

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре

А. В. Устюжанин*, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, А. А. Маханёк

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Миндрав России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. В настоящее время исследования распространённости антибиотикорезистентности и её генетических основ сосредоточены, главным образом, на взрослом населении, хотя бактерии с множественной лекарственной устойчивостью регистрируются в качестве этиологических агентов генерализованной инфекции и в акушерско-гинекологических и педиатрических медицинских организациях. Изучение распространённости генетических детерминант антибиотикорезистентности актуально во всех возрастных группах пациентов. **Цель.** Проанализировать результаты исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре. **Материалы и методы.** Генетический профиль устойчивости к антибиотикам (АБ) изучали у БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от 45 женщин и 35 детей, обследованных в отделениях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. Для определения детерминант антибиотикорезистентности исследовали не дублирующие друг друга 80 штаммов 7 видов семейства Enterobacteriaceae. Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. **Результаты и обсуждение.** При анализе результатов молекулярно-генетической детекции детерминант антибиотикорезистентности, проведенной нами в 2022г. установлено, что в штаммах бактерий, выделенных от пациентов отделений НИИ ОММ г. Екатеринбурга, обнаружено 8 геновариантов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам. Доминирующим геном, как и в 2021г., остается blaCTX-M-1, обнаруженный в 29 случаях. Ген blaTEM был выявлен как в ассоциации с другими генами, так и в моноварианте в штаммах Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae. Из восьми штаммов K. pneumoniae в четырех установлены сразу три гена антибиотикорезистентности blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, неоднократно выделялись штаммы с генетическим профилем blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaNDM; и blaTEM, blaSHV, blaKPC. В одном штамме K. pneumoniae, фенотипически проявляющем устойчивость к АБ, не обнаружено генетических детерминант АБ резистентности. Кроме устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммы демонстрируют резистентность к таким группам антибактериальных препаратов, как фторхинолоны, производные фосфоновой кислоты (фосфомицин), аминогликозиды. Полученные данные свидетельствуют о том, что кишечник новорождённых в период нахождения на стационарном этапе выхаживания в ряде случаев колонизирован штаммами энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Следовательно, дети являются резервуаром резистентных микроорганизмов и могут быть источниками возбудителей инфекционных заболеваний в семьях и детских организованных коллективах.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, генетический профиль, blaCTX-M, blaTEM, blaSHV, blaNDM, blaKPC, Enterobacteriaceae

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):49-55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Genetic determinants of antibiotic resistance

in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center

AV Ustyuzhanin**, GN Chistyakova, II Remizova, AA Makhanyok

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Устюжанин Александр Владимирович, к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. +7 (908) 924-94-19, факс +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. © Устюжанин А.В. и др.

** For correspondence: Ustyuzhanin Alexander V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, 1, St. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (908) 924-94-19, fax: +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. © Ustyuzhanin AV, et al.

Abstract

Relevance. Currently, studies of the prevalence of antibiotic resistance and its genetic characteristics are focused primarily on the adult population, although infection with multiple drug infection has been registered as etiological agents of a general infection in obstetric and gynecological and pediatric institutions. The study of the prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance is an important area of scientific research. **Aim.** To analyze the results of the studies carried out to identify the genetic determinants of antibiotic resistance of enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center. **Materials and methods.** The genetic profile of antibiotic resistance was studied in ESBL-producing strains isolated from 45 women and 35 children examined at the departments of the Federal State Budgetary Institution «NII OMM» of the Ministry of Health of Russia. To determine the determinants of antibiotic resistance, 80 non-duplicate strains of 7 species of the Enterobacteriaceae family were studied. DNA of bacterial cells was isolated from a daily culture of microorganisms using the PROBA-NK kit, detection of the *tem*, *ctx-M-1*, *shv* genes; *oxa-40*-like, *oxa-48*-like, *oxa-23*-like, *oxa-51*-like, *imp*, *kpc*, *ges*, *ndm*, *vim* were carried out using the diagnostic kit «BacResista GLA» on the detecting amplifier DT-48 (DNA -technology, Russia). To assess the statistical significance of differences in the frequency of occurrence of genes, Pearson's χ^2 test with Yates' correction was used. **Results and discussion.** When analyzing the results of studies on the molecular genetic detection of antibiotic resistance determinants, which we conducted in 2022, it was found that 8 genovariants were found in bacterial strains isolated from patients of the departments of the Research Institute of OMM in Yekaterinburg, providing resistance to beta-lactam antibiotics. The dominant genome, as in 2021, remains *blaCTX-M-1*, found in 29 cases. The *blaTEM* gene was identified both in association with other genes and as a single variant in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. Of the eight strains of *K. pneumoniae*, 4 were found to have three antibiotic resistance genes *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, strains with a genetic profile of *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM* were isolated once; and *blaTEM*, *blaSHV*, *blaKPC*. In one strain of *K. pneumoniae*, phenotypically showing resistance to AB, no genetic determinants of AB resistance were found. In addition to resistance to beta-lactam antibiotics, the strains demonstrate resistance to such groups of antibacterial drugs as fluoroquinolones, phosphonic acid derivatives (fosfomicin), and aminoglycosides. The data obtained indicate that the intestines of newborns during their stay at the stationary stage of nursing in some cases are colonized by strains of enterobacteria with multidrug resistance. Consequently, children are a reservoir of resistant microorganisms and can be sources of pathogens of infectious diseases in families and children's organized groups.

Keywords: antibiotic resistance, genetic profile, *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM*, *blaKPC*, Enterobacteriaceae
No conflict of interest to declare.

For citation: Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II et al. Genetic determinants of antibiotic resistance in enterobacteria isolated during microbiological monitoring in the perinatal center. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):49-55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-49-55>

Введение

Использование антибактериальных препаратов широко распространено в медицинской практике, что приводит к ряду побочных эффектов, таких как возникновение антибиотикорезистентности, формирование дисбиоза кишечника и других нестерильных локусов организма. Данные, опубликованные S.B. Meropol, et al. (2016), подтверждают влияние антибиотиков, назначаемых беременным и новорожденным детям, на процесс становления микробиоценоза последних [1].

Антибактериальная терапия изменяет количество и спектр бактерий при вертикальной передаче микроорганизмов и способствует селекции штаммов, устойчивых к противомикробным препаратам в перинатальных центрах [2]. Определение механизмов резистентности, в том числе выявление генетических детерминант антибиотикостойчивости, имеет значение как для выбора терапии конкретного пациента, так и для длительного мониторинга антибиотикорезистентности, получения данных о доминирующих способах формирования невосприимчивости к антибиотикам, выработки стратегии по эмпирической терапии на стационарном и поликлиническом этапах оказания медицинской помощи [3].

В настоящее время исследования распространенности антибиотикорезистентности и ее генетических основ сосредоточены, главным

образом, на взрослом населении [4]. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью регистрируются в качестве этиологических агентов генерализованной инфекции в медицинских организациях акушерско-гинекологического и педиатрического профилей [5]. Вопросу назначения антибактериальных препаратов и микробиологическому мониторингу в системе родовспоможения уделяется большое внимание [6].

Цель – проанализировать результаты исследований по выявлению генетических детерминант антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре.

Материалы и методы

Исследуемый материал, поступающий по клиническим показаниям и в ходе локального микробиологического мониторинга, представлен в таблице 1.

Генетический профиль устойчивости к антибиотикам изучали у БЛРС-продуцирующих штаммов, выделенных от 45 женщин и 35 детей, обследованных в отделениях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Для определения детерминант антибиотикорезистентности исследовали не дублирующие

Таблица 1. Биологический материал, при микробиологическом исследовании которого обнаружен рост микроорганизмов

Table 1. Biological material, microbiological examination of which revealed the growth of microorganisms

Вид биологического материала Type of biological material	Количество проб Number of samples
Отделяемое цервикального канала Cervical discharge	2164
Отделяемое зева Detachable pharynx	14
Фекалии Feces	1131
Кровь Blood	31
Кровь из предсердий (аутопсийный материал) Blood from the atria (autopsy material)	23
Ткань кишечника (аутопсийный материал) Intestinal tissue (autopsy material)	39
Ткань лёгкого (аутопсийный материал) Lung tissue (autopsy material)	31
Ткань печени (аутопсийный материал) Liver tissue (autopsy material)	32
Моча Urine	79
Отделяемое гематомы Detachable hematoma	1
Послед Afterbirth	112
Эякулят Ejaculate	5
Содержимое трахеобронхиального дерева Contents of the tracheobronchial tree	62
Глубокая венозная линия Catheter	1
Грудное молоко Breast milk	4
Отделяемое шва Detachable seam	1
Итого: Total:	3730

друг друга 80 штаммов 7 видов семейства *Enterobacteriaceae*, представленных на рисунке 1.

Бактериологическое исследование биологического материала проводили в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Материал сеяли на дифференциально-диагностическую питательную среду Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и на кровяно-сыровоточный агар (основа-Conda, Испания) для определения гемолитической активности выделенных микроорганизмов. Видовую идентификацию чистой культуры бактерий, определение антибиотикочувствительности проводили на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (Bio Mérieux, Франция, входит в перечень оборудования

ЦКП «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины» ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России) согласно инструкции производителя с использованием карт VITEK 2 GN (идентификация) и AST-N360, AST-N361 (определение антибиотикочувствительности). ДНК бактериальных клеток выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК», детекцию генов *tem*, *ctx-M-1*, *shv*; *oxa-40-like*, *oxa-48-like*, *oxa-23-like*, *oxa-51-like*, *imp*, *kpc*, *ges*, *ndm*, *vim* осуществляли с использованием диагностического набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).

Для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости генов использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Рисунок 1. Спектр видов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, исследованных на наличие генов антибиотикорезистентности

Figure 1. Spectrum of enterobacteria species producing ESBL, investigated for the presence of antibiotic resistance genes

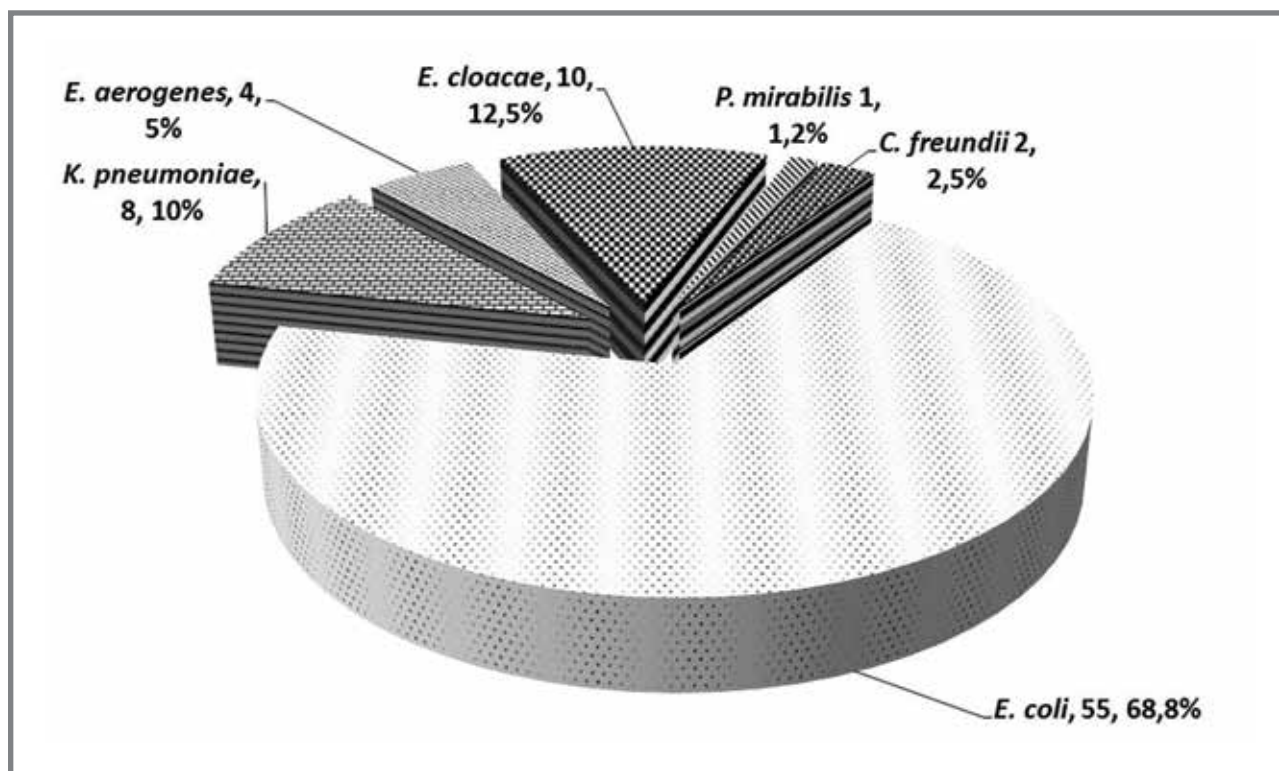
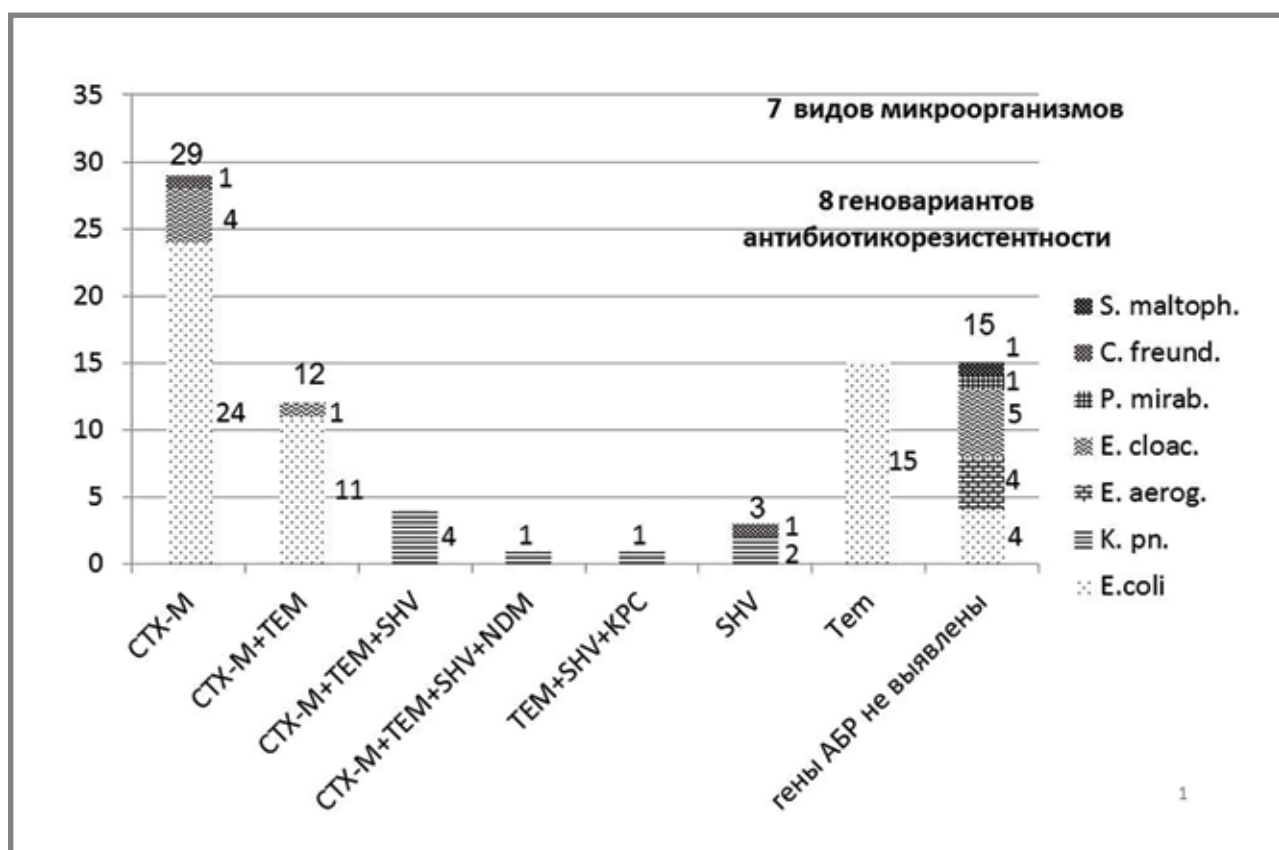


Рисунок 2. Генетический профиль БЛРС-продуцирующих штаммов

Figure 2. Genetic profile of ESBL-producing strains



Примечание: CTX-M – ген bla CTX-M, TEM – ген bla TEM, SHV – ген bla SHV, KPC – ген bla KPC, NDM – ген bla NDM; АБР – антибиотикорезистентность.

Note: CTX-M – gene bla CTX-M, TEM – gene bla TEM, SHV – gene bla SHV, KPC – gene bla KPC, NDM – gene bla NDM; АБР antibiotic resistant

Результаты

При анализе результатов молекулярно-генетической детекции детерминант антибиотикорезистентности, проведенной нами в 2022 г. установлено, что в штаммах бактерий, выделенных от пациентов отделений НИИ ОММ г. Екатеринбурга, обнаружено 8 геновариантов, обеспечивающих устойчивость к бета-лактамам антибиотикам. На рисунке 2 представлен спектр генетических детерминант антибиотикорезистентности, установленный при исследовании штаммов, выделенных от пациентов.

В результате исследования установлено, что доминирующим геном, как и в 2021 г., остается $bla_{CTX-M-1}$, обнаруженный в 29 штаммах из 80 изученных [7]. Ген bla_{TEM} был обнаружен как в ассоциации с другими генами, так и в моноварианте в штаммах *E. coli* и *K. pneumoniae*. Аналогичный ген был детектирован в штаммах *K. pneumoniae*, он был выявлен в педиатрических стационарах и охарактеризован в публикации А. Г. Точиной и соавт. (2020). В этой работе указано, что при генетическом анализе определено наличие однонуклеотидных замен, приводящих к изменению субстратной специфичности синтезируемого фермента [8]. Из восьми штаммов *K. pneumoniae* в четырёх выявлено сразу три гена антибиотикорезистентности bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , однократно выделялись штаммы с генетическим профилем bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{NDM} ; и bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{KPC} . Несмотря на использование диагностического набора для выявления 12 генов, обеспечивающих устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, в 16 случаях выявить ген устойчивости к антибактериальным препаратам не удалось.

Впервые за 5 лет проводимых нами генетических исследований в 2022 г. в штаммах *K. pneumoniae* выявлены гены bla_{KPC} и bla_{NDM} , обеспечивающие устойчивость к антибиотикам из группы карбапенемов. В статье И.В. Беловой и соавт. (2019) [9] выявленный штамм *K. pneumoniae* характеризуется как не имеющий генетических детерминант БЛРС, но с которым связано эпидемическое неблагополучие в педиатрическом стационаре.

Включение во внутрибольничную циркуляцию варианта с множественной лекарственной устойчивостью является крайне нежелательным явлением и требует проведения эффективных профилактических мероприятий против его внутрибольничного распространения. Это подтверждает необходимость исследований по выявлению механизмов формирования антибиотикорезистентности и осуществление молекулярно-генетического мониторинга детерминант устойчивости к антибиотикам. Антибиотикограмма выделенных в ходе данного исследования штаммов и краткие метаданные представлены на рисунке 2.

В России штаммы *K. pneumoniae*, несущие гены карбапенемаз NDM, OXA-48 и KPC типов, выявляют с 2012 г. При этом за прошедшее десятилетие

доля таких изолятов, преимущественно в отделениях ОРИТ, выросла почти на 50% [10]. Установлено, что штаммы, продуцирующие карбапенемазу класса KPC, чувствительны к цефтазидиму авибактаму. В литературе опубликованы данные о том, что некоторые штаммы $bla_{KPC}+$ начали формировать устойчивость к указанному антибактериальному препарату [11]. В 13,1% штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в стационарах Нижнего Новгорода, также детектирован ген bla_{KPC} , однако не выявлено ни одной Металло-бета-лактамазы [12], что подтверждает распространение в городах России указанной генетической детерминанты.

Для краткой характеристики источников штаммов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью приводим два клинических примера.

Пациент В., рожденный в сроке гестации 39,1 недель (срочные оперативные роды), массой 3850, рост 52 см, доношенный, Апгар на 1-й и 5-й минутах 6/7 баллов, находился в отделении патологии новорожденных детей с 30.11.2022 по 09.12.2022 г. Получал ампициллин-сульбактам 75 мг/кг 2 р/д в/в с 03.12.2022 по 08.12.2022 по клиническим показаниям, как препарат, используемый для эмпирической терапии. *K. pneumoniae* с генетическим профилем антибиотикорезистентности bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{NDM} выделена из пробы фекалий, полученной 06.12.2022 в ходе микробиологического мониторинга от пациента. Для установления потенциального источника инфицирования исследованы пробы мочи и фекалий матери ребенка В., а также пробы фекалий детей из этого же отделения. При микробиологическом исследовании в биоматериале рост *K. pneumoniae* не обнаружен. Мать получала амоксициллина клавуланат в перинатальный период по 1000 мг 2 р/сут, внутрь с 01.12.2022 по 05.12.2022. Положительная динамика клинического состояния ребенка и лабораторных показателей подтверждали именно колонизацию кишечного биотопа микроорганизмом с множественной устойчивостью, а не выделение этиологического агента инфекционной патологии, что давало основание для выписки ребенка из стационара. Выявление штамма описанного генетического и фенотипического профиля антибиотикорезистентности зарегистрировано однократно, что подтверждает отсутствие его циркуляции среди пациентов и сотрудников отделений.

Пациентка В. (31 неделя гестации) госпитализирована в отделение патологии беременных в июне 2022 г. В пробе отделяемого цервикального канала обнаружена *K. pneumoniae* с генетическим профилем bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{KPC} . С 06.05.2022 наблюдалась в НИИ ОММ с сопутствующим диагнозом хронический пиелонефрит, при этом однократно выделяла *E. coli*.

Фенотипическая характеристика антибиотикорезистентности двух карбапенемазпродуцирующих штаммов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, обусловленной различным генотипом

Table 2. Comparative characteristics of *Klebsiella pneumoniae* with multidrug resistance due to different genotypes

Генотип Genotype	<i>bla</i> _{TEM} ¹ <i>bla</i> _{SHV} ² <i>bla</i> _{KPC}		<i>bla</i> _{CTX-M} ³ <i>bla</i> _{TEM} ³ <i>bla</i> _{SHV} ⁴ <i>bla</i> _{NDM}	
Антибиотик Antibiotic	МПК MIC	Категория Category	МПК MIC	Категория Category
Ампициллин Ampicillin	≥ 32	R	≥ 32	R
Амоксициллина клавуланат Amoxicillin clavulanate	≥ 32	R	≥ 32	R
Цефотаксим Cefotaxime	≥ 64	R	≥ 64	R
Цефтазидим Ceftazidime	≥ 64	R	≥ 64	R
Цефепим Cefepime	≥ 32	R	≥ 32	R
Эртапенем Ertapenem	≥ 8	R	≥ 8	R
Меропенем Meropenem	≥ 16	R	≥ 16	R
Амикацин Amikacin	≥ 64	R	32	R
Гентамицин Gentamicin	≤ 1	S	≤ 1	S
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	≥ 4	R	≥ 4	R
Фосфомицин Fosfomycin	64	R	128	R
Триметоприм Trimethoprim	≤ 20	S	≤ 20	S
Колистин Colistin	≤ 0,5	S	≤ 0,5	S

Примечание: МПК – минимальная концентрация антибиотика, подавляющая видимый рост микроорганизма, R – резистентный, S – чувствительный.

Note: MIC – the lowest concentration of an antibiotic that inhibits the growth of a given strain of bacteria R – resistant, S – sensitive.

Кроме устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммы *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, представленные в таблице, демонстрируют резистентность к таким группам антибактериальных препаратов, как фторхинолоны, производные фосфоновой кислоты (фосфомицин), аминогликозиды. Представителями последней группы являются амикацин, к которому сформирована устойчивость, и гентамицин, к которому чувствительность сохранена. Изучение механизмов формирования устойчивости к антибиотикам из группы аминогликозидов, макролидов, хлорамфениколов является перспективным научным направлением и пока не распространено в широкой диагностической практике.

Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о том, что кишечник новорождённых

в период нахождения на стационарном этапе выживания в ряде случаев колонизирован штаммами энтеробактерий с генами антибиотикорезистентности. Следовательно, дети являются резервуаром резистентных микроорганизмов и могут быть источниками возбудителей инфекционных заболеваний в семьях и детских организованных коллективах.

Выводы

1. Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, как и в 2021 г., остается *bla*_{CTX-M-1}^{*}.
2. Штаммы *K. pneumoniae* отличаются большим генетическим разнообразием детерминант антибиотикорезистентности по сравнению с другими представителями энтеробактерий.

Литература

1. Meropol S., Stange K., Jacobs M., et al. Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in a Prospective Cohort of Newborn Infants During the First Year of Life // *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 5;3(4):ofw221. doi: 10.1093/ofid/ofw221.
2. Li W., Tapiainen T., Brinkac L., et al. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth // *J Infect Dis.* 2021 Vol 13;224(7). P.1236–1246. doi: 10.1093/infdis/jiaa155.
3. Тимофеева О. Г., Поликарпова С. В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы // *Лабораторная служба.* – 2019 - 8 (3):14–19. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>.
4. Gu S., Lai J., Kang W., et al. Drug resistance characteristics and molecular typing of *Escherichia coli* isolates from neonates in class A tertiary hospitals: A multicentre study across China // *J Infect.* 2022 Nov; 85(5). P. 499–506. doi: 10.1016/j.jinf.2022.09.014.
5. Белов А. В., Пырегов А. В., Трошин П. В. и др. Современное состояние проблемы и клиническое наблюдение терапии акушерского сепсиса, вызванного ESKAPE-патогенами // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 4. – С. 164–175. – DOI 10.18565/aig.2022.4.164–175.
6. Сердюкова Д. М., Шабанова Н. Е., Любасовская Л. А. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности оппортунистических патогенов и уровня потребления антибактериальных препаратов в акушерском стационаре федерального значения третьего уровня // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2019. – Т. 64. – № 11–12. – С. 39–47. – DOI 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-39-47.
7. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 44–49. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49.
8. Точилина А. Г., Соловьева И. В., Белова И. В. и др. Опыт использования MALDI TOF минисеквенирования для исследования бета-лактамаз типа TEM штаммов *K. pneumoniae*, циркулирующих в педиатрических стационарах // *Журнал МедиАль.* – 2020. – № 2(26). – С. 18–23. – DOI 10.21145/2225-0026-2020-2-18-23.
9. Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В. и др. Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре // *Здоровье населения и среда обитания - ЗНУСО.* – 2019. – № 8(317). – С. 25–29. – DOI 10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29.
10. Азеев В. А., Азеев И. В., Сидоренко С. В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* // *Инфекция и иммунитет.* 2022. Т. 12, No 3. С. 450–460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825.
11. Findlay J., Poirel L., Juhas M., et al. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Aug 17;65(9):e0089021. doi: 10.1128/AAC.00890-21.
12. Гордinskaya Н. А., Борискина Е. В., Кряжев Д. В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022. – 3. с. 268–272. doi: 10.36488/cmac.2022.3.268–272.

References

1. Meropol S., Stange K., Jacobs M., et al. Meropol S.B. Bacterial Colonization and Antibiotic Resistance in a Prospective Cohort of Newborn Infants During the First Year of Life // *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 5;3(4):ofw221. doi: 10.1093/ofid/ofw221.
2. Li W., Tapiainen T., Brinkac L., et al. Vertical Transmission of Gut Microbiome and Antimicrobial Resistance Genes in Infants Exposed to Antibiotics at Birth. *J Infect Dis.* 2021 Vol 13;224(7). P.1236–1246. doi: 10.1093/infdis/jiaa155.
3. Timofeeva O.G., Polikarpova S.V. Lokal'nyj mikrobiologicheskij monitoring shtamov Enterobacterales, produciruyushchih karbapenemazy. *Laboratornaya sluzhba.* – 2019 - 8 (3):14–19. <https://doi.org/10.17116/labs2019803114>.
4. Gu S., Lai J., Kang W., et al. Drug resistance characteristics and molecular typing of *Escherichia coli* isolates from neonates in class A tertiary hospitals: A multicentre study across China. *J Infect.* 2022 Nov; 85(5). P. 499–506. doi: 10.1016/j.jinf.2022.09.014.
5. Belov A. V., Pyregov A. V., Troshin, P. V., et al. Sovremennoe sostoyaniye problemy i klinicheskoe nablyudenie terapii akusherskogo sepsisa, vyzvannogo ESKAPE-patogenami. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;4:164–175. DOI 10.18565/aig.2022.4.164–175.
6. Serdyukova D. M., SHabanova N. E., Lyubasovskaya L. A., et al. Sovremennoe sostoyaniye antibiotikorezistentnosti opportunisticheskikh patogenov i urovnya potrebleniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom stacionare federal'nogo znacheniya tret'ego urovnya. *Antibiotiki i himioterapiya.* 2019;(64)11–12:39–47. DOI 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-39-47.
7. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanyok A.A. Prevalence of antibiotic resistance genes bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(3):44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>
8. Tochilina A. G., Solov'eva I. V., Belova I. V., et al. Opyt ispol'zovaniya MALDI TOF minisekvenirovaniya dlya issledovaniya beta-laktamaz tipa TEM shtamov *K. pneumoniae*, cirkuliruyushchih v peditricheskikh stacionarah // *Zhurnal MediAl.* 2020;2(26):18–23. DOI 10.21145/2225-0026-2020-2-18-23.
9. Belova I. V., Tochilina A. G., Solov'eva I. V., et al. Harakteristika gosital'nykh shtamov *Klebsiella pneumoniae*, cirkuliruyushchih v peditricheskom stacionare // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya - ZNIISO.* 2019;8(317):25–29. DOI 10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29.
10. Ageev V.A., Ageev I.V., Sidorenko S.V. Konvergenciya mnozhestvennoj rezistentnosti i gipervirulentnosti u *Klebsiella pneumoniae*. *Infekciya i immunitet.* 2022. T. 12, No 3. С. 450–460. doi: 10.15789/2220-7619-COM-1825
11. Findlay J., Poirel L., Juhas M., et al. KPC-Mediated Resistance to Ceftazidime-Avibactam and Collateral Effects in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Aug 17;65(9):e0089021. doi: 10.1128/AAC.00890-21.
12. Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Fenotipicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti antibiotikorezistentnosti klinicheskikh izolyatov *Klebsiella pneumoniae* v stacionarah Nizhnego Novgoroda. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2022. – 3. S. 268–272. doi 10.36488/cmac.2022.3.268–272.

Об авторах

- **Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, руководитель научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Ирина Ивановна Ремизова** – к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Анна Алексеевна Маханёк** – м. н. с. ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина 1, +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.

Поступила: 10.03.2023. Принята к печати: 22.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID 0000-0001-8521-7652.
- **Guzel N. Chistyakova** – Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niomm.ru. ORCID 0000-0002-0852-6766.
- **Irina I. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cytodiagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4238-4642.
- **Anna A. Makhanyok** – Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, +7 (343) 371-28-30, makhanechek@bk.ru. ORCID 0000-0002-2834-6754.

Received: 10.03.2023. Accepted: 22.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.