

Характеристика штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС СТХ-М типа, выделенных в кардиохирургическом стационаре

В.Н. Ильина, А.И. Субботовская, В.С. Козырева,
Д.С. Сергеевичев, А.Н. Шилова

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России, Новосибирск, Россия

Проведено исследование распространенности БЛРС СТХ-М типа среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий. Гены СТХ-М ферментов идентифицированы у всех исследованных энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Идентифицированные β -лактамазы относились к 4 генетическим группам: СТХ-М1, СТХ-М2, СТХ-М8 и СТХ-М9. Выявлено преобладание

БЛРС СТХ-М1 (СТХ-М3)-родственных ферментов. Наибольшая частота БЛРС СТХ-М типа различных родственных групп выявлена среди штаммов *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: β -лактамазы расширенного спектра, энтеробактерии, антимикробные препараты, БЛРС СТХ-М типа.

Characteristics of *Enterobacteriaceae* Strains Producing CTX-M type ESBL in a Cardiac Surgery Hospital

V.N. Ilyina, A.I. Subbotovskaya, V.S. Kozyreva, D.S. Sergeevitchev, A.N. Shilova

Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named after E.N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

The study of the prevalence of ESBL CTX-M type of nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* was performed. CTX-M enzymes have been identified in all ESBL-producing strains of *Enterobacteriaceae*. Identified β -lactamases belonged to the four genetic groups: CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8 and CTX-M9. The highest frequency of CTX-M type ESBL of various related groups was found among *K. pneumoniae*. Results estimation

of sensitivity of CTX-M type ESBL producing strains to various antimicrobial were revealed a low frequency of sensitive strains to cephalosporins III–IV generation drugs and fluoroquinolones (ciprofloxacin). Slightly higher sensitivity was found in regard to aminoglycosides (amikacin, netilmicin).

Key words: extended spectrum β -lactamase, *Enterobacteriaceae*, antibiotics, ESBL CTX-M type.

Контактный адрес:

Анна Игоревна Субботовская

Эл. почта: asubbotovskaya@gmail.com

Введение

Известно, что основной причиной резистентности у бактерий семейства *Enterobacteriaceae* является продукция плазмидокодируемых β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), относящихся к молекулярному классу А [1–4]. БЛРС в разной степени гидролизуют практически все β -лактамы антибиотики, за исключением цефамицинов и карбапенемов и чувствительны к ингибиторам β -лактамазы – клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму. Продуценты БЛРС нередко бывают устойчивы к не β -лактамам антибиотикам. Большинство БЛРС класса А, описанных до конца 1990-х годов, относились к группам SHV и TEM ферментов. В последние годы во многих странах мира и в России отмечается стремительное распространение БЛРС СТХ-М типа. В России и ряде других стран Европы, Азии, Южной и Северной Америки СТХ-М β -лактамазы стали доминирующей группой БЛРС [5,6].

БЛРС чаще всего встречаются у таких видов, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter* spp. Молекулярная эпидемиология БЛРС характеризуется разнообразием генов, ассоциированных с ними мобильных генетических элементов и плазмид, а также разнообразием видового состава и популяционной структуры штаммов-продуцентов. Наиболее частые в России и Европе варианты β -лактамаз СТХ-М типа – это СТХ-М-15, СТХ-М-3, СТХ-М-14 [5,7,8].

Целью настоящего исследования было изучение распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов СТХ-М типа у энтеробактерий в кардиохирургическом стационаре.

Материалы и методы

В анализ были включены все последовательные штаммы *Enterobacteriaceae*, продуцирующие БЛРС, выделенные в клинике в период с 2011 по 2012 гг. Всего было изучено 124 штамма, выделенных от 123 пациентов. Посев первичного материала проводили общепринятыми методами. В традиционный набор питательных сред для посева первичного материала включали хромогенные питательные агары BBL CHROMagar™ ESBL (Франция) и BBL™ CHROMagar™ СТХ (Франция). Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* с одинаковой устойчивостью (чувствительностью), повторно выделенные у одного пациента, из анализа исключались.

Идентификацию проводили на автоматическом анализаторе Phoenix (Бектон Дикинсон, США). Чувствительность исследовали с помощью дисков с антибиотиками (БиоРад, США) на

агаре Мюллера–Хинтона (БиоМерье, Франция) диско-диффузионным методом в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890-04. 2004). На основании полученных значений зон подавления роста исследованные штаммы относили к категориям чувствительности – *чувствительный* (Ч), *умеренно резистентный* (УР), *резистентный* (Р). Результаты измерения зон подавления роста применительно к диску с *амоксициллином/клавуланатом* (АМС, 20/10 мкг), *цефотаксимом* (СТХ, 30 мкг), *цефтазидимом* (CAZ, 30 мкг), *цефепимом* (FEP, 30 мкг/мл), *амикацином* (АН, 30 мкг), *нетилмицином* (NET, 30 мкг), *ципрофлоксацином* (СІР, 5 мкг), *цефоперазоном/сульбактамом* (CSF, 75/30 мкг) и *типерациллином/тазобактамом* (PZT, 100/10 мкг) оценивали в соответствии с критериями CLSI M100-S22. Значения зон подавления роста для диска с цефоперазоном/сульбактамом (75/30 мкг) интерпретировали по цефоперазону.

Для фенотипического выявления продукции БЛРС использовали два метода. Первый метод заключался в обнаружении синергизма между дисками с цефотаксимом (30 мкг), цефтазидимом (30 мкг) и диском, содержащим комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (20/10 мкг); второй метод – по увеличению зоны задержки роста вокруг дисков, пропитанных цефотаксимом с клавуланатом (30/10 мкг) и цефтазидимом с клавуланатом (30/10 мкг) по сравнению с цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг) на ≥ 5 мм. Контроль определения чувствительности проводили в соответствии с рекомендациями CLSI M100-S22 с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур *E.coli* ATCC 25922 и *K. pneumoniae* ATCC 700603 и ATCC 35218.

Выделение ДНК из штаммов энтеробактерий проводили согласно инструкции производителя к набору реагентов «ДНК-Сорб-АМ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакционная смесь для амплификации включала в себя смесь специфичных праймеров и набор реагентов «SsoFast EvaGreen» (Био-Рад, США). Амплификацию проводили с использованием термоциклера CFX96 (Био-Рад, США) по следующему протоколу: 1 цикл – 95,0 °С 3 мин; 40 циклов – 95,0 °С по 15 с; 58,0 °С по 20 с; 72,0 °С по 15 с; кривая плавления – от 77,0 °С до 96,0 °С с инкрементом 0,5 °С. По образованию продукта амплификации делали заключение о наличии или отсутствии гена СТХ-М. После этого проводился анализ кривых плавления положительных образцов. Заключение о групповой принадлежно-

сти гена СТХ-М делали по температуре плавления продуктов амплификации: $t_{пл} = 83,0\text{ }^\circ\text{C}$ – СТХ-М-1, $t_{пл} = 84,5\text{ }^\circ\text{C}$ – СТХ-М-2, $t_{пл} = 89,0\text{ }^\circ\text{C}$ – СТХ-М-8, $t_{пл} = 90,5\text{ }^\circ\text{C}$ – СТХ-М-9.

Результаты исследования

За период с 2011 по 2012 гг. было выделено 77 штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Все штаммы росли на хромогенных питательных агарах CHROMagar ESBL и CHROMagar СТХ. При этом у 73 штаммов выявлен синергизм между дисками, пропитанными цефотаксимом, цефтазидимом и их комбинациями с клавуланановой кислотой,

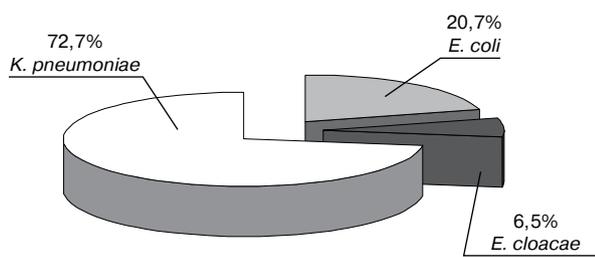


Рис. 1. Распространенность продуцентов БЛРС среди энтеробактерий, %.

а также увеличение зоны задержки роста вокруг дисков, пропитанных цефотаксимом с клавуланатом и цефтазидимом с клавуланатом в сравнении с цефотаксимом и цефтазидимом на ≥ 5 мм. У 4 изолятов отсутствовал синергизм между дисками, пропитан-

ными цефотаксимом, цефтазидимом и диском с амоксициллином/клавуланатом. Увеличение зоны задержки роста у этих штаммов вокруг дисков, пропитанных цефотаксимом с клавуланатом и цефтазидимом с клавуланатом в сравнении с цефотаксимом и цефтазидимом составляло ≤ 5 мм. При тестировании методом ПЦР всех 77 штаммов были выявлены гены БЛРС СТХ-М типа.

Изоляты, продуцирующие БЛРС, были представлены 3 видами: *K. pneumoniae*, *E. coli* и *E. cloacae*. Среди продуцентов БЛРС 72,7% (56) составляли штаммы *K. pneumoniae*, 20,7% (16) – *E. coli* и 6,5% (5) – *E. cloacae* (рис. 1).

Энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, в 45,4% (35 штаммов) случаев были выделены из мочевых путей, в 48,1% (37 штаммов) – из дыхательных путей и в 6,5% (5 штаммов) случаев – из области послеоперационной раны.

K. pneumoniae доминировала среди изолятов, выделенных как из мочевых путей, так и из дыхательных путей (33,7 и 36,4% соответственно). Доля *E. coli* составила 9,1 и 7,8%, *E. cloacae* – 2,6 и 3,9% соответственно. При инфекции мягких тканей были выделены только *K. pneumoniae* – в 6,5% случаев.

Суммарные данные по чувствительности энтеробактерий к *антимикробным препаратам* (АМП) показали крайне низкую активность цефалоспоринов III–IV поколения: к цефотаксиму 3,8% (3 штамма) изолятов были умеренно резистентны. К цефтазидиму чувствительными были 18,2% (14 штаммов), к цефепиму – 23,4% (18 штаммов) (табл. 1).

Таблица 1. Чувствительность изученных штаммов энтеробактерий к АМП (n=77)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	Критерии CLSI M100-S21			Зоны подавления роста, мм			Распределение штаммов по категориям чувствительности, абс. (%)		
		Ч	УР	У	максимальное значение	среднее значение	минимальное значение	Ч	УР	Р
Амоксициллин/клавуланат	20/10	≥ 18	14–17	≤ 13	24	17,1	6	23 (29,9)	49 (63,6)	5 (6,%)
Цефотаксим	30	≥ 26	23–25	≤ 22	23	9,9	6	0	3 (3,8)	74 (96,2)
Цефтазидим	30	≥ 21	18–20	≤ 17	25	12,9	6	14 (18,2)	–	63 (81,8)
Цефепим	30	≥ 18	15–17	≤ 14	31	13,7	6	18 (23,4)	15 (19,5)	44 (57,1)
Цефоперазон/сульбактам	75/10	≥ 21	16–20	≤ 15	27	17,6	6	21 (27,3)	28 (36,4)	28 (36,4)
Пиперациллин/тазобактам	100/10	≥ 21	18–20	≤ 17	25	19	6	30 (38,9)	24 (31,1)	23 (29,9)
Амикацин	30	≥ 17	15–16	≤ 14	27	17,8	6	60 (77,9)	3 (3,9)	14 (18,2)
Нетилмицин	30	≥ 15	13–14	≤ 12	29	16,1	6	56 (72,7)	2 (2,6)	19 (24,7)
Ципрофлоксацин	5	≥ 21	16–20	≤ 15	25	19	6	23 (29,9)	13 (16,9)	41 (53,2)

Таблица 2. Чувствительность (в %) штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* к АМП ($n=77$)

Возбудители	AMC			CTX			CAZ			FEP			CSF		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
<i>E. coli</i> ($n=16$)	18,7	81,1	–	–	6,2	93,8	11,7	–	87,5	17,6	12,5	69,9	50,0	37,5	12,5
<i>K. pneumoniae</i> ($n=58$)	32,7	60,3	7,0	–	3,4	96,6	18,9	–	81,1	27,6	15,5	56,9	22,4	36,2	41,4
Возбудители	PZT			AN			NET			CIP					
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р			
<i>E. coli</i> ($n=16$)	58,8	18,7	88,3	87,5	6,2	6,2	100	–	–	29,4	12,5	68,8			
<i>K. pneumoniae</i> ($n=58$)	31,0	36,2	–	74,1	3,4	22,5	65,5	3,4	31,1	31,0	18,9	50,1			

Таблица 3. Чувствительность (в %) энтеробактерий к АМП в зависимости от генетической группы БЛРС СТХ-М типа ($n=77$)

Тип БЛРС	AMC			CTX			CAZ			FEP			CSF		
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р
СТХ-М-3	34,3	54,3	11,4	–	2,8	97,2	22,8	–	77,2	25,7	17,1	57,2	31,4	40	28,6
СТХ-М-8	21,7	73,9	4,4	–	2,8	97,2	13,0	–	87,0	17,4	30,4	52,2	21,7	30,4	47,9
СТХ-М-14	35,3	64,7	–	–	–	100	17,6	–	82,4	17,6	11,7	70,7	23,5	35,3	41,2
Тип БЛРС	PZT			AN			NET			CIP					
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р			
СТХ-М-3	42,8	28,6	28,6	88,6	5,7	5,7	77,1	5,7	17,2	37,1	11,4	51,5			
СТХ-М-8	34,8	34,8	30,4	65,2	2,8	32,0	65,2	–	34,8	21,7	21,7	56,6			
СТХ-М-14	29,4	35,3	35,3	70,6	–	29,4	70,6	–	29,4	17,6	23,5	58,9			

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют также и о низкой активности ингибиторозащищенных препаратов в отношении БЛРС-продуцентов. К амоксициллину/клавуланату были чувствительны 29,9% (23) штаммов, 27,3% (21) – к цефоперазону/сульбактаму и 38,9% (30) – к пиперациллину/тазобактаму. Чувствительность к аминогликозидам у всех изученных энтеробактерий была выше. Амикацин обладал активностью в отношении 77,9% (60) штаммов, нетилмицин – 72,7% (56 штаммов). Из группы фторхинолонов нами тестировался ципрофлоксацин, к нему были чувствительны 29,9% (23) штаммов.

У наиболее часто выделяемых энтеробактерий – *K. pneumoniae* и *E. coli* – выявлены некоторые различия в чувствительности к цефоперазону/сульбактаму (CSF), пиперациллину/тазобактаму (PZT) и аминогликозидам (табл. 2).

Активность цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама в отношении *E. coli* была несколько выше (50,0 и 58,8% чувствительных штаммов), чем в отношении *K. pneumoniae* (22,4 и 31,0% соответственно). Среди аминогликозидов наибольшая активность отмечена у нетилмицина в

отношении *E. coli*: к нему были чувствительны все исследованные штаммы. Чувствительными к амикацину среди *E. coli* были 87,5% штаммов. Среди штаммов *K. pneumoniae* чувствительными к нетилмицину были 65,5%, к амикацину – 74,1% штаммов.

Идентифицированные СТХ-М β -лактамазы относились к 4 генетически родственным группам: СТХ-М-1 (СТХ-М-3), СТХ-М-2 (СТХ-М-5), СТХ-М-8 (СТХ-М-8), СТХ-М-9 (СТХ-М-14) (рис. 2).

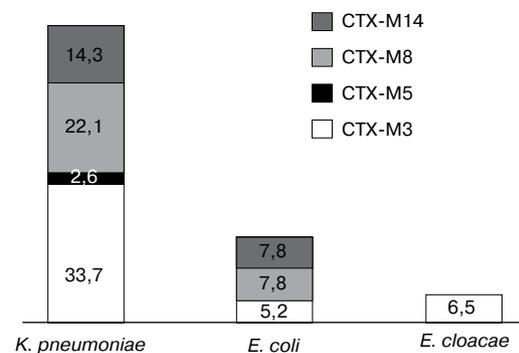


Рис. 2. Распространенность генов СТХ-М среди исследованных штаммов энтеробактерий, %.

Полученные данные демонстрируют преобладание СТХ-М-1(СТХ-М-3)-родственных ферментов, которые были выявлены у 45,4% (35) изолятов. Данная группа генов идентифицирована у всех видов энтеробактерий, в том числе у 33,7% (26) штаммов *K. pneumoniae*, у 5,2% (4) – *E. coli* и у 6,5% (5) – *E. cloacae*. Вторыми по частоте выделения в нашем исследовании были ферменты генетической группы СТХ-М-8 (СТХ-М-8). Доля β -лактамаз данной группы составила 29,8% (23 штамма) и была идентифицирована у 22,1% (17 изолятов) *K. pneumoniae* и 7,8% (6) *E. coli*. Ферменты родственной группы СТХ-М-9 (СТХ-М-14) были выявлены в 22,1% (17) случаев; в 14,3% (11) – у *K. pneumoniae* и в 7,8% (6) – у *E. coli*. Бета-лактамазы СТХ-М-2 (СТХ-М-5) группы изолированы только у *K. pneumoniae* в 2,6% (2) случаев. Наиболее часто ферменты всех генетических групп идентифицированы среди *K. pneumoniae* – у 72,7% (56) штаммов.

Сравнение активности тестируемых АМП в отношении продуцентов β -лактамаз СТХ-М типа представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, только аминогликозиды были более активны в отношении всех энтеробактерий, продуцирующих БЛРС СТХ-М типа (чувствительными были от 65,2 до 88,6% штаммов). При сравнении активности АМП в отношении идентифицированных СТХ-М β -лактамаз была выявлена несколько большая активность амикацина (88,6% чувствительных штаммов), нетилмицина (77,1%) и пиперациллина/тазобактама (42,8%) в отношении продуцентов БЛРС СТХ-М 1(СТХ-М-3) типа.

Обсуждение результатов

Продукция БЛРС выявлена у штаммов *K. pneumoniae* (72,7%), *E. coli* (20,8%) и *E. cloacae* (6,5%), которые относятся к основным возбудителям нозокомиальных инфекций как в России, так и во многих странах мира [2, 3, 9–11]. Основной причиной резистентности к большинству АМП у этих возбудителей является продукция БЛРС [3, 5, 7]. В России распространение энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, является одной из наиболее распространенных в мире. Доля продуцентов БЛРС в российских центрах выявлена в 84,3% случаев среди штаммов *K. pneumoniae*, в 54,7% – среди *E. coli* [3, 6, 11]. В то время как в Германии – 9,0% среди штаммов *E. coli* и 1,0% – среди *K. pneumoniae*, в Египте – 9,0% среди *E. coli* и 8,0% – среди *K. pneumoniae*, в Японии – 2,44% среди *K. pneumoniae*, 2,44% – *E. coli*, в Румынии – 17,0% среди *E. coli* [12].

В последние годы большинством исследователей отмечено увеличение доли БЛРС СТХ-М типа в сравнении с другими типами БЛРС [2, 6, 13, 14].

Доля распространенности БЛРС СТХ-М типа в российских центрах составила 90% среди изолятов *Klebsiella* spp. и *E. coli*, 40% – среди *Enterobacter* spp. [2]. Наиболее часто у штаммов из всех регионов России идентифицированы β -лактамазы, принадлежащие к группе СТХ-М-1-родственных ферментов (СТХ-М-3 и СТХ-М-15). Ферменты СТХ-М-9 группы выявлены в 2003 году в 5 регионах России: в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Тюмени и в Краснодаре [6]. В Испании БЛРС СТХ-типа выявлены в 12,5% случаев среди *K. pneumoniae* и 52,3% – среди *E. coli*, преимущественно представленные СТХ-М-9 (СТХ-М-9 и СТХ-М-14) и СТХ-М-1 (СТХ-М-10) типами; в Италии – 12,3% среди *K. pneumoniae* и 54,8% среди *E. coli*, при этом доминирующими группами были ферменты СТХ-М-1 (СТХ-М-1 и СТХ-М-15, несколько реже – СТХ-М-32) типа. В Северной Корее 32,7 и 30,4% среди *K. pneumoniae* и *E. coli* соответственно были представлены СТХ-М-3-, СТХ-М-14- и СТХ-М-15-типами [14, 15].

В нашем исследовании СТХ-М β -лактамазы выявлены у всех продуцентов БЛРС. Идентифицированные СТХ-М ферменты относятся к 4 генетическим группам: СТХ-М-1(СТХ-М-3), СТХ-М-2(СТХ-М-5), СТХ-М-8 (СТХ-М-8), СТХ-М-9 (СТХ-М-14). При этом преобладающей группой являются СТХ-М-1(СТХ-М-3)-родственные ферменты, которые зарегистрированы в 45,4% случаев. БЛРС СТХ-М типа наиболее часто идентифицированы у *K. pneumoniae*.

Стремительное распространение генов СТХ-М β -лактамаз связывают в основном с активностью мобильных генетических элементов, которые обеспечивают их перенос на различные плазмиды энтеробактерий. Эпидемиология СТХ-М β -лактамаз включает различные этапы от мобилизации и переноса отдельных генов до клонального распространения штаммов [3, 5, 7]. Отличительной особенностью СТХ-М ферментов от других (БЛРС SHV- и TEM-типов) является значительно более высокая активность в отношении цефотаксима и цефтриаксона по сравнению с цефтазидимом. Однако в последнее время имеются данные, свидетельствующие о том, что продуценты СТХ-М β -лактамаз могут проявлять высокую устойчивость к цефтазидиму [7, 12, 16]. В ряде публикаций отмечен высокий уровень резистентности у продуцентов БЛРС СТХ-М типа к цефепиму, который связан с большей гидролитической активностью СТХ-М ферментов в отношении цефепима (в сравнении с БЛРС других типов) [6, 17]. В исследованиях, проведенных в Испании и Израиле, выявлена резистентность продуцентов СТХ-М β -лактамаз к гентамицину, ко-тримоксазолу

и ципрофлоксацину [2]. Резистентность к ципрофлоксацину CTX-M продуцентов также выявлена в Австрии, Канаде, Италии и Венгрии [15].

Заключение

Для штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, выделенных в кардиохирургическом стационаре, характерно:

- наличие ферментов генетической группы CTX-M;
- доминирующей группой БЛРС являются CTX-M-1(CTX-M-3)-родственные ферменты;
- низкая активность β -лактазных антибиотиков и фторхинолонов в отношении продуцентов БЛРС, относящихся к разным генетическим группам CTX-M ферментов.

Литература

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890–04). Клин микробиол антимикроб химиотер 2004; 6 (4):307-59.
2. Прячук С.Д. Идентификация специфических маркеров для характеристики множественно-устойчивых госпитальных штаммов *Enterobacteriaceae*. Автореф. уч степени канд биол наук. 2011 г. С. 38.
3. Страчунский Л.С. Бета-лактамазы расширенного спектра; быстрорастущая и плохо осознаваемая угроза. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7 (1):92-6.
4. Ильина В.Н., Струнин О.В., Соловьев О.Н., Самойлова Л.М., Горбатов Ю.Н. К вопросу резистентности *Klebsiella pneumoniae* у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия 2012; 1:57-60.
5. Сидоренко С.В., Березин А.Г., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* к цефалоспориновым антибиотикам. Антибиотики и химиотерапия 2011; 49(3):6-16.
6. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(4):323-36.
7. Степанова М. Н. Мутационная изменчивость CTX-M β -лактамаз и формирование устойчивости к цефтазидиму у клинических и лабораторных штаммов *Escherichia coli*. Автореф уч степени канд биол наук. 2011 г. С. 23.
8. Cao V., Lambert T., Courvalin P. ColE1-like plasmid pIP843 of *Klebsiella pneumoniae* encoding extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-17. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1212-7.
9. Xu L., Shabir S., Bodah T., et al. Regional survey of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* reveals marked heterogeneity in the distribution of the ST131 clone. J Antimicrob Chemother 2011; 66:505-11.
10. Vranic-Ladavac M., Bosniak Z., Belder N., Barisic N., Kalenic S., Bedenic B. Clonal spread of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in Croatian hospital. J Med Microbiology 2010; 59:1069-78.
11. Рябкова Е.Л. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, в Российских стационарах. Автореф уч степени канд мед наук. 2006 г. С. 23.
12. Poirel L., Gnadkowski M., Nordmann P. Biochemical analyzing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β -lactamase CTX-M-3. J Antimicrob Chemother 2002; 50:1031-4.
13. Chaibi E.B., Sirot D., Paul G., R. Labia R. Inhibitor-resistant TEM beta-lactamases: phenotypic, genetic and biochemical characteristics. J Antimicrob Chemother 1999; 43:447-58.
14. Rossolini G.M., D'Andrea M., Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. Clin Microbiol Infect 2008; 14(Suppl. 1): 33-41.
15. Mugnaioli C., Luzzaro F., De Luca F., et al. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases in Italy: molecular epidemiology of an emerging countrywide problem. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2700-6.
16. Cartelle M., del Mar Tomas M., Molina F., Moure R., Villanueva R., Bou G. High-level resistance to ceftazidime conferred by a novel enzyme, CTX-M-32, Derived from CTX-M-1 through a Single Asp240-Gly Substitution. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (6):2308-13.
17. Queenan A.M., Foleo B., Gownley C., Wira E., Bush K. Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. J Clin Microbiol 2004; 42 (1):269-75.