

© Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В., 2021

УДК 579.61

Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов

Н.А. Гординская, Е.В. Борискина, Д.В. Кряжев

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

Резюме: Введение. Большое число инфекционных процессов ассоциированы с условно-патогенными микроорганизмами. Фенотип антибиотикостойчивости таких возбудителей – это мультирезистентные штаммы с наличием различных β-лактамаз. Цель работы. Определение фенотипических особенностей антибиотикорезистентности стафилококков, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода. Материал и методы. С помощью классических микробиологических методов и молекулярно-генетических исследований проанализированы 486 штаммов микроорганизмов, изолированных из верхних дыхательных путей, кишечника, мочи и раневого отделяемого за период 2019–2020 гг. У всех изолятов определяли фенотип антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом (Bioanalyse) и на спектрофотометре Multiscan FC (ThermoScientific) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema), а также молекулярные особенности механизмов устойчивости ПЦР-методом на приборе CFX96 (BioRad) с наборами АмплиСенс. Результаты и обсуждение. Результаты работы показали, что наиболее частым возбудителем инфекций (40,7 %) были грамотрицательные бактерии, из них энтеробактерии составили 27,1 %, неферментирующие бактерии – 13,6 %. В 37,6 % случаев выделялись стафилококки: *S. aureus* составил 13,4 %, коагулазонегативные штаммы – 24,2 %. Анализ антибиотикорезистентности выделенных изолятов показал высокий уровень устойчивости к антимикробным препаратам во всех стационарах, независимо от локуса выделения. Среди *S. aureus* имели фенотип метициллинрезистентных штаммов 26,3 %, среди коагулазонегативных стафилококков – 37,9 %; *mecA* ген обнаружен у 89,0 % метициллинрезистентных стафилококков. Наибольшее число антибиотикорезистентных штаммов среди грамотрицательных микроорганизмов обнаружено у *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Устойчивость к карбапенемам выявлена 61,7 % *K. pneumoniae*, 75,1 % *A. baumannii* и 58,2 % *P. aeruginosa*. Результаты молекулярно-генетических исследований подтвердили наличие сериновых карбапенемаз KPC- и OXA-групп у всех полирезистентных *K. pneumoniae* и *A. baumannii*; у 40,9 % штаммов *P. aeruginosa* обнаружены гены металло-β-лактамазы VIM-группы. Продукция многочисленных β-лактамаз и наличие в геноме детерминант антибиотикостойчивости обуславливают вирулентные свойства условно-патогенных микроорганизмов. Заключение. Таким образом, антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов является причиной, способствующей хронизации инфекционных процессов. Широкое распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения, что определяет необходимость постоянного микробиологического мониторинга и изучения молекулярных механизмов устойчивости для выявления максимально активных антибиотиков и определения путей эрадикации полирезистентных штаммов.

Ключевые слова: условно-патогенные микроорганизмы, антибиотикорезистентность, *mecA* ген, β-лактамазы.

Для цитирования: Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 50–56. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-50-56>

Информация об авторах:

✉ Гординская Наталья Александровна – д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: gordinskaya.nata@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4146-0332>.

Борискина Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.

Кряжев Дмитрий Валерьевич – д.б.н., вед. науч. сотр., заведующий лабораторией микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8065>.

Antibiotic Resistance as a Virulence Factor of Opportunistic Microorganisms

N.A. Gordinskaya, E.V. Boriskina, D.V. Kryazhev

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Introduction: A large number of infectious processes are associated with opportunistic microorganisms. The phenotype of antibiotic resistance of such pathogens is multidrug-resistant strains with the presence of various β-lactamases. Our objective was to determine the phenotypic and genotypic features of antibiotic resistance of staphylococci, enterobacteria, and non-fermenting Gram-negative bacteria – the cause of infectious diseases in patients of various health facilities of Nizhny Novgorod. Material and methods: Using classical microbiological methods and molecular genetic studies, we analyzed 486 strains of microorganisms isolated from the upper respiratory tract, intestines, urine, and wound discharge of patients in 2019–2020. In all isolates, the phenotype of antibiotic resistance was determined by the disco-diffusion method (Bioanalyse, Turkey) and using the Multiscan FC spectrophotometer (ThermoScientific, Finland) with Microtatest tablets (PLIVA-Lachema, Czech Republic), along with molecular features of resistance mechanisms by PCR on the CFX96 device (BioRad, USA) using AmpliSens kits (Russia). Results and discussion: The results showed that the most prevalent causative agents of infectious diseases (40.7 %) were Gram-negative bacteria, of which Enterobacteriaceae and non-fermenting bacteria accounted for 27.1 % and 13.6 % of cases, respectively. Staphylococci were isolated in 37.6 % of patients: *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci induced 13.4 % and 24.2 % of cases, respectively. The analysis of antibiotic resistance of the isolates showed a high level of antimicrobial resistance in all hospitals, regardless of the isolation locus. The phenotype of methicillin-resistant strains was found in 26.3 % and 37.9 % of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, respectively; the *mecA* gene was found in 89.0 % of methicillin-resistant staphylococci. The highest number of antibiotic-resistant strains among Gram-negative microorganisms was observed in *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa*. We established that 61.7 % of *K. pneumoniae*, 75.1 % of *A. baumannii*, and 58.2 % of *P. aeruginosa* were resistant to carbapenems. The results of molecular genetic studies confirmed the presence of serine carbapenemases KPC and OXA groups in all multidrug-resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii*; genes of the metallo-β-lactamase of VIM group were found in 40.9 % strains of *P. aeruginosa*. The production of numerous β-lactamases and the presence of determinants of antibiotic resistance in the genome determine the virulent properties of opportunistic microorganisms. Conclusion: The antibiotic resistance of opportunistic microorganisms is the cause of developing a chronic infectious process. Today, a wide spread of antibiotic-resistant infectious agents is a serious public health problem, which determines the need for constant microbiological monitoring and studies of molecular mechanisms

of resistance to identify the most potent antibiotics and to determine the ways of eradication of multidrug-resistant strains.

Keywords: opportunistic microorganisms, antibiotic resistance, *mecA* gene, β -lactamases.

For citation: Gordinskaya NA, Boriskina EV, Kryazhev DV. Antibiotic resistance as a virulence factor of opportunistic microorganisms. *Zdorov'e Naseleeniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):50–56. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-50-56>

Author information:

✉ Natalia A. Gordinskaya, D.M.Sc., Senior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: gordinskaya.nata@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4146-0332>.

Elena V. Boriskina, Junior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.

Dmitry V. Kryazhev, D.Biol.Sc., Leading Researcher, Head of the Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8065>.

Введение. В последние десятилетия на фоне роста инфекционной патологии заболевания все чаще ассоциированы с условно-патогенными микроорганизмами и нередко принимают затяжной или хронический характер. В настоящее время с инфекционным агентом тесно связывают не только «классические» инфекции, такие как риносинуситы, циститы, бронхиты, пневмонии, но также артриты, спондилиты, развитие атеросклеротических бляшек, язвенную болезнь желудка и другие. Сочетание в геноме условно-патогенных бактерий – детерминант резистентности и вирулентности – в последние годы обсуждают многие исследователи [1–4]. Выросла роль коагулазонегативных стафилококков (*Coagulase negative Staphylococcus* – CONS) в развитии внутрибольничных инфекций, их выявляют в 30 % случаев катетер-ассоциированных инфекций хирургических и неонатальных стационаров [5–7]. Особой проблемой становится распространение в стационарах, а также во внебольничной среде клинических изолятов коагулазонегативных стафилококков, устойчивых к цефокситину, которые проявляют резистентность не только ко всем β -лактамам антибиотикам, но и препаратам других классов [8–9]. Большое количество инфекционных процессов в настоящее время обусловлено наличием неферментирующих грамотрицательных бактерий. Так, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* нередко являются этиологическим фактором раневой инфекции [10], а также инфекционных процессов мочевыводящих путей и кишечника [11–14]. Фенотип таких возбудителей – это мультирезистентные штаммы с наличием различных β -лактамаз, включая металло-карбапенемазы [15–20]. Среди энтеробактерий определенное лидерство приобрела *Klebsiella pneumoniae*; ее выделяют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, при уроинфекциях, в кардиохирургии, нейрохирургии и отделении реанимации [21–23]. Лидерство *Klebsiella pneumoniae* обусловлено не столько численным преобладанием, сколько уникальным набором ферментов антибиотикорезистентности [24–26]. Кроме того, обращают на себя внимание *E. coli* с высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам и наличием целого ряда генов вирулентности. Обнаруживают «проблемные» *E. coli* как у детей, так и у взрослых [27–29]. В связи с этим проведено исследование, целью которого является определение фенотипических и генотипических особенностей антибиотикорезистентности стафилококков, энтеробактерий и неферментирую-

щих грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода.

Материалы и методы. Работа выполнена в лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Проанализированы 486 штаммов микроорганизмов, изолированных из верхних дыхательных путей, кишечника, мочи и раневого отделяемого у пациентов различных лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода за период 2019–2020 гг. У всех изолятов определяли фенотип антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом (Bioanalyse) и на спектрофотометре Multiscan FC (ThermoScientific) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema), скрининг метициллинрезистентности (MRS) стафилококков проводили с цефокситином. Молекулярно-генетические особенности механизмов устойчивости изучали с помощью ПЦР Real-time на приборе CFX-96 (BioRad) с наборами АмплиСенс «MRSA-скрин-титр-FL», «MDR KPC/OXA 48-FL», «MDR A.b.-OXA-FL», «MDR MBL-FL».

Результаты. Результаты проведенного исследования условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей различных инфекционных процессов – показали, что количество грамположительных (Гр+) и грамотрицательных (Гр–) микроорганизмов в разных локусах значительно отличалось. Так, при инфекциях верхних дыхательных путей Гр+ бактерии в сумме составили 69,8 %, а Гр– только 11,9 %, при воспалительных заболеваниях кишечника Гр– бактерии составили 62,1 %, а Гр+ 37,9 %. Из мочи и раневого отделяемого Гр– и Гр+ микроорганизмы выделялись с одинаковой частотой (рис. 1–4). Как видно из диаграмм, среди выделенных Гр+ микроорганизмов подавляющее большинство составили стафилококки, причем в ранах преобладал *S. aureus*, в других локусах лидировали коагулазонегативные стафилококки. Анализ антибиотикорезистентности стафилококков показал, что фенотип метициллинрезистентных (MRS) штаммов имели 26,3 % штаммов *S. aureus* и 37,9 % CONS, у 89,0 % MRS изолятов обнаружен *mecA* ген. При сравнении антибиотикорезистентности метициллинустойчивых и метициллинчувствительных (MSS) штаммов выявлены отличия не только в отношении бета-лактамов препаратов (табл. 1).

В отношении MRS стафилококков активными были ванкомицин, линезолид, даптомицин, тетрациклин и клиндамицин, а в отношении

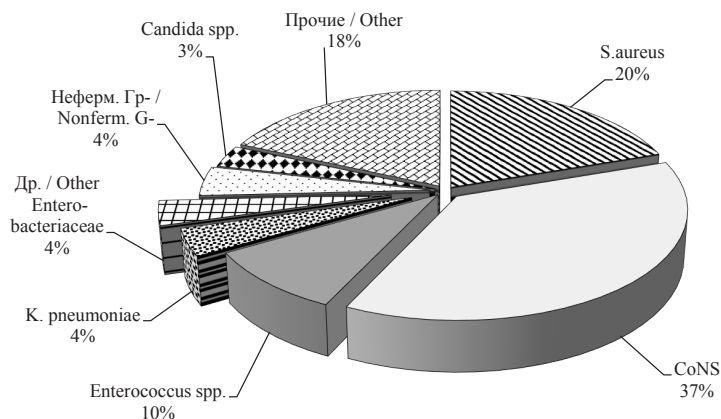


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из носоглотки
Fig. 1. Microorganisms isolated from the nasopharynx

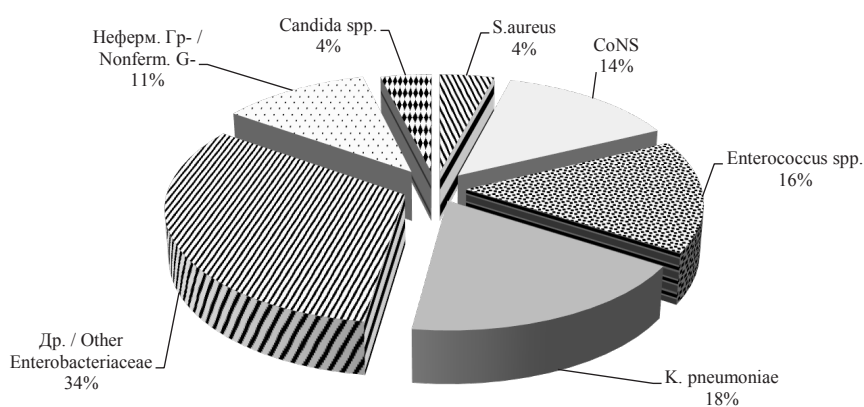


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из кишечника
Fig. 2. Microorganisms isolated from the intestine

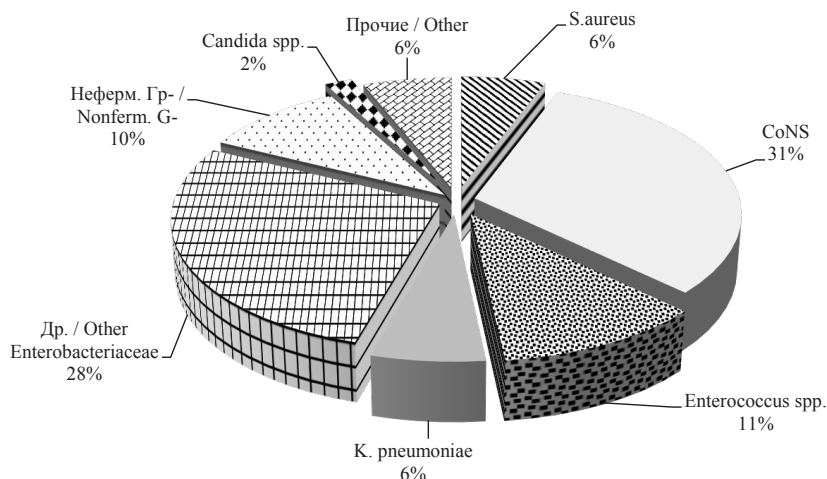


Рис. 3. Микроорганизмы, выделенные из мочи
Fig. 3. Microorganisms isolated from urine

MSS изолятов, кроме перечисленных препаратов, для большого числа штаммов сохраняли активность еще и триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин и фторхинолоны. Следует подчеркнуть появление в 2020 году стафилококков, резистентных к ванкомицину и линезолиду; это единичные штаммы, однако факт их появления в стационарах Нижнего Новгорода требует пристального внимания. В отношении ванкомицина выявлены штаммы

как с промежуточной резистентностью – VISA (vancomycin intermedius *Staphylococcus aureus*) штаммы, так и с минимальными подавляющими концентрациями (МПК) выше 4 мкг/мл. В отношении линезолида у всех устойчивых стафилококков МПК составляла 8–32 мкг/мл.

В перечне энтеробактерий проблема антибиотикорезистентности особенно остро выявлена для изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Фенотипически более половины проанализиро-

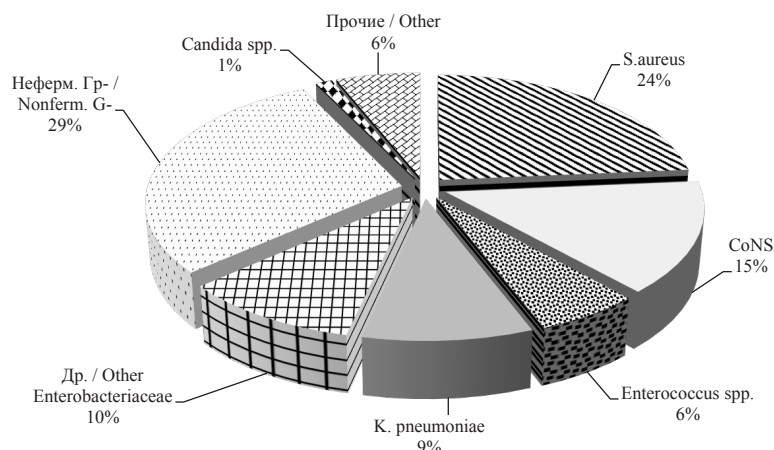


Рис. 4. Микроорганизмы, выделенные из раневого отделяемого
Fig. 4. Microorganisms isolated from wound discharge

Таблица 1. Фенотип антибиотикорезистентности золотистых и коагулазонегативных стафилококков (% резистентных штаммов)

Table 1. Phenotypes of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci (% of resistant strains)

Препараты/штаммы / Antibiotics/strains	MRSA	MRS CoNS	MSSA	MSS CoNS
Ампициллин / Ampicillin	82,6	93,4	67,2	66,9
Гентамицин / Gentamycin	86,7	94,8	62,5	67,8
Амикацин / Amikacin	85,9	91,3	65,8	56,4
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	82,7	90,2	39,1	21,9
Левифлоксацин / Levofloxacin	66,8	62,5	18,6	24,2
Эритромицин / Erythromycin	84,7	82,9	16,5	12,4
Клиндамицин / Clindamycin	25,8	27,3	9,2	6,9
Тетрациклин / Tetracycline	21,3	22,1	11,7	13,5
Рифампицин / Rifampicin	57,6	56,2	17,6	16,3
Триметоприм/сульфаметоксазол / Trimethoprim/sulfamethoxazole	47,2	49,8	16,3	9,6
Даптомицин / Daptomycin	12,2	13,8	7,3	6,9
Ванкомицин / Vancomycin	0,3	0,4	0,6	0,3
Линезолид / Linezolid	0,6	0,9	0,2	0,3

ванных в работе штаммов *Klebsiella pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам, тигециклину, цефтазидим/авибактаму; активным в отношении большинства изолятов оставался только колистин (рис. 5). Молекулярно-генетические исследования подтвердили наличие детерминант устойчивости у всех полирезистентных штаммов, гены КРС-подобных карбапенемаз обнаружены у 53,7 % клебсиелл, гены OXA-48-подобных карбапенемаз – у 78,1 % *Klebsiella pneumoniae*, а в 46,0 % выявлены одновременно оба варианта ферментов. Проанализированные *Klebsiella pneumoniae* занимают ведущее место в сравнении с другими грамотрицательными возбудителями по набору β-лактамаз разных классов как в детских стационарах, так и у взрослых пациентов. Более чем у трети изолятов *Klebsiella pneumoniae* (36,4 %) обнаружен ген металло-β-лактамаз (МБЛ) VIM группы; NDM-продуцентов за отчетный период выявлено не было.

Большое количество антибиотикорезистентных штаммов выявлено среди неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Высокую устойчивость проявляли изоляты *Pseudomonas*

aeruginosa по отношению к аминогликозидам и фторхинолонам (табл. 2). К карбапенемам *in vitro* были резистентны более половины изученных псевдомонад (в среднем 56,9 %), гены металло-карбапенемаз группы VIM выявлены у 40,9 % штаммов. Наиболее активными препаратами в отношении *P. aeruginosa* были только азтреонам, цефтазидим/авибактам и колистин.

Среди выделенных и проанализированных *Acinetobacter baumannii* антибиотикорезистентных штаммов было еще больше, чем среди *Pseudomonas aeruginosa*. Практически все изоляты *A. baumannii* фенотипически характеризовались устойчивостью к цефалоспорином III и IV поколений, а также фторхинолонам. К карбапенемам были устойчивы 75,1 % *A. baumannii*, наибольшую активность показали триметоприм/сульфаметоксазол и колистин. Продуцентов металло-β-лактамаз ПЦР-методом среди *A. baumannii* не было выявлено, но у большинства штаммов обнаружены гены, кодирующие продукцию сериновых карбапенемаз. Гены OXA-23-подобных карбапенемаз выявлены у 10,4 % штаммов, а OXA-40-подобных – у 92,7 % штаммов *A. baumannii*.

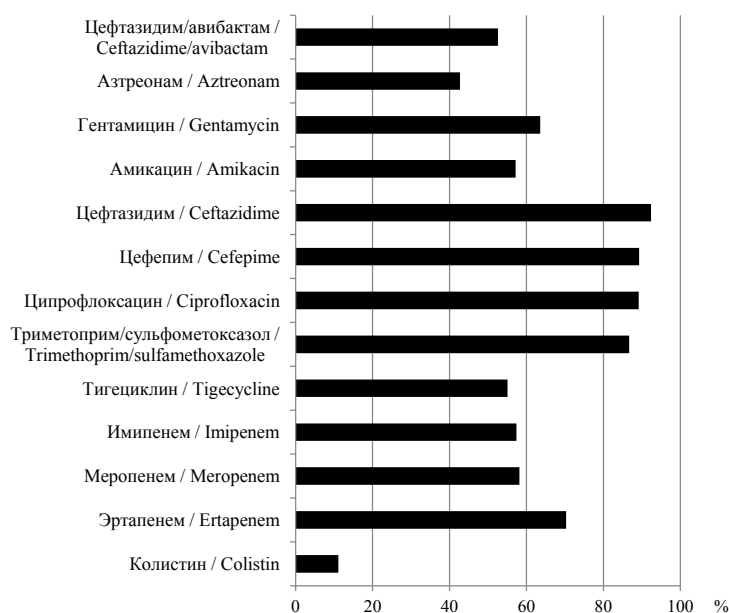


Рис. 5. Фенотип антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*
Fig. 5. Phenotypes of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*

Обсуждение. В последние десятилетия проблема антибиотикорезистентности занимает одну из ключевых позиций в системах общественного здравоохранения во всем мире и требует особого внимания со стороны медицинского сообщества. В отслеживании динамики чувствительности микроорганизмов с целью своевременной коррекции антимикробной терапии важную роль играет система мониторинга антибиотикорезистентности. Условно-патогенные микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору различных локусов человеческого организма, а также обитающие во внешней среде, при наличии в их геноме детерминант резистентности к антимикробным препаратам приобретают статус возбудителей инфекционных процессов. В данном исследовании проведена оценка уровня антибиотикорезистентности ведущих возбудителей различных инфекций у пациентов взрослых и детских стационаров крупного промышленного города. Этиологическая структура возбудителей инфекций представлена в основном стафилококками, клебсиеллами,

псевдомонадами и ацинетобактерами, которые отличались высокой резистентностью к антимикробным препаратам. В перечне выделенных стафилококков большую часть составляли коагулазонегативные представители рода, среди которых чаще, чем среди золотистых стафилококков, были метициллинрезистентные штаммы. Большее число проблемных MRS штаммов среди CONS по сравнению с MRSA отмечается в настоящее время в многочисленных публикациях [5, 8, 9]. Кроме того, в стационарах г. Нижнего Новгорода появились штаммы, устойчивые к ванкомицину и линезолиду, что может быть дополнительной проблемой для лечения и эрадикации возбудителя инфекции. Циркуляция стафилококков, устойчивых к гликопептидам и оксазолидинонам, требует еще и тщательного микробиологического и эпидемиологического мониторинга. Для выяснения конкретных механизмов устойчивости к линезолиду — наличия *sfh* гена или мутаций в 16S рибосомальной РНК — планируется в дальнейшем проведение полногеномного секвенирования штаммов.

Таблица 2. Фенотип антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий (% резистентных штаммов)

Table 2. Phenotypes of antibiotic resistance of nonfermenting Gram-negative bacteria (% of resistant strains)

Препараты/микробы / Antibiotics/microbes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Амикацин / Amikacin	64,1	83,2
Гентамицин / Gentamycin	69,0	79,3
Цефтазидим / Ceftazidime	71,2	100,0
Цефепим / Cefepime	66,8	96,4
Дорипенем / Doripenem	61,4	83,1
Имипенем / Imipenem	54,2	73,8
Меропенем / Meropenem	55,1	68,6
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	78,6	99,2
Колистин / Colistin	12,0	10,8
Тигециклин / Tigecycline	56,2	58,9
Цефтазидим/авибактам / Ceftazidime/avibactam	44,7	—
Триметоприм/сульфаметоксазол / Trimethoprim/sulfamethoxazole	—	49,2
Азтреонам / Aztreonam	47,6	—

Из числа представителей семейства *Enterobacteriaceae* независимо от биосубстрата чаще других выделялись *Klebsiella pneumoniae*. Отличались клебсиеллы не только частотой обнаружения, но и крайне высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам разных классов. Большое количество полирезистентных клебсиелл выделялось в детских стационарах. Среди анализируемых в работе штаммов встречались полирезистентные, чувствительные только к колистину, а также панрезистентные штаммы, не чувствительные даже к полимиксинам; наличие таких изолятов у пациентов является серьезной лечебной проблемой стационара [2, 22, 30, 31]. В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* среди условно-патогенных микроорганизмов отличается наибольшим числом детерминант резистентности, что нередко сочетается с генами вирулентности и гипермукоидным типом штаммов. Выделение таких изолятов при различных инфекционных процессах, изучение фенотипа и генотипа их устойчивости, а также определение наиболее активных препаратов в последние годы широко обсуждается в научной литературе [25, 26, 29, 32].

Как показали результаты исследования, в микробном пейзаже инфекций значительную долю составляют неферментирующие грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, характеризующиеся высокой антибиотикорезистентностью. Молекулярно-генетические находки у штаммов *P. aeruginosa*, проанализированных в работе, соответствуют современным данным научной литературы [18, 20]. Носителей металло-бета-лактамаз NDM-группы, которые в последние годы были виновниками крупных вспышек нозокомиальных инфекций в разных стационарах, в анализируемый период не было выявлено. В то же время нами обнаружено большое число изолятов *P. aeruginosa*, продуцирующих МБЛ VIM-группы, которые широко распространены на территории Российской Федерации. Как показано в работе [15], у штаммов *P. aeruginosa*, содержащих гены *blavim-2*, обнаружены пять различных интегронов и типов инсерционных элементов в пориновых структурах трансмембранных каналов. Наблюдаемые перестройки в вариабельных областях свидетельствуют о высокой изменчивости штаммов и иллюстрируют необходимость дальнейших молекулярно-генетических исследований, касающихся не только продукции β -лактамаз, но и системы эффлюкса и пориновых структур.

Acinetobacter baumannii, которые еще недавно выделяли лишь из водоемов, с кожи подмышечных впадин и стоп жителей стран жаркого климата, в настоящее время нередко являются возбудителями различных инфекций и отличаются высоким уровнем устойчивости к антибиотикам [19]. Антибиотикорезистентность *A. baumannii*, проанализированная в работе, была крайне высокой, а молекулярные исследования показали наличие генов OXA-40 и OXA-23 карбапенемаз практически у всех штаммов, что согласуется с данными литературы [16, 17].

В данной работе не было обнаружено полирезистентных *E. coli*, однако малое число выделенных эшерихий и ограниченный период

наблюдения параллельно с имеющимися литературными данными о появлении в стационарах панрезистентных эшерихий показывают необходимость регулярного микробиологического мониторинга в этом плане.

В последние годы доказано, что распространение детерминант антибиотикорезистентности как фактора вирулентности бактерий может происходить не только через руки и предметы окружения в медицинских стационарах, но также их могут распространять во внебольничной среде птицы, домашние и сельскохозяйственные животные [33]. В этой связи планируется в дальнейшем изучение полирезистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в ветеринарных клиниках.

Заключение. Таким образом, антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов является в настоящее время серьезной проблемой, обуславливающей развитие инфекций, способствующей хронизации воспалительного процесса, приводящей к увеличению стоимости лечения пациентов и затрудняющей эрадикацию возбудителя. Широкое распространение антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов открывает новые объекты исследований и диктует необходимость регулярного микробиологического мониторинга и дальнейшего изучения механизмов устойчивости.

Информация о вкладе авторов: Н.А. Гординская — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Е.В. Борискина — получение данных и их анализ; Д.В. Кряжев — обзор публикаций по теме.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 2–9, 11, 13–17, 20–22 см. References)

1. Пальчун В.Н., Кафарская Л.И., Кунельская Н.А., Артемьев М.Е., Гуров А.В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острой гнойной патологии ЛОР-органов // Лечебное дело. 2004. № 4. С. 88–95.
10. Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстермально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22. № 2. С. 128–136. doi: 10/36488/смач.2020.2.128-136.
12. Гудима И.А. Микробиота урогенитального тракта и кишечника у здоровых женщин и при инфекции мочевых путей. Автореф. дисс. доктора медицинских наук, 2019. 44 с.
18. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19. № 1. С. 37–41.
19. Богомоллова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter baumannii* // Анестезиология и реаниматология. 2014. Т. 1. С. 26–32.
23. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилов Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал Микробиология. 2017. № 5. С. 70–77.

References

- Palchun VT, Kafarskaya LI, Kunelskaya NA, Artemyev ME, Gurov AV. [Microbial landscape and ways of rational antibiotic therapy in acute purulent pathology of ENT organs]. *Lechebnoe Delo*. 2004;(4):88–95. (In Russian).
- Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00776–18. doi: 10.1128/JCM.00776-18
- Peña C, Cabot G, Gómez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):539–48. doi: 10.1093/cid/ciu866
- Hennequin C, Forestier C, oxyR, a LysR-type regulator involved in *Klebsiella pneumoniae* mucosal and abiotic colonization. *Infect Immun*. 2009;77(12):5449–57. doi: 10.1128/IAI.00837-09
- Salgueiro VC, Iorio NL, Ferreira MC, Chamon RC, Dos Santos KR. Methicillin resistance and virulence genes in invasive and nasal *Staphylococcus epidermidis* isolated from neonates. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):15. doi: 10.1186/s12866-017-0930-9
- Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):152–5. doi: 10.1093/jac/dkv302
- Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, Chen J, Valdes J, Stojadinovic O, et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE*. 2013;8(2):56846. doi: 10.1371/journal.pone.0056846
- Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(9):1071–1080. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.012
- Miragaia M. Factors contributing to the evolution of mecA-mediated β -lactam resistance in *Staphylococci*: update and new insights from whole genome sequencing (WGS). *Front Microbiol*. 2018;9:2723. doi: 10.3389/fmicb.2018.02723
- Tapalskiy DV, Petrovskaya TA, Kozlova AI, Edelstein MV. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug- and extensively drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):128–136. (In Russian). doi: 10.36488/cmacc.2020.2.128-136
- Gupta V, Garg R, Garg S, Chander J, Attri AK. Coexistence of Extended Spectrum Beta-Lactamases, AmpC Beta-Lactamases and Metallo-Beta-Lactamases in *Acinetobacter baumannii* from burn patients: a report from a tertiary care centre of India. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013;26(4):189–192.
- Gudima IA. [Microbiota of the urogenital tract and intestines in healthy women and those suffering from urinary tract infections]. Abstract of D.M.Sc. thesis. South Ural State Medical University, Chelyabinsk; 2019. Accessed March 15, 2021. <http://www.chelsma.ru/files/misc/avtoreferatgudimai.a.24.09.19.pdf>. (In Russian).
- Chuang CH, Wang YH, Chang HJ, Chen H-L, Huang Y-C, Lin T-Y, et al. Shanghai fever: a distinct *Pseudomonas aeruginosa* enteric disease. *Gut*. 2014;63(5):736–43. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304786
- Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1302186
- Bocharova Y, Savinova T, Lasareva A, Polikarpova S, Gordinskaya N, Mayanskiy N, et al. Genotypes, carbapenem carriage, integron diversity and oprD alterations among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105899. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105899
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):11–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008
- Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski DV, Hazlett KRO, et al. Unique structural modifications are present in the lipopolysaccharide from colistin-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4831–40. doi: 10.1128/AAC.00865-13
- Edelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivan-chik NV, Mikotina AV, Shek EA, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):37–41. (In Russian).
- Bogomolova NS, Bolshakov LV, Kuznetsova SM. Problem of treatment for pyo-inflammatory complications caused by *Acinetobacter*. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014;(1):26–32. (In Russian).
- Singh G, Srinivasan R, Cheng J, Peng Z, Fujimura K, Baek MS, et al. Rearrangement of a large novel *Pseudomonas aeruginosa* gene island in strains isolated from a patient developing ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2430–8. doi: 10.1128/JCM.01626-13
- Nishida S, Ono Y. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105854. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.011
- Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, Huang M, Wang L, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(1):37–46. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9
- Anganova EV, Vetokhina AV, Raspopina LA, Kichigina EL, Savilov ED. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2017;(5):70–77. (In Russian).
- Krapp F, Morris AR, Ozer EA, Hauser AR. Virulence characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from patients with necrotizing skin and soft tissue infections. *Sci Rep*. 2017;7(1):13533. doi: 10.1038/s41598-017-13524-8
- Lü Y, Zhao S, Liang H, Zhang W, Liu J, Hu H. The first report of a novel IncHI1B blaSIM-1-carrying megaplasmid pSIM-1-BJ01 from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2103–2112. doi: 10.2147/IDR.S212333
- Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(2):a025262. doi: 10.1101/cshperspect.a025262
- Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, et al. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature*. 2017;546:528–532. doi: 10.1038/nature22972
- Pan YS, Liu JH, Han H, Zhao J-F, Yuan L, Wu H, et al. Novel arrangement of the blaCTX-M-55 gene in an *Escherichia coli* isolate coproducing 16S rRNA methylase. *J Basic Microbiol*. 2013;53(11):928–933. doi: 10.1002/jobm.201200318
- Tchesnocova VL, Rechkina E, Chan D, Haile HG, Larson L, Ferrier K, et al. Pandemic uropathogenic fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* have enhanced ability to persist in the gut and cause bacteriuria in healthy women. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):937–939. doi: 10.1093/cid/ciz547
- Tang Y, Shen P, Liang W, Jin J, Jiang X. A putative multi-replicon plasmid co-harboring beta-lactamase genes bla_{KPC-2}, bla_{CTX-M-14} and trimethoprim resistance gene dfrA25 from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 11 strain in China. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171339. doi: 10.1371/journal.pone.0171339
- Lomonaco S, Crawford MA, Lascolls C, Timme RE, Anderson K, Hodge DR, et al. Resistance of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198526. doi: 10.1371/journal.pone.0198526
- Wise MG, Horvath E, Young K, Sahm DF, Kazmierczak KM. Global survey of *Klebsiella pneumoniae* major porins from ertapenem non-susceptible isolates lacking carbapenemases. *J Med Microbiol*. 2018;67(3):289–295. doi: 10.1099/jmm.0.000691
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83.