

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

- 196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

- 202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

- 213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

- 220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

- 226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

- 236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

- 248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлогидролаз, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

- 254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcr-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacterales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

- 261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

- 268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

- 274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

- 283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В.

ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Контактный адрес:
Наталья Александровна Гординская
Эл. почта: Gordinskaya.nata@yandex.ru

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность, карбапенемазы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Проанализировать фенотип антибиотикорезистентности и спектр основных клинически значимых карбапенемаз у клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в стационарах Нижнего Новгорода.

Материалы и методы. Всего было изучено 238 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из верхних и нижних дыхательных путей, кишечника, урогенитального тракта, раневого отделяемого. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили на анализаторе WalkAway 96 (Siemens, Германия) с помощью коммерческих планшетов POS Combo Type 20 (Beckman Coulter, США) и на спектрофотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, Финляндия) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema, Чехия). Фенотип антибиотикорезистентности определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона (HiMedia, Индия) с дисками (Bioanalyse, Турция) и на микробиологическом анализаторе WalkAway 96 (Siemens, Германия), минимальную подавляющую концентрацию (МПК) колистина определяли с помощью набора «MIC Colistin» (Erba Mannheim, Чехия). Детекцию клинически значимых карбапенемаз групп KPC, OXA-48 и металло-β-лактамаз (МБЛ) групп IMP, VIM и NDM осуществляли методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX-96 (Bio-Rad, США) с коммерческими наборами АмплиСенс «MDR KPC/OXA-48-FL» и «MDR MBL-FL» (АмплиСенс, Россия).

Результаты. Более 90% изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы к цефалоспорином III–V поколений, частота устойчивости к гентамицину составила 53,8%, ципрофлоксацину – 71,2%, ко-тримоксазолу – 81,2%, эртапенему – 88,1%, дорипенему – 37,1%, имипенему – 21,6%, меропенему – 34,3%, колистину – 3,2%. У 13,1% клебсиелл обнаружены гены карбапенемаз KPC, у 21,6% – карбапенемаз группы OXA-48. МБЛ у исследованных изолятов *K. pneumoniae* выявлено не было.

Выводы. В настоящее время нельзя назвать ни одного антибактериального препарата, к которому клинические изоляты *K. pneumoniae* проявляют 100% чувствительность. В то же время карбапенемы (имипенем, дорипенем, меропенем) и полимиксины (колистин) сохраняют активность более чем в 50% случаев.

Original Article

Phenotypic and genetic characteristics of antimicrobial resistance of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in hospitals of Nizhny Novgorod

Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

Contacts:
Natalia A. Gordinskaya
E-mail: Gordinskaya.nata@yandex.ru

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial resistance, carbapenemases.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To study *in vitro* antimicrobial resistance and prevalence of the most clinically important carbapenemases genes in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Nizhny Novgorod.

Materials and methods. A total of 238 *K. pneumoniae* clinical isolates from upper and lower respiratory tracts, abdominal cavity, urogenital tract, and wound discharge were tested in this study. Species identification was done using WalkAway 96 analyzer (Siemens, Germany) with POS Combo Type 20 tablets (Beckman Coulter, USA) and Multiscan FC spectrophotometer (Thermo Scientific, Finland) with Microtatest tablets (PLIVA-Lachema, Czech Republic). Antimicrobial resistance was determined by disc-diffusion method and using microbiological analyzer WalkAway 96 (Siemens, Germany). Minimal inhibitory concentrations for colistin were determined using the “MIC Colistin” kit (Erba Mannheim, Czech Republic). Detection of carbapenemases genes (KPC, OXA-48 group, IMP, VIM and NDM) was performed by RT-PCR using CFX-96 machine (Bio-Rad, USA) and commercial kits «MDR KPC/OXA-48-FL» and «MDR MBL-FL» (AmpliSens, Russia).

Results. More than 90% of *K. pneumoniae* isolates in Nizhny Novgorod were resistant to III–V generation cephalosporins, 53.8% – to gentamicin, 71.2% – to ciprofloxacin, 81.2% – to co-trimoxazole, 88.1% – to ertapenem, 37.1% – to doripenem, 21.6% – to imipenem, 34.3% – to meropenem, 3.2% – to colistin. Genes of KPC-like carbapenemases were detected in 13.1% of isolates, OXA-48 – in 21.6%. Metallo-β-lactamases were not identified among tested isolates.

Conclusions. Currently, there are no antimicrobials that active against all *K. pneumoniae* isolates in Nizhny Novgorod. Carbapenems and polymyxins remain active against more than 50% of isolates.

Гординская Н.А. и соавт.

Введение

Грамотрицательные бактерии в настоящее время являются наиболее частыми возбудителями инфекций у госпитализированных пациентов, при этом *Klebsiella pneumoniae* занимает лидирующее место [1–5] и способна вызывать инфекции различной локализации, включая инфекции дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевых путей, инфекции области хирургического вмешательства, инфекции центральной нервной системы, неонатальный сепсис и др. [6–9]. Кроме того, *K. pneumoniae* нередко является этиологическим фактором инфекций у сельскохозяйственных животных: мастита – у коров, эндометрита – у лошадей [10]. Заболевания, вызванные *K. pneumoniae*, характеризуются тяжелым течением и нередко заканчиваются летальным исходом [11]. *K. pneumoniae* входит в группу условно-патогенных микроорганизмов, получившую название «ESKAPE» за способность «ускользнуть» от действия большинства антибиотиков и признанную во всем мире глобальную угрозу для человечества [13].

Большинство полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделяемых от госпитализированных пациентов, являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), многие – продуцентами карбапенемаз и также часто обладают ассоциированной устойчивостью к не-бета-лактамам препаратам: фторхинолонам, аминогликозидам, тетрациклам и др. [1, 14]. Количество известных бета-лактамаз постоянно увеличивается, однако глобальное распространение среди *K. pneumoniae* к настоящему времени получили БЛРС группы CTX-M, сериновые карбапенемазы групп OXA-48 и KPC, а также карбапенемазы NDM [15, 16]. Особую тревогу вызывают сообщения о появлении панрезистентных штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых ко всем клинически доступным антимикробным препаратам (АМП), включая полимиксины [17, 18]. Наиболее эпидемиологически опасной является устойчивость к колистину, связанная с наличием генов группы *mcr* [19].

Материалы и методы

Работа выполнена в лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Проанализированы 2167 изолятов различных видов микроорганизмов, выделенных от пациентов двух крупных медицинских организаций (многопрофильная детская клиника и многопрофильная клиника взрослых пациентов) Нижнего Новгорода за период 2020–2021 гг. Изоляты *K. pneumoniae* были выделены из верхних и нижних дыхательных путей, кишечника, урогенитального тракта, раневого отделяемого и составили в общей сложности 238 штаммов. Первично в лабораториях стационаров биоматериал высевали на колумбийский агар (Средофф, БиоВитрум), видовую идентификацию микроорганизмов проводили на анализаторе WalkAway 96 (Siemens, Германия) с помощью коммерческих планшетов POS Combo Type 20 (Beckman Coulter,

США) и на спектрофотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, Финляндия) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema, Чехия). Чувствительность к АМП определяли либо диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона (HiMedia, Индия) с дисками (Bioanalyse, Турция), либо на микробиологическом анализаторе WalkAway 96 (Siemens, Германия); минимальную подавляющую концентрацию (МПК) колистина определяли с помощью набора «MIC Colistin» (Erba Mannheim, Чехия). Категории чувствительности изолятов *K. pneumoniae* к АМП определяли на основании диаметра зоны задержки роста бактерий вокруг диска с АМП и значений МПК, установленных российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2021-01 [20]. Детекцию клинически значимых карбапенемаз групп KPC, OXA-48 и металло-бета-лактамаз (МБЛ) типов IMP, VIM и NDM осуществляли методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX-96 (Bio-Rad, США) с коммерческими наборами АмплиСенс «MDR KPC/OXA 48-FL» и «MDR MBL-FL» (АмплиСенс, Россия). Выделение бактериальной ДНК штаммов проводили из суточных культур микроорганизмов, выращенных на агаре Мюллера – Хинтона, по инструкции набора «ЭДЕМ» (АмплиСенс, Россия).

Результаты

Видовая структура выделенных микроорганизмов в целом и частота обнаружения *K. pneumoniae* представлена на Рисунке 1. Представители порядка Enterobacterales, включая штаммы *K. pneumoniae*, составили 38,8%, при этом на изоляты *K. pneumoniae* приходилось 10,5%, т.е. более четверти всех энтеробактерий. Количество изолятов *K. pneumoniae* за анализируемый период было равно числу всех неферментирующих грамотрицательных бактерий. Анализ фенотипа антибиотикорезистентности микроорганизмов показал, что подавляющее большинство (91,1%) выделенных в обоих стационарах штаммов *K. pneumoniae*, независимо от локуса обнаружения, проявляли фенотипическую устойчивость к пенициллинам,

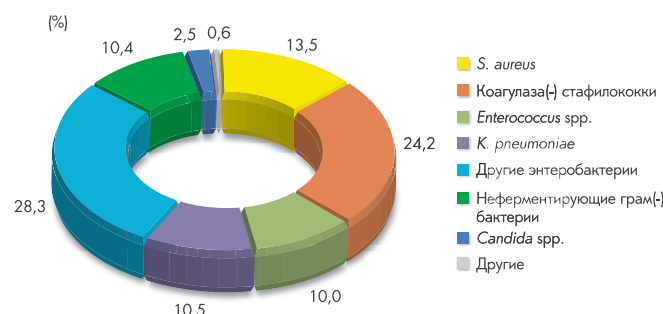


Рисунок 1. Видовая структура возбудителей инфекций, выделенных у госпитализированных пациентов в двух стационарах Нижнего Новгорода

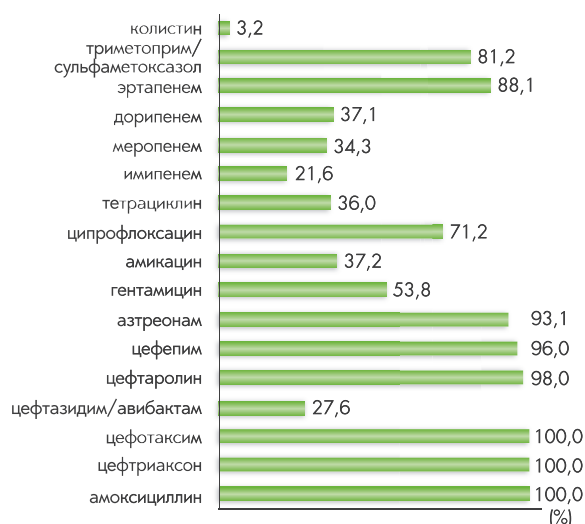


Рисунок 2. Резистентность к АМП клинических изолятов *K. pneumoniae*

Таблица 1. Частота обнаружения генов, кодирующих карбапенемазы у клинических изолятов *K. pneumoniae*

Гены карбапенемаз	Доля штаммов
<i>bla</i> _{KPC}	13,1%
<i>bla</i> _{OXA-48}	21,6%
<i>bla</i> _{VIM} , <i>bla</i> _{IMP} , <i>bla</i> _{NDM}	0

цефалоспорином III–V поколений и монобактамам; к цефтазидиму/авибактаму резистентность составила 27,6%. Среди проанализированных изолятов *K. pneumoniae*, резистентность к трем и более классам антибиотиков, кроме бета-лактамов, чаще всего наблюдали в отношении ко-тримоксазола (81,2%), ципрофлоксацина (71,2%) и гентамицина (53,8%) (Рисунок 2).

В отношении представителей класса карбапенемов чувствительность изолятов *K. pneumoniae* в анализируемый период имела существенные различия. Устойчивость к эртапенему зарегистрирована у 88,3% штаммов, к дорипенему – у 37,1%, имипенему – у 21,6%, меропенему – у 34,3% изученных изолятов. Резистентность к колистину выявлена у 3,2% штаммов (во всех случаях МПК = 4 мг/л).

Для проведения молекулярно-генетических исследований по определению генов наиболее значимых карбапенемаз из общего количества штаммов *K. pneumoniae*

был отобран 61 изолят с устойчивостью к карбапенемам. Результаты ПЦР-анализа представлены в Таблице 1. Среди проанализированных клебсиелл обнаружены продуценты сериновых карбапенемаз групп KPC (13,1%) и OXA-48 (21,6%). Продуцентов МБЛ выявлено не было.

Обсуждение

Частота обнаружения и этиологическая значимость *K. pneumoniae* в настоящее время привели к необходимости регулярного микробиологического мониторинга и определения антибиотикорезистентности данного возбудителя. Как показывают результаты исследований, среди циркулирующих штаммов *K. pneumoniae* нередко встречаются изоляты с экстремальной устойчивостью к АМП и панрезистентные штаммы. Анализ фенотипа антибиотикорезистентности изученных штаммов *K. pneumoniae* демонстрирует высокую устойчивость к пенициллинам и цефалоспорином всех поколений, монобактамам и фторхинолонам. Активность цефтазидима/авибактама по сравнению с незащищенными цефалоспорином остается относительно высокой: только 27,6% штаммов *K. pneumoniae* были устойчивыми к этому препарату, что согласуется с литературными данными [21]. Больше половины штаммов *K. pneumoniae* характеризовались чувствительностью к аминогликозидам и карбапенемам (кроме эртапенема). При этом если для лечения вызванных клебсиеллами инфекций аминогликозиды в виде монотерапии, как правило, не применяют, то карбапенемы остаются препаратами выбора. Отсутствие МБЛ у штаммов *K. pneumoniae*, но при этом наличие резистентных к цефтазидиму/авибактаму клебсиелл может косвенно свидетельствовать о включении других, наряду с ферментативным гидролизом, механизмов резистентности к АМП (активация систем эффлюкса или блокада пориновых каналов), либо о продукции редких видов МБЛ, что требует специальных исследований [22–24]. Максимальная активность в отношении проанализированных штаммов *K. pneumoniae* зарегистрирована у колистина, в то же время обнаружены колистинорезистентные изоляты.

Таким образом, анализ антибиотикорезистентности клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных за последние два года в стационарах Нижнего Новгорода, свидетельствует о высоком уровне их устойчивости. Однако активность карбапенемов, за исключением эртапенема, в отношении *K. pneumoniae* остается значительной, также сохраняет активность цефтазидим/авибактам. В настоящее время, к сожалению, нельзя назвать ни одного АМП, к которому циркулирующие в стационарах *K. pneumoniae* проявляли бы 100% чувствительность.

Литература

1. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Sensitivity to antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital. Infections and immunity. 2018;6(1):79-84. Russian. (Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. Инфекции и иммунитет. 2018;6(1):79-84.) DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84
2. Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V., Khaertynov H.S., Anohin V.A., Valiullina I.R. Frequency of colonization by "hypervirulent" strains of *Klebsiella pneumoniae* newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(5):158-163. Russian. (Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):158-163.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163
3. Fesenko O.V., Shvayko S.N. Pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (Friedlander pneumonia). Prakticheskaja pul'monologija. 2019;1:22-30. Russian (Фесенко О.В., Швайко С.Н. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae* (фридлендеровские пневмонии). Практическая пульмонология. 2019;1:22-30.)
4. Martin R.M., Bachman M.A., Colonization, infection and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;22(8):4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
5. Pitont J.D., Nordman P., Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5873-5884. DOI: 10.1128/AAC.01019-15
6. Malyshev N.A., Lytkina I.N., Koroleva I.S., Chistyakova G.G., Beloshitsky G.V., Zaikin V.L., et al. Etiology and laboratory diagnostics of purulent bacterial meningitis. J Epidemiologija i infekcionnye bolezni. 2005;3:5-9. Russian. (Малышев Н.А., Лыткина И.Н., Королева И.С., Чистякова Г.Г., Белошицкий Г.В., Заикин В.Л. и соавт. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005;3:5-9.)
7. Li B., Zhao Y., Liu C., Chen Z., Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. Future Microbiol. 2014;9(9):1071-1081. DOI: 10.2217/fmb.14.48
8. Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Rizvanov A.A., Davydyuk N., Khaliullina S.V., Lyubin S.A., et al. Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in newborns with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(5):139-146. Russian (Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А. и соавт. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(5):139-146.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146
9. Bulger J., MacDonald U., Olson R., Beanan J., Russo T.A. Metabolite transporter PEG344 is required for full virulence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strain hvKP1 after pulmonary but not subcutaneous challenge. Infect Immunol. 2017;85(10):e00093-17. DOI: 10.1128/IAI.00093-17
10. Klaas I.C., Zadoks R.N. An update environmental mastitis: challenging perceptions. Transbound Emerg Dis. 2018;65(Suppl. 1):166-185. DOI: 10.1111/tbed.12704
11. Cubero M., Marti M.A., Gonzales-Diaz A., Berbei D., Ardanuy C. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 clinical isolates form robust biofilms at the air-liquid interface. PloS One. 2019;14(9):e0222628. DOI: 10.1371/journal.pone.022628
12. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistance Bacteria to Guide Research, Discovery and Development of New Antibiotics. Geneva. World Health Organization, 2017. Available at: apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23171en/. Accessed August 2019.
13. Hennequin C., Forestier C. OxyR, a LysR-type regulation involved in *Klebsiella pneumoniae* mucosal and abiotic colonization. Infect Immun. 2009;77(12):5449-5457. DOI: 10.1128/IAI.00837-09
14. He F., Chen Q., Ruan Z., Hua X., Zhou H., Liu J. Tigecycline susceptibility and the role of efflux pumps in tigecycline resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. PloS One. 2015;10(3):e0119064. DOI: 10.1371/journal.pone.0119064
15. Lomonaco S., Grawford M.A., Larson C., Timme R.E., Abderson K., Hodge D.R., et al. Resistome of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. PloS One. 2018;13(6):e0198526. DOI: 10.1371/journal.pone.0198526
16. Yuan Y., Li Y., Wang G., Li C., Chang Y.F., Chen W., et al. bla NDM-5 carried by a hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* with sequence type 29. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:140. DOI: 10.1186/s13756-019-0596-1
17. Shamina O.V. Molecular characteristics and mechanisms of resistance to colistin of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. PhD Thesis. M., 2020. Russian. (Шамина О.В. Молекулярная характеристика и механизмы устойчивости к колистину карбапенемрезистентных *Klebsiella pneumoniae*. Автореф. дисс. кандидата медицинских наук. М., 2020.)
18. Chiu S.K., Huang L.Y., Chen H., Tsai Y.K., Liou C.H., Lin J.C., et al. Roles of ramR and tet(A) mutations in conferring tigecycline resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8):e00391-17. DOI: 10.1128/AAC.00391-17

19. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spercer J., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
20. Russian clinical guidelines "Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial drugs" Version 2021-01. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma.2021.pdf. Accessed August 2022. Russian. (Российские клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» Версия 2021-01. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma.2021.pdf. Ссылка активна на август 2022.)
21. Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidim-avibactam: new "rules of the game" against polyresistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2018;20(1):24-33. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):24-33.) DOI: 10.36488/смас.2018.1.24-34
22. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):20-51. DOI: 10.1093/jac/dki 171
23. Alekseeva A.E., Brusnigina N.F., Gordinskaya N.A. Mobile clinical carbapenem-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Genetics.* 2020;56(3):272-281. Russian. (Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Мобилом клинических карбапенем-устойчивых изолятов *Klebsiella pneumoniae*. *Генетика.* 2020;56(3):272-281). DOI: 10.31857/S0016675820030030
24. Sekowska A., Hryniewicz W., Gniadkowski M., Deptuła A., Kusza K., Gospodarek E. Antimicrobial susceptibility of metallo- β -lactamase positive and negative *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from intensive care unit patients. *Pol J Microbiol.* 2010;59(1):67-69. PMID: 20568533