156. doi: 10.1128/AAC.03053-14

190. Villa L., Feudi C., Fortini D., García-Fernández A., Carattoli A. Genomics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol.58, No.3. – P.1707-1712. doi: 10.1128/AAC.01803-13.

191. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol// *FEMS Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol.28, No.5. – P. 519–542. doi: 10.1016/j.femsre.2004.04.001

192. Doménech-Sánchez A., Martínez-Martínez L., Hernández-Allés S. et al. Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol.47, No.10. – P.3332–3345. doi: 10.1128/AAC.47.10.3332-3335.2003

193. Soge O.O., Adeniyi B.A., Roberts M.C. New antibiotic resistance genes associated with CTX-M plasmids from uropathogenic Nigerian *Klebsiella pneumoniae*// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58, (5):1048-1053. doi: 10.1093/jac/dk1370

194. Tang Y., Shen P., Liang W. et al. A putative multireplicon plasmid co-harboring beta-lactamase genes *blaKPC-2*, *blaCTX-M-14* and *blaTEM-1* and

trimethoprim resistance gene *dfrA25* from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 11 strain in China// PLoS One. – 2017. – Vol.12, No.2:e0171339. doi: 10.1371/journal.pone.0171339

195. Wyres K.L., Wick R.R., Judd L.M. et al. Distinct evolutionary dynamics of horizontal gene transfer in drug resistant and virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*// PLoS Genet. – 2019. – Vol.15, No.4:e1008114. doi: 10.1371/journal.pgen.1008114

196. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* population genomics and antimicrobial-resistant clones// Trends Microbiol. – 2016. – No. 24. – P. 944-956. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.007

197. Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*// Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2018. – No. 8: 4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004

198. Kopotsa K., Mbelle N.M., Osei Sekyere J. Epigenomics, genomics, resistome, mobilome, virulome and evolutionary phylogenomics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical strains. // Microb. Genom. – 2020. – Vol.6, No.12:mgen000474. doi:10.1099/mgen.0.000474

199. Zhu J., Chen T., Ju Y. et al. Transmission dynamics and novel treatments of high risk carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the lens of one health// Pharmaceuticals (Basel). – 2024. – Vol.17, No.9:1206. doi: 10.3390/ph17091206.

200. Seiffert S.N., Marschall J., Perreten V. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* co-producing NDM-1, OXA-48, CTX-M-15, CMY-16, QnrA and ArmA in Switzerland// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2014. – Vol.44, No.3. – P.260–272. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.008.

201. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria// Curr. Opin. Microbiol. – 2018. – No.45. – P. 131–139. doi: 10.1016/j.mib.2018.04.004.

202. Schwanbeck J., Bohne W., Hasdemir U. et al. Detection of a new resistance-mediating plasmid chimera in a *blaOXA-48*-positive *Klebsiella pneumoniae* strain at a German University Hospital// Microorganisms. – 2021. – Vol.9, No.4. doi: 10.3390/microorganisms9040720

203. Palmieri M., D'Andrea M.M., Pelegrin A.C. et al. Genomic epidemiology of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Serbia: predominance of ST101 strains carrying a novel OXA-48 plasmid// Front. Microbiol. – 2020. – No.11:294. doi: 10.3389/fmicb.2020.00294

204. Turton J., Davies F., Turton J. et al. Hybrid resistance and virulence plasmids in "high-risk" clones of *Klebsiella pneumoniae*, including those carrying

*bla*_{NDM-5}// Microorganisms. – 2019. – Vol.7, No.9:326. doi: 10.3390/microorganisms7090326

205. Chen Y.T., Chang H.Y., Lai Y.C. et al. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* CG43// Gene. – 2004. – No.337. – P. 189–198. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.008.

206. Wu K.M., Li L.H., Yan J.J. et al. Genome sequencing and comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044, a strain causing liver abscess and meningitis// J. Bacteriol. – 2009. – Vol.191, No.14. – P. 4492–4501. doi: 10.1128/JB.00315-09.

207. Villa L., Poirel L., Nordmann P. et al. Complete sequencing of an IncH plasmid carrying the *bla*_{NDM-1}, *bla*_{CTX-M-15} and *qnrB1* genes// J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol.67, No.7. – P.1645–1650. doi: 10.1093/jac/dks114.

208. Carattoli A., Seiffert S.N., Schwendener S. et al. Differentiation of IncL and IncM plasmids associated with the spread of clinically relevant antimicrobial resistance// PLoS ONE. – 2015. – Vol.10, No.5:e0123063. doi: 10.1371/journal.pone.0123063

209. Shelenvov A., Mikhaylova Y., Yanushevich Y. et al. Molecular typing, characterization of antimicrobial resistance, virulence profiling and analysis of whole-genome sequence of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. // Antibiotics (Basel). – 2020. – Vol.9, No.5: 261. doi: 10.3390/antibiotics9050261

210. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 308–319.

211. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2017. – No.7:39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039.

212. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т.20, №3. – С.164–171. doi: 10.36488/cmasc.2018.3.164-171

213. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A. et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections// Clin. Microbiol. Rev. – 2019. – Vol.32, No.4:e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19.

214. Jurado-Martín I., Sainz-Mejías M., McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors// Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol.22, No.6:3128. doi: 10.3390/ijms22063128

215. Spervovasilis N., Psychogiou M., Poulakou G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections// *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol.34, No.2. – P. 72–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000717
216. Wood S.J., Kuzel T.M., Shafikhani S.H. *Pseudomonas aeruginosa*: infections, animal modeling, and therapeutics// *Cells.* – 2023. – Vol.12, No.1:199. doi: 10.3390/cells12010199.
217. Rodríguez-Martínez J.M., Poirel L., Nordmann P. Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol.53, No.5. – P. 1766–1771. doi: 10.1128/AAC.01410-08.
218. Kong K.F., Jayawardena S.R., Del Puerto A. et al. Characterization of *poxB*, a chromosomal-encoded *Pseudomonas aeruginosa* oxacillinase// *Gene.* – 2005. – No.358. – P. 82–92. doi: 10.1016/j.gene.2005.05.027.
219. Zincke D., Balasubramanian D., Silver L.L., Mathee K. Characterization of a carbapenem-hydrolyzing enzyme, PoxB, in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1// *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol.60, No.2. – P. 936–945. doi: 10.1128/AAC.01807-15.
220. Fajardo A., Hernando-Amado S., Oliver A. et al. Characterization of a novel Zn²⁺-dependent intrinsic imipenemase from *Pseudomonas aeruginosa*// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol.69, No.11. – P.2972–2978. doi: 10.1093/jac/dku267.
221. Medrano F.J., Hernando-Amado S., Martínez J.L., Romero A. A new type of class C β -lactamases defined by PIB-1. A metal-dependent carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, from *pseudomonas aeruginosa*: structural and functional analysis// *Int. J. Biol. Macromol.* – 2024. – Vol.277, Pt. 3:134298. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134298.
222. Jacoby G.A., Matthew M. The distribution of beta-lactamase genes on plasmids found in *Pseudomonas*// *Plasmid.* – 1979. – Vol.2, No.1. – P.41–47. doi: 10.1016/0147-619x(79)90004-0
223. Mugnier P., Dubrous P., Casin I. et al. A TEM-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol.40, No.11. – P. 2488–2493. doi: 10.1128/AAC.40.11.2488
224. Weldhagen G.F., Poirel L., Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol.47, No.8. – P. 2385–2392. doi: 10.1128/AAC.47.8.2385-2392.2003
225. Nordmann P., Ronco E., Naas T. et al. Characterization of a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob.*

Agents Chemother. – 1993. – Vol.37, No.5. – P. 962–969. doi: 10.1128/AAC.37.5.962.

226. Naas T., Poirel L., Karim A., Nordmann P. Molecular characterization of In50, a class 1 integron encoding the gene for the extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in *Pseudomonas aeruginosa*// FEMS Microbiol. Lett. – 1999. – Vol.176, No.2. – P. 411–419. doi: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13691.x.

227. Greenwood B., Meunier D., Hopkins K.L. et al. *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 357 with VEB extended-spectrum β -lactamases in the UK: relatedness and resistance// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2018. – Vol.52, No.2. – P. 301–302. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.013.

228. Alatoon A., Alattas M., Alraddadi B. et al. Antimicrobial resistance profiles of *Pseudomonas aeruginosa* in the Arabian Gulf region over a 12-year period (2010-2021)// J. Epidemiol. Glob. Health. – 2024. – Vol.14, No.3. – P. 529–548. doi: 10.1007/s44197-024-00191-y.

229. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А. Оценка механизмов устойчивости к антимикробным препаратам клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa*// РМЖ. – 2023. – № 10. – С. 48–51. URL:https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Ocenka_mehani_zmov_ustoychivosti_k_antimikrobnym_preparatam_klinicheskikh_shtammov_Pseudomonas_aeruginosa

230. Dubois V., Poirel L., Marie C. et al. Molecular characterization of a novel class 1 integron containing *bla(GES-1)* and a fused product of *aac3-Ib/aac6'-Ib'* gene cassettes in *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol.46, No.3. – P.638–645. doi: 10.1128/AAC.46.3.638-645.2002.

231. Poirel L., Weldhagen G.F., Naas T. et al. GES-2, a class A beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* with increased hydrolysis of imipenem// Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol.45, No.9. – P. 2598–603. doi: 10.1128/AAC.45.9.2598-2603.2001.

232. Poirel L, Brinas L, Fortineau N, Nordmann P. Integron-encoded GES-type extended-spectrum beta-lactamase with increased activity toward aztreonam in *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol.49, No.8. – P.3593–3597. doi: 10.1128/AAC.49.8.3593-3597.2005.

233. Kotsakis S.D., Papagiannitsis C.C., Tzelepi E. et al. GES-13, a β -lactamase variant possessing Lys-104 and Asn-170 in *Pseudomonas aeruginosa*//Antimicrob Agents Chemother. – 2010. – Vol.54, No.3. – P. 1331–1333.

234. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "МАРАФОН 2015-2016"// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 160–170. doi: 10.36488/смач.2019.2.160-170

235. Glen K.A., Lamont I.L. Characterization of acquired β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and quantification of their contributions to resistance// Microbiol. Spectr. – 2024. – Vol.12, No.10:e0069424. doi: 10.1128/spectrum.00694-24.

236. Bert F., Branger C., Lambert-Zechovsky N. Comparative activity of beta-lactam agents (carbapenem excepted) against *Pseudomonas aeruginosa* strains with CARB or OXA beta-lactamases// Chemotherapy. – 2004. – Vol.50, No.1. – P. 31–34. doi: 10.1159/000077282.

237. Furth A.J. Purification and properties of a constitutive beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* strain Dalglish// Biochim. Biophys. Acta. – 1975. – Vol.377, No.2. – P.431–443. doi: 10.1016/0005-2744(75)90323-x

238. Wang J., Bo R., Xu L. et al. A CARB-like beta-lactamase gene from a multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in China// J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol.55, Pt.11. – P. 1609-1610. doi: 10.1099/jmm.0.46758-0.

239. van der Zee A., Kraak W.B., Burggraaf A., et al. Spread of carbapenem resistance by transposition and conjugation among *Pseudomonas aeruginosa*// Front. Microbiol. – 2018. – No. 9:2057. doi: 10.3389/fmicb.2018.02057

240. Yu T., Yang H., Li J. et al. Novel chromosome-borne accessory genetic elements carrying multiple antibiotic resistance genes in *Pseudomonas aeruginosa*// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2021. – No.11:638087. doi: 10.3389/fcimb.2021.638087

241. Bocharova Y., Savinova T., Lazareva A. et al. Genotypes, carbapenemase carriage, integron diversity and *oprD* alterations among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Russia// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol.55, No.4:105899. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105899

242. Al Naiemi N., Duim B., Bart A. A CTX-M extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*// J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol.55, Pt.11. – P. 1607–1608. doi: 10.1099/jmm.0.46704-0.

243. Celenza G., Pellegrini C., Caccamo M. et al. Spread of *bla*(CTX-M-type) and *bla*(PER-2) beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals// J. Antimicrob Chemother. – 2006. – Vol.57, No.5. – P. 975-978. doi: 10.1093/jac/dkl055.
244. Cantón R., González-Alba J.M., Galán J.C. CTX-M enzymes: origin and diffusion// Front. Microbiol. – 2012. – No.3:110. doi: 10.3389/fmicb.2012.00110
245. Ejaz H. Dissemination of SHV, TEM and CTX-M genotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: a pre-eminent reason for therapeutic failure in pediatrics// Ann. Clin. Lab. Sci. – 2020. – Vol.50, No.6. – P. 797-805.
246. Piri F., Tajabadi Ebrahimi M., Amini K. Molecular investigation of CTX-M gene in extended spectrum β Lactamases (ESBLs) producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from Iranian patients with burn wound infection// Archives of Medical Laboratory Sciences. – 2019. – Vol.4, No.1. doi: 10.22037/AMLS.V4I1.23078.
247. Matthew M., Sykes R.B. Properties of the beta-lactamase specified by the *Pseudomonas* plasmid RPL11// J. Bacteriol. – 1977. – Vol.132, No.1. – P. 341-345. doi: 10.1128/jb.132.1.341-345.1977.
248. Hall L.M., Livermore D.M., Gur D. et al. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob Agents Chemother. – 1993. – Vol.37, No.8. – P.1637–1644. doi: 10.1128/AAC.37.8.1637
249. Avci F.G., Tastekil I., Jaisi A. et al. A review on the mechanistic details of OXA enzymes of ESKAPE pathogens// Pathog. Glob. Health. – 2023. – Vol.117, No.3. – P. 219-234. doi: 10.1080/20477724.2022.2088496.
250. Pincus N.B., Rosas-Lemus M., Gatesy S.W.M. et al. Functional and structural characterization of OXA-935, a novel OXA-10-family β -Lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2022. – Vol.66, No.10:e0098522. doi: 10.1128/aac.00985-22.
251. Yoon E.J., Jeong S.H. Mobile carbapenemase genes in *Pseudomonas aeruginosa*// Front. Microbiol. – 2021. – No.12:614058. doi: 10.3389/fmicb.2021.614058
252. Cuzon G., Naas T., Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in *blaKPC* gene mobilization// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – No.55. – P. 5370–5373. doi: 10.1128/aac.05202-11
253. Kotsakis S.D., Flach C.F., Razavi M., Larsson D.G.J. Characterization of the first OXA-10 natural variant with increased

carbapenemase activity// Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol.63, No.1:e01817-18. doi: 10.1128/AAC.01817-18.

254. Leiros H.S., Thomassen A.M., Samuelsen Ø. et al. Structural insights into the enhanced carbapenemase efficiency of OXA-655 compared to OXA-10// FEBS Open Bio. – 2020. – Vol.10, No.9. – P.1821–1832. doi: 10.1002/2211-5463.12935.

255. Sevillano E., Gallego L., García-Lobo J.M. First detection of the OXA-40 carbapenemase in *P. aeruginosa* isolates, located on a plasmid also found in *A. baumannii*// Pathol. Biol. (Paris). – 2009. – Vol.57, No.6. – P. 493-495. doi: 10.1016/j.patbio.2008.05.002

256. Borah V.V., Saikia K.K., Hazarika N.K. First report on the detection of OXA-48 β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection isolated from a patient in a Tertiary Care Hospital in Assam// Indian J. Med. Microbiol. – 2016. – Vol.34, No.2. – P.252–253. doi: 10.4103/0255-0857.176842.

257. Bonnin R.A., Bogaerts P., Girlich D. et al. Molecular characterization of OXA-198 carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates// Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol.62, No.6:e02496-17. doi: 10.1128/AAC.02496-17.

258. Lauretti L., Riccio M.L., Mazzariol A. et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate// Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol.43, No.7. – P. 1584–1590. doi: 10.1128/AAC.43.7.1584.

259. Poirel L., Naas T., Nicolas D. et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France// Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol.44, No.4. – P. 891–897. doi: 10.1128/AAC.44.4.891-897.2000.

260. Kazmierczak K.M., Rabine S., Hackel M. et al. Multiyear, multinational survey of the incidence and global distribution of metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.60, No.2. – P. 1067–1078. doi: 10.1128/AAC.02379-15.

261. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsunashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – Vol.35, No.1. – P. 147–151. doi: 10.1128/AAC.35.1.147

262. Jovicic B., Lepsanovic Z., Suljagic V. et al. Emergence of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia//

Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.8. – P. 3929–3931. doi: 10.1128/AAC.00226-11.

263. Manenzhe R.I., Zar H.J., Nicol M.P., Kaba M. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review// J. Antimicrob. Chemother. – 2015. – Vol.70, No.1. – P. 23–40. doi: 10.1093/jac/dku356.

264. Urbanowicz P., Izdebski R., Baraniak A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* with NDM-1, DIM-1 and PME-1 β -lactamases, and RmtD3 16S rRNA methylase, encoded by new genomic islands// J. Antimicrob. Chemother. – 2019. – Vol.74, No.10. – P.3117–3119. doi: 10.1093/jac/dkz262.

265. Khan A.U., Maryam L., Zarrilli R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health// BMC Microbiol. – 2017. – Vol.17, No.1:101. doi: 10.1186/s12866-017-1012-8.

266. Ali A., Ahmad K., Rahat S., Ahmad I. Genetic diversity and molecular analysis of metallo beta lactamases among imipenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from Peshawar, Pakistan// Pak. J. Med. Sci. – 2021. – Vol.37, No.7. – P.1865–1870. doi: 10.12669/pjms.37.7.4303

267. Berrazeg M., Jeannot K., Ntsogo Enguéné V.Y. et al. Mutations in β -Lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.59, No.10. – P. 6248–6255. doi: 10.1128/AAC.00825-15.

268. Glen K.A., Lamont I.L. β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: current status, future prospects// Pathogens. – 2021. – Vol.10, No.12:1638. doi: 10.3390/pathogens10121638.

269. Juan C., Maciá M.D., Gutiérrez O. et al. Molecular mechanisms of β -lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains// Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol.49, No.11. – P.4733–4738. doi: 10.1128/ AAC.49.11.4733-4738.2005

270. Caille O., Zincke D., Merighi M. et al. Structural and functional characterization of *Pseudomonas aeruginosa* global regulator AmpR// J. Bacteriol. – 2014. – Vol.196, No.22. – P.3890–3902. doi: 10.1128/JB.01997-14.

271. Ropy A., Cabot G., Sánchez-Diener I. et al. Role of *Pseudomonas aeruginosa* low-molecular-mass penicillin-binding proteins in AmpC expression, β -lactam resistance, and peptidoglycan structure// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.59, No.7. – P. 3925–3934. doi: 10.1128/AAC.05150-1

272. Chen W., Zhang Y.M., Davies C. Penicillin-Binding Protein 3 is essential for growth of *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol.61, No.1:e01651-16. doi: 10.1128/AAC.01651-16

273. Cabot G., Zamorano L., Moyà B. et al. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance and fitness under low and high mutation

rates// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol.60, No.3. – P. 1767-1778. doi: 10.1128/AAC.02676-15.

274. Castanheira M., Doyle T.B., Smith C.J. et al. Combination of MexAB-OprM overexpression and mutations in efflux regulators, PBPs and chaperone proteins is responsible for ceftazidime/avibactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from US hospitals// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol.74, No.9. – P. 2588–2595. doi: 10.1093/jac/dkz243.

275. Sanz-García F., Hernando-Amado S., Martínez J.L. Mutation-driven evolution of *Pseudomonas aeruginosa* in the presence of either ceftazidime or ceftazidime-avibactam// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol.62, No.10:e01379-18. doi: 10.1128/AAC.01379-18

276. Masuda N., Sakagawa E., Ohya S. et al. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol.44, No.12. – P. 3322-3327. doi: 10.1128/AAC.44.12.3322-3327.2000.

277. Pan Y.P., Xu Y.H., Wang Z.X. et al. Overexpression of MexAB-OprM efflux pump in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*// *Arch. Microbiol.* – 2016. – Vol.198, No.6. – P.565–571. doi: 10.1007/s00203-016-1215-7.

278. Suresh M., Nithya N., Jayasree P.R. et al. Mutational analyses of regulatory genes, *mexR*, *nalC*, *nalD* and *mexZ* of *mexAB-oprM* and *mexXY operons*, in efflux pump hyperexpressing multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*// *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – Vol.34, No.6:83. doi: 10.1007/s11274-018-2465-0.

279. Wu W., Huang J., Xu Z. Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Regulation and therapeutic implications// *Microb. Biotechnol.* – 2024. – Vol.17., No.5:e14487. doi: 10.1111/1751-7915.14487.

280. Guénard S., Muller C., Monlezun L. et al. Multiple mutations lead to MexXY-OprM-dependent aminoglycoside resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol.58, No.1. – P. 221–228. doi: 10.1128/AAC.01252-13.

281. Dulanto Chiang A., Patil P.P. et al. Hypermutator strains of *Pseudomonas aeruginosa* reveal novel pathways of resistance to combinations of cephalosporin antibiotics and beta-lactamase inhibitors// *PLoS Biol.* – 2022. – Vol.20, No.11:e3001878. doi: 10.1371/journal.pbio.3001878.

282. Dulanto Chiang A., Dekker J.P. Efflux pump-mediated resistance to new beta lactam antibiotics in multidrug-resistant gram-negative bacteria// *Commun. Med. (Lond).* – 2024. – Vol.4, No.1:170. doi: 10.1038/s43856-024-00591-y.

283. Chevalier S., Bouffartigues E., Bodilis J. et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins// FEMS Microbiol. Rev. – 2017. – Vol.41, No.5. – P. 698–722. doi: 10.1093/femsre/fux020.
284. Trias J., Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 1990. – Vol.34, No.1. – P. 52–57, doi: 10.1128/aac.34.1.52
285. Soundararajan G., Bhamidimarri S.P., Winterhalter M. Understanding carbapenem translocation through OccD3 (OprD) of *Pseudomonas aeruginosa*// ACS Chem. Biol. – 2017. – Vol.12, No.6. – P.1656–1664. doi: 10.1021/acscchembio.6b01150.
286. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R. et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies// Biotechnol. Adv. – 2019. – Vol.37, No.1. – P. 177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013
287. Ude J., Tripathi V., Buyck J.M. et al. Outer membrane permeability: antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*// Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2021. – Vol.118, No.31:e2107644118. doi: 10.1073/pnas.2107644118.
288. Suresh M., Skariyachan S., Narayanan N. et al. Mutational variation analysis of *oprD* porin gene in multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*// Microb. Drug. Resist. – 2020. – Vol.26, No.8. – P. 869–879. doi:10.1089/mdr.2019.0147
289. Wolter D.J., Hanson N.D., Lister P.D. Insertional inactivation of *oprD* in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* leading to carbapenem resistance. // FEMS Microbiol. Lett. – 2004. – Vol.236, No.1. – P. 137–143. doi: 10.1016/j.femsle.2004.05.039
290. Ruiz-Martínez L., López-Jiménez L., d'Ostuni V. et al. A mechanism of carbapenem resistance due to a new insertion element (ISPa133) in *Pseudomonas aeruginosa*// Int. Microbiol. – 2011. – No.14. – P. 51–58. doi: 10.2436/20.1501.01.135
291. Evans J.C., Segal H. A novel insertion sequence, ISPa26, in *oprD* of *Pseudomonas aeruginosa* is associated with carbapenem resistance// Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – No.51. – P. 3776–3777. doi: 10.1128/AAC.00837-07
292. Diene S.M., L'homme T., Bellulo S. et al. ISPa46, a novel insertion sequence in the *oprD* porin gene of an imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate from a cystic fibrosis patient in Marseille, France//

International Journal of Antimicrobial Agents. – 2013. – Vol.42, No.3. – P. 268–271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.001

293. Бочарова Ю.А. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам группы карбапенемов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2018; Москва

294. Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms// Clin. Microbiol. Rev. – 2009. – Vol.22, No.4. – P. 582–610. doi: 10.1128/CMR.00040-09

295. Maseda H., Saito K., Nakajima A., Nakae T. Variation of the *mexT* gene, a regulator of the MexEF-oprN efflux pump expression in wild-type strains of *Pseudomonas aeruginosa*// FEMS Microbiol. Lett. – 2000. – Vol.192, No.1. – P. 107–112. doi: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09367.x.

296. Ochs M.M., McCusker M.P., Bains M., Hancock R.E. Negative regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids// Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – No.43. – P. 1085–1090. doi: 10.1128/AAC.43.5.1085.

297. Doi Y., Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides// Clin. Infect. Dis. – 2007. – No.45. – P.88–94. doi: 10.1086/518605.

298. Zhou Y., Yu H., Guo Q., et al. Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram-negative bacilli with high-level resistance to aminoglycosides // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – No.29. – P. 1349–1353. doi: 10.1007/s10096-010-1004-1.

299. Yang W., Hu F. Research updates of plasmid-mediated aminoglycoside resistance 16S rRNA methyltransferase// Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol.11, No.7:906. doi: 10.3390/antibiotics11070906.

300. Wachino J., Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: An update // Drug Resist. Updat. – 2012. – No.15. – P.133–148.

301. Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – No.49. – P. 479–487. doi: 10.1128/AAC.49.2.479-487.2005.

302. Ramirez M.S., Tolmasky M.E. Aminoglycoside modifying enzymes// Drug Resist. – 2010. – No.13. – P. 151–171. doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003.

303. MacLeod D.L., Nelson L.E., Shawar R.M. et al. Aminoglycoside-resistance mechanisms for cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates are unchanged by long-term, intermittent, inhaled tobramycin treatment// J. Infect. Dis. – 2000. – No.181. – P. 1180–1884. doi: 10.1086/315312.

304. Kim J.Y., Park Y.J., Kwon H.J., et al. Occurrence and mechanisms of amikacin resistance and its association with β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: a Korean nationwide study// J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – No.62. – P. 479–483. doi: 10.1093/jac/dkn244.
305. Muller C., Plesiat P., Jeannot K. A two-component regulatory system interconnects resistance to polymyxins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and β -Lactams in *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – No.55. – P.1211-1221. doi: 10.1128/AAC.01252-10.
306. McPhee J.B., Lewenza S., Hancock R.E. Cationic antimicrobial peptides activate a two-component regulatory system, PmrA-PmrB, that regulates resistance to polymyxin B and cationic antimicrobial peptides in *Pseudomonas aeruginosa*// Mol. Microbiol. – 2003. – No.50. – P.205–217. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03673.x.
307. Yan A., Guan Z., Raetz C.R. An undecaprenyl phosphate-aminoarabinose flippase required for polymyxin resistance in *Escherichia coli*// J. Biol. Chem. – 2007. – No.282. – P. 36077–36089. doi: 10.1074/jbc.M706172200.
308. Fernandez L., Gooderham W. J., Bains M., et al. Adaptive resistance to the “last hope” antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParRParS// Antimicrob. Agents Chemother. – 2010. – No.54. – P. 3372–3382. doi: 10.1128/AAC.00242-10.
309. Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria// Front. Microbiol. – 2014. – No.5:643. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
310. Moskowitz S.M., Brannon M.K., Dasgupta N. et al. PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients// Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol.56, No.2. – P.1019–1030. doi: 10.1128/AAC.05829-11.
311. Barrow K., Kwon D.H. Alterations in two-component regulatory systems of phoPQ and pmrAB are associated with polymyxin B resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – No.53. – P. 5150–5154. doi: 10.1128/AAC.00893-09.
312. Gutu A.D., Sgambati N., Strasbourger P. et al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* *phoQ* mutants is dependent on additional two-component regulatory systems// Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vo.57, No.5. – P. 2204–2215. doi: 10.1128/AAC.02353-12.
313. Zhang L., Dhillon P., Yan H. et al. Interactions of bacterial cationic peptide antibiotics with outer and cytoplasmic membranes of *Pseudomonas*

aeruginosa// Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – No.44. – P. 3317–3321. doi: 10.1128/AAC.44.12.3317-3321.2000.

314. Fernandez L., Alvarez-Ortega C., Wiegand I. et al. Characterization of the Polymyxin B Resistome of *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol.57, No.1. – P. 110-119. doi: 10.1128/AAC.01583-12.

315. Danel F., Hall L.M., Gur D., Livermore D.M. OXA-14, another extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*// Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39, № 8. – P. 1881–1884. doi: 10.1128/AAC.39.8.1881.

316. Савинова Т.А., Бочарова Ю.А., Лазарева А.В. и др. Разнообразие интегронов у *bla*VIM-2-несущих карбапенемрезистентных клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*// Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т.64, №8. – С. 497–502. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-497-502.

317. Lob S.H., Hoban D.J., Sahm D.F., Badal R.E. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. // Int. J. Antimicrob. Agents – 2016. – No.47. – P. 317–323. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.015.

318. Castanheira M., Mendes R.E., Gales A.C. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex// Clin. Infect. Dis. – 2023. – Vol.76, Suppl.2. – P. S166–S178. doi: 10.1093/cid/ciad109

319. Müller C., Reuter S., Wille J. et al. A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*// mBio. – 2023. – Vol.14, No.6:e0226023. doi: 10.1128/mbio.02260-23

320. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015-2016»// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т.21, №2. – С. 171–180. doi: 10.36488/смас.2019.2.171-180.

321. Shelenkov A., Petrova L., Zamyatin M. et al. Diversity of international high-risk clones of *Acinetobacter baumannii* revealed in a Russian Multidisciplinary Medical Center during 2017-2019// Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol.10, No.8:1009. doi:10.3390/antibiotics10081009.

322. Lee C.R., Lee J.H., Park M. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective

treatment options// *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2017. – No.7:55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.

323. Antunes L.C., Visca P., Towner K.J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen// *Pathog. Dis.* – 2014. – No.71. – P. 292–301. doi.: 10.1111/2049-632X.12125.

324. Doughari H.J., Ndakidemi P.A., Human I.S., Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter spp.*: an overview// *Microbes Environ.* – 2011. – Vol.26, No.2. – P. 101–112. doi: 10.1264/jsme2.me10179.

325. Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms// *Pathogens.* – 2021. – Vol.10, No.3:373. doi: 10.3390/pathogens10030373.

326. Rodríguez-Martínez J.M., Poirel L., Nordmann P. Genetic and functional variability of AmpC-type β -lactamases from *Acinetobacter baumannii*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol.54, No.11. – P. 4930-4943. doi: 10.1128/AAC.00427-10.

327. Rodríguez-Martínez J.M., Nordmann P., Ronco E., Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol.54, No.8. – P. 3484-3488. doi: 10.1128/AAC.00050-10.

328. Ingti B., Upadhyay S., Hazarika M. et al. Distribution of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* with *blaADC-30* and induction of ADC-30 in response to beta-lactam antibiotics// *Res. Microbiol.* – 2020. – Vol. 171. – P. 128–133. doi: 10.1016/j.resmic.2020.01.002.

329. Héritier C., Poirel L., Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*// *Clin. Microbiol. Infect.* – 2006. – Vol.12, No.2. – P. 123-130. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01320.x

330. Hamidian M., Hancock D.P., Hall R.M. Horizontal transfer of an ISAbal25-activated *ampC* gene between *Acinetobacter baumannii* strains leading to cephalosporin resistance// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2013. – Vol. 68, No.1. – P. 244-255. doi: 10.1093/jac/dks345.

331. Noel H.R., Petrey J.R., Palmer L.D. Mobile genetic elements in *Acinetobacter* antibiotic-resistance acquisition and dissemination// *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2022. – Vol.1518, No.1. – P. 166–182. doi: 10.1111/nyas.14918.

332. Turton J.F., Ward M.E., Woodford N. et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*// *FEMS Microbiol. Lett.* – 2006. – Vol.258, No.1. – P. 72-77. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x.

333. Gupta N., Angadi K., Jadhav S. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with special reference to carbapenemases: a systematic review// Infect. Drug Resist. – 2022. – No.15. – P. 7631–7650. doi: 10.2147/IDR.S386641.

334. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А. Генетический профиль карбапенем-устойчивых штаммов *Acinetobacter baumannii*//Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т.14, №4. –С. 681–689. doi: 10.15789/2220-7619-GPO-17637

335. Vuilleminot J.B., Bour M., Beyrouthy R. et al. Genomic analysis of CTX-M-115 and OXA-23/-72 co-producing *Acinetobacter baumannii*, and their potential to spread resistance genes by natural transformation// J. Antimicrob. Chemother. – 2022. – Vol.77, No.6. – P. 1542–1552.

336. Smiline A., Vijayashree J.P., Paramasivam A. Molecular characterization of plasmid-encoded *blaTEM*, *blaSHV* and *blaCTX-M* among extended spectrum β -lactamases [ESBLs] producing *Acinetobacter baumannii*// Br. J. Biomed. Sci. – 2018. – Vol.75, No.4. – P. 200-202. doi: 10.1080/09674845.2018.1492207.

337. Bonnin R.A., Nordmann P., Potron A. et al. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.1. – P. 349–354. doi: 10.1128/AAC.00773-10.

338. Morales L., Cobo A., Frías M.P. et al. The Prevalence of antibiotic resistance phenotypes and genotypes in multidrug-resistant bacterial isolates from the academic hospital of Jaén, Spain// Antibiotics (Basel). – 2024. – Vol.13, No.5:429. doi: 10.3390/antibiotics13050429.

339. Hua X., Moran R. A., Xu Q. et al. Acquisition of a genomic resistance island (AbGRI5) from global clone 2 through homologous recombination in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate// J. Antimicrob. Chemother. – 2021. – No.76. – P. 65–69. 10.1093/jac/dkaa389

340. Hamed S.M., Hussein A.F.A., Al-Agamy M.H. et al. Genetic configuration of genomic resistance islands in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Egypt// Front. Microbiol. – 2022. – No.13:878912. doi: 10.3389/fmicb.2022.878912.

341. Benmahmod A.B., Said H.S., Ibrahim R.H. Prevalence and mechanisms of carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Egypt// Microb. Drug Resist. – 2019. – Vol.25, No.4. – P. 480–488. doi: 10.1089/mdr.2018.0141.

342. Fursova N.K., Fursov M.V., Astashkin E.I. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial

meningitis in the neurological intensive care unit// *Microorganisms*. – 2023. – Vol.11, No.8:2020. doi: 10.3390/microorganisms11082020.

343. Luo T.L., Martin M.J., Kovalchuk V. et al. Detection of carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* ST19 from Georgia and Ukraine carrying *blaOXA-23*, *blaOXA-72*, and/or *blaNDM-5*, December 2019 to June 2023 // *Euro Surveill.* – 2024. – Vol.29, No.24:2400259. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.24.2400259

344. Zhou H., Pi B.R., Yang Q., Yu Y.S. et al. Dissemination of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains carrying the IS*AbaI* *blaOXA-23* genes in a Chinese hospital// *J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol.56, No.8. – P. 1076–1080. doi: 10.1099/jmm.0.47206-0

345. Poirel L., Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene *blaOXA-58* in *Acinetobacter baumannii*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, No 4. – P. 1442–1448. doi: 10.1128/AAC.50.4.1442-1448.2006.

346. Lam M.M.C., Koong J., Holt K.E. et al. Detection and typing of plasmids in *Acinetobacter baumannii* using rep genes encoding replication initiation proteins// *Microbiol. Spectr.* – 2023. – No.11:e02478-22. doi: 10.1128/spectrum.02478-22

347. Morales L., Cobo A., Frías M.P. et al. The prevalence of antibiotic resistance phenotypes and genotypes in multidrug-resistant bacterial isolates from the academic hospital of Jaén, Spain// *Antibiotics (Basel)*. – 2024. – Vol.13, No.5:429. doi: 10.3390/antibiotics13050429.

348. Fernández-Cuenca F., Martínez-Martínez L., Conejo M. C. et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – No.51. – P. 565–574. doi: 10.1093/jac/dkg097

349. Nageeb W.M., AlHarbi N., Alrehaili A.A. et al. Global genomic epidemiology of chromosomally mediated non-enzymatic carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: on the way to predict and modify resistance// *Front. Microbiol.* – 2023. – Vol.14:1271733. doi: 10.3389/fmicb.2023.1271733

350. Cayô R., Rodríguez M.C., Espinal P. et al. Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – Vol.55, No.12. – P.5907–5913. doi: 10.1128/AAC.00459-11.

351. Mirshekar M., Shahcheraghi F., Azizi O. et al. Diversity of class 1 integrons, and disruption of *carO* and *dacD* by insertion sequences among *Acinetobacter baumannii* isolates in Tehran, Iran// *Microb. Drug Resist.* – 2018. – Vol.24, No.4. – P. 359–366. doi: 10.1089/mdr.2017.0152

352. Xu C., Bilya S.R., Xu W. *adeABC* efflux gene in *Acinetobacter baumannii*// *New Microbes New Infect.* – 2019. – No.30:100549. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100549.
353. Abdi S.N., Ghotaslou R., Ganbarov K. et al. *Acinetobacter baumannii* efflux pumps and antibiotic resistance// *Infect. Drug Resist.* – 2020. – No.13. – P. 423–434. doi: 10.2147/IDR.S228089.
354. De Gaetano G.V., Lentini G., Famà A. et al. Antimicrobial resistance: two-component regulatory systems and multidrug efflux pumps// *Antibiotics* (Basel). – 2023. – Vol.12, No.6:965. doi: 10.3390/antibiotics12060965.
355. Roy S., Junghare V., Dutta S. et al. Differential binding of carbapenems with the AdeABC efflux pump and modulation of the expression of AdeB linked to novel mutations within two-component system AdeRS in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*// *mSystems.* – 2022. - Vol.7, No.4:e0021722. doi: 10.1128/msystems.00217-22
356. Rosenfeld N., Bouchier C., Courvalin P., Périchon B. Expression of the resistance-nodulation-cell division pump AdeIJK in *Acinetobacter baumannii* is regulated by AdeN, a TetR-type regulator// *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol.56, No.5. – P. 2504–2510. doi: 10.1128/AAC.06422-11
357. Oh M.H., Choi C.H., Lee J.C. The effect of IS*Aba1*-mediated *adeN* gene disruption on *Acinetobacter baumannii* pathogenesis// *Virulence.* – 2017. – Vol.8, No.7. – P.1088–1090. doi: 10.1080/21505594.2017.1339859.
358. Hou P.F., Chen X.Y., Yan G.F. et al. Study of the correlation of imipenem resistance with efflux pumps AdeABC, AdeIJK, AdeDE and AbeM in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*// *Chemotherapy.* – 2012. – Vol.58, No.2. – P. 152–158. doi: 10.1159/000335599
359. Iyer R., Moussa S.H., Durand-Réville T.F. et al. *Acinetobacter baumannii* OmpA is a selective antibiotic permeant porin// *ACS. Infect. Dis.* – 2018. – No.4. – P. 373–381.
360. Zhong X., Wu X., Schweppe D. et al. *In vivo* cross-linking MS reveals conservation in OmpA linkage to different classes of β -lactamase enzymes// *J. Am. Soc. Mas.s Spectrum.* – 2020. – No.31. – P. 190–195. doi: 10.1021/jasms.9b00021.
361. Catel-Ferreira M., Coadou G., Molle V. et al. Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol.66, No.9. – P. 2053–2056. doi: 10.1093/jac/dkr267.
362. Khorsi K., Messai Y., Ammari H. et al. IS*Aba36* inserted into the outer membrane protein gene *carO* and associated with the carbapenemase gene

blaOXA-24-like in *Acinetobacter baumannii*// J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2018. – No.15. – P. 107–108. doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.020.

363. Zhu L., Chen X., Hou P. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*// J. Clin. Lab. Anal. – 2019. – No.33:e22976.

364. Zahn M., Bhamidimarri S.P., Baslé A. et al. Structural insights into outer membrane permeability of *Acinetobacter baumannii*// Structure. – 2016. – No.24. – P. 221–231. doi: 10.1016/j.str.2015.12.009.

365. Tomás M.D.M., Beceiro A., Pérez, A. et al. Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – No. 49. – P. 5172–5175.

366. Srinivasan V.B., Vaidyanathan V., Rajamohan G. AbuO, a TolC-like outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*, is involved in antimicrobial and oxidative stress resistance// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – No.59. – P. 1236–1245. doi: 10.1128/AAC.03626-14.

367. Catel-Ferreira M., Marti S., Guillon L. et al. The outer membrane porin OmpW of *Acinetobacter baumannii* is involved in iron uptake and colistin binding// FEBS Lett. – 2016. – No.590. – P.224–231. doi: 10.1002/1873-3468.12050

368. Vázquez-López R., Solano-Gálvez S.G., Juárez Vignon-Whaley J.J. et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: a real challenge for clinicians// Antibiotics (Basel). – 2020. – Vol.9, No.4:205. doi: 10.3390/antibiotics9040205

369. Lari A.R., Ardebili A., Hashemi A. AdeR-AdeS mutations & overexpression of the AdeABC efflux system in ciprofloxacin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates// Indian J. Med. Res. – 2018. – Vol.147, No.4. – P. 413–421. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_644_16.

370. Coyne S., Courvalin P., Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter spp*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.3. – P. 947–953. doi: 10.1128/AAC.01388-10.

371. Garneau-Tsodikova S., Labby K.J. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives// Medchemcomm. – 2016. – Vol.7, No.1. – P.11–27. doi: 10.1039/C5MD00344J

372. Hejnar P., Kolár M., Hájek V. Characteristics of *Acinetobacter* strains (phenotype classification, antibiotic susceptibility and production of beta-lactamases) isolated from haemocultures from patients at the Teaching Hospital in Olomouc// Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med. – 1999. – No.142. – P. 73–77.

373. Yang Q., Kamat S., Mohamed N. et al. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates in pediatric patients in Latin America, Africa-Middle East, and Asia from 2016-2020 compared to 2011-2015: results from the ATLAS surveillance study// J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. – 2023. – Vol.12, No.8. – P. 459–470. doi: 10.1093/jpids/piad055.

374. Girardello R., Visconde M., Cayô R. et al. Diversity of polymyxin resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates// Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2017. – Vol.87, No.1. – P. 37–44. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.011.

375. Novović K., Jovčić B. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: molecular mechanisms and epidemiology// Antibiotics (Basel). – 2023. – Vol.12, No.3:516. doi: 10.3390/antibiotics12030516.

376. Shahzad S., Willcox M.D.P., Rayamajhee B. A review of resistance to polymyxins and evolving mobile colistin resistance gene (*mcr*) among pathogens of clinical significance// Antibiotics (Basel). – 2023. – Vol.12, No.11:1597. doi: 10.3390/antibiotics12111597

377. Zafer M.M., Hussein A.F.A., Al-Agamy M.H. et al. Retained colistin susceptibility in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates with multiple mutations in *pmrCAB* and *lpxACD* operons// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2023. – Vol.13:1229473. doi: 10.3389/fcimb.2023.1229473.

378. Sun B., Liu H., Jiang Y. et al. New mutations involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*// mSphere. – 2020. – Vol.5, No.2:e00895-19. doi: 10.1128/mSphere.00895-19.

379. Lesho E., Yoon E.J., McGann P. et al. Emergence of colistin-resistance in extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* containing a novel *pmrCAB* operon during colistin therapy of wound infections// J. Infect. Dis. – 2013. – Vol.208, No.7. – P. 1142-1151. doi: 10.1093/infdis/jit293.

380. Giles S.K., Stroher U.H., Papudeshi B. et al. The StkSR two-component system influences colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*// Microorganisms. – 2022. – Vol.10, No.5:985. doi: 10.3390/microorganisms10050985.

381. Al-Kadmy I.M.S., Ibrahim S.A., Al-Saryi N. et al. Prevalence of genes involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: first report from Iraq// Microb. Drug Resist. – 2020. – Vol.26, No.6. – P.616–622. doi: 10.1089/mdr.2019.0243.

382. Moffatt J.H., Harper M., Adler B. et al. Insertion sequence IS*Abal1* is involved in colistin resistance and loss of lipopolysaccharide in *Acinetobacter baumannii*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol.55, No.6. – P.3022–3024. doi: 10.1128/AAC.01732-10.

383. Zhang W., Aurosree B., Gopalakrishnan B. et al. The role of LpxA/C/D and *pmrA/B* gene systems in colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*// Front. Lab. Med. – 2017. – Vol.1, Is.2. – P.86–91. doi: 10.1016/j.flm.2017.07.001
384. Karakonstantis S. A systematic review of implications, mechanisms, and stability of *in vivo* emergent resistance to colistin and tigecycline in *Acinetobacter baumannii*// J. Chemother. – 2021. – Vol.33, No.1. – P. 1–11. doi: 10.1080/1120009X.2020.1794393.
385. Lin M.F., Lin Y.Y., Lan C.Y. Contribution of EmrAB efflux pumps to colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*// J. Microbiol. – 2017. – Vol. 55, No.2. – P. 130–136. doi: 10.1007/s12275-017-6408-5.
386. Boinett C.J., Cain A.K., Hawkey J. et al. Clinical and laboratory-induced colistin-resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii*// Microb. Genom. – 2019. – Vol.5, No.2:e000246. doi: 10.1099/mgen.0.000246
387. Lima W.G., Alves M.C., Cruz W.S., Paiva M.C. Chromosomally encoded and plasmid-mediated polymyxins resistance in *Acinetobacter baumannii*: a huge public health threat// Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol.37, No.6. – P. 1009–1019. doi: 10.1007/s10096-018-3223-9
388. Hood M.I., Becker K.W., Roux C.M. et al. Genetic determinants of intrinsic colistin tolerance in *Acinetobacter baumannii*// Infect. Immun. – 2013. – Vol.81, No.2. – P.542–551. doi: 10.1128/IAI.00704-12.
389. Dafopoulou K., Xavier B.B., Hotterbeekx A. et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains with deficient biofilm formation// Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol.60, No.3. – P. 1892–1895. doi: 10.1128/AAC.02518-15.
390. Lean S.S., Suhaili Z., Ismail S. et al. Prevalence and genetic characterization of carbapenem- and polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from a Tertiary Hospital in Terengganu, Malaysia// ISRN Microbiol. – 2014. – No.2014:953417. doi: 10.1155/2014/953417.
391. Bojkovic J., Richie D.L., Six D.A. et al. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* *lptD* deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis// J. Bacteriol. – 2015. – Vol.198, No.4. – P. 731–741. doi: 10.1128/JB.00639-15.
392. Thi Khanh Nhu N., Riordan D.W., Do Hoang Nhu T. et al. The induction and identification of novel colistin resistance mutations in *Acinetobacter baumannii* and their implications// Sci. Rep. – 2016. – No.6:28291. doi: 10.1038/srep28291.

393. Jo J., Ko K.S. Tigecycline heteroresistance and resistance mechanism in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*// Microbiol. Spectr. – 2021. – Vol.9, No.2:e0101021. doi: 10.1128/Spectrum.01010-21.
394. Haeili M., Abdollahi A., Ahmadi A., Khoshbayan A. Molecular characterization of tigecycline non-susceptibility among extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates of clinical origin// Chemotherapy. – 2021. – Vol.66, No.3. – P. 99–106. doi: 10.1159/000515100.
395. Wang L., Liu D., Lv Y. et al. Novel plasmid-mediated *tet(X5)* gene conferring resistance to tigecycline, eravacycline, and omadacycline in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate// Antimicrob. Agents Chemother. – 2019. – Vol.64, No.1:e01326-19. doi: 10.1128/AAC.01326-19.
396. Kaczmarek F.M., Dib-Hajj F., Shang W., Gootz T.D. High-level carbapenem resistance in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate is due to the combination of *bla*(ACT-1) beta-lactamase production, porin OmpK35/36 insertional inactivation, and down-regulation of the phosphate transport porin PhoE// Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol.50, No.10. – P.3396–3406. doi: 10.1128/AAC.00285-06.
397. Blaikie J.M., Sapula S.A., Siderius N.L. et al. Resistome analysis of *Klebsiella pneumoniae* complex from residential aged care facilities demonstrates intra-facility clonal spread of multidrug-resistant isolates// Microorganisms. – 2024. – Vol.12, No.4:751. doi: 10.3390/microorganisms12040751
398. Tsang K.K., Lam M.M.C., Wick R.R. et al. Diversity, functional classification and genotyping of SHV β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*// Microb Genom. – 2024. – Vol.10, No.10:001294. doi: 10.1099/mgen.0.001294.
399. Harada K., Shimizu T., Mukai Y. et al. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella spp.* isolates from companion animals in japan: clonal dissemination of multidrug-resistant extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*// Front. Microbiol. – 2016. – No.7:1021. doi: 10.3389/fmicb.2016.01021.
400. Zhu L.C., Lu J.W., Wang J., Xu T., Xu J.H. Analyses on distribution and structure of *bla*CARB-2 in *Klebsiella pneumoniae*// Yi Chuan. – 2018. – Vol.40, No.7. – P. 593–600. doi: 10.16288/j.ycz.18-034
401. Mehrbakhsh P., Basharkhah Y., Bahkshi A. et al. Prevalence of OXA-type class D β -lactamases among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in multiple centers of Tehran, Iran// Infect. Disord. Drug. Targets. – 2021. – Vol.21, No.4. – P. 558–563. doi: 10.2174/1871526520999200917152502
402. Meng L., Liu Z., Liu C. et al. The distribution characteristics of global *bla*OXA-carrying *Klebsiella pneumoniae*// BMC Infect. Dis. – 2023. – Vol.23, No.1:182. doi: 10.1186/s12879-023-08156-5

403. Yang D., Guo Y., Zhang Z. Combined porin loss and extended spectrum beta-lactamase production is associated with an increasing imipenem minimal inhibitory concentration in clinical *Klebsiella pneumoniae* strains// Curr. Microbiol. – 2009. – Vol.58, No.4. – P. 366–370. doi: 10.1007/s00284-009-9364-4

404. Hala S., Malaikah M., Huang J. et al. The emergence of highly resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* CC14 clone in a tertiary hospital over 8 years// Genome Med. – 2024. – Vol.16, No.1:58. doi: 10.1186/s13073-024-01332-5.

405. Turton J.F., Perry C., McGowan K. et al. *Klebsiella pneumoniae* sequence type 147: a high-risk clone increasingly associated with plasmids carrying both resistance and virulence elements// J. Med. Microbiol. – 2024. – Vol.73, No.4. doi: 10.1099/jmm.0.001823

406. Ben Sallem R., Laribi B., Arfaoui A. et al. Co-occurrence of genes encoding carbapenemase, ESBL, pAmpC and non- β -Lactam resistance among *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* clinical isolates in Tunisia// Lett. Appl. Microbiol. – 2022. – Vol.74, No.5. – P. 729–740. Doi: 10.1111/lam.13658

407. Yu W.L., Lee M.F, Tang H.J. et al. Emergence of KPC new variants (KPC-16 and KPC-17) and ongoing outbreak in southern Taiwan// Clin. Microbiol. Infect. – 2015. – Vol.21, No.4:347.e5-8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.030.

408. Tu Y., Gao H., Zhao R. et al. Molecular characteristics and pathogenic mechanisms of KPC-3 producing hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (ST23-K1)// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2024. – No.14:1407219. doi: 10.3389/fcimb.2024.1407219

409. Wu Y., Wu C., Bao D. et al. Global evolution and geographic diversity of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*// Lancet Infect. Dis. – 2022. – Vol. 22, No.6. – P.761–762. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00275-4

410. Swathi C.H., Chikala R., Ratnakar K.S., Sritharan V. A structural, epidemiological & genetic overview of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs)// Indian J. Med. Res. – 2016. – Vol.144, No.1. – P. 21–31. doi: 10.4103/0971-5916.193279.

411. Lee Y.L., Wang W.Y., Ko W.C., Hsueh P.R. Global epidemiology and antimicrobial resistance of Enterobacterales harbouring genes encoding OXA-48-like carbapenemases: insights from the results of the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) programme 2018-2021// J. Antimicrob. Chemother. – 2024. – Vol.79, No.7. – P. 1581–1589. doi: 10.1093/jac/dkae140.

412. Bougouizi A., Chekroud Z., Rahab H. et al. Prevalence and characterization of carbapenem-resistant *Enterobacterales* among inpatients and outpatients in Skikda, Algeria// J. Infect. Dev. Ctries. – 2024. – Vol.18, No.3. – P. 383–390. doi: 10.3855/jidc.18263
413. Han R., Shi Q., Wu S. et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2020. – No.10:314. doi: 10.3389/fcimb.2020.00314
414. Wang T., Wang X., Chen S. et al. Emergence of colistin-heteroresistant and carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*// J. Glob. Antimicrob. Resist. – 2023. – No.35. – P. 237–243. doi: 10.1016/j.jgar.2023.09.020.
415. Karampatakis T., Zarras C., Pappa S. et al. Emergence of ST39 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing VIM-1 and KPC-2// Microb. Pathog. – 2022. – No.162:105373. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105373
416. Li Q., Zhu J., Kang J. et al. Emergence of NDM-5-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and SIM-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolated from aseptic body fluid in a large tertiary hospital, 2017-2018: genetic traits of *bla*NDM-like and *bla*SIM-like genes as determined by NGS// Infect. Drug Resist. – 2020. – Vol.13. – P. 3075–3089. doi: 10.2147/IDR.S261117
417. Porse A., Schønning K., Munck C., Sommer M.O. Survival and evolution of a large multidrug resistance plasmid in new clinical bacterial hosts// Mol. Biol. Evol. – 2016. – Vol.33., No.11. – P. 2860–2873. doi: 10.1093/molbev/msw163.
418. Li L., Yu T., Ma Y. et al. The genetic structures of an extensively drug resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* and its plasmids// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2019. – No. 8:446. doi: 10.3389/fcimb.2018.00446
419. Gancz A., Kondratyeva K., Cohen-Eli D., Navon-Venezia S. Genomics and Virulence of *Klebsiella pneumoniae* Kpnu95 ST1412 harboring a novel IncF plasmid encoding *bla*CTX-M-15 and QnrS1 causing community urinary tract infection// Microorganisms. – 2021. – Vol.9, No.5:1022. doi: 10.3390/microorganisms9051022.
420. Compain F., Frangeul L., Drieux L. et al. Complete nucleotide sequence of two multidrug-resistant IncR plasmids from *Klebsiella pneumoniae*// Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol.58, No.7. – P. 4207–4210. doi: 10.1128/AAC.02773-13.
421. Wysocka M., Zamudio R., Oggioni M.R. et al. Genetic Background and antibiotic resistance profiles of *K. pneumoniae* NDM-1 strains isolated from

UTI, ABU, and the GI Tract, from one hospital in Poland, in relation to strains nationally and worldwide// *Genes* (Basel). – 2021. – Vol.12, No.8:1285. doi: 10.3390/genes12081285.

422. Liu B.T., Su W.Q. Whole genome sequencing of NDM-1-producing serotype K1 ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in China// *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol.68, No.6. – P. 866-873. doi: 10.1099/jmm.0.000996

423. Su S., Zhang J., Zhao Y. et al. , Yu L. Outbreak of KPC-2 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST76 and carbapenem-resistant K2 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST375 strains in Northeast China: molecular and virulent characteristics// *BMC Infect. Dis.* – 2020. – Vol.20, No.1:472. doi: 10.1186/s12879-020-05143-y

424. Schwanbeck J., Bohne W., Hasdemir U. et al. Detection of a new resistance-mediating plasmid chimera in a *bla*OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae* strain at a German University Hospital// *Microorganisms.* – 2021. – Vol.9, No.4. doi: 10.3390/microorganisms9040720

425. Лев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: вирулентность и устойчивость к антимикробным препаратам: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. 2018; Оболенск

426. Turton J.F., Payne Z., Coward A. et al. Virulence genes in isolates of *Klebsiella pneumoniae* from the UK during 2016, including among carbapenemase gene-positive hypervirulent K1-ST23 and 'non-hypervirulent' types ST147, ST15 and ST383// *J. Med. Microbiol.* – 2018. – Vol.67, No.1. – P. 118–128. doi: 10.1099/jmm.0.000653

427. Lam M.M.C., Wyres K.L., Wick R.R. et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR *Klebsiella pneumoniae* ST15// *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol.74, No.5. – P. 1218–1222. doi: 10.1093/jac/dkz028

428. Di Pilato V., Henrici De Angelis L., Aiezza N. et al. Resistome and virulome accretion in an NDM-1-producing ST147 sublineage of *Klebsiella pneumoniae* associated with an outbreak in Tuscany, Italy: a genotypic and phenotypic characterization// *Lancet Microbe.* – 2022. – Vol.3, No.3:e224-e234. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00268-8

429. Starkova P., Lazareva I., Avdeeva A. et al. Emergence of hybrid resistance and virulence plasmids harboring New Delhi Metallo- β -Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia// *Antibiotics* (Basel). – 2021. – Vol.10, No.6:691. doi: 10.3390/antibiotics10060691

430. Li R., Cheng J., Dong H. et al. Emergence of a novel conjugative hybrid virulence multidrug-resistant plasmid in extensively drug-resistant

Klebsiella pneumoniae ST15// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol.55, No.6:105952. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105952

431. Ryoo N.H., Lee K., Lim J.B. et al. Outbreak by meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-6 metallo-beta-lactamase in a Korean hospital// Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol.63, No.1. – P.115–117. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.08.019.

432. Xiong J., Hynes M.F., Ye H. et al. *bla*(IMP-9) and its association with large plasmids carried by *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the People's Republic of China// Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol.50, No.1. – P.355–358. doi: 10.1128/AAC.50.1.355-358.2006.

433. Gupta V. Metallo beta lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species// Expert Opin. Investig. Drugs. – 2008. – Vol.17, No.2. – P. 131–143. doi: 10.1517/13543784.17.2.131.

434. Stoikov I., Ivanov I.N., Donchev D. et al. Genomic characterization of IMP-producing *Pseudomonas aeruginosa* in bulgaria reveals the emergence of IMP-100, a novel plasmid-mediated variant coexisting with a chromosomal VIM-4// Microorganisms. – 2023. – Vol.11, No.9:2270. doi: 10.3390/microorganisms11092270.

435. Fournier D., Jeannot K., Robert-Nicoud M. et al. Spread of the *bla*(IMP-13) gene in French *Pseudomonas aeruginosa* through sequence types ST621, ST308 and ST111// Int. J. Antimicrob. Agents. – 2012. – Vol.40, No.6. – P. 571–573. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.08.006.

436. Qiu J., Zhu P., Wagh K. et al. Phenotypic and molecular characterization of hypervirulent and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ICU respiratory infections// Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2024. – No.2024:9670708. doi: 10.1155/2024/9670708

437. Potron A., Poirel L., Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology// International Journal of Antimicrobial Agents, 2015. – Vol.45, No.6. – P. 568–585. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.03.0

438. Navia M.M., Ruiz J., Vila J. Characterization of an integron carrying a new class D beta-lactamase (OXA-37) in *Acinetobacter baumannii*// Microb. Drug. Resist. – 2002. – Vol.8, No.4. – P. 261–265. doi: 10.1089/10766290260469516.

439. Al-Sheboul S.A., Al-Moghrabi S.Z., Shboul Y. et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit patients in Jordanian hospitals// Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol.11, No.7:835. doi: 10.3390/antibiotics11070835

440. Kurihara M.N.L., Sales R.O., Silva K.E.D., et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings// Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2020. – No.53:e20200248. doi: 10.1590/0037-8682-0248-2020
441. Brasiliense D., Cayô R., Streling A.P. et al. Diversity of metallo- β -lactamase-encoding genes found in distinct species of *Acinetobacter* isolated from the Brazilian Amazon Region// Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2019. – No.114:e190020. doi: 10.1590/0074-02760190020.
442. Abouelfetouh A., Torky A.S., Aboulmagd E. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Egypt// Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2019. – No.8:185. doi: 10.1186/s13756-019-0611-6.
443. Xanthopoulou K., Urrutikoetxea-Gutiérrez M., Vidal-Garcia M. et al. First report of New Delhi Metallo- β -lactamase-6 (NDM-6) in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate from Northern Spain// Front. Microbiol. – 2020. – No.11:589253. doi: 10.3389/fmicb.2020.589253
444. Papagiannitsis C.C., Medvecky M., Chudejova K., et al. Molecular characterization of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* of czech origin and evidence for clonal spread of extensively resistant sequence type 357 Expressing IMP-7 metallo- β -lactamase// Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol.61, No.12:e01811-17. doi: 10.1128/AAC.01811-17.
445. Rezaei A., Fazeli H., Halaji M. et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care unit in tertiary care hospitals// Ann. Ig. – 2018. – Vol.30, No.4. – P. 330–336. doi: 10.7416/ai.2018.2224.
446. Lee C.R., Lee J.H., Park M. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options// Front. Cell Infect. Microbiol. – 2017. – No.7:55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055

Таблица – Характеристика приобретенных бета-лактамаз штаммов *K.pneumoniae*

Функциональная группа ферментов	Молекулярный класс ферментов	Антибиотик-субстрат	Ферменты	Источник
Группа 1	C	Цефалоспорины	ACT-1, DHA-1, CMY-2, CMY-6	[75], [115], [397], [398]
Группа 2b	A	Пенициллины	TEM-1, TEM-2, LAP-1, LAP-2	[399]
Группа 2be	A	Пенициллины, цефалоспорины, монобактамы	CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-27, CTX-M-55, VEB-1, GES-1	[68], [75], [399], [400]
Группа 2c	A	Пенициллины, тикарциллин/клавуланат	CARB-2	[401]
Группа 2d	D	Пенициллины	OXA-1, OXA-4, OXA-9, OXA-10, OXA-21, OXA-320, OXA-392, OXA-534, OXA-544, OXA-926	[399], [402], [403]
Группа 2de	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, монобактамы	OXA-2, OXA-11	[403], [404]
Группа 2df	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	OXA-48, OXA-58, OXA-181, OXA 204, OXA-232, OXA-244, OXA-427, OXA-517, OXA-519, OXA-663	[403], [405], [406], [407]
Группа 2f	A	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	KPC-2, KPC-3, KPC-6–KPC-9, KPC-11, KPC-12, KPC-16, KPC-17, KPC-33, KPC-80, KPC-93, KPC-96, KPC-97	[408], [409], [410], [411], [412]
Группа 3	B	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	IMP-4, IMP-6, IMP-22, IMP-28, IMP-69, NDM-1, NDM-3, NDM-5, NDM-14, NDM-24, VIM-1, SIM-1	[74], [406], [413], [414], [415], [416], [417]

Таблица – Плазмидный профиль клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Штамм	Профиль плазмид	Детерминанты антибиотикорезистентности	Источник литературы
1	2	3	4
Кр33	IncN	<i>blaCTX-M-15, blaTEM-1, blaOXA-1, aac-(6')-III, aac-(6')-Ib, strA, strB, qnrB, sul2, folA</i>	[418]
2-1	IncA/C2	<i>aph-(3')-Ib, aph-(6')-Id</i>	[419]
КрnU95	IncHI1B	<i>aph-(6')-Ia, armA, aadA2, aac-(3')-IIa, qnrB4, aac-(6')-Ib-cr, blaOXA-1, blaTEM-1, blaDHA-1, sul1, catB3, mphD, msrE, arr-3, dfrA12, vgaC</i>	[420]
KPS30	IncFIB(K)	<i>blaCTX-M-15, mphA, strA, strB, aadA2, aph(3')-Ia, sul1, sul2, qnrS1, dfrA12</i>	[421]
KPS77	IncR	<i>blaDHA, qnrB4, aac-(6')-Ib-cr, blaOXA30, blaTEM-1, strA, strB, tetA, sul2</i>	
ND32	FII _{pKPX1}	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, aac (6')-Ib, dfrA14</i>	[422]
ND111	FIB _K , FII _K , FII _{pKPX1} , HI1A _{NDM-CIT} , HI1B _{pNDM-CIT}	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, aac (6')-Ib, catA1, catB4, sul1, dfrA1, dfrA14</i>	
ND88	FIB _K , FII _K , FII _{pKPX1} , HI1A _{NDM-CIT} , HI1B _{pNDM-CIT} , X1	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaTEM-1, aac (6')-Ib, catA1, catB4, sul1</i>	
KN1960	FIB _K , FII _K , FIB _{pNDM-Mar} , HI1B _{pNDM-MAR} , C	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, aac (6')-Ib aac-(3')-IIa, aph(3'')-Ib, aph(3')-VI, aph(6')-dI, qnrS1, mphA, catA1, sul1, sul2, dfrA14</i>	
KN20537	Col440II, FIA _{HI1} , FIB _K , FII _K	<i>blaNDM-1, blaOXA-1, aac-(6')-Ib, aac-(3')-IIa. mphA, tetA</i>	
KN20779	FII _{Yp} , M2, R	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-3, blaOXA-1, blaTEM-1, aac (60)-Ib-cr, aac-(3')-IId, aadA2, armA, aac-(6')-Ib-cr, qnrB4, mphA, mphE, msrE, catB3, sul1, tetA, dfrA12</i>	
KN6988	Col440I, FIB _{pKPHS1} , FIB _{pNDM-Mar} , FIB _{pQil} , HI1B _{pNDM-MAR}	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaTEM-1, aac-(6')-Ib-cr, aac-(3')-IIa, aph-(3'')-Ib, aph-(3')-VI, aph-(6')-Id, armA, qnrS1, msrE, catA1, sul1, tetA, dfrA1</i>	
KN20470	FIA _{HI1} , FIB _K , FII _K , FII _{pKPX1} , R	<i>blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaTEM-1, aac (60)-Ib, aac (3)-IIa, aph-(3'')-Ib, aph-(6)-Id, mphA, sul2, tetA, dfrA14</i>	

1	2	3	4
MAR14-456	IncL/M, IncFIIK, IncHI1B/FIB	<i>qnrB1, tet(A), bla_{CTX-M-15}, dfrA14, strA, strB, bla_{TEM-1b}, sul2, catB3, aac(6')Ib-cr, bla_{OXA-1}</i>	[75]
3214	HI1B, FIIK, F2, X4	<i>bla_{NDM-1}, bla_{OXA-1}, bla_{CTX-M-14}, adA16, aph(3')-Ia, aac(6')-Ib-cr, qnrB2, qnrS1, mph(A), catB3, arr-3, sul1, tet(A), dfrA27</i>	[423]
JmsCRE57	HI1B, IncFIB _{pQil}	<i>bla_{KPC-2}, bla_{CTX-M-15}, aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, qnrB1, aac(3)-IIa, aac(6')-Ib-cr, bla_{OXA-1}, bla_{TEM-1B}, catB4, sul2, dfrA14 and bla_{SHV-99}</i>	[424]
Kp_Goe_3979	IncL/M,, IncFII, IncFIB	<i>bla_{OXA-48}, bla_{CTX-M-15}, bla_{OXA-1}, bla_{TEM-1B}, aac(6')-Ib-cr, aac(3)-IIa, aph(6)-Id, aph(3'')-Ib, ant(3'')-Ia, catB3, catA1, sul2, tetA, tetR</i>	[425]
Kp_Goe_121641	IncL/M, IncR	<i>bla_{OXA-48}, bla_{CTX-M-15}, bla_{OXA-1}, bla_{OXA-9}, bla_{TEM-1A}, ant(3'')-Ia, aac(6')-Ib, aac(6')-Ib-cr, aac(3)-IIa, dfrA14, catB3</i>	
Kp_Goe_821588	IncF (FII + FIB), IncL/M	<i>bla_{OXA-48}, bla_{CTX-M-15}, bla_{OXA-1}, aac(6')-Ib-cr, aac(3)-IIa, aph(3')-Ia, aac(3')-III, catB3, dfrA14</i>	
Kp_Goe_154414	IncFII _K , IncL/M, IncFII, IncFIB, IncF _{FIA}	<i>bla_{OXA-48}, bla_{CTX-M-55}, bla_{OXA-1}, aac(3)-IIa, aac(6')-Ib-cr, catB3, qnrS1, catA2, sul2, tetA, bla_{LAP-2}</i>	
KPI261	IncHI1B, IncA/C2	<i>dfrA1, sul1, fosA, aadB, aadA1, bla_{CTX-M-15}</i>	
KPB417/16	IncHI1B, IncL/M, FIA, IncFIB, IncFII	<i>catB4, mph(E), msr(E), dfrA12, sul1, fosA, aac(6')Ib-cr, aph(3')-VIa, armA, aadA2, aadA1, bla_{CTX-M-15}, bla_{TEM-1}, bla_{NDM-1}, bla_{OXA-1}, bla_{OXA-9}, bla_{OXA-48}</i>	[426]
KPB1470/16	IncHI1B, FIA, IncFIB, IncFII	<i>strAB, aac(3)-IIa, qnrS1, catB4, catA2, mph(E), msr(E), dfrA12, sul1, fosA, aac(6')Ib-cr, aph(3')-VIa, armA, aadA2, aadA1, bla_{CTX-M-15}, bla_{TEM-1}, bla_{NDM-1}, bla_{OXA-1}, bla_{OXA-9}</i>	

Таблица – Гибридные плазмиды штаммов *K.pneumoniae*

Плаزمида	Детерминанты вирулентности	Гены резистентности	Страна	Источник литературы
1	2	3	4	5
pKpvST147L IncFII _K /IncFIB _K	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, terABCDEWXYZ, cobW, luxR, pagO, shiF</i>	<i>sul1, sul2, armA, dfrA5, mph(A), msr(E), mph(E), aph(3')-Ia</i>	Великобритания, 2016	[426]
pKpvST147B IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, terABCDEWXYZ, cobW, luxR, pagO, shiF</i>	<i>sul1, sul2, armA, dfrA5, mph(A), msr(E), mph(E), blaCTX-M-15</i>	Великобритания, 2019	[204]
pKpvST101 IncFII _K /IncFIB _K	<i>rmpA, rmpA2, (iutA, iucABD, (iucB iucD разрушены), pcoABCDERS, silCERS terBCDE, cobW, luxR, pagO, shiF</i>	<i>aph(6)-Id, aph(3')-Ib, blaTEM-1B, mph(A), sul1, sul2 and dfrA5</i>	Великобритания, 2018	[204]
pKpvST383L IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA/rmpA2, terABCDEWXYZ, cobW, luxR, pagO, shiF</i>	<i>blaNDM-5, blaCTXM-15, blaOXA-9, qnrS1, blaTEM-1B, dfrA5, catA1, sul1, sul2, armA, aph(3')-Ia, aph(3')-VI, aac(6')-Ib, aadA1, aac(6')-Ib-cr, mph(A), mph (E), msr(E)</i>	Великобритания, 2018	[204]
pKpvST15 IncHI1B _{pNDM-MAR/repB}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, pbrABCR, pcoABCDERS, silCERS, cobW, shiF</i>	<i>aac(6')-Ib3, rmtC, blaCMY-6, aac(6')-Ib-cr, sul1</i>	Великобритания, 2016	[204]
KpvST48_1 IncFIB _{pNDM-Mar} / IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, cobW, luxR, pagO, shiF</i>	<i>aph(3')-Ia aph(3')-VI, aac(6')-Ib aadA1, blaNDM-5, blaCTX-M-15, blaOXA-9, blaTEM-1B, qnrS1, aac(6')-Ib-cr, catA1</i>	Великобритания, 2018	[204]
pKp104014_1 IncFIB _{pNDM-Mar} / IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA2</i>	<i>aac(3)-IIa, blaTEM-1, blaCTX-M-15, aph(3')-Ia, dfrA, sat2, blaSHV-5, sul1, aadA1</i>	Норвегия, 2014	[427]
pKp112126_1 IncFIB/ IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA2</i>	<i>aac(3)-IIa, blaTEM-1, aph(3')-Ia, dfrA, sat2, blaSHV-5, sul1, aadA1</i>	Норвегия, 2015	[427]

1	2	3	4	5
pVIR-147Tu.1PI IncFIB/ IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA2, luxR, peg-344, shiF, cobW, terABCDEFWXYZ</i>	<i>aph(3')-Ia, armA, blaCTX-M-15, dfrA5, mph(A), mph(E), msr(E), sul1, sul2</i>	Италия, 2018	[428]
CriePir200 plasmid unnamed1 IncHI1B _{pNDM-MAR}	<i>iutA, iucABCD, terABCDEFWXYZ</i>	<i>blaOXA-48, ant(2'')Ia, ant(3'')Ia, catA1, sul1, qacEΔ1</i>	Россия, 2018	[209]
phvKpST395_NDM1_1657 IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar/IncR}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, peg-344, pagO, cobW, luxR, shiF, ydjA, terBEDWXZ</i>	<i>blaNDM-1, blaTEM-1, mph(A), aph(3')-VI, qnrS1, sul1, dfrA1, dfrA5, catA1, tet(A)</i>	Россия, 2017	[429]
phvKpST395_2024 (MW911667.1) IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar/IncR}	<i>iucBCD, iutA, rmpA2, pagO, ydjA</i>	<i>qnrS1, aac(6')-Ib-cr, tet(A), dfrA1, sul1, catA1, catB3, blaCTX-M-15, blaOXA-1, blaTEM-1</i>	Россия, 2018	[429]
phvKpST147_NDM-1_1659 IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, peg-344, pagO, cobW, luxR, shiF, ydjA, terBEDWXZ</i>	<i>blaNDM-1, mph(A), mph(E), msr(E), armA, aph(3')-VI, qnrS1, sul1, sul2, dfrA5</i>	Россия, 2018	[429]
phvKpST147_NDM-29 IncFIB/IncHI1B _{pNDM-Mar}	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, peg-344, pagO, cobW, luxR, shiF, ydjA, terBEDWXZ</i>	<i>sul2, armA, msr(E), mph(E), qnrS1, aph(3')-VI, blaNDM-29, dfrA5, sul1</i>	Россия, 2018	[429]
phvKpST395_NDM-1_2512 IncFIB/IncHI1B/IncR	<i>iutA, iucABCD, rmpA, rmpA2, peg-344, pagO, cobW, luxR, shiF, ydjA, terBEDWXZ</i>	<i>blaNDM-1, blaOXA-1, blaCTX-M-15, blaTEM-1B, mph(A), mph(E), msr(E), armA, aph(3')-VI, aac(6')-Ib-cr, qnrS1, sul1, sul2, dfrA1, dfrA5, catA1, catB3, tet(A)</i>	Россия, 2019	[429]
p17-15-vir IncFIB _K /IncFII/IncFIB/IncHI1B _{pNDM-MAR}	<i>rmpA2, iutA, iucABCD</i>	<i>blaOXA-1, tet(A), aph(3')-Ia, mphA, blaCTX-M-15, blaTEM-1B, blaSHV-11, mphE, msrE, armA, sul1, blaDHA-1, qnrB4, dfrA12-aadA2-qacEΔ1 -sul1</i>	Китай, 2020	[430]

Таблица – Характеристика приобретенных бета-лактамаз штаммов *P.aeruginosa*

Функциональная группа ферментов	Молекулярный класс ферментов	Антибиотик-субстрат (из группы антисинегнойных препаратов)	Ферменты	Источник
1	2	3	4	5
Группа 2b	A	Пенициллины	TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-12	[223], [234], [245], [246]
Группа 2be	A	Пенициллины, цефалоспорины, монобактамы	TEM-4, TEM-21, TEM-24, TEM-42, TEM-116, SHV-2, SHV-2a, SHV-5, SHV-12, CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-43, PER-1, PER-2, VEB-1, VEB-1a, VEB-1b, VEB-2, GES-1, GES-8, GES-9, GES-13, BEL-1, BEL-2	[223], [224], [227], [229], [230], [232], [233], [235], [245], [246]
Группа 2c	A	Пенициллины, тикарциллин/клавуланат	PSE-1, PSE-3, PSE-4, PSE-5, CARB-2, CARB-3, CARB-4	[234], [235], [238]
Группа 2d	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины	OXA-1, OXA-2, OXA-3, OXA-4, OXA-5, OXA-6, OXA-10, OXA-13, OXA-20, OXA-46, OXA-50, OXA-56	[229], [234], [235], [239]
Группа 2de	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, монобактамы	OXA-11, OXA-14 – OXA-19, OXA-28, OXA-31, OXA-32, OXA-35, OXA-45, OXA-74, OXA-147, OXA-161	[229], [235], [248], [250]
Группа 2df	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	OXA-40, OXA-48, OXA-50a, OXA-50b, OXA-50c, OXA-50d, OXA-198, OXA-233	[234], [249], [251], [256], [257]
Группа 2f	A	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	KPC-2, KPC-5, GES-2, GES-5, GES-19, GES-20	[234],

Продолжение

1	2	3	4	5
Группа 3	В	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	IMP-1, IMP-2, IMP-4 – IMP-11, IMP-13 – IMP-16, IMP-18 – IMP-22, IMP-25, IMP-26, IMP-29 – IMP-31, IMP-33, IMP-35, IMP-37, IMP-40, IMP- 41, IMP-43 – IMP-45, IMP-48, IMP-100, VIM-1 – VIM-11, VIM-13 – VIM-18, VIM-20, VIM-28, VIM-30, VIM-36 – VIM-38, VIM-43, SPM-1, GIM-1, NDM-1, AIM-1, SIM-1, FIM-1, DIM-1	[234], [258], [259], [260], [431], [432], [235], [264], [266], [433], [434], [435]

Таблица – Характеристика приобретенных бета-лактамаз штаммов *A.baumannii*

Функциональная группа ферментов	Молекулярный класс ферментов	Антибиотик-субстрат	Ферменты	Источник
Группа 1	C	Цефалоспорины	CMY-2, FOX-8, FOX-12	[436]
Группа 2b	A	Пенициллины	SHV-1, TEM-1, TEM-2, SCO-1,	[329], [330], [342], [436]
Группа 2be	A	Пенициллины, цефалоспорины, монобактамы	SHV-5, SHV-12 TEM-92, TEM-116, PER-1, PER-2, PER-3, PER-7, CTX-M-2, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-115, CTX-M-124, VEB-1, VEB-9, VEB-14, CMY-2, GES-1, GES-11, GES-12	[342], [334], [335], [436], [437]
Группа 2c	A	Пенициллины, тикарциллин/клавуланат	CARB-4, CARB-5, CARB-10, CARB-14, CARB-16	[321], [329], [330], [334]
Группа 2d	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины	OXA-10, OXA-37	[321], [438]
Группа 2df	D	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-48, OXA-49, OXA-58, OXA-72, OXA-73, OXA-96, OXA-97, OXA-143, OXA-231, OXA-235, OXA-237, OXA-239, OXA-253	[319], [321], [325], [439]
Группа 2f	A	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	GES-5, GES-14, KPC-2, KPC-4, KPC-10	[337], [437], [440]
Группа 3	B	Пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8, IMP-11, IMP-19, IMP-24, VIM-1, VIM-2, VIM-3, VIM-4, VIM-11, NDM-1, NDM-2, NDM-3, NDM-6, SIM-1	[439], [440], [441], [442], [446]