

© Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Послова Л.Ю., Жирнов В.А., Молодцова С.Б., 2019

УДК 579.61: 579.842.16: 579.252.2

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

И.В. Белова¹, А.Г. Точилина¹, И.В. Соловьева¹, О.В. Ковалишена²,
И.Ю. Широкова², Л.Ю. Послова², В.А. Жирнов¹, С.Б. Молодцова¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия

Исследованы 26 штаммов *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae*, выделенных от больных и объектов внешней среды в течение периода эпидемического неблагополучия в педиатрическом стационаре. Проведены идентификация штаммов и их кластеризация, изучение антибиотикочувствительности, детекция детерминант устойчивости к антибиотикам, полногеномное секвенирование. Установлено, что в отделении циркулирует один штамм, характеризующийся идентичными RAPD-паттернами и чувствительностью к антибиотикам из групп цефалоспоринов, монобактамов, аминогликозидов, карбапенемов, фторхинолонов, сульфаниламидов и глицилциклов. Штамм устойчив к ампициллину (МИК > 16) и нитрофурантоину (МИК > 64). Полногеномное секвенирование позволило охарактеризовать штамм как *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae* ST 3181^{K-54}, анализ полногеномной последовательности показал наличие гена устойчивости к фосфомицину (*fosA*) и детерминант вирулентности – комплекса сидерофоров (аэробактина и энтеробактина), фимбрий 3 типа, системы утилизации железа *kfi* и кластера генов, ответственных за утилизацию аллантина, что позволило рассматривать штамм как микроорганизм с высоким патогенным потенциалом, способный к быстрому распространению и диссеминированию в тканях.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, госпитальные штаммы, MALDI TOF, полногеномное секвенирование, RAPD, MLST.

Для цитирования: Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Послова Л.Ю., Жирнов В.А., Молодцова С.Б. Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 25–29. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29>

I.V. Belova, A.G. Tochilina, I.V. Solov'eva, O.V. Kovalishena, I.Yu. Shirokova, L.Yu. Poslova, V.A. Zhirnov, S.B. Molodtsova □ CHARACTERISTIC OF HOSPITAL *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS CIRCULATING IN THE PEDIATRIC HOSPITAL □ Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia.

We researched 26 *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae* strains, isolated from patients and objects of the environment during the epidemic ill-being period in the pediatric hospital. Identification of strains and their clustering, study of antibiotic sensitivity, detection of antibiotic resistance determinants, whole genome sequencing were carried out.

It is established that one strain characterized by identical RAPD patterns and sensitivity to antibiotics from the groups of cephalosporins, monobactams, aminoglycosides, carbapenems, fluoroquinolones, sulfonamides and glycylicyclides circulates in the department. The strain is resistant to ampicillin (MIC > 16) and nitrofurantoin (MIC > 64). Whole genome sequencing made it possible to characterize the strain as *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae* ST 3181^{K-54}, the analysis of the whole genome sequence showed the presence of a fosomycin resistance gene (*fosA*) and virulence determinants namely a complex of siderophores (aerobactin and enterobactin), fimbria of the third type, iron utilization system *kfi* and cluster of genes responsible for allantoin utilization that allowed us to consider the strain as a microorganism with a high pathogenic potential capable to rapid prevalence and dissemination in tissues.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, hospital strains, MALDI TOF, whole genome sequencing, RAPD, MLST.

For citation: Belova I.V., Tochilina A.G., Solov'eva I.V., Kovalishena O.V., Shirokova I.Yu., Poslova L.Yu., Zhirnov V.A., Molodtsova S.B. Kharakteristika hospital'nykh shtammov *Klebsiella pneumoniae*, tsirkuliruyushchikh v peditricheskom statsionare [Characteristic of hospital *Klebsiella pneumoniae* strains circulating in the pediatric hospital]. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya, 2019, no. 8 (317), pp. 25–29. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29>

Госпитальные инфекции – одна из наиболее серьезных проблем в современной медицине и эпидемиологии. Широко распространенным госпитальным патогеном и за рубежом, и в России в настоящее время является *Klebsiella pneumoniae* [2, 6, 22]. Вспышечная заболеваемость, связанная с этим микроорганизмом, регистрируется как в педиатрических стационарах (преимущественно в неонатальной реанимации и неонатологии), так и в стационарах хирургического и ортопедического профиля и связана с его высоким патогенным потенциалом [6, 20, 22].

По данным научной литературы 90,6 % нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* явля-

ются продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (Extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) и карбапенемаз, расположенных на конъюгативных плазмидах, то есть ферментов, с которыми связывают высокие темпы распространения антибиотикорезистентности в мире [12]. Такие штаммы зачастую обладают устойчивостью к карбапенемам и к цефалоспорином одновременно, что в ряде случаев может требовать пересмотра стандартных схем антимикробной терапии и включения в них антибиотиков резерва [4, 5].

В связи с этим изучение и мониторинг штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в педиатрических стационарах, являются

важным направлением исследований в России и за рубежом [1, 3, 5, 7, 9, 16]. Одним из методов точной видовой идентификации этих микроорганизмов является MALDI-TOF масс-спектрометрия [11]. Для анализа близости MSP-спектров штаммов и связей между ними целесообразно использовать построенные с помощью программного обеспечения BioTyper MSP дендрограммы, отражающие иерархическую кластеризацию спектров.

Для молекулярного типирования клинически значимых штаммов традиционно применяют молекулярно-биологические методы: электрофорез в переменном поле (Pulsed-field gel electrophoresis of DNA, PFGE), анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов (Restriction fragment length polymorphism, RFLP), анализ полиморфизма амплифицированных фрагментов ДНК (Random amplification of polymorphic DNA, RAPD). Для рутинного мониторинга за циркулирующими штаммами целесообразно использовать методы PFGE и RAPD. Метод PFGE признан золотым стандартом эпидемиологии [8], однако он относительно сложен в использовании и трудоемок, что нельзя сказать о методе RAPD, среди преимуществ которого — доступность, методическая простота и быстрое получение результата. Необходимо отметить, что этот метод успешно применяется за рубежом для типирования клинических изолятов *K. pneumoniae* [12, 21].

Для установления фенотипической чувствительности к антибиотикам *K. pneumoniae* используются современные хромогенные среды и автоматические бактериологические анализаторы, а для детекции генетических детерминант применяются тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) [10].

Более полную информацию о патогенном потенциале и клинической роли изолята можно получить при полногеномном секвенировании штамма. Анализ полученных данных позволяет выявить гены патогенности и антибиотикорезистентности, детерминированные в геноме, оценить возможность их передачи другим микроорганизмам, а также провести мультилокусное сиквенс-типирование (Multilocus sequence typing, MLST) с определением сиквенс-типа штамма и его клональной принадлежности с использованием глобальных баз данных [14].

Цель работы — изучить биологические и молекулярно-генетические свойства госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре.

Материалы и методы. Исследовали 26 штаммов *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*, выделенных от больных (секционный материал, фекалии, мазки из зева), и объектов внешней среды (медицинское оборудование, предметы ухода) в течение периода эпидемического неблагополучия в педиатрическом стационаре. Культуры одновременно выращивали на среде Плоскирева (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболонск) в течение 22 ч при 37 ± 1 °C, идентификацию проводили с использованием времяпролетного MALDI масс-спектрометра autoflex.

Для установления близости MSP-спектров штаммов и связей между ними использовали полученные с помощью программного обеспечения BioTyper MSP дендрограммы, отражающие иерархическую кластеризацию спектров.

Для выявления штаммов, продуцирующих ESBL и обладающих сниженной чувствительностью к карбапенемам, культуры высевали на хромогенные среды производства HiMedia, HiCrome ESBL Agar и HiCrome KPC Agar. Чувствительность штаммов к антибиотикам определяли с использованием автоматического бактериологического анализатора Phoenix-100, при характеристике антибиотикочувствительности микроорганизмов использовались общепринятые показатели: «чувствительные», «умеренно резистентные» и «резистентные» штаммы, при учете и интерпретации результатов руководствовались стандартом EUCAST.

Выделение суммарной ДНК для последующей детекции генов бета-лактамаз производили с использованием набора «ДНК-экспресс». Детекцию генов bla_{TEM} и bla_{SHV} осуществляли методом ПЦР со специфичными праймерами [15], а детерминант bla_{CTX-M} , bla_{KPC} , bla_{OXA-48} , bla_{NDM} , bla_{IMP} и bla_{VIM} — с использованием коммерческих тест-систем «Литех» и амплификатора «Терцик». RAPD-типирование проводили с использованием праймера, указанного в научной литературе [21].

Полногеномное секвенирование проводили на платформе Illumina Miseq, сборку контигов осуществляли с помощью SPAdes v. 3.11.1, а аннотацию полученных контигов — с использованием ПО Prokka v1.12 [22]. Анализ полногеномной последовательности на наличие генов патогенности и вирулентности, MLST-типирование и анализ *cps*-генов проводили с использованием программ PathogenFinder [13], геномного сервера RAST (<http://rast.nmpdr.org>) и биоинформатического сервиса, доступного он-лайн на сайте Института Пастера (Pasteur Institute of Lille) <http://bigsdbs.pasteur.fr> [17].

Результаты. На первом этапе работы все штаммы были идентифицированы как *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*, при этом значения Score составили 2,100 и более, что говорит о точной видовой идентификации. При анализе MSP-дендрограммы было установлено, что масс-спектры всех исследованных штаммов входят в состав одного кластера, в отличие от контрольных штаммов из лабораторной коллекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (рис. 1). Обращает на себя внимание то, что штаммы, выделенные от разных больных, не образуют самостоятельных подкластеров, что свидетельствует об отсутствии выраженных различий в масс-спектрах и позволяет предположить, что эти штаммы идентичны.

Параллельно проведена работа по молекулярному типированию этих штаммов с использованием RAPD (рис. 2).

Установлено, что RAPD-паттерны, полученные для всех штаммов, идентичны и представляют собой набор фрагментов, соответствующих массам 1 500 и 1 000 п.н.

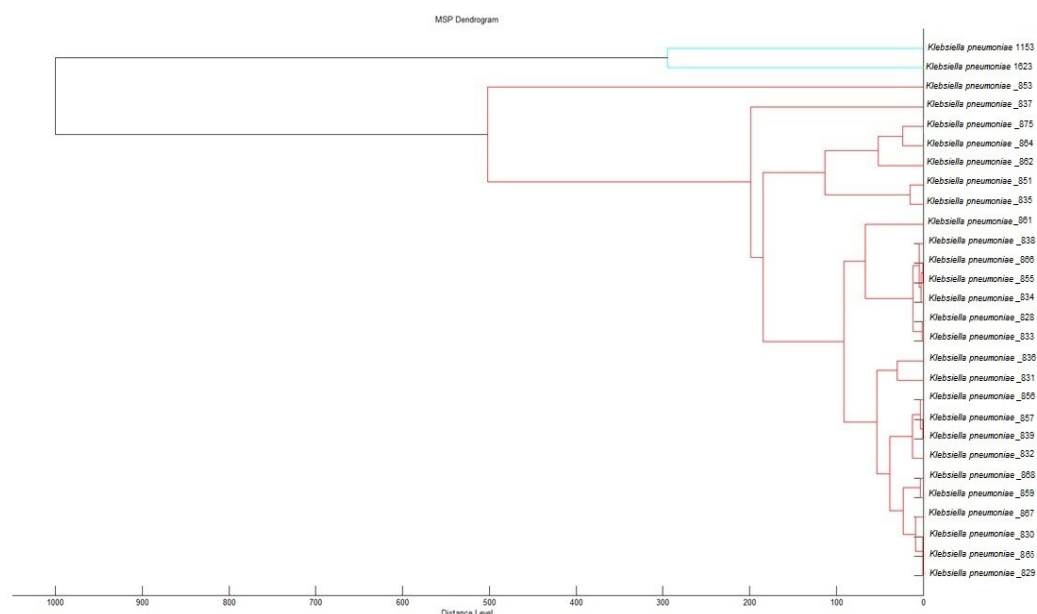


Рис. 1. MSP-дендрограмма штаммов, выделенных при эпиднеблагополучии в педиатрическом стационаре: *Klebsiella pneumoniae* 1153, 1623 — контрольные штаммы из лабораторной коллекции; *Klebsiella pneumoniae* 853, 851, 838, 839 — штаммы, выделенные из объектов внешней среды; *Klebsiella pneumoniae* 875, 862, 834, 835, 831, 857, 868, 859, 867, 829, 856, 855, 833, 830, 865, 866 — штаммы, выделенные от больных; *Klebsiella pneumoniae* 837, 854, 828, 861, 836, 832 — штаммы, выделенные из секционного материала

Fig. 1. MSP-dendrogram of strains isolated in pediatric hospital epidemiological trouble: *Klebsiella pneumoniae* 1153, 1623 — control strains; *Klebsiella pneumoniae* 853, 851, 838, 839 — external environment strains; *Klebsiella pneumoniae* 875, 862, 834, 835, 831, 857, 868, 859, 867, 829, 856, 855, 833, 830, 865, 866 — strains isolated from patients; *Klebsiella pneumoniae* 837, 854, 828, 861, 836, 832 — fatal strains

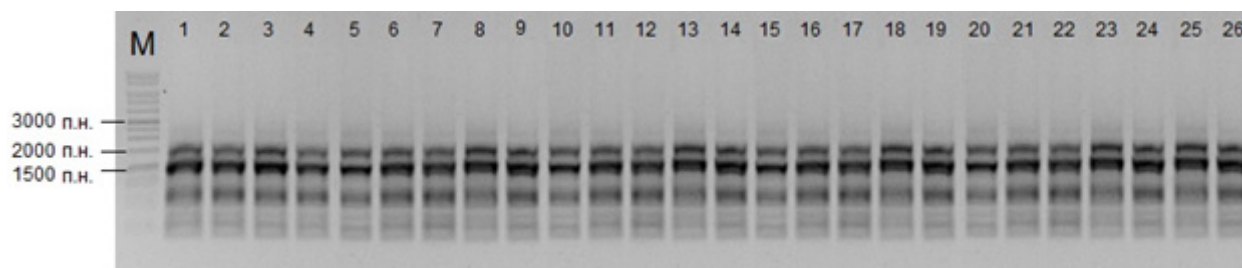


Рис. 2. Электрофореграмма паттернов RAPD-типирования госпитальных культур *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*: М — маркер длин ДНК (1 kb DNA Ladder, Евроген); 1, 5, 9, 10, 15, 20 — *Klebsiella pneumoniae* 828, 832, 836, 837, 854, 861 — штаммы, выделенные из секционного материала; 11, 12, 13, 14 — *Klebsiella pneumoniae* 838, 839, 851, 853 — штаммы, выделенные из объектов внешней среды; 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 25 — *Klebsiella pneumoniae* 829, 830, 831, 833, 834, 835, 855, 856, 857, 859, 862, 865, 866, 867, 868, 875 — штаммы, выделенные от больных

Fig. 2. RAPD-typing of *K. pneumoniae ssp. pneumoniae* hospital strains: М — 1 kb DNA Ladder; 1, 5, 9, 10, 15, 20 — *Klebsiella pneumoniae* 828, 832, 836, 837, 854, 861 — fatal strains; 11, 12, 13, 14 — *Klebsiella pneumoniae* 838, 839, 851, 853 — external environment strains; 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 25 — *Klebsiella pneumoniae* 829, 830, 831, 833, 834, 835, 855, 856, 857, 859, 862, 865, 866, 867, 868, 875 — strains isolated from patients

Полученные результаты позволили установить, что эпиднеблагополучие, вероятнее всего, обусловлено одним штаммом *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*, что подтверждает данные MSP-кластеризации.

При исследовании штаммов на наличие ESBP и сниженной чувствительности к карбапенемам не было отмечено роста ни на одной из хромогенных сред. Результаты изучения антибиотикочувствительности всех штаммов также были идентичны и характеризовались чувствительностью ко всем антибиотикам за исключением ампициллина (МИК > 16) и нитрофурантоина (МИК > 64). Полученные результаты свидетельствуют о том, что штаммы

не обладают фенотипически выраженной бета-лактамазной и карбапенемазной активностью. При проведении ПЦР для обнаружения генов бета-лактамаз bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{CTX-M} , bla_{KPC} , bla_{OXA-48} , bla_{NDM} , bla_{IMP} и bla_{VIM} указанные гены не были обнаружены. Однородность профиля антибиотикочувствительности исследуемых изолятов также подтверждает полученные ранее данные о циркуляции в рамках вспышки одного штамма *K. pneumoniae*.

На заключительном этапе работы было выполнено полногеномное секвенирование госпитального штамма, последовательность депонирована в базе данных GenBank под номером QUWQ00000000. Установлены основные

соким патогенным потенциалом, способный к быстрому распространению и диссеминации в тканях.

Полученные данные свидетельствуют, что эпиднеблагополучие в педиатрических стационарах может быть связано не только с хорошо известными, описанными ранее и часто встречающимися в Российской Федерации сиквенс-типами *K. pneumoniae* (ST-395, ST-23, ST-11 и др.), но и со штаммами, принадлежащими к малоизвестным, ранее неизученным сиквенс-типам. Это подтверждает необходимость непрерывного мониторинга госпитальной среды на предмет циркуляции *K. pneumoniae*, изучение их свойств и интеграцию данных в Международную базу с целью отслеживания реальной эпидемиологической ситуации в России.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 10–22 см. References)

1. Баринов А.Л., Корначев А.С. Эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, в отделениях патологии новорожденных на основе нового подхода к организации микробиологического мониторинга // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 2 (263). С. 42–44.
2. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Мусаева А.А. Антибиотикорезистентность штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов многопрофильных стационаров // Вестник КазНМУ. 2016. № 4. С. 50–54.
3. Корначев А.С., Степанова Т.Ф., Баринов А.Л., Степанова К.Б. Совершенствование методологических подходов к реализации эпидемиологического надзора в отделениях патологии новорожденных // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 4 (265). С. 38–42.
4. Коробова А.Г. Мониторинг энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, выделенных у больных гемобластомами при химиотерапии. Дисс... канд мед наук. М., 2018. 109 с.
5. Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М. и др. Устойчивость к антибиотикам и молекулярные механизмы резистентности у карбапенем-нечувствительных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в педиатрических ОРИТ г. Москвы // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 7–8. С. 22–26.
6. Лев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*: вирулентность и устойчивость к антимикробным препаратам. Дисс... канд биол наук. Оболensk, 2018. 178 с.
7. Тапальский Д.В., Петренев Д.Р. Распространенность *Klebsiella pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз в Беларуси и их конкурентоспособность // КМАХ. 2017. Т. 19. № 2. С. 139–144.
8. Шагинян, И.А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций // КМАХ. 2000. т. 2. № 3. С. 82–95.
9. Эйдельштейн М.В., Журавлев В.С., Шек Е.А. Распространенность карбапенемаз среди нозокомальных штаммов *Enterobacteriaceae* в России // Изв. Саратов. ун-та. 2017. Т. 17. № 1. С. 36–41.

REFERENCES

1. Barinov A.L., Kornachev A.S. Epidemiologicheskii nadzor za infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoi pomoshchi, v otdeleniyakh patologii novorozhdennykh na osnove novogo podkhoda k organizatsii mikrobiologicheskogo monitoringa [Epidemiological surveillance on infections associated with the provision of medical care in the Neonatal Pathology Units based on a new approach to the organization of microbiological monitoring]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, no. 2 (263), pp. 42–44. (In Russ.)
2. Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Musaeva A.A. Antibiotikorezistentnost' shtammov *Enterobacteriaceae*, vydelennykh ot patsientov mnogoprofil'nykh stacionarov [Antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* strains isolated from patients in multidisciplinary hospitals]. *Vestnik KazNMU*, 2016, no. 4, pp. 50–54. (In Russ.)
3. Kornachev A.S., Stepanova T.F., Barinov A.L., Stepanova K.B. Sovershenstvovanie metodologicheskikh podkhodov k realizatsii epidemiologicheskogo nadzora v otdeleniyakh patologii novorozhdennykh [Improving methodological approaches to the implementation of epidemiological surveillance in the Neonatal Pathology Units]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2015, no. 4 (265), pp. 38–42. (In Russ.)
4. Korobova A.G. Monitoring enterobakterii s produktsei beta-laktamaz rasshirennoy spektra, vydelennykh u bol'nykh gemoblastozami pri khimioterapii [Monitoring of enterobacteria with the products of extended-spectrum beta-lactamases isolated in patients with hemoblastosis during chemotherapy]. Thesis of Candidate of Medical Science. Moscow, 2018, 109 p. (In Russ.)

5. Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Alyab'eva N.M. et al. Ustoichivost' k antibiotikam i molekulyarnye mekhanizmy rezistentnosti u karbapenem-nechuvstvitel'nykh izolyatov *Klebsiella pneumoniae*, vydelennykh v peditricheskikh ORIT g. Moscow [Antibiotic resistance and its molecular mechanisms in carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* isolated in pediatric ICUs in Moscow]. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2016, vol. 61, no. 7–8, pp. 22–26. (In Russ.)
6. Lev A.I. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika klinicheskikh shtamov *Klebsiella pneumoniae*: virulentnost' i ustoichivost' k antimikrobnym preparatam [Molecular genetic characteristics of *Klebsiella pneumoniae* clinical strains: virulence and antimicrobial resistance]. Thesis of Candidate of Biological Science. Obolensk, 2018, 178 p. (In Russ.)
7. Tapal'skii D.V., Petrenov D.R. Rasprostranennost' *Klebsiella pneumoniae* – produtsentov karbapenemaz v Belarusi i ikh konkurentosposobnost' [Prevalence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolating in Belarus and their competitive ability]. *KMAKh*, 2017, vol. 19, no. 2, pp. 139–144. (In Russ.)
8. Shaginyan, I.A. Rol' i mesto molekulyarno-geneticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize vntribol'nykh infektsii [Role and place of molecular genetic methods in the epidemiological analysis of nosocomial infections]. *KMAKh*, 2000, vol. 2, no. 3, pp. 82–95. (In Russ.)
9. Eidel'shtein M.V., Zhuravlev V.S., Shek E.A. Rasprostranennost' karbapenemaz sredi nozokomial'nykh shtamov *Enterobacteriaceae* v Rossii [Prevalence of Carbapenemases among nosocomial strains *Enterobacteriaceae* in Russia]. *Izvestiya Saratovskogo universiteta*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 36–41. (In Russ.)
10. Afzali H., Firoozeh F., Amiri A. et al. Characterization of CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamase Producing *Klebsiella* spp. in Kashan, Iran. *Hasan Jundishapur J Microbiol*, 2015, vol. 8, no. 10. DOI: 10.5812/jjm.27967
11. Berrazeg M., Diene S., Drissi M. et al. Biotyping of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates from France and Algeria Using MALDI-TOF MS. *PLoS*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0061428
12. Brisse S., Passet V., Haugaard A.B. et al. Wzi Gene sequencing, a rapid method for determination of capsular type for *Klebsiella* strains. *J. Clin. Microbiol*, 2013, vol. 51, no. 12, pp. 4073–4078.
13. Cosentino S., Voldby L. M., Muller A. F., Lund O. PathogenFinder – Distinguishing Friend from Foe Using Bacterial Whole Genome Sequence Data. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0077302
14. Diancourt L., Passet V., Verhoef J. et al. Multilocus Sequence Typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J Clin Microbiol*, 2005, vol. 43, pp. 4178–82. DOI: 10.1128/JCM.43.8.4178-4182.2005
15. Eftekhari F., Naseh Z. Extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase production among burn and non-burn clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Iran J Microbiol*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 144–149.
16. Gu D., Dong N., Zheng Z. et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 37–46. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9
17. Guo C., Yang X., Wu Y. et al. MLST-based inference of genetic diversity and population structure of clinical *Klebsiella pneumoniae*, China. *Sci R.*, 2015, vol. 5, P. 7612. DOI: 10.1038/srep07612
18. Holden V., Breen P., Houle S., Dozois C., Bachman M. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. *MBio.*, 2016, vol. 7, no. 5, pp. e01397–16. DOI: 10.1128/mBio.01397-16.
19. Lev A.I., Astashkin E.I., Kislichkina A.A. et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathog Glob Health*, 2018, vol. 112, no. 3, pp. 142–151. DOI: 10.1080/20477724.2018.1460949
20. Piperaki E.T., Syrogiannopoulos G.A., Tzouveleki L.S., Daikos G.L. *Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance. *Pediatr Infect Dis J.*, 2017, vol. 36, no. 10, pp. 1002–1005. DOI: 10.1097/INF.0000000000001675.
21. Sachse S., Bresan S., Erhard M. et al. Comparison of multilocus sequence typing, RAPD, and MALDI-TOF mass spectrometry for typing of β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2014, vol. 80, pp. 267–271. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.005
22. Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation // Bioinformatics, 2014, vol. 30, no. 14, pp. 2068–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu153

Контактная информация:

Точилина Анна Георгиевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора
e-mail: lab-lb@yandex.ru

Contact information:

Tochilina Anna, Candidate of Biological Science, Senior Researcher for Laboratory of Human Microbiome and means for its correction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology
e-mail: lab-lb@yandex.ru