

Изменения структуры генов антибиотикорезистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов перинатального центра III уровня в ходе многолетнего мониторинга

А. В. Устюжанин*, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, Ю. А. Семенов

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

Резюме

Актуальность. Проблема устойчивости к антибактериальным препаратам является одной из главных для здравоохранения Российской Федерации и других стран. В настоящее время отмечается рост числа антибиотикорезистентных штаммов как среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так и среди представителей микробиоценоза нестерильных локусов человеческого организма. **Цель.** Анализ изменения структуры генетических детерминант антибиотикорезистентности БЛРС-продуцирующих представителей семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов перинатального центра в ходе шестилетнего мониторинга. **Материалы и методы.** Генетический профиль антибиотикорезистентности определяли у БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, выделенных из образцов биологического материала, полученного от 221 женщины и 241 новорожденного ребенка, госпитализированных в отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России с 2019 по 2024 гг. включительно. ДНК бактериальных клеток выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК», детекцию генов *blaTEM*, *blaCTX-M-1*, *blaSHV*; *blaOXA-40-LIKE*, *blaOXA-48-LIKE*, *blaOXA-23-LIKE*, *blaOXA-51-LIKE*, *blaIMP*, *blaKPS*, *blaNDM* осуществляли с применением 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. **Результаты и обсуждение.** Количество геновариантов антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от пациенток отделений акушерско-гинекологического профиля с 2019 по 2024 гг. наблюдения, так же, как и у детей, возросло с 3 до 7. В 2019 г. детектировано 3 геноварианта, в 2020 г. - 4, в 2021 г. - 6 геновариантов. В последующие три года (2022–2024 гг.) спектр детерминант антибиотикорезистентности был представлен 7 геновариантами, их структура претерпевала изменения. В 2019 г. с одинаковой частотой (30%) преобладали гены *blaCTX-M* и *blaSHV*. В 2020 г. чаще был выделен геновариант *blaCTX-M* + *blaTEM* (37,5 %). В 2021, 2022 и 2024 гг. доминировали штаммы с геном *blaCTX-M*, зарегистрированные в 59,5 %, 37,7 %, 36,9 % случаев соответственно. В 2023 г. частота выделения гена *blaCTX-M* (27,1%) была сопоставима с частотой встречаемости геноварианта *blaCTX-M* + *blaTEM* (30 %) ($p = 0,852$). Доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета-лактамам среди представителей энтеробактерий в течение всего периода наблюдения, является *blaCTX-M*, который обнаруживается как в моноварианте, так и в сочетании с другими генами *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM*. **Заключение.** Динамика изменения структуры геновариантов антибиотикорезистентности и преобладание того или иного вида бактерий может отличаться в отделениях различного профиля, что требует непрерывного мониторингирования спектра видового разнообразия бактерий и их антибиотикочувствительности для своевременной фиксации ухудшения эпидемиологической ситуации и принятия адекватных противоэпидемических мер. **Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, генетический профиль, *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV*, *blaNDM*, *blaKPS*, *Enterobacteriaceae*. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Изменения структуры генов антибиотикорезистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от пациентов перинатального центра III уровня в ходе многолетнего мониторинга. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(6):46-56. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-46-56>

* Для переписки: Устюжанин Александр Владимирович, к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, 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.

Changes in the Structure of Antibiotic Resistance Genes of Enterobacterales Strains Isolated from Patients of a Perinatal Center during Long-term Monitoring

AV Ustyuzhanin*, GN Chistyakova, II Remizova, YuA Semenov

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

Abstract

Relevance. The problem of resistance to antibacterial drugs is one of the main ones for the healthcare systems of the Russian Federation and other countries. Currently, there is an increase in the number of antibiotic-resistant strains both among pathogens of infections associated with the provision of medical care and among representatives of the normal microbiocenosis of non-sterile loci of the human body. **The purpose** of the study is to analyze changes in the structure of genetic determinants of antibiotic resistance of ESBL-producing representatives of the order Enterobacterales isolated from patients of the perinatal center during six years monitoring. **Materials and methods.** The genetic profile of antibiotic resistance was determined in ESBL-producing strains of Enterobacteria isolated from samples of biological material obtained from 221 women and 241 newborn children hospitalized in the departments of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of OMM" of the Ministry of Health of Russia in the period from 2019 to 2024, inclusive. 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*, *kps*, *ges*, *ndm*, *vim* were carried out using the diagnostic kit «BakResist GLA» on the detecting amplifier DT-48 (DNA -technology, Russia). To assess the statistical significance of differences in gene frequency of occurrence of genes, Pearson's χ^2 test with Yates' correction was used. **Results and discussion.** The number of genovariants of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated from patients in obstetrics and gynecology departments from 2019 to 2024, as well as in children, increased from 3 to 7. However, the dynamics of increasing diversity of genetic determinants of antibiotic resistance differed. Thus, in 2019, 3 genovariants were detected, in 2020, 4 variants were recorded, and in the next year, 2021, 6 genovariants were registered. In the next three years (2022 – 2024), the spectrum of determinants of antibiotic resistance was represented by 7 genetic variants, their structure underwent changes. In 2019, the *blaCTX-M* and *blaSHV* genes predominated with the same frequency (30 %). In 2020, the *blaCTX-M* + *blaTEM* genovariant was isolated more often (37.5 %). In 2021, 2022 and 2024 strains with the *blaCTX-M* gene dominated, registered in 59.5 %, 37.7 %, 36.9 % of cases, respectively. In 2023, the frequency of isolation of the *blaCTX-M* gene (27.1 %) was comparable to the frequency of occurrence of the *blaCTX-M* + *blaTEM* genovariant (30 %) ($p = 0.852$). The genetic profile of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from patients in obstetrics, gynecology and pediatric departments is represented by 12 genovariants, in which the dominant gene providing resistance to beta-lactam antibiotics among Enterobacteriaceae during the entire observation period is *blaCTX-M*. The absence of significant differences in the frequency of occurrence of the studied antibiotic resistance genes and their combinations in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from both children and women indicates the same genetic determinants that ensure the synthesis of enzymes that inactivate beta-lactam antibacterial drugs of the cephalosporin group. The dynamics of changes in the structure of antibiotic resistance genovariants and the predominance of one or another type of bacteria may differ in departments of different profiles, which requires continuous monitoring of the spectrum of species diversity of bacteria and their antibiotic sensitivity for timely recording of the deterioration of the epidemiological situation and the adoption of adequate anti-epidemic measures.

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. Changes in the structure of antibiotic resistance genes of Enterobacterales strains isolated from patients of a perinatal center during long-term monitoring. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(6):46-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-46-56>

Введение

Проблема устойчивости к антибактериальным препаратам является одной из главных для здравоохранения Российской Федерации и других стран [1]. В настоящее время отмечается рост числа антибиотикорезистентных штаммов [2] как среди возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [3], так и среди представителей микробиоценоза нестерильных локусов человеческого организма [4].

Актуальность исследований по изучению распространенности генетических детерминант антибиотикорезистентности подтверждается принятием

в 2024 г. Правительством РФ стратегии предупреждения распространения антибиотикорезистентности. В ней отражены направления работы по сдерживанию распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий, одним из которых является определение генетических детерминант устойчивости к антибиотикам у бактериальных штаммов. Ведущие научно-исследовательские учреждения страны активно участвуют в реализации программы, так, в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора работают над системой национального мониторинга микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам [5].

** 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, str. Repina, Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (908) 924-94-19, fax: +7 (343) 371-87-68, ust103@yandex.ru. ©Ustyuzhanin AV, et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Сотрудники национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова на протяжении многих лет занимаются диагностикой, терапией и профилактикой неонатальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, среди которых в настоящее время встречаются изоляты с множественной лекарственной устойчивостью [6].

В настоящее время проведение микробиологического мониторинга в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации регламентируется Методическими рекомендациями МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.) и локальными нормативными актами.

Необходимость использования молекулярно-генетических методов исследования в рамках совершенствования микробиологического мониторинга для детекции генетических детерминант антибиотикорезистентности отмечена в работах многих авторов [7–10]. Современные возможности детекции генов позволили обнаружить в меконии новорожденных детерминанты устойчивости не менее чем

к 15 группам антибактериальных препаратов [11]. Вместе с тем, несмотря на особенность терапевтической тактики в отношении пациентов перинатальных центров, заключающейся в ограниченном спектре антибактериальных препаратов, разрешенных к применению у госпитализированных пациентов, распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности в учреждениях родовспоможения недостаточно изучена.

Цель – анализ изменения структуры генетических детерминант антибиотикорезистентности БЛРС-продуцирующих представителей порядка *Enterobacterales*, выделенных от пациентов перинатального центра в ходе шестилетнего мониторинга.

Мериалы и методы

Перечень биологического материала, поступившего для бактериологического исследования, в котором обнаружены БЛРС, продуцирующие штаммы энтеробактерий, представлен в таблице 1.

Генетический профиль антибиотикорезистентности определяли у БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий, выделенных из образцов биологического материала, полученного от 221 женщины и 241 новорожденного ребенка,

Таблица 1. Биологический материал, в котором микробиологическим методом обнаружен рост БЛРС-продуцирующих бактерий, исследуемых на наличие генетических детерминант антибиотикорезистентности
Table 1. Biological material, microbiological examination of which revealed the growth of ESBL-producing bacteria, studied for the presence of genetic determinants of antibiotic resistance

№ п/п	Клинический образец Type of biological material	Количество проб Number of samples
1.	Отделяемое цервикального канала Cervical discharge	171
2.	Фекалии Feces	235
3.	Послед Afterbirth	25
4.	Моча Urine	20
5.	Кровь Blood	7
6.	Отделяемое шва Detachable seam	2
7.	Отделяемое глаз Eye discharge	1
8.	Трахеобронхиальный дубаж Tracheobronchial dubage	1
Итого: Total:		462

госпитализированных в отделения ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России с 2019 по 2024 гг. включительно.

Для определения детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам были изучены 462 не дублирующих друг друга штамма 7 видов семейства *Enterobacteriaceae* (табл. 2).

Бактериологические исследования образцов биологического материала, доставленного в лабораторию, осуществляли в соответствии с действующими нормативными документами (СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», 2021г.). Посев проводили на питательные среды Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия г. Оболенск) для выделения энтеробактерий и первичной дифференциации на лактозоположительные и лактозоотрицательные колонии и на кровяно-сывороточный агар (основа-Conda, Испания) с целью выявления гемолитической активности бактериальных штаммов. Видовую идентификацию чистой культуры, 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 БЛРС продуцирующих изолятов выделяли из суточной культуры микроорганизмов с использованием набора «ПРОБА-НК». Детекцию генов *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-PB) в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I

(ООО «Синтол») на детектирующем амплификаторе ДТ Лайт (ДНК-технология, Россия) с праймерами, последовательности которых указана в таблице 3. Состав реакционной смеси представлен следующими компонентами: 2,5х ПЦР буфер Б (KCl, TrisHCl (pH8.8), 6,25мМ MgCl₂), SynTaq ДНК-полимераза, дезоксирибонуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20; 1 мкл 25мМ MgCl₂, 7 мкл dd H₂O, по 1 мкл каждого праймера и 2,5 мкл образца выделенной ДНК. Режим амплификации: первоначальная денатурация проводилась при температуре 95 °С в течение 2 мин, затем следовало 30 циклов: денатурация при температуре 94 °С в течение 15 сек; отжиг праймеров при температуре 60 °С; элонгация при температуре 72 °С в течение 30 сек; в конце каждого цикла – детекция продуктов амплификации.

Выявление генов *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP} и *bla*_{NDM} осуществляли с помощью наборов реагентов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL» (производства ООО «ИЛС», Россия). Детекцию генов *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{OXA-40-LIKE}, *bla*_{OXA-48-LIKE}, *bla*_{OXA-23-LIKE}, *bla*_{OXA-51-LIKE}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPS}, *bla*_{NDM} начали проводить с 2022 г. после появления на рынке диагностического набора «БакРезиста GLA» на детектирующем амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия), протестировав замороженные образцы выделенной в предыдущие годы ДНК.

При статистической обработке данных и оценке достоверности отличий в частоте встречаемости генов антибиотикорезистентности использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, которую применяли для сравнения небольших выборок с ожидаемой частотой меньше 5. Достоверным считали отличия в частоте встречаемости генов в группах, сформированных из штаммов, выделенных от новорожденных детей и женщин при $p < 0,05$.

Таблица 2. Спектр видов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, исследованных на наличие генов антибиотикорезистентности

Table 2. Spectrum of enterobacteria species producing ESBL, investigated for the presence of antibiotic resistance genes

Вид бактерий Type of bacteria	Кол-во штаммов Number of strains	Количество штаммов выделенных от новорожденных детей Number of strains isolated from newborns	Количество штаммов выделенных от женщин Number of strains isolated from women
<i>Escherichia coli</i>	256	79	177
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	116	83	33
<i>Enterobacter cloacae</i>	55	53	2
<i>Klebsiella aerogenes</i>	13	12	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9	6	3
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2	5
<i>Citrobacter freundii</i>	6	6	0
Итого	462	241	221

Таблица 3. Последовательности праймеров, используемых для детекции генетических детерминант антибиотикорезистентности
Table 3. Sequences of primers used for detection of genetic determinants of antibiotic resistance

№	Ген Gene	Праймер Primer	Последовательность нуклеотидов Nucleotide sequence	Ссылка Link
1.	bla_{aCTX-M}	CTX-M-F	5'-TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3'	[19]
		CTX-M-R	5'-CTCCGCTGCCGGTTTATC-3'	
2.	bla_{aTEM}	TEM-F	5'-ATGAGTATTCAACATTTCCG-3'	[20]
		TEM-R	5'-CTGACAGTTACCAATGCTTA-3'	
3.	bla_{aSHV}	SHV-F	5'-ATGCGTTATATTCGCTGTG-3'	[21]
		SHV-R	5'-TGCTTTGTTATTCGGGCCAA-3'	

Результаты

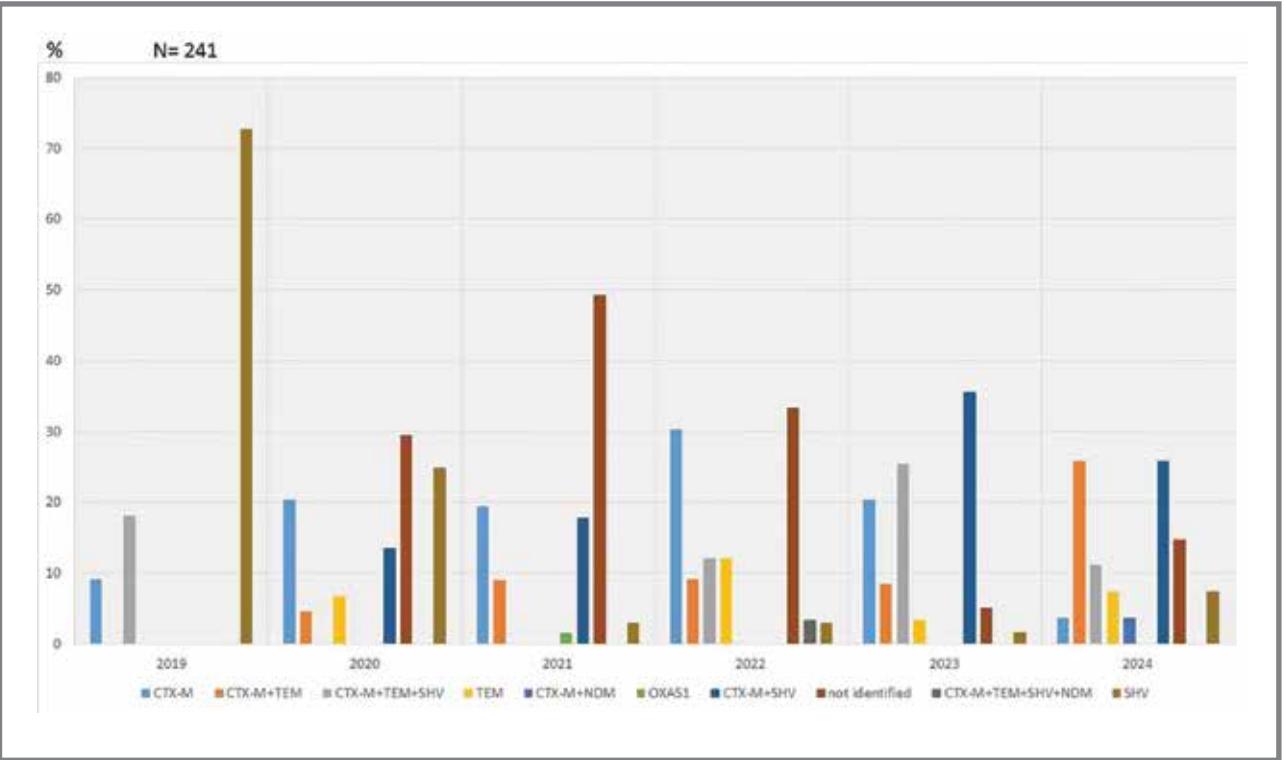
Динамика частоты встречаемости геновариантов антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от детей и женщин, представлена на рисунках 1 и 2.

Количество геновариантов антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от детей в 2019 по 2024 гг. наблюдения, возросло с 3 до 7 (см. рис. 1). Разнообразие генетических детерминант антибиотикорезистентности увеличивалось постепенно. Так, в 2019 г. было детектировано 3 геноварианта. На протяжении двухлетнего

периода (2020–2021 гг.) фиксировали 5 вариантов. Последующие два года (2022–2023 гг.) характеризовались регистрацией 6 генетических вариантов. В 2024 г. зафиксировано 7 геновариантов антибиотикорезистентности у представителей семейства энтеробактерий. Следует отметить, что в разные годы проведения микробиологического мониторинга доминировали различные генотипы антибиотикорезистентности. Так, в 2019 г. наиболее часто регистрировался вариант $bla_{aCTX-M} + bla_{aSHV} + bla_{aTEM}$, в 2020-м – bla_{aSHV} в 2021, 2022 гг. преобладал bla_{aCTX-M} , в 2023-м – $bla_{aCTX-M} + bla_{aSHV}$

Рисунок 1. Динамика частоты встречаемости геновариантов антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от детей

Figure 1. Dynamics of the frequency of occurrence of genovariants of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae strains isolated from children



Примечание: CTX-M – ген bla_{aCTX-M} , TEM – ген bla_{aTEM} , SHV – ген bla_{aSHV} , NDM – ген bla_{aNDM} , OXA51 – ген bla_{aOXA51} ; not identified – гены не идентифицированы.
Note: CTX-M – gene bla_{aCTX-M} , TEM – gene bla_{aTEM} , SHV – gene bla_{aSHV} , NDM – gene bla_{aNDM} , OXA51 – gene bla_{aOXA51}

в 2024 г. с одинаковой частотой встречались $bla_{CTX-M} + bla_{TEM}$ и $bla_{CTX-M} + bla_{SHV}$. Ген bla_{NDM} , обеспечивающий устойчивость к карбапенемам, детектирован однократно в 2022 и 2024 гг. в сочетании с $bla_{CTX-M} + bla_{SHV} + bla_{TEM}$ – у *Klebsiella pneumoniae* и bla_{CTX-M} – у *Escherichia coli*.

Количество геновариантов антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от пациентов отделений акушерско-гинекологического профиля с 2019 по 2024 гг. наблюдения, так же, как и у детей, возросло с 3 до 7 (см. рис. 2). Однако динамика увеличения разнообразия генетических детерминант антибиотикорезистентности отличалась. Так, в 2019 г. было детектировано 3 геноварианта, в 2020 г. зафиксировано 4 варианта, в следующий, 2021 г. зарегистрировано 6 геновариантов. В последующие три года (2022–2024 гг.) спектр детерминант антибиотикорезистентности был представлен 7 генетическими вариантами, их структура претерпевала изменения. Так, в 2019 г. с одинаковой частотой (30 %) преобладали гены bla_{CTX-M} и bla_{SHV} . В 2020 г. чаще выделялся геновариант $bla_{CTX-M} + bla_{TEM}$ (37,5 %). В 2021, 2022 и 2024 гг. доминировали штаммы с геном bla_{CTX-M} , зарегистрированные в 59,5 %, 37,7 %, 36,9 % случаев соответственно. В 2023 г. частота выделения гена bla_{CTX-M} (27,1%) была сопоставима с частотой встречаемости геноварианта $bla_{CTX-M} + bla_{TEM}$ (30 %) ($p = 0,852$).

У 26,5 % штаммов, выделенных от детей, и у 25 % штаммов, выделенных от женщин, не удалось определить генетические детерминанты антибиотикорезистентности используемыми молекулярно-генетическими методами исследования.

Спектр генов антибиотикорезистентности у различных видов энтеробактерий, выделенных от детей представлен на рисунке 3.

Ген bla_{CTX-M} в моно варианте доминировал у *E. coli*, а в сочетании с bla_{SHV} преобладал в штаммах *K. pneumoniae* (см. рис. 3).

Спектр генов антибиотикорезистентности у различных видов энтеробактерий, выделенных из биологического материала пациентов отделений акушерско-гинекологического профиля, представлен на рисунке 4.

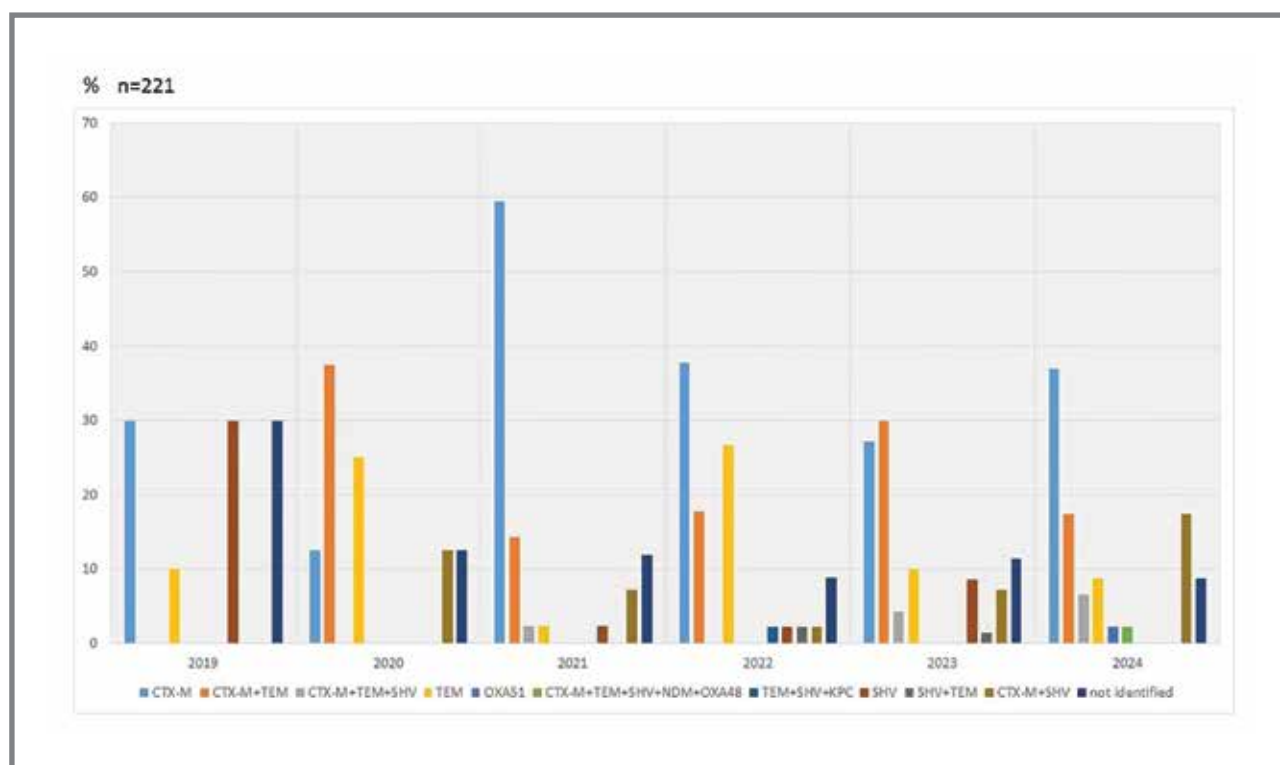
В доминирующих над другими энтеробактериями штаммах *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов акушерско-гинекологического профиля, преобладал ген bla_{CTX-M} и сочетание bla_{CTX-M} с bla_{SHV} соответственно, так же, как и у новорожденных детей.

Как в группе детей, так и в группе женщин чаще всего не удавалось идентифицировать генетические детерминанты антибиотикорезистентности у *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella aerogenes*.

Частота встречаемости генов антибиотикорезистентности *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных

Рисунок 2. Динамика частоты встречаемости геновариантов антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от женщин

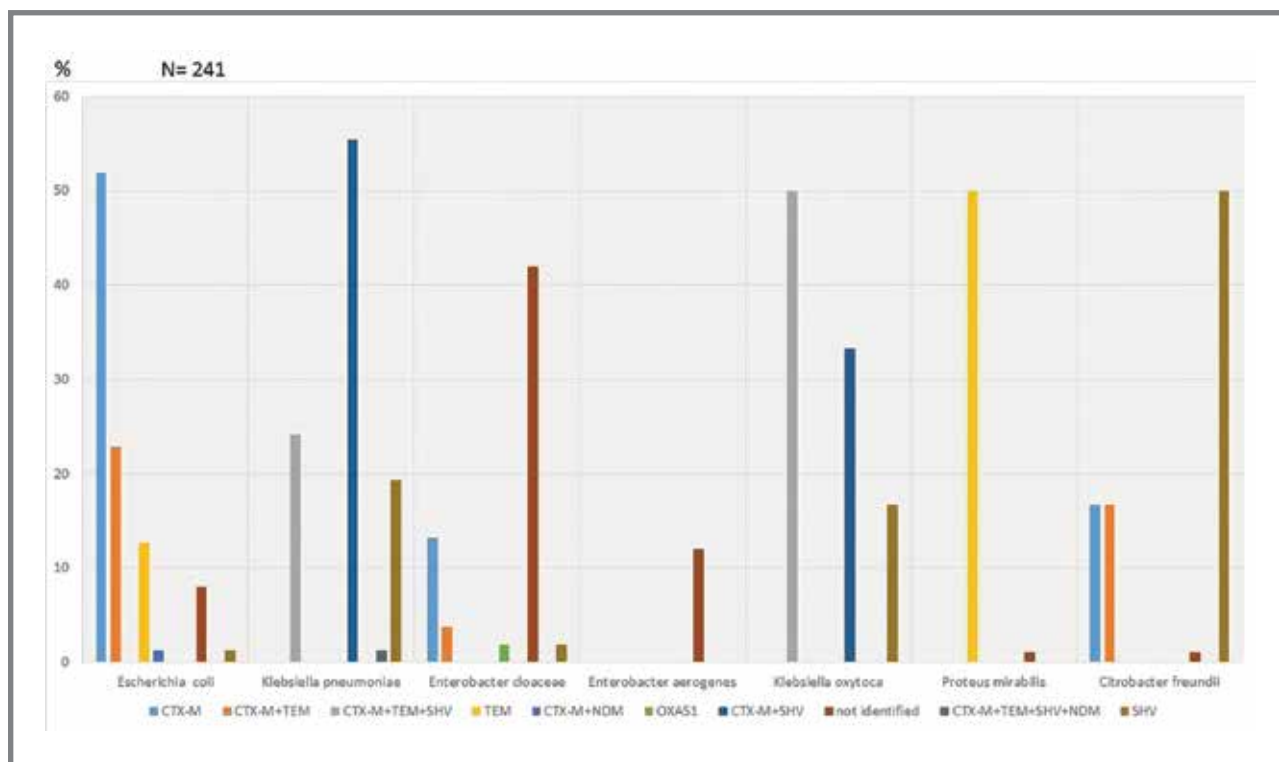
Figure 2. Dynamics of the frequency of occurrence of genovariants of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae strains isolated from women



Примечание: CTX-M – ген bla_{CTX-M} , TEM – ген bla_{TEM} , SHV – ген bla_{SHV} , NDM – ген bla_{NDM} , OXA51 – ген bla_{OXA51} , OXA48 – ген bla_{OXA48} , KPC – ген bla_{KPC} ; not identified – гены не идентифицированы

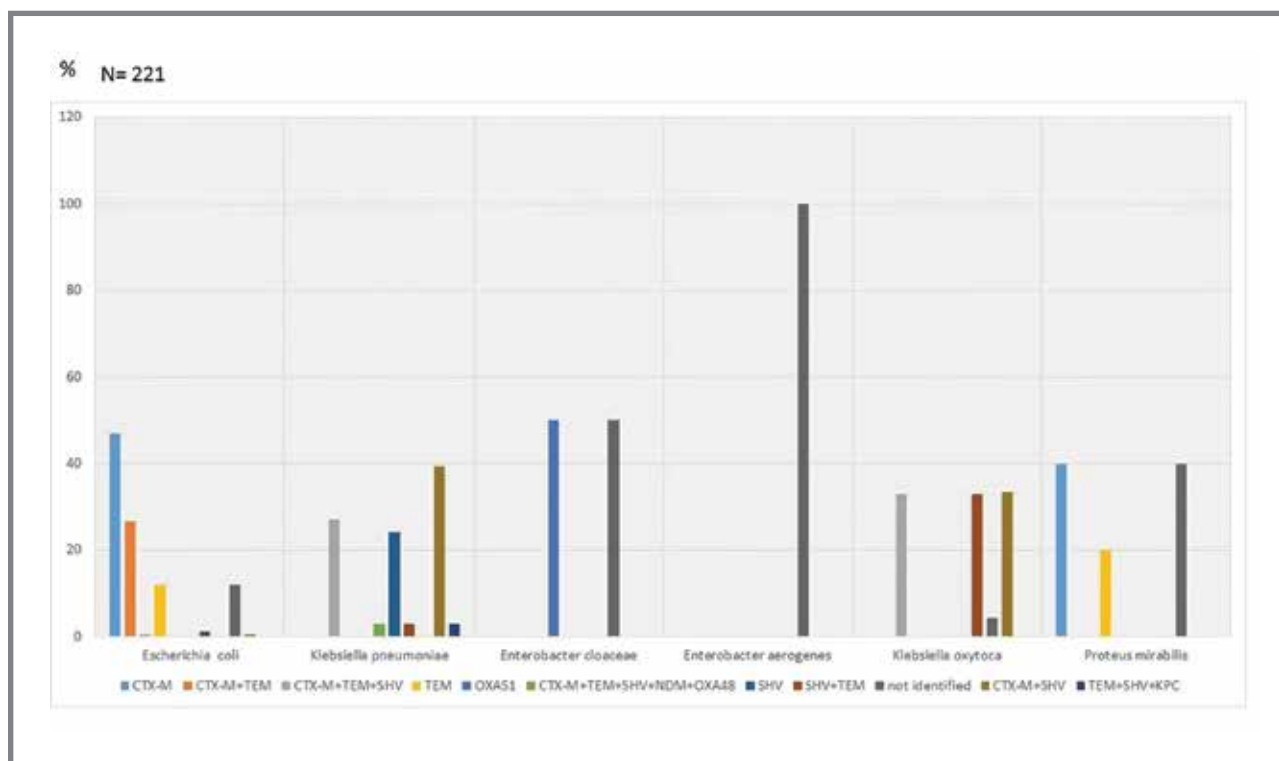
Note: CTX-M – gene bla_{CTX-M} , TEM – gene bla_{TEM} , SHV – gene bla_{SHV} , NDM – gene bla_{NDM} , OXA51 – gene bla_{OXA51} , OXA48 – gene bla_{OXA48} , KPC – gene bla_{KPC}

Рисунок 3. Геноварианты антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от детей
Figure 3. Genovariants of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from children



Примечание: CTX-M – ген bla_{CTX-M} , TEM – ген bla_{TEM} , SHV – ген bla_{SHV} , NDM – ген bla_{NDM} , OXA51 – ген bla_{OXA51} , OXA48 – ген bla_{OXA48} , KPC – ген bla_{KPC} ; not identified – гены не идентифицированы.
 Note: CTX-M – gene bla_{CTX-M} , TEM – gene bla_{TEM} , SHV – gene bla_{SHV} , NDM – gene bla_{NDM} , OXA51 – gene bla_{OXA51} , OXA48 – gene bla_{OXA48} , KPC – gene bla_{KPC} .

Рисунок 4. Геноварианты антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от женщин
Figure 4. Genovariants of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated from women



Примечание: CTX-M – ген bla_{CTX-M} , TEM – ген bla_{TEM} , SHV – ген bla_{SHV} , NDM – ген bla_{NDM} , OXA51 – ген bla_{OXA51} , OXA48 – ген bla_{OXA48} , KPC – ген bla_{KPC} ; not identified – гены не идентифицированы.
 Note: CTX-M – gene bla_{CTX-M} , TEM – gene bla_{TEM} , SHV – gene bla_{SHV} , NDM – gene bla_{NDM} , OXA51 – gene bla_{OXA51} , OXA48 – gene bla_{OXA48} , KPC – gene bla_{KPC} .

от новорожденных детей и женщин представлена в таблице 4.

Частота встречаемости генов антибиотикорезистентности у наиболее часто регистрируемых *E. coli* и *K. Pneumoniae*, как в группе новорожденных, так и у женщин, достоверно не отличалась (см. табл. 4).

Обсуждение

Преобладающими БЛРС-продуцирующими представителями семейства *Enterobacteriaceae* в проведенном нами исследовании была *E. coli*, что согласуется с данными литературы [12]. Второй по частоте встречаемости зарегистрирована *K. pneumoniae*, отличающаяся более широким спектром геновариантов антибиотикорезистентности (7 геновариантов) [13] от *E. coli* (5 геновариантов).

Несмотря на то, что разнообразие генетических детерминант антибиотикорезистентности в конкретном стационаре определяется

циркулирующими видами бактерий, выделенных из биологического материала пациентов, персонала и объектов окружающей среды, было показано, что ген *bla*_{CTX-M} с идентичной нуклеотидной последовательностью может быть идентифицирован у представителей различных бактериальных видов [14]. Видовое разнообразие коррелирует с такими факторами, как температура, влажность, что может быть определено временем года, индивидуальными особенностями госпитализированных пациентов, используемыми антибактериальными препаратами и дезинфицирующими средствами. Все вышеперечисленное подчеркивает динамичность бактериальных сообществ и необходимость проведения микробиологического мониторинга для определения целевых групп и реализации ключевых мероприятий по профилактике распространения возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [15].

Таблица 4. Частота встречаемости генов антибиотикорезистентности *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных от новорожденных детей и женщин

Table. 4. Frequency of occurrence of antibiotic resistance genes in *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated from newborns and women.

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности Genetic determinants of antibi- otic resistance	Штаммы, выделенные от детей, в которых обнаружены детерминанты антибиотикорезистентности Strains isolated from children in which determinants were found antibiotic resistance		Штаммы, выделенные от женщин, в которых обнаружены детерминанты антибиотикорезистентности Strains isolated from women in which determinants were found antibiotic resistance		p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
E. coli					
bla _{CTX-M}	41	51,9	83	46,9	0,460
bla _{CTX-M} +bla _{TEM}	18	22,8	47	26,6	0,520
bla _{TEM}	10	12,6	22	12,4	0,879
bla _{SHV}	1	1,3	2	1,1	0,593
bla _{CTX-M} +bla _{NDM}	1	1,3	0	0	0,679
не идентифицировано not identified	8	10,1	21	11,9	0,848
K. pneumoniae					
bla _{CTX-M} + bla _{SHV} +bla _{TEM}	20	24,1	9	27,3	0,906
bla _{CTX-M} +bla _{SHV}	46	55,4	13	39,4	0,177
bla _{CTX-M} +bla _{SHV} + bla _{TEM} +bla _{NDM}	1	1,2	0	0	0,632
bla _{CTX-M} + bla _{SHV} + bla _{TEM} +bla _{NDM} +bla _{OXA48}	0	0	1	3,0	0,632
bla _{SHV} +bla _{TEM} + bla _{KPC}	0	0	1	3,0	0,632
bla _{SHV}	16	19,3	8	2,4	0,733
bla _{SHV} +bla _{TEM}	0	0	1	3,0	0,632

За шестилетний период микробиологического мониторинга количество геновариантов антибиотикорезистентности штаммов, выделенных как от новорожденных, так и от женщин, увеличилось с 3 до 7. Представленная динамика изменений геновариантов, на наш взгляд, отражает общую распространенность антибиотикорезистентных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* среди представителей человеческой популяции репродуктивного возраста.

Детекция генетических детерминант антибиотикорезистентности, выявленных у представителей кишечного биотопа новорожденного, позволяет рассматривать кишечник как резервуар молекулярных механизмов антибиотикостойчивости, представительство которых может увеличиваться с течением времени, усугубляя проблему клинической неэффективности антибиотикотерапии конкретного пациента [16].

Полученные нами данные о преобладании гена *bla*_{CTX-M} согласуются с результатами, полученными в других лечебных учреждениях России, где *bla*_{CTX-M} доминировал (54,7 %) в клинических изолятах *K. pneumoniae*, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга [17].

Гены карбапенемаз в проведенном нами исследовании детектировали только в сочетании с другими генами антибиотикорезистентности, что согласуется с ранее опубликованными данными [7,18]. Карбапенемазы, продуцирующие штаммы с отличающимся генетическим профилем, детектированы однократно, что свидетельствует об эффективности противоэпидемических мероприятий, предупредивших внутрибольничное распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, включая антибиотиков резерва.

В целом за весь период проведения мониторинга у четверти штаммов, представленных в большей степени *Enterobacter spp.*, не удалось определить генетические детерминанты

антибиотикорезистентности, что, с одной стороны, подтверждает необходимость расширения диагностических панелей по выявлению молекулярных механизмов устойчивости к антибактериальным препаратам у энтеробактерий, с другой – не позволяет в настоящее время ограничиваться детекцией генетических детерминант антибиотикорезистентности в нативном материале для сокращения времени получения результата исследования, без определения антибиотикограммы выделенного штамма микробиологическим методом.

Заключение

Таким образом, генетический профиль антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий, выделенных от пациентов акушерско-гинекологических и педиатрических отделений, представлен 12 геновариантами, в которых доминирующим геном, обеспечивающим устойчивость к бета-лактамам антибиотикам среди представителей энтеробактерий в течение всего периода наблюдения, является *bla*_{CTX-M}, который обнаруживается как в моноварианте, так и в сочетании с другими генами *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{NDM}. Отсутствие достоверных отличий в частоте встречаемости изучаемых генов антибиотикорезистентности и их комбинаций в штаммах *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных как от детей, так и от женщин, свидетельствует об одинаковых генетических детерминантах, обеспечивающих синтез ферментов, инактивирующих бета-лактамы антибактериальные препараты группы цефалоспоринов. Динамика изменения структуры геновариантов антибиотикорезистентности и преобладание того или иного вида бактерий могут отличаться в отделениях различного профиля, что требует непрерывного мониторингирования спектра видового разнообразия бактерий и их антибиотикочувствительности для своевременной фиксации ухудшения эпидемиологической ситуации и принятия адекватных противоэпидемических мер.

Литература

1. Козлов Р. С., Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г. Антибиотикорезистентность как медицинская проблема. Вестник Российской академии наук. – 2024. Т. 94. № 1. С. 11–18. – DOI 10.31857/S0869587324010033.
2. Jian X., Li Y., Wang H., et al. A comparative study of genotyping and antimicrobial resistance between carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates at a tertiary pediatric hospital in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Mar 8;14:1298202. doi: 10.3389/fcimb.2024.1298202.
3. Тутельян А. В., Шлыкова Д. С., Восканян Ш. Л. и др. Молекулярная эпидемиология гипервирулентной *K. pneumoniae* и проблемы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. Т. 172. № 11. С. 532–551. – DOI 10.47056/0365-9615-2021-172-11-532-551.
4. Садева З. З., Новикова И. Е., Лазарева А. В. и др. Бактериемии и инфекции ЦНС у детей, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae*: молекулярно-генетическая характеристика и клинические особенности. Инфекция и иммунитет. – 2023. Т. 13. № 6. С. 1117–1128. – DOI 10.15789/2220-7619-PBA-14482.
5. Акимкин В. Г. Национальная система микробиологического мониторинга микроорганизмов, устойчивых к противомикробным препаратам / В. Г. Акимкин // Вестник Российской академии наук. – 2024. Т. 94. № 1. С. 4–10. – DOI 10.31857/S0869587324010026.
6. Амелин И. М., Никитина И. В., Гордеев А. Б. Диагностика, терапия и профилактика неонатальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью: исторический аспект и современные представления и др. Акушерство и гинекология. – 2024. № 7. С. 48–57. – DOI 10.18565/aig.2024.115.
7. Косякова К. Г., Эсауленко Н. Б., Каменева О. А. и др. Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacED1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлоргексидину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(5):49–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>.
8. Скачкова Т. С., Князева Е. В., Головешкина Е. Н. и др. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4): 44–48 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48>.

9. Колоусова К. А., Шипицына Е. В., Шалено К. В. и др. Факторы вирулентности и патогенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных и новорожденных. Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. Т. 70. № 5. С. 15–22. – DOI 10.17816/JOWD75671.
10. Петровская Т. А., Карпова Е. В., Тапальский Д. В. и др. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости нозокомальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к полимиксинам и антибиотикам других групп по данным полногеномного секвенирования. Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. Т. 20. № 5. С. 34–41. – DOI 10.22263/2312-4156.2021.5.34.
11. Ojeda A., Akinsuyi O., McKinley K.L., et al. Increased antibiotic resistance in preterm neonates under early antibiotic use. *mSphere*. 2024 Oct 29;9(10):e0028624. doi: 10.1128/mSphere.00286-24.
12. Любимова А. В., Светличная Ю. С., Дарьяна М. Г. Антибиотикорезистентность возбудителей, выделенных от пациентов детских больниц и родильных домов при поступлении в стационар Профилактическая и клиническая медицина. – 2024. № 2(91). С. 55–66.
13. Алексеева А. Е., Брусикина Н. Ф., Гордinskaya Н. А. Молекулярно-генетическая характеристика резистента и вирулота карбапенем-устойчивых клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* и др. Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. Т. 67. № 3. С. 186–192. – DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-3-186-192.
14. Устюжанин А. В., Чистякова Г. Н., Ремизова И. И. и др. Анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности blaCTX-M, blaNDM и blaOXA-48, выделенных из штаммов, входящих в группу ESKAPE. Бактериология. – 2024. Т. 9. № 1. С. 81–86. – DOI 10.20953/2500-1027-2024-1-81-86.
15. Yang Q., Zhang M., Tu Z., et al. Department-specific patterns of bacterial communities and antibiotic resistance in hospital indoor environments. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2024 Oct 16;108(1):487. doi: 10.1007/s00253-024-13326-9.
16. Wang Y.C., Jiang T.M., Mo L., et al. Distribution of Antibiotic-Resistant Genes in Intestines of Infants and Influencing Factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2024;34(8):59–73. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v34.i8.60.
17. Самойлова А. А., Краева Л. А., Михайлов Н. В., и др. Геномный анализ вирулентности и антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* Инфекция и иммунитет. – 2024. Т. 14. № 2. С. 339–350. doi: 10.15789/2220-7619-GAO-15645 Samoilova A.A., Kraeva L.A., Mikhailov N.V., et al. Genomic analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains virulence and antibiotic resistance // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2024. – Vol. 14. – N. 2. – P. 339–350. doi: 10.15789/2220-7619-GAO-15645.
18. Ивушкина Л. В., Миронов А. Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. Т. 69. № 4. С. 131–141. – DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.

References

1. Kozlov R. S., Kuz'menkov A. YU., Vinogradova A. G. Antibiotikorezistentnost' kak medicinskaya problem. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. – 2024. Т. 94, No 1. С. 11–18. (In Russ.). DOI 10.31857/S0869587324010033.
2. Jian X., Li Y., Wang H., et al. A comparative study of genotyping and antimicrobial resistance between carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates at a tertiary pediatric hospital in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Mar 8;14:1298202. doi: 10.3389/fcimb.2024.1298202.
3. Tutel'yan A. V., SHlykova D. S., Voskanyan S. H. I. dr. Molekulyarnaya epidemiologiya gipervirulentnoj K. pneumoniae i problemy infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. – 2021. Т. 172. No 11. С. 532–551. (In Russ.). DOI 10.47056/0365-9615-2021-172-11-532-551.
4. Sadeeva Z. Z., Novikova I. E., Lazareva A. V. i dr. Bakteriemi i infekcii CNS u detej, associrovannye s Klebsiella pneumoniae: molekulyarno-geneticheskaya harakteristika i klinicheskie osobennosti. Infekciya i immunitet. – 2023. Т. 13. No 6. С. 1117–1128. (In Russ.). DOI 10.15789/2220-7619-PBA-14482.
5. Akimkin V. G. Nacional'naya sistema mikrobiologicheskogo monitoringa mikroorganizmov, ustojchivyh k protivomikrobnym preparatam / V. G. Akimkin // Vestnik Rossijskoj akademii nauk. – 2024. Т. 94. No 1. С. 4–10. (In Russ.). DOI 10.31857/S0869587324010026.
6. Amelin I. M., Nikitina I. V., Gordeev A. B. Diagnostika, terapiya i profilaktika neonatal'nyh infekcij, vyzvannyh uslovno-patogennymi mikroorganizmami s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu: istoricheskij aspekt i sovremennye predstavleniya i dr. Akusherstvo i ginekologiya. – 2024. No 7. С. 48–57. (In Russ.). DOI 10.18565/aig.2024.115.
7. Kosyakova K. G., Esaulenko N. B., Kameneva N. B., i dr. Rasprostranennost' genov karbapenemaz, qacE, qacED1 i cepA u mnozhestvenno-rezistentnyh gramotricatel'nyh bakterij s razlichnoj chuvstvitel'nost'yu k hlorgeksidinu. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2020;19(5):49–60. (In Russ.). https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60.
8. Skachkova T. S., Knyazeva E. V., Goloveshkina E. N. i dr. Rasprostranennost' geneticheskikh determinant antibiotikorezistentnosti, imeyushchih osoboe epidemiologicheskoe znachenie, v mikrobiote mazkov so slizistoj obolochki rotoglotki bol'nyh mukoviscidozom. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2023;22(4): 44–48 (In Russ.). https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48.
9. Kolousova K. A., SHipicyna E. V., SHalepo K. V. i dr. Faktory virulentnosti i patogennosti shtammov *Streptococcus agalactiae*, vydelennyh u beremennyh i novorozhdennyh. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. – 2021. Т. 70. No 5. – С. 15–22. (In Russ.). DOI 10.17816/JOWD75671.
10. Petrovskaya T. A., Karpova E. V., Tapal'skij D. V. i dr. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy ustojchivosti nozokomial'nyh shtammov *Klebsiella pneumoniae* k polimiksina i antibiotikam drugih grupp po dannym polnogenomnogo sekvenirovaniya. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2021. Т. 20, No 5. – С. 34–41. (In Russ.). DOI 10.22263/2312-4156.2021.5.34.
11. Ojeda A., Akinsuyi O., McKinley K.L., et al. Increased antibiotic resistance in preterm neonates under early antibiotic use. *mSphere*. 2024 Oct 29;9(10):e0028624. doi: 10.1128/mSphere.00286-24.
12. Lyubimova A. V., Svetlichnaya YU. S., Dar'ina M. G. Antibiotikorezistentnost' vozbuditelej, vydelennyh ot pacientov detskih bol'nic i rodil'nyh domov pri postuplenii v stacionar Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina. – 2024. No 2(91). С. 55–66. (In Russ.).
13. Alekseeva A. E., Brusnigina N. F., Gordinskaya N. A. Molekulyarno-geneticheskaya harakteristika rezistoma i viruloma karbapenem-ustojchivyh klinicheskikh shtammov *Klebsiella pneumoniae* i dr. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2022. Т. 67. No 3. С. 186–192. (In Russ.). DOI 10.51620/0869-2084-2022-67-3-186-192.
14. Ustyuzhanin A. V., CHistyakova G. N., Remizova I. I. i dr. Analiz geneticheskikh determinant antibiotikorezistentnosti blaCTX-M, blaNDM i blaOXA-48, vydelennyh iz shtammov, vkhodyashchih v gruppu ESKAPE. Bakteriologiya. – 2024. Т. 9. No 1. С. 81–86. (In Russ.). DOI 10.20953/2500-1027-2024-1-81-86.
15. Yang Q., Zhang M., Tu Z., et al. Department-specific patterns of bacterial communities and antibiotic resistance in hospital indoor environments. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2024 Oct 16;108(1):487. doi: 10.1007/s00253-024-13326-9.
16. Wang Y.C., Jiang T.M., Mo L., et al. Distribution of Antibiotic-Resistant Genes in Intestines of Infants and Influencing Factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2024;34(8):59–73. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v34.i8.60.
17. Samoilova A. A., Kraeva L. A., Mikhailov N. V., et al. Genomic analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains virulence and antibiotic resistance. *Russian Journal of Infection and Immunity*. – 2024. Vol. 14. No 2. P. 339–350. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-GAO-15645.
18. Ivushkina L. V., Mironov A. YU. Mikrobiologicheskij monitoring *Klebsiella pneumoniae* i mekhanizmy ih rezistentnosti k antimikrobnym preparatam u bol'nyh tuberkulyozom g. Moskvy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2024. Т. 69. No 4. С. 131–141. (In Russ.). DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.

Об авторах

- **Александр Владимирович Устюжанин** – к. м. н., ведущий научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. +7 (908) 924-94-19, ust103@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8521-7652.
- **Гузель Нуховна Чистякова** – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий научным отделом иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiomm.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. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4238-4642.

About the Authors

- **Alexander V. Ustyuzhanin** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cyto-diagnostics, 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 Cyto-diagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-42-60, chistyakovagn@niiomm.ru. ORCID: 0000-0002-0852-6766.
- **Irina I. Remizova** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Immunology, Microbiology, Pathomorphology and Cyto-diagnostics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, Remizovall@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4238-4642.
- **Yuri A. Semenov** – Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care. +7 (343) 371-28-30, mail@niiomm.ru. ORCID: 0000-0002-3855-3650.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- **Юрий Алексеевич Семенов** – д. м. н., заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. +7 (343) 371-28-30, mail@niiomtm.ru. ORCID: 0000-0002-3855-3650.

Received: 25.05.2025. Accepted: 24.09.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 25.05.2025. Принята к печати: 24.09.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.