

## Молекулярная характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в травматологических стационарах

Гординская Н.А.<sup>1</sup>, Бруснигина Н.Ф.<sup>2</sup>, Алексеева А.Е.<sup>2</sup>, Солнцев Л.А.<sup>2</sup>, Савочкина Ю.А.<sup>3</sup>, Сабирова Е.В.<sup>1</sup>, Абрамова Н.В.<sup>1</sup>, Карасева Г.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

<sup>3</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Контактный адрес:

Наталья Александровна Гординская  
Эл. почта: info@nniito.ru

Ключевые слова: раневая инфекция, *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы.

В работе проанализирована распространенность карбапенеморезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Приволжского федерального медицинского исследовательского центра, и изучены механизмы антибиотикорезистентности. За исследуемый год частота выделения *K. pneumoniae* в разных отделениях центра была практически равна таковой *Pseudomonas aeruginosa*. В ожоговых отделениях частота выделения штаммов *K. pneumoniae*, резистентных к карбапенемам, составила в среднем 53,5%, в отделении гнойной остеологии – 2,6%. ПЦР анализ показал, что у 100% карбапенеморезистентных штаммов имеются гены бета-лактамаз расширенного спектра CTX-M групп, у 79,6% изолятов – гены OXA-48 карбапенемаз; генов металло-β-лактамаз выявлено не было. При полногеномном секвенировании у всех штаммов были выявлены *bla<sub>SHV</sub>* и разнообразие сиквенса-типов среди штаммов *K. pneumoniae*, при этом преобладающим был ST395. Во всех отделениях центра обнаружены штаммы *K. pneumoniae*, резистентные к полимиксину E (колистину), их количество у взрослых пациентов с термической травмой достигло 6,6%.

## The molecular characteristics of antibiotic-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated in traumatology hospitals

Gordinskaya N.A.<sup>1</sup>, Brusnigina N.F.<sup>2</sup>, Alekseeva A.E.<sup>2</sup>, Solntzev L.A.<sup>2</sup>, Savochkina Yu.A.<sup>3</sup>, Sabirova E.V.<sup>1</sup>, Abramova N.V.<sup>1</sup>, Karaseva G.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

### Contacts:

Nataliya A. Gordinskaya  
E-mail: info@nniito.ru

Key words: wound infection, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance, extended spectrum β-lactamases, carbapenemases.

This study analyzed a prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains obtained in the Privolzhsky Federal Medical Research Center units and their antibiotic resistance mechanisms. During the study year, the incidence of *K. pneumoniae* in different units was equal to that of *Pseudomonas aeruginosa*. The carbapenem-resistant strains of *K. pneumoniae* were isolated in the average of 53.5% of patients in the burn units and 2.6% of patients in the purulent osteology unit. PCR testing showed that 100% of carbapenem-resistant strains had extended spectrum β-lactamase CTX-M genes, 79.6% of isolates carried genes of OXA-48 carbapenemase; and metallo-β-lactamase genes were not found. A whole genome sequencing detected *bla<sub>SHV</sub>* in all of the strains tested and a diversity of sequence types among *K. pneumoniae* strains, with ST395 being predominant. *K. pneumoniae* strains resistant to polymyxin E (colistin) were detected in all units, and their prevalence in adult patients with a burn trauma was 6.6%.

### Введение

Несмотря на значительное разнообразие возбудителей раневой инфекции в травматологических стационарах, можно выделить довольно ограниченную группу микроорганизмов, на которую приходится подавляющая часть этиологии гнойно-воспалительных процессов. Группу ведущих патогенов составляют как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, при этом последнее десятилетие характеризуется ростом числа грамотрицательных возбудителей, характеризующихся множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Проблема антибиотикорезистентности грамотрицательных микроорганизмов в настоящее время актуальна во

всем мире [1-3]. Массовое применение в качестве эмпирической терапии β-лактамов широкого спектра привело к селекции штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а затем и штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Локализация генов БЛРС и карбапенемаз на подвижных генетических элементах способствовала быстрому внутривидовому и межвидовому переносу этих ферментов [4, 5]. Особенно большое число антибиотикорезистентных штаммов отмечается среди *Klebsiella pneumoniae* [6]. Распространение полирезистентных нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* приобретает эпидемический характер, при этом отмечаю-

ся региональные особенности доминирования определенных геновариантов, отличающихся по характеру фенотипических проявлений [7]. Так, в ряде клиник США, Франции, Англии, Италии пандемическое распространение получила генетическая линия *K. pneumoniae*, относящаяся к сиквенс-типу 258 [8, 9]. В странах Прибалтийского региона и Санкт-Петербурге распространены штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие NDM-1 металло-β-лактамазу и относящиеся к сиквенс-типу 340 [10]. Следует отметить, что информация о циркуляции определенных генотипов *K. pneumoniae* в большинстве регионов России практически отсутствует.

Целью данной работы явился анализ распространенности карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* в отделениях ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России и определение их молекулярно-генетических особенностей.

## Материалы и методы

В работе проанализированы штаммы *K. pneumoniae* (201 штамм), выделенные у пациентов ожоговых стационаров и отделения гнойной остеологии в 2016 г. Биоптаты и соскобы раневого отделяемого засеивали на колумбийский агар с 5% бараньей крови (Sredoff, Россия). Видовая идентификация микроорганизмов проводилась на масс-спектрометре Autoflex (Bruker Daltonics, Германия). Антибиотикорезистентность оценивалась с помощью SENSI-LAtest (Erba Mannheim, Германия), к отдельным препаратам определялась на анализаторе VITEC-2 (BioMerieux, Франция) и диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона (Oxoid, Англия) с помощью сенс-дисков (Oxoid, Англия) в соответствии с методическими указаниями [11].

Детекцию генов металло-β-лактамаз групп VIM, IMP, NDM, карбапенемаз групп KPC и OXA-48 подобных у клебсиелл осуществляли методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс MDR-MBL-FL», «АмплиСенс MDR-KPC/OXA-48-FL» на приборе «Rotor Gene» (Corbett Research, Австралия). Выделение ДНК из штаммов проводили согласно инструкции к набору «ДНК-Сорб-АМ» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия).

Выявление генов БЛРС групп СТХ осуществляли методом ПЦР-РВ с использованием методики, разработанной ФБУН ЦНИИЭ, позволяющей выявлять гены β-лактамаз групп СТХ-М-1-, СТХ-М-2-, СТХ-М-8/25- и СТХ-М-9-подобных, как описано ранее [12].

Полногеномное секвенирование 5 карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* было проведено на базе Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной с использованием секвенатора MiSeq (Illumina, США). ДНК чистых культур *K. pneumoniae* выделялись с помощью набора АмплиПрайм ДНК-сорб-В (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). При подготовке библиотеки ДНК для секвенирования использовали набор Nextera XT Sample Preparation kit, секвенирование проводили с использованием набора MiSeq reagent kit v2 (Illumina, США) на 500 циклов.

Выравнивание и сборку полученных коротких чтений относительно референса проводили с использованием встроенного в секвенатор программного обеспечения. Референсом являлась нуклеотидная последовательность штамма *K. pneumoniae* HS11286 (номер GenBank CP003200.1). С целью поиска нуклеотидных последовательностей, принадлежащих мобильным элементам (плазмиды, транспозоны, интроны и т.д.) дополни-

тельно проводили сборку полученных чтений *de novo* с помощью программного обеспечения SPAdes, версия 3.9.1 (<http://spades.bioinf.spbau.ru/release3.9.1/manual.html>).

Для аннотации нуклеотидных последовательностей исследуемых штаммов *K. pneumoniae* использовали программу NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline (PGAP) ([http://ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation\\_prok](http://ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_prok)). Определение сиквенс-типов и поиск детерминант антибиотикорезистентности осуществляли с использованием специализированной для *K. pneumoniae* базы данных Klebsiella Sequence Typing (<http://bigsd.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>).

## Результаты исследования

Анализ этиологической структуры раневой инфекции в стационарах центра показал практически равное соотношение грамотрицательной и грамположительной микрофлоры в ожоговых отделениях и преобладание грамположительной в отделении гнойной остеологии (таблица 1).

В отделении термической травмы у взрослых пациентов *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* в сумме составили 36,5% раневой микрофлоры, в детском ожоговом отделении – 33,1%, а в отделении гнойной остеологии – 12,8%.

В 2016 г. в отделениях центра количество выделенных штаммов *K. pneumoniae* составило в среднем 12,8% от всей микрофлоры, при этом большая часть клебсиелл обнаружена в ожоговых отделениях. Частота выделения раневых *K. pneumoniae* в ожоговых отделениях была равна таковой *P. aeruginosa*, а в отделении гнойной остеологии – *A. baumannii*. Среди возбудителей инфекций *K. pneumoniae* становится одним из самых «проблемных» микроорганизмов, как по частоте выделения,

Таблица 1. Частота обнаружения основных возбудителей раневой инфекции в различных отделениях

Микроорганизм	Отделение		
	Ожоги взрослых (%)	Детские ожоги (%)	Гнойная остеология (%)
<i>Pseudomonas</i> spp. ( <i>P. aeruginosa</i> )	13,9 (10,1)	11,4 (9,4)	6,7 (6,1)
<i>Acinetobacter</i> spp. ( <i>A. baumannii</i> )	16,1 (15,9)	14,9 (14,6)	3,8 (3,2)
<i>Klebsiella</i> spp. ( <i>K. pneumoniae</i> )	10,9 (10,5)	9,4 (9,1)	4,0 (3,5)
<i>Staphylococcus</i> spp. ( <i>S. aureus</i> )	32,5 (17,0)	35,2 (14,3)	57,0 (36,4)

Таблица 2. Резистентность *K. pneumoniae* в различных отделениях

Препарат	Отделение		
	Ожоги взрослых (%)	Детские ожоги (%)	Гнойная остеология (%)
Имипенем	35,6	33,4	0
Меропенем	54,6	40,9	2,6
Дорипенем	58,1	76,2	5,2
Эртапенем	57,2	72,6	2,6
Амикацин	46,6	52,9	48,8
Нетилмицин	73,0	63,9	41,7
Полимиксин Е	6,6	4,1	2,5
Тигециклин	52,6	55,0	19,6
Цефоперазон/сульбактам	89,9	81,0	35,0
Тикарциллин/клавуланат	85,7	92,8	65,2

Таблица 3. Основные результаты полногеномного секвенирования штаммов *K. pneumoniae*

Характеристика	Номер штамма				
	№59	№254	№314	№339	№1083
Размер генома (п.н.)	5 139 940	4 872 766	5 138 885	5 067 508	5 169 366
ГЦ, %	57,8	58	57,8	57,8	57,8
Количество тРНК	83	86	80	111	87
Количество рРНК	32	28	34		27
Количество белок-кодирующих последовательностей	4713	4654	4926	4850	4969
Наличие профагов	2	1	2	2	2

так и в силу высокого уровня приобретенной резистентности в отношении разных классов антимикробных препаратов. В отношении цефалоспоринов III-IV поколений и фторхинолонов во всех отделениях 97-100% штаммов клебсиелл были устойчивы, фенотип резистентности к антибиотикам других классов представлен в таблице 2.

У пациентов отделения гнойной остеологии по сравнению с пациентами в отделениях термической травмы процент выделения клебсиелл был ниже, а также выявлено значительно меньшее количество полирезистентных штаммов. В ожоговых отделениях обнаружено большее число антибиотикорезистентных изолятов *K. pneumoniae*, причем в детском отделении к ряду препаратов резистентность была выше, чем в отделении взрослых пациентов с термической травмой. За исследуемый период самым активным препаратом среди карбапенемов в отношении клебсиелл во всех отделениях был имипенем.

Методом ПЦР у 78 карбапенеморезистентных штаммов (100%) были обнаружены гены БЛРС СТХ-М группы. Генов, кодирующих металло-β-лактамазы, не было выявлено ни у одного штамма. У 62 карбапенеморезистентных изолятов (79,6%) *K. pneumoniae* обнаружены гены ОХА-48-подобных карбапенемаз и только у 3 штаммов (3,8%) – наличие *bla*<sub>КРС</sub>.

Проведено полногеномное секвенирование 5 полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* (4 штамма из ожоговых отделений и 1 штамм из отделения гнойной остеологии). Основные результаты полногеномного секвенирования и аннотирования клебсиелл представлены в таблице 3.

Типирование штаммов по схеме *K. pneumoniae* Multilocus Sequence Typing позволило определить принадлежность 3-х штаммов *K. pneumoniae* (№№ 1083, 314, 59) к сиквенс-типу ST395, одного штамма (№ 254) – к ST23. Сиквенс-тип *K. pneumoniae* №339 установить не удалось. Результаты поиска

Таблица 4. Детерминанты антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*

Штаммы <i>K. pneumoniae</i>				
№59	№254	№314	№339	№1083
<i>bla</i> <sub>SHV-11</sub>	<i>bla</i> <sub>SHV-1</sub>	<i>bla</i> <sub>SHV-11</sub>	<i>bla</i> <sub>SHV-11</sub>	<i>bla</i> <sub>SHV-11</sub>
<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-55</sub>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>
<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>
<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>		<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>	<i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>
<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub>		<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub>		<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub>
<i>qnrS</i> <i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>qnrS</i> <i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>qnrS</i> <i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>qnrS</i> <i>aac</i> (6')-Ib-cr
<i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>aac</i> (6')-Ib-cr	<i>aac</i> (6')-Ib-cr <i>aph</i> (3')-Ia	<i>aac</i> (6')-Ib-cr <i>ant</i> (2'')-Ia <i>ant</i> (3'')-Ia <i>armA</i>

Гординская Н.А. и соавт.

Молекулярная характеристика *K. pneumoniae* в травматологических стационарах

детерминант антибиотикорезистентности с использованием базы данных *Klebsiella* Sequence Typing представлены в таблице 4.

У всех 5 штаммов *K. pneumoniae* обнаружены гены, кодирующие β-лактамазы SHV-1 функциональной группы 2b и имеющие хромосомную локализацию. Генов металло-β-лактамаз при полногеномном секвенировании клебсиелл выявлено не было. Как следует из данных, представленных в таблице 4, проявление множественной лекарственной устойчивости к различным группам антибактериальных препаратов связано, в первую очередь, с детерминантами, находящимися на мобильных элементах, и является приобретенным признаком.

### Обсуждение результатов

Среди возбудителей раневых инфекций *K. pneumoniae* становится одним из самых «проблемных» микроорганизмов из-за высокого уровня резистентности к разным классам антимикробных препаратов. Проведенные исследования позволили определить природу и механизмы антибиотикорезистентности клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов ожоговых отделений и отделения гнойной остеологии.

Наиболее частым механизмом резистентности к карбапенемам у *K. pneumoniae*, по данным иностранной литературы, является наличие *bla*<sub>КРС</sub> [2, 9]. Однако в Санкт-Петербурге *bla*<sub>КРС</sub> выявлены только у 2 из 754 штаммов *K. pneumoniae* [1]. По нашим данным, почти у 80% проанализированных штаммов *K. pneumoniae* обнаружен ген ОХА-48-подобных карбапенемаз, и только у 3 штаммов – *bla*<sub>КРС</sub>. Наличие гена *bla*<sub>ОХА-48</sub> у российских штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы, подтверждается результатами многоцентрового исследования «МАРАФОН» [6]. Распространение штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих ОХА-48 карбапенемазы, зарегистрировано также во Франции [13]. Основной причиной резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам, циркулирующих в Санкт-Петербурге, как и в ряде стран мира, Баранцевич Е.П. и соавт. называют наличие гена металло-β-лактамаз группы NDM-1 и отмечают принадлежность штаммов к одному сиквенс-типу – ST340. Нами же за исследуемый период не выявлено NDM-1 ни у одного штамма. Следует также отметить, что раневые инфекции, вызванные *K. pneumoniae*, в стационарах нашего центра не носили эпидемического характера. Несмотря на ограниченное число штаммов, у которых выполнено MLST-генотипирование, можно отметить, что набор детерминант антибиотикорезистентности и их аллотипов у исследуемых штаммов во многом совпадал. Так, у двух штаммов *K. pneumoniae* (№№ 59, 314) наблюдалось полное совпадение. Клинический изолят № 254, относящийся к ST23, отличался как по количеству детерминант, так и по аллельным вариантам.

Плазмиды всех 5 штаммов содержали гены, кодирующие оксациллиназу ОХА-1. У 3 штаммов, относящихся к ST395,

обнаружены гены, кодирующие карбапенемазу OXA-48. В исследованиях Ageevets и соавт. (2014), Баранцевич Е.П. и соавт. (2016) российские штаммы *K. pneumoniae*, имеющие ген OXA-48, также относились к сиквенс-типу 395.

У всех исследуемых изолятов были обнаружены гены, кодирующие БЛРС группы СТХ-М цефалоспоринов. Четыре штамма *K. pneumoniae* несли широко распространенный аллотип  $bla_{\text{CTX-M-15}}$ , относящийся к эволюционной группе СТХ-М-1. Литературных данных о наличии аллотипа  $bla_{\text{CTX-M-55}}$ , относящегося к группе СТХ-М-9 (изолят № 254), среди российских изолятов *K. pneumoniae* нами не обнаружено.

Дополнительно в структуре мобильных элементов 4 штаммов был обнаружен ген *qnrS-1*, детерминирующий устойчивость к фторхинолонам. У всех штаммов присутствовал ген *aac(6)-Ib-cr*, кодирующий аминогликозид ацетилтрансферазу, являющуюся бифункциональным ферментом, способствующим проявлению устойчивости как к фторхинолонам, так и к аминогликозидам. У двух изолятов выявлены гены, кодирующие аминогликозидмодифицирующие ферменты: фосфотрансферазу (изолят № 339) и аденилилтрансферазу (изолят № 1083). Также у изолята № 1083 обнаружен ген *armA*, кодирующий метилазу 16S рПНК.

## Литература

1. Barancevich E.P., Barancevich N.E., Shljahto E.V. Production of carbapenemases by nosocomial strains of *K. pneumoniae* in St. Petersburg. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2016;18:196-200. Russian. (Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18:196-200.)
2. Borges C.A., de Cassia de Andrade M.R., Vieira M.A., Souza L.A. Multidrug resistance genes, including  $bla_{\text{Kps}}$  and  $bla_{\text{CTX-M-2}}$ , among *Klebsiella pneumoniae* isolated in Recife, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:572-578.
3. Yamamoto M., Pop-Vicas A.E. Treatment for Infections with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: what options do we still have? *Crit Care*. 2014;18:229.
4. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisicyna E.S., et al. Sensitivity of gram-negative bacteria, producers of carbapenemases, to antibiotics of various groups. *Antibiotiki i himioterapija*. 2013;58(3-4):10-13. Russian. (Агеевец В.А., Партина И.В., Лисицына Е.С. и соавт. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(3-4):10-13.)
5. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-976.
6. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Ju., et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the MARATHON multi-centre epidemiological survey in 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16:254-265. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16:254-265.)
7. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:785-796.
8. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1812-1820.
9. Monaco M., Giani T., Raffone M., et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy November 2013 to April 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(42):14-18.
10. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., et al. Emergence of carbapenemase-producing gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44:152-155.
11. Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. *Clinical guidelines*. Version 2014-11. Russian. (Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Клинические рекомендации*. Версия 2014-11.)
12. Sabirova E.V., Gordinskaja N.A., Abramova N.V., Karaseva G.N., Savochkina Ju.A. Microecology of the burn hospitals. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017;62(5):310-312. Russian. (Сабирова Е.В., Гординская Н.А., Абрамова Н.В., Карасева Г.Н., Савочкина Ю.А. Микроэкология ожоговых стационаров. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(5):310-312.)
13. Cuzon G., Ouanich J., Gondret T., Naas T., Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2420-2423.