

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 616.24-002:579.842.16.063.8:579.252.55:577.182.088.7

Поступило в редакцию 07.07.2023

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-148-155>

Received 07.07.2023

**О. О. Янович, академик Л. П. Титов***Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
Минск, Республика Беларусь***РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ СЕРИНОВЫХ КАРБАПЕНЕМАЗ  
СРЕДИ МНОЖЕСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ  
ОТДЕЛЕНИЙ ХИРУРГИИ И РЕАНИМАЦИИ**

**Аннотация.** Оценена распространенность и сочетание генов сериновых карбапенемаз среди фенотипически множественно-резистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов отделений хирургии и реанимации различных регионов Республики Беларусь. Методом ПЦР было проведено определение наличия генов сериновых карбапенемаз (KPC, OXA-48, OXA-23, OXA-24) у 115 штаммов фенотипически множественно-резистентных *K. pneumoniae*. Среди изолятов *K. pneumoniae* чаще всего выявлялся ген *blaOXA-48* – 70 %, гены карбапенемаз *blaKPC* и *blaOXA-24* были детектированы с практически равной частотой 43,6 и 39,1 %. Показано, что у 23,5 % штаммов *K. pneumoniae* выявлены гены сериновых бета-лактамаз в качестве единственной детерминанты резистентности, а в остальных случаях клебсиеллы являлись носителями генов нескольких типов бета-лактамаз.

**Ключевые слова:** сериновые карбапенемазы, *Klebsiella pneumoniae*, множественная резистентность

**Для цитирования.** Янович, О. О. Распространенность генов сериновых карбапенемаз среди множественно-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов отделений хирургии и реанимации / О. О. Янович, Л. П. Титов // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 148–155. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-148-155>

**Olga O. Yanovich, Academician Leonid P. Titov***Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus***PREVALENCE OF SERINE CARBAPENEMASE GENES AMONG MULTI-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS IN THE DEPARTMENTS OF SURGERY AND INTENSIVE CARE UNITS**

**Abstract.** The frequency of serine carbapenemases in phenotypically multi-drug resistant *K. pneumoniae* obtained from patients of surgery and intensive care units in Belarus was assessed. Beta-lactamase genes KPC, OXA-48, OXA-23, and OXA-24 were detected by PCR in 115 phenotypically multi-drug resistant *K. pneumoniae*. The most common carbapenemase gene was *blaOXA-48* (70 %). The genes KPC and *blaOXA-24* were identified in 43.6 and 39.1 % isolates, respectively. Single serine carbapenemase gene was detected in 23.5 % strains. On other strains, the molecular analysis determined double or triple carbapenemase gene combinations.

**Keywords:** serine carbapenemases, *Klebsiella pneumoniae*, multi-drug resistance

**For citation.** Yanovich O. O., Titov L. P. Prevalence of serine carbapenemase genes among multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in the departments of surgery and intensive care units. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 2, pp. 148–155 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-148-155>

**Введение.** *Klebsiella pneumoniae* является грамотрицательной палочкой, принадлежащей к семейству *Enterobacteriaceae*. Микроб относится к группе условно-патогенных бактерий и способен вызывать широкий спектр инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи. К ним относятся инфекции кровотока, ран, мочевыводящих и дыхательных путей, которые обычно лечат бета-лактамами и другими антибиотиками, активными в отношении энтеробактерий. Устойчивость к противомикробным препаратам – это глобальная проблема, угрожающая прогрессу в различных областях медицины [1].

По данным отчета EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) в 2020 г. процент резистентности к карбапенемам *K. pneumoniae* был низким в странах северного и запад-

ного Европейского региона ВОЗ. 14 стран (31 %) из 45 сообщили об уровне резистентных штаммов ниже 1 %. Однако в семи странах Центральной Азии и Восточной Европы резистентность к карбапенемам *K. pneumoniae* оказалась выше 25 %, а у восьми стран – выше 50 %<sup>1</sup>. Согласно данным мониторинга резистентности в странах проекта CAESAR по уровню резистентности *K. pneumoniae*, выделенных из крови, Беларусь относится к группе стран с уровнем резистентности выше 50 %<sup>2</sup>.

*K. pneumoniae* обладает исключительной способностью приобретать множественную резистентность к антимикробным препаратам. Устойчивость к карбапенемам в клинических штаммах опосредуется главным образом КРС (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) и OXA-48-(oxacillinase) подобными карбапенемазами, которые переносятся мобильными элементами, включая плазмиды и транспозоны [2]. В настоящее время КРС и OXA-48 являются наиболее клинически важными сериновыми карбапенемазами и их быстрое распространение в популяциях бактерий по всему миру представляется существенной угрозой для здравоохранения.

Наиболее распространенным blaКРС-содержащим мобильным элементом является транспозон на основе Tn3-Tn4401. Tn4401 имеет длину 10 т. п. н., ограничен двумя последовательностями несовершенных инвертированных повторов длиной 39 п. н. Транспозон является основной генетической структурой, усиливающей распространение генов blaКРС-типа на плазмиды с разными типами репликонов (IncF, IncL/M, ColE1, IncR и IncX3) [2].

Быстрое распространение гена *blaOXA-48* в основном связано с плазмидой pOXA-48a типа IncL/M длиной 62 т. п. н. Анализ последовательности плазмиды pOXA-48a показал, что ген *blaOXA-48* заключен между двумя копиями IS1999 с формированием сложного транспозона, названного Tn1999 [3].

Карбапенемазы класса D представляют собой ферменты OXA, гидролизующие оксациллин, а также клоксациллин. Эти бета-лактамазы кодируются плазмидными генами и обнаруживаются в основном у *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и реже среди представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Особенностью генов OXA-карбапенемаз является их способность быстро мутировать и расширять спектр биологической активности [4].

Цель исследования – оценить распространенность и сочетание генов сериновых карбапенемаз среди фенотипически множественно-резистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов отделений хирургии и реанимации регионов Республики Беларусь.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для молекулярно-генетического анализа являлись 115 штаммов фенотипически множественно-резистентных *K. pneumoniae*, выделенных у взрослых пациентов хирургических отделений и отделений реанимации различных областей Республики Беларусь в 2019–2020 гг.

Источниками выделения микроорганизмов были: раневое отделяемое (47,8 %), мокрота (23,5 %), кровь (13 %), смывы с катетеров (5,2 %). Первичный посев полученных культур осуществляли из транспортной среды на мясо-пептонный агар (МПА). Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью бактериологического автоматизированного анализатора ВИТЕК-2 Compact. Выделение ДНК проводили из суточной культуры, выращенной на МПА, с помощью набора «РИБО-преп» (Россия) согласно инструкции производителя. Заключительная идентификация полученных чистых культур микроорганизмов проводилась методом ПЦР в режиме реального времени по наличию гена *khe*, кодирующего специфический для *K. pneumoniae* гемолизин.

Тест на чувствительность к антибиотикам для всех изолятов *K. pneumoniae* был проведен с использованием диско-диффузионного метода. Для тестирования чувствительности клебсиелл были использованы наборы антибиотиков, рекомендованные в практическом руководстве CAESAR<sup>3</sup>. Чувствительность к антибактериальным препаратам определялась к амоксициллин-клавулановой кислоте (20/10 мкг), ампициллину (10 мкг), цефепиму (30 мкг), цефотаксиму (5 мкг),

<sup>1</sup> Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2021 data. Executive Summary. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2022. – 6 p.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Европе: CAESAR практическое пособие: версия 3.0, 2019. – 116 p.

цефтазидиму (10 мкг), цефокситину (30 мкг), меропенему (10 мкг), ципрофлоксацину (5 мкг), гентамицину (10 мкг) (Россия). Результаты интерпретировали в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, 2022).

Для выявления распространенности сериновых карбапенемаз были исследованы следующие гены:

молекулярного класса A – KPC;

молекулярного класса D – OXA-23, OXA-24, OXA-48.

Праймеры для проведения реакций представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Последовательность праймеров для детекции генов сериновых карбапенемаз

Table 1. Primers for serine carbapenemase genes detection

Мишень Target	Последовательность, 5'-3' Sequence, 5'-3'	Температура отжига, °C Annealing temperature, °C
KPC	F – 5'-CCTTCATGCGCTCTATCG-3' R – 5'-TTTGTAAAGCTTTCCGTCACG-3' FAM – CGCCATCCCAGGCGATGCGGCG-BHQ1	58
OXA-48-родственные гены	5'-CTTAAACGGGCGAACCAAGC-3' 5'-GTTCATCCTTAACCACGCCC-3' FAM – TTCCCAATAGCTTGATCGCCCTCGATT-BHQ1	52
OXA23-родственные гены RT	5'-CCTCAGGTGTGCTGGTTATTCA-3' 5'-CTCCAATCCGATCAGGGCAT-3' FAM – CCGCGCAAATACAGAATATGTGCCAGCC-BHQ1	60
OXA24-родственные гены RT	5'-GCAGAAAGAAGTAAAGCGGGTTA-3' 5'-AGGTAATCGGTTATGTGCAAGGT-3' HEX – AGGTCGATAATTTTGGTTAGTTGGCCCCC-BHQ1	60

Аmplification проводилась в автоматическом режиме с температурой отжига праймеров, представленной в табл. 1.

ПЦР смеси объемом 25 мкл включали: 10 пмоль праймеров, 2,5 мкл 10 х ПЦР-буфера, 1,2 мкл 50 ммоль раствора MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мкл раствора дНТФ и 0,2 мкл 5 ед/мкл Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Смесь для проведения ПЦР в режиме реального времени включала по 10 пмоль праймеров и зонда, 2 мкл 10 х ПЦР-буфера, 1 мкл 50 ммоль раствора MgCl<sub>2</sub>, 0,4 мкл раствора дНТФ и 0,18 мкл 5 ед/мкл Taq-полимеразы, вода до объема 20 мкл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование фенотипической резистентности среди множественно-резистентных бактерий показало, что 100 % изолятов клебсиелл были резистентными к антибиотикам пенициллинового ряда – ампициллину и тикарциллин-клавулановой кислоте, более 98 % оказались резистентными к защищенным препаратам ампициллин-сульбактаму и амоксиклаву. Штаммы характеризовались 100 %-ным уровнем резистентности к цефалоспоринам: второго поколения – цефуроксиму и третьего поколения – цефтазидиму. Резистентность к цефалоспорину четвертого поколения цефепиму составила 99,1 % (рис. 1).

Доля резистентных к карбапенемам клинических изолятов штаммов составила для имипенема 93,0 %, а для меропенема – 82,6 %. Резистентность клебсиелл к препаратам аминогликозидного ряда также была высокой и составила более 85 %. Все исследованные штаммы клебсиелл обладали 100 %-ной резистентностью к фторхинолонам. Установлено, что среди множественно-резистентных штаммов клебсиелл сохраняется чувствительность к хлорамфениколу и триметоприм-сульфаметоксазолу (79,5 и 78,7 % соответственно).

На рис. 2 представлены данные определения методом ПЦР в изолятах *K. pneumoniae* наличия генов сериновых карбапенемаз.

В популяции исследованных штаммов *K. pneumoniae* чаще всего обнаруживался ген *blaOXA-48* – у 70 %. Гены карбапенемаз *blaKPC* и *blaOXA-24* были детектированы среди изолятов с практически равной частотой – 43,6 и 39,1 %. Реже других выявлялся ген *blaOXA-23* – у 11,8 % штаммов.

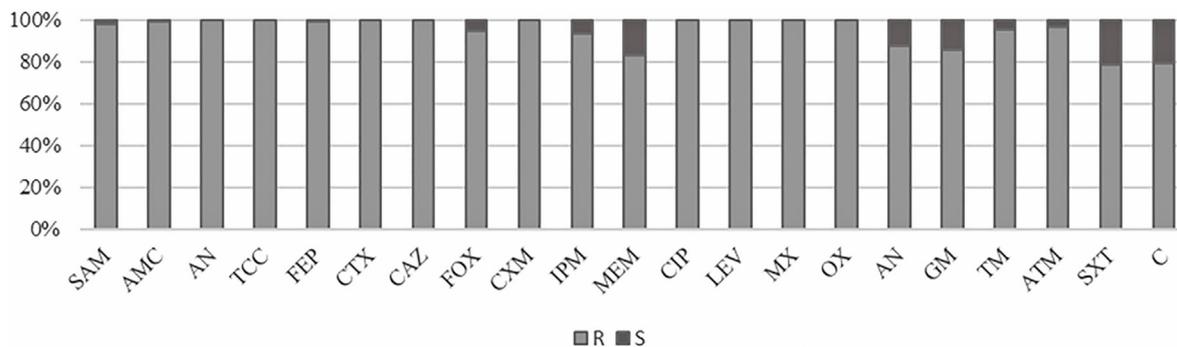


Рис. 1. Резистентность изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам основных классов: R – резистентные, S – чувствительные

Fig. 1. Resistance of *K. pneumoniae* isolates to antibiotics of the main classes: R – resistant, S – sensitive

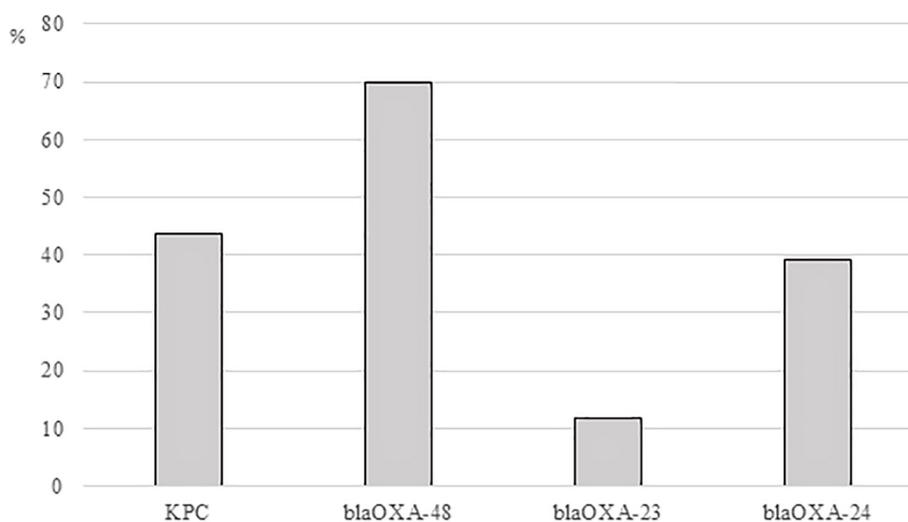


Рис. 2. Частота распределения генов карбапенемаз в исследуемых штаммах *K. pneumoniae*

Fig. 2. Distribution of carbapenemase genes in *K. pneumoniae* strains

У 16 изолятов резистентных *K. pneumoniae* не было выявлено генов сериновых карбапенемаз.

Показано, что у 4 штаммов *K. pneumoniae* ген *blaKPC* и у 23 штаммов ген *blaOXA-48* присутствовали в качестве единственной детерминанты резистентности, а в остальных случаях изоляты *K. pneumoniae* являлись носителями генов сериновых карбапенемаз нескольких типов. Установлено, что 5,5 % изолятов несут комбинацию из четырех генов карбапенемаз: *blaKPC/blaOXA-48/blaOXA-24/blaOXA-23* (табл. 2).

Показано, что ген *KPC* выявлен с наибольшей частотой вне зависимости от источника выделения клебсиелл (рис. 3), но его обладателями чаще являлись штаммы, выделенные из раневого отделяемого (53 %). Продукция *OXA-48* была выявлена с наибольшей частотой у клебсиелл, выделенных из раневого отделяемого, и составила 33,3 %. Частота гена *OXA-24* составила 26,7, 29,6 и 53,0 % у штаммов из крови, мокроты и раневого отделяемого соответственно.

Показано, что у клебсиелл, выделенных из ран и крови, ген *blaOXA-23* выявляется с частотой около 7 %. С другой стороны, у клебсиелл, полученных из мокроты, частота детекции гена *blaOXA-23* выше по сравнению с другими группами.

Анализ частоты выявления генов сериновых карбапенемаз среди штаммов, распространенных в лечебных учреждениях в различных областях Беларуси, показал, что ген *blaKPC* чаще выявляется в Гомельской, Минской областях и Минске (рис. 4). Штаммы-носители гена *blaOXA-48* с высокой частотой выделялись у пациентов Минска, Гомельской и Могилевской областей (93,8, 77,8 и 68,2 % соответственно). Ген *OXA-23* в штаммах клебсиелл был выявлен в Гомельской,

Т а б л и ц а 2. Частота выявления комбинаций генов групп OXA и KPC в исследуемых штаммах *K. pneumoniae*

Table 2. Frequency of OXA and KPC genes combinations in the studied *K. pneumoniae* strains

Ген карбапенемаз Carbapenemase gene	<i>n</i>	%
Только <i>blaKPC</i>	4	3,6
Только <i>blaOXA-48</i>	23	20,9
Только <i>blaOXA-24</i>	5	4,5
<i>blaKPC/blaOXA-48</i>	14	12,7
<i>blaOXA-48/blaOXA-24</i>	11	10,0
<i>blaOXA-48/blaOXA-23</i>	4	3,6
<i>blaKPC/blaOXA-24</i>	5	4,5
<i>blaKPC/blaOXA-48/blaOXA-24</i>	16	14,5
<i>blaKPC/blaOXA-48/blaOXA-23</i>	3	2,7
<i>blaKPC/blaOXA-48/blaOXA-24/blaOXA-23</i>	6	5,5

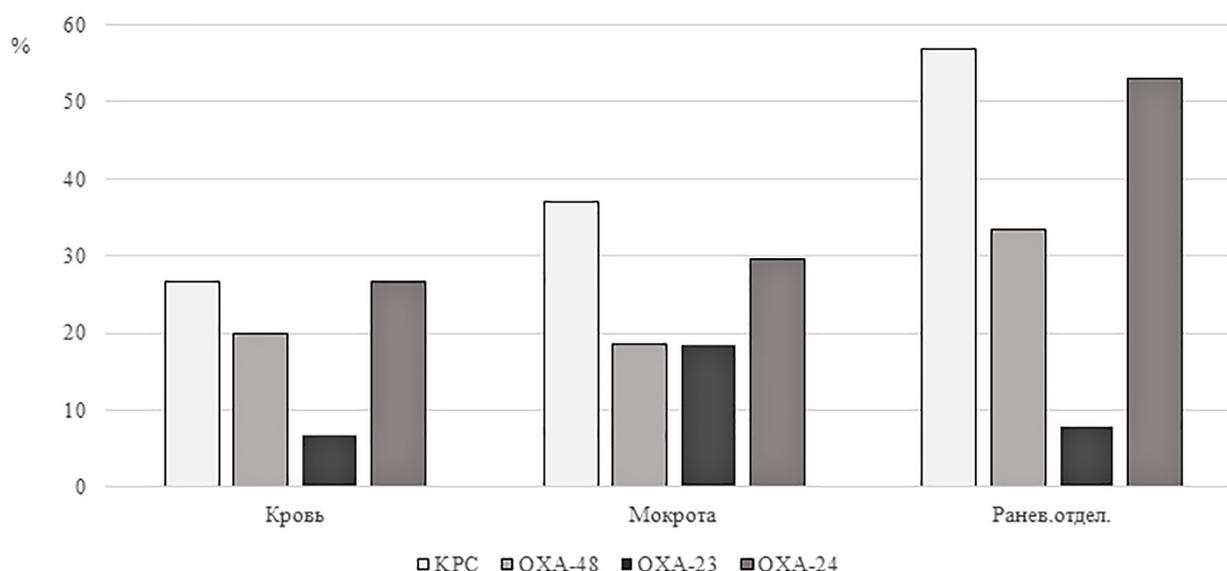


Рис. 3. Частота выявления генов сериновых карбапенемаз у *K. pneumoniae* в зависимости от источника выделения

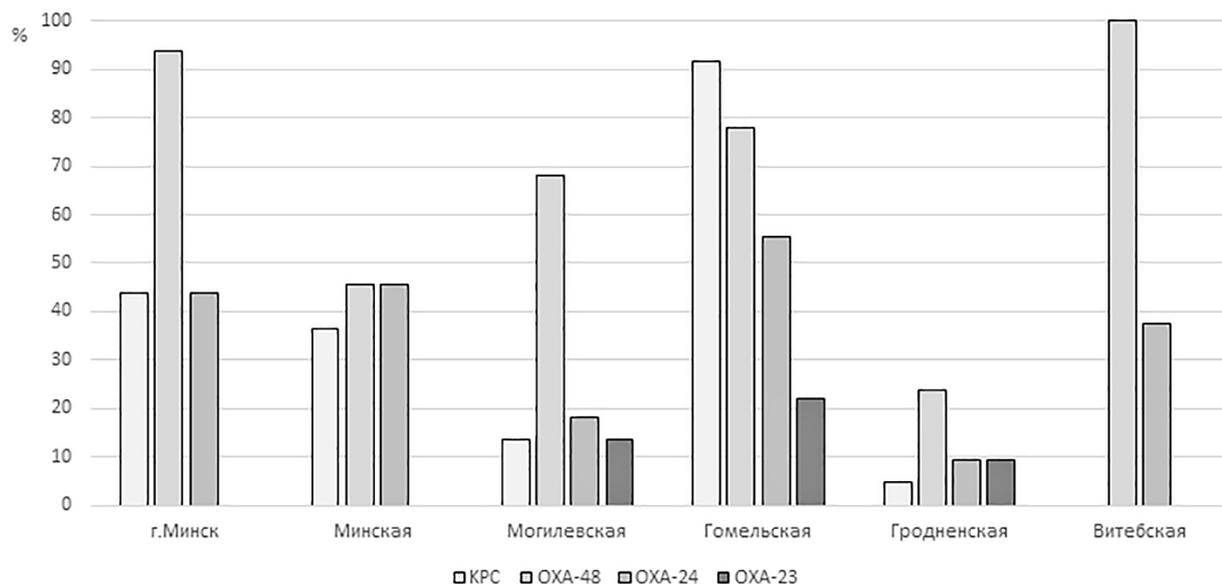
Fig. 3. Distribution of carbapenemase genes in *K. pneumoniae* by sources

Могилевской и Гродненской областях. Как видно из рис. 4 генетические детерминанты карбапенемаз с наибольшей частотой распространены среди штаммов из медучреждений Гомельской области, Минска и Минской области. Существенно реже штаммы-носители генов карбапенемаз выявляются среди штаммов из медучреждений Гродненской области.

Клебсиелла является важным условно-патогенным микроорганизмом и причиной внутрибольничных, а также внебольничных инфекций, включая пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, раневые инфекции, сепсис и бактериемию [5].

По данным глобальных эпиднадзорных исследований, во всем мире наблюдается высокий процент изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к антибиотикам первой линии, включая цефалоспорины, фторхинолоны и аминогликозиды. Кроме того, распространение *K. pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазы, привело к увеличению использования карбапенемов, что в свою очередь вызывает рост к устойчивости к этим антибиотикам [6].

Устойчивость к карбапенемам клебсиелл опосредована двумя основными механизмами. Во-первых, бактерии продуцируют бета-лактамазы со способностью гидролизовать цефалоспорины (AmpC или БЛРС). Второй механизм опосредован продукцией бета-лактамаз, способных гидролизовать большинство бета-лактамных антибиотиков, включая карбапенемы. По класси-

Рис. 4. Частота выявления генов сериновых карбапенемаз у *K. pneumoniae* в различных областях БеларусиFig. 4. Distribution of carbapenemase genes in *K. pneumoniae* by Belarus region

фикации Ambler они относятся к классу А (KPC), классу В или металло-β-лактамазы (NDM) и классу D (OXA-подобные карбапенемазы).

*K. pneumoniae*, продуцирующая KPC, является патогеном с высокой способностью к клональной экспансии и обмену мобильными генетическими элементами, что способствует повышению устойчивости. Такие бактерии, помимо своей способности генерировать устойчивость, также могут сохраняться на поверхностях объектов внешней среды медучреждений и создавать биопленки, которые обеспечивают защиту от действия дезинфектантов [7].

Со времени первого сообщения о выявлении KPC у клебсиеллы в США в 1996 г. [8] такие штаммы стали выявляться на всех континентах. В настоящее время известно более 20 различных вариантов KPC, но наиболее часто встречаемыми являются KPC-2 и KPC-3.

В многонациональном европейском исследовании было показано, что 42 % нечувствительных к карбапенемам *K. pneumoniae* обладают геном *blaKPC* и 38 % геном *blaOXA-48* [9].

β-лактамазы класса D называются OXA, поскольку они гидролизуют изоксазолилпенициллина оксациллин гораздо быстрее, чем бензилпенициллин [6]. Идентифицировано более 400 ферментов типа OXA, и многие варианты обладают активностью карбапенемаз. OXA-48 был впервые описан у *K. pneumoniae* в Стамбуле, Турция, в 2001 г. [10], с тех пор эта β-лактамаза остается одной из наиболее распространенных у энтеробактерий. Плазмиды, содержащие *blaOXA-48*, обладают способностью легко и широко распространяться между различными видами бактерий посредством горизонтальной передачи.

В нескольких европейских странах, включая Францию, Турцию, Бельгию и Мальту, OXA-48 является одной из наиболее распространенных среди различных приобретенных карбапенемаз, которые можно обнаружить у резистентных к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae* [9]. В других странах наблюдаются спорадические случаи или вспышки OXA-48-продуцирующей *K. pneumoniae* [11].

В большом эпидемиологическом исследовании показано, что распространение нечувствительных к карбапенемам *K. pneumoniae* в Европе обусловлено экспансией небольшого числа клональных карбапенемазопозитивных линий, которые распространяются внутрибольничными путями передачи – ST-11, 15, 101 и 258/512 [9]. Полученные нами данные косвенно подтверждают возможное распространение штаммов – обладателей генов карбапенемаз как внутри больничных медучреждений, так и между лечебными учреждениями разного уровня.

Наше исследование показало, что ген *blaOXA-48* (70 %) является наиболее распространенной карбапенемазой среди изученных изолятов клебсиелл. Бактерии, несущие ген *blaKPC*, выявлялись несколько реже (43,6 %). Вместе с тем основными карбапенемазами у *Acinetobacter baumannii*

являются карбапенем-гидролизующие бета-лактамазы класса D – *blaOXA-23* и *blaOXA-24*. При этом они представляют собой гены, кодируемые плазмидами и могут передаваться другим родам бактерий путем конъюгации [4].

В некоторых исследованиях проводили оценку встречаемости генов группы OXA у *K. pneumoniae*. М. F. El-Badawy с соавт. изучали наличие *OXA-23* и *OXA-51* бета-лактамаз у устойчивых к карбапенемам изолятов *K. pneumoniae* в Египте и обнаружили, что 5,3 и 10,5 % изолятов продуцируют *OXA-23* и *OXA-51* бета-лактамазы соответственно [12]. Исследование, проведенное в Иране, показало наличие генов *blaOXA-23* в 30 % клинических изолятов клебсиелл, полученных у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей [13].

Результаты нашего исследования согласуются с вышеуказанными исследованиями. Частота выявления гена *blaOXA-24* составила 39,1 %, а гена *blaOXA-23* – 11,8 %. Хотя нельзя предположить, что присутствие генов карбапенемазы класса D не у *Acinetobacter* приведет к высокой резистентности к карбапенемным антибиотикам, результаты ясно демонстрируют расширение резервуара для этих детерминант резистентности. Также появление элемента ISAbal выше *blaOXA-51/23*-подобного гена может снизить уровень чувствительности к карбапенемным антибиотикам у *Enterobacteriaceae* [14].

Серьезные последствия распространения генов карбапенемаз показывают, что ранняя идентификация штаммов, содержащих молекулярные детерминанты резистентности, необходима для эффективных мер инфекционного контроля и назначения обоснованной антибиотикотерапии. При этом идентификация механизма резистентности на геномном уровне и фенотипической чувствительности патогена одинаково важны при выборе подходящего антибиотика.

В 2019 г. 8874 (7,4 %) пациента, находившихся в отделении интенсивной терапии более двух дней, имели как минимум одну инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи<sup>1</sup>. Внедрение быстрых диагностических тестов, дающих результаты, которые можно правильно интерпретировать для выявления резистентности к карбапенемам, могут способствовать как принятию терапевтических решений, так и мер инфекционного контроля.

### Список использованных источников

1. Molecular insights of carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae* isolates with focus on multidrug resistance from clinical samples / S. Indrajith [et al.] // J. Infect. Public. Health. – 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.018>
2. Emerging transcriptional and genomic mechanisms mediating carbapenem and polymyxin resistance in Enterobacteriaceae: a systematic review of current reports / M. Mmatli [et al.] // mSystems. – 2020. – Vol. 5, N 6. – Art. e.00783-20. <https://doi.org/10.1128/msystems.00783-20>
3. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases / J. Pitout [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2019. – Vol. 33, N 1. – Art. e.00102-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00102-19>
4. Evans, B. A. OXA  $\beta$ -lactamases / B. A. Evans, S. G. Amyes // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 241–263. <https://doi.org/10.1128/cmr.00117-13>
5. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection / D. Chang [et al.] // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – Art. 750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
6. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread / S. David [et al.] // Nat. Microbiol. – 2019. – Vol. 4, N 11. – P. 1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0492-8>
7. Navon-Venezia, S. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S. Navon-Venezia, K. Kondratyeva, A. Carattoli // FEMS Microbiol. Rev. – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 252–275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>
8. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* / H. Yigit [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45, N 4. – P. 1151–1161. <https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001>
9. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study / H. Grundmann [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17, N 2. – P. 153–163. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30257-2)
10. Emergence of oxacillinases-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae* / L. Poirel [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, N 1. – P. 15–22. <https://doi.org/10.1128/aac.48.1.15-22.2004>
11. OXA-48-like carbapenemases producing *Enterobacteriaceae* in different niches / A. Mairi [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37. – P. 587–604. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3112-7>

<sup>1</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2019 – Health care associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2023.

12. The first Egyptian report showing the co-existence of bla NDM-25, bla OXA-23, bla OXA-181, and bla GES-1 among carbapenem-resistant *K. pneumoniae* clinical isolates genotyped by BOX-PCR / M. F. El-Badawy [et al.] // *Infect. Drug Resist.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1237–1250. <https://doi.org/10.2147/idr.s244064>
13. Investigation of OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-51, and OXA-58 Genes in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with urinary tract infections / E. Pourbaghi [et al.] // *Jundishapur. J. Microbiol.* – 2022. – Vol. 15, N 2. – Art. 119480. <https://doi.org/10.5812/jjm-119480>
14. Emergence and distribution of plasmids bearing the blaOXA-51-like gene with an upstream ISAbal in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan / T. L. Chen [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, N 11. – P. 4575–4581. <https://doi.org/10.1128/aac.00764-10>

## References

1. Indrajith S., Mukhopadhyay A. K., Chowdhury G., Farraj D. A. A., Alkufeidy R. M., Natesan S., Meghanathan V., Gopal S., Muthupandian S. Molecular insights of carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae* isolates with focus on multidrug resistance from clinical samples. *Journal of Infection and Public Health*, 2021, vol. 14, no. 1, pp. 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.018>
2. Mmatli M., Mbelle N. M., Maningi N. E., Sekyere J. O. Emerging transcriptional and genomic mechanisms mediating carbapenem and polymyxin resistance in *Enterobacteriaceae*: a systematic review of current reports. *mSystems*, 2020, vol. 5, no. 6, art. e00783-20. <https://doi.org/10.1128/msystems.00783-20>
3. Pitout J. D. D., Peirano G., Kock M. M., Strydom K. A., Matsumura Y. The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2019, vol. 33, no. 1, art. e00102-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00102-19>
4. Evans B. A., Amyes S. G. OXA  $\beta$ -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014, vol. 27, no. 2, pp. 241–263. <https://doi.org/10.1128/cmr.00117-13>
5. Chang D., Sharma L., Dela Cruz C. S., Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Frontiers in Microbiology*, 2021, vol. 12, art. 750662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.750662>
6. David S., Reuter S., Harris S. R., Glasner C., Feltwell T., Argimon S., Abudahab K. [et al.]. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nature Microbiology*, 2019, vol. 4, no. 11, pp. 1919–1929. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0492-8>
7. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 252–275. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux013>
8. Yigit H., Queenan A. M., Anderson G. J., Domenech-Sanchez A., Biddle J. W., Steward C. D., Alberti S., Bush K., Tenover F. C. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, vol. 45, no. 4, pp. 1151–1161. <https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001>
9. Grundmann H., Glasner C., Albigier B., Aanensen D. M., Tomlinson C. T., Andrasević A. T., Cantón R. [et al.]. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 153–163. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30257-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30257-2)
10. Poirel L., Héritier C., Tolün V., Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, vol. 48, no. 1, pp. 15–22. <https://doi.org/10.1128/aac.48.1.15-22.2004>
11. Mairi A., Pantel A., Sotto A., Lavigne J. P., Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing *Enterobacteriaceae* in different niches. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, vol. 37, pp. 587–604. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3112-7>
12. El-Badawy M. F., El-Far S. W., Althobaiti S. S., Abou-Elazm F. I., Shohayeb M. M. The first egyptian report showing the co-existence of blaNDM-25, blaOXA-23, blaOXA-181, and blaGES-1 among carbapenem-resistant *K. pneumoniae* clinical isolates genotyped by BOX-PCR. *Infection and Drug Resistance*, 2020, vol. 13, pp. 1237–1250. <https://doi.org/10.2147/idr.s244064>
13. Pourbaghi E., Doust R. H., Rahbar M., Farzami M. R. Investigation of OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-51, and OXA-58 genes in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from patients with urinary tract infections. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2022, vol. 15, no. 2, art. 119480. <https://doi.org/10.5812/jjm-119480>
14. Chen T. L., Lee Y. T., Kuo S. C., Hsueh P. R., Chang F. Y., Siu L. K., Ko W. C., Fung C. P. Emergence and Distribution of Plasmids Bearing the blaOXA-51-like gene with an upstream ISAbal in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 11, pp. 4575–4581. <https://doi.org/10.1128/aac.00764-10>

## Информация об авторах

Янович Ольга Олеговна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, Минск, Республика Беларусь). E-mail: oyanov74@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1726-1031.

Титов Леонид Петрович – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leotit310@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4524-3730.

## Information about the authors

Yanovich Olga O. – Ph. D. (Biology), Leading Researcher. Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oyanov74@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1726-1031.

Titov Leonid P. – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Laboratory. Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leotit310@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4524-3730.