



УДК 616.944-022.7:579.842.16]-078.088.7

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Горбич Ю. Л., Полуян О. С., Глинкина Т. В., Лямцева А. К.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* проведено выявление генетических детерминант устойчивости возбудителя к антибактериальным лекарственным средством группы карбапенемов: bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM} . В изученных бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* ($n = 348$) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} (93,10 %, $n = 324$). Присутствия генов резистентности bla_{IMP} и bla_{VIM} в изученных бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* не было выявлено. Генетические детерминанты устойчивости были выявлены в бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* как в моноварианте (KPC-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и в варианте одновременного присутствия нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (KPC + OXA; KPC + NDM; OXA + NDM; KPC + OXA + + NDM). Дальнейшие исследования и анализ данных дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, бактериальные культуры, генетические детерминанты устойчивости, ПЦР.

Введение. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) — широко распространенный условно-патогенный грамотрицательный микроорганизм, который является причиной развития у человека заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, печени и др. Эффективность использования антибактериальных лекарственных средств (ЛС) (β -лактамы, аминогликозиды) для лечения инфекций, обусловленных присутствием *K. pneumoniae*, ограничивается широким распространением штаммов возбудителя, устойчивых к их действию. Распространение штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, играет важную роль в развитии сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, приводит к увеличению смертности и затрат на здравоохранение [1, 2].

Можно выделить два основных пути эволюции бактериальных клеток, направленных на формирование устойчивости к антибактериальным ЛС: мутации в хромосомах и приобретение мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости. Возникновение мутаций в геноме микроорганизмов процесс случайный и передача данных генетических особенностей происходит вертикально, от материнской клетки дочерним. Распростра-

нение среди микроорганизмов мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости, происходит посредством механизма горизонтального переноса генов, т. е. путем обмена генетической информацией между клетками-соседями за счет процессов конъюгации, трансформации и трансдукции. Процесс передачи происходит стохастически внутри микробного сообщества между патогенными, условно-патогенными и непатогенными бактериями. Данный механизм позволяет бактериальной клетке объединять в себе несколько генов устойчивости или получать множество копий одного гена резистентности [3].

Плазмиды представляют собой внехромосомные, независимо реплицирующиеся, кольцевые, мобильные молекулы ДНК, которые способствуют распространению генетических детерминант устойчивости за счет механизма горизонтального переноса. Успешная циркуляция генов резистентности напрямую зависит от свойств плазмиды, с которой они конъюгированы, и определяется такими факторами, как скорость конъюгации, несовместимость с другими плазмидами, присутствующими в той же бактериальной клетке, стабильность. Кроме генетических детерминант устойчивости плазмиды

также содержат факторы вирулентности и системы привыкания, способствуя их стабилизации и сохранению в бактериальной клетке-носителе в условиях изменяющейся окружающей среды. Поэтому именно плазмиды, несущие генетические детерминанты резистентности, представляют собой одну из самых сложных проблем для противодействия распространению устойчивости к антибактериальным ЛС [3, 4].

Присутствие в бактериальной клетке генетических детерминант устойчивости (хромосомных или плазмидных), которые кодируют белки (ферменты), участвующие в процессах инактивации антибактериальных ЛС, позволяет их носителям доминировать и успешно распространяться в популяции [4, 5].

Обширный перечень генов устойчивости постоянно пополняется. Для *K. pneumoniae* развитие резистентности к антибактериальным ЛС ассоциировано с присутствием генов β -лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}), частота выявления которых варьирует в различных регионах, однако имеет стойкую тенденцию к увеличению во всем мире. К β -лактамазам относят большую группу ферментов, которые обладают способностью гидролизовать β -лактамы антибактериальные ЛС, тем самым обуславливая развитие резистентности к ним у бактерий. β -лактамазы делят на четыре молекулярных класса. Классы А, С и D относят к серин- β -лактамазам; металло- β -лактамазы, относят к классу В [4].

β -лактамазы OXA-типа названы так из-за их способности гидролизовать оксациллин (oxacillinases), их относят к молекулярному классу D. Для *K. pneumoniae* характерной является продукция двух типов ферментов OXA-типа: OXA-48 и OXA-54. Ген bla_{OXA-54} имеет хромосомную локализацию, поэтому его распространение в микробных сообществах происходит медленно. В то же время ген bla_{OXA-48} кодируется плазмидной ДНК и входит в состав транспозона Tn1999, что обеспечивает его быстрое распространение среди широкого спектра микроорганизмов за счет механизма горизонтального переноса [4, 5].

β -лактамазы KPC-типа (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* — карбапенемазы *K. pneumoniae*) относят к молекулярному классу А. Синтез и продукция ферментов KPC-типа контролируется плазмидным геном bla_{KPC} , который расположен в транспозоне семейства Tn3–Tn4401 — это мобильный генетический элемент, обладающий генами транспозазы (*tnpA*) и резольвазы (*tnpR*) в дополнение к двум неродственным инсерционным последовательностям (IS):

ISKpn6 и ISKpn7. Так как ген bla_{KPC} кодируется плазмидной ДНК это способствует его широкому распространению между разными видами микроорганизмов, так как данный транспозон способен встраиваться в плазмиды любых грамотрицательных бактерий [4, 5].

Для *K. pneumoniae* характерна продукция металло- β -лактамаз (MBL — metallo- β -lactamases) типов IMP, VIM, NDM. Ген bla_{IMP} кодируется плазмидной ДНК и в составе плазмид большого размера переносится микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*. Частота выявления изолятов, продуцирующих ферменты IMP-типа, намного меньше, чем изолятов продуцирующих другие β -лактамазы (KPC, VIM, NDM или OXA-48) [4].

Гены bla_{VIM} являются частью генной кассеты, включенной в интегрон класса 1, который дает им возможность с очень высокой эффективностью встраиваться в геном (в плазмиды или в хромосомы) других бактерий, тем самым способствуя их широкому распространению как среди разных клонов одного вида грамотрицательных микроорганизмов, так и среди других видов бактерий.

Гены bla_{NDM} переносятся более чем 10 видами плазмид. Кроме того, у микроорганизмов, несущих гены bla_{NDM} , с высокой частотой присутствуют также гены bla_{KPC} , bla_{SHV} , bla_{CTX-M} , что приводит к появлению микроорганизмов с фенотипом множественной устойчивости [4, 5].

Мобильные генетические элементы (плазмиды, интегроны, транспозоны), в состав которых входят гены устойчивости, способны как независимо друг от друга проникать в бактериальные клетки, так и объединяться в массивы (модули) антибиотикорезистентных генов, экспрессия которых взаимосвязана, в результате чего при их распространении среди микроорганизмов происходит развитие устойчивости сразу к нескольким антибактериальным ЛС. Комбинация нескольких генов β -лактамаз различных классов в одном геноме очень эффективна, поскольку в результате микроорганизм приобретает устойчивость к широкому спектру антибактериальных ЛС [5].

Нерациональное использование антибактериальных ЛС и дезинфицирующих средств создает условия для появления и распространения микроорганизмов, устойчивых к их воздействию. Актуальных данных о распространении изолятов *K. pneumoniae*, несущих гены β -лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}), у пациентов с сепсисом в Беларуси в доступной медицинской литературе не представлено.

Цель работы — установить распространенность генов β -лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}) в бактериальных культурах *K. pneumoniae* от пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. В качестве биологического материала для проведения молекулярно-биологических исследований использовали бактериальные культуры *K. pneumoniae*, полученные в ходе бактериологического исследования гемокультур пациентов с сепсисом ($n = 351$). В качестве отрицательного контроля использовали бактериальные культуры, в которых с применением бактериологического метода не была выявлена *K. pneumoniae* ($n = 5$).

Для проведения молекулярно-биологических исследований проводили взятие материала с поверхности плотной питательной среды для культивирования *K. pneumoniae* с использованием одноразовых стерильных зондов. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды с муколитиком («АртБиоТех», Беларусь). При необходимости пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре -18°C .

Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов «АртДНК легкий» («АртБиоТех», Беларусь). Полученную ДНК использовали для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Для подтверждения присутствия в пробе ДНК *K. pneumoniae* проводили амплификацию специфических фрагментов генома возбудителя с использованием последовательностей праймеров, которые были взяты из литературных источников (таблица 1) [6, 7]:

Амплификацию ДНК проводили с использованием готовой смеси для ПЦР-РВ «2Х премикс для ПЦР-РВ» («Праймтех», РБ) на приборе «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия). В состав амплификационной смеси при использовании праймеров Kl.pn.-1 были включены: 15,0 мкл «2Х премикс для ПЦР-РВ», 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного), 1,0 мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 0,3 мкл MgCl_2 , 7,5 мкл воды и 5 мкл ДНК.

При использовании праймеров Kl.pn.-2 в состав смеси были включены: 15,0 мкл «2Х премикс для ПЦР-РВ», 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного), 1,0 мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 9,9 мкл воды и 3 мкл ДНК. Программа амплификации была универсальной: 1 цикл: $94^{\circ}\text{C} - 5$ мин; 35 циклов: $94^{\circ}\text{C} - 30$ с, $55^{\circ}\text{C} - 30$ с, $72^{\circ}\text{C} - 30$ с; 1 цикл: $72^{\circ}\text{C} - 10$ мин.

Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ ампликонов.

В образцах выделенной ДНК, в которых методом ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K. pneumoniae*, проводили выявление приобретенных генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48 с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» («АмплиСенс», РФ), а также приобретенных генов карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (МБЛ) (групп VIM, IMP и NDM) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» («АмплиСенс», РФ).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ IBM SPSS 16.0.2.

Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов, полученных в ходе выявления специфических фрагментов ДНК *K. pneumoniae* в биологическом материале с применением метода ПЦР-РВ, было установлено присутствие ДНК возбудителя в 348 образцах (99,15 %). Данные, полученные при выявлении ДНК *K. pneumoniae* с применением различных пар праймеров и различных вариантов детекции результатов ПЦР, представлены в таблице 2.

Оценку результатов ПЦР-РВ проводили по нарастанию уровня флуоресцентного сигнала по каналу Green. Также для оценки результатов амплификации специфических фрагментов ДНК возбудителя дополнительно был проведен анализ кривых плавления. Во всех образцах идентифицированных как положи-

Таблица 1 — Последовательности праймеров для идентификации ДНК *K. pneumoniae*

Название	Последовательность	Источник
Kl.pn.-1-f	ATTTGAAGAGGTTGCAAACGAT	[6]
Kl.pn.-1-r	TTCACTCTGAAGTTTTCTTGTGTTC	
Kl.pn.-2-f	TTCTTCTGCGTCGTTGCC	[7]
Kl.pn.-2-r	GCGATCACCTGGCTGAAAG	

Таблица 2 — Результаты выявления ДНК *K. pneumoniae* методом ПЦР

Вариант детекции (пара праймеров)	Количество положительных образцов, n (%)	
	Бактериальные культуры <i>K. pneumoniae</i> (n = 351)	Отрицательные контрольные образцы (n = 5)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры Kl.pn.-1)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры Kl.pn.-2)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры Kl.pn.-1)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры Kl.pn.-2)	348 (99,15 %)	0 (0 %)

тельные (т. е. содержащие ДНК *K. pneumoniae* (n = 348)) пик плавления ампликонов находился на уровне 87,5 °С при амплификации с праймерами Kl.pn.-1, и на уровне 88,4 при амплификации с праймерами Kl.pn.-2. Значительных дополнительных пиков на кривых плавления зафиксировано не было.

При электрофоретическом анализе ампликонов, полученных с использованием обоих пар праймеров (n = 696), были зафиксированы четкие полосы свечения на уровне, соответствующем массе специфического фрагмента, дополнительных полос неспецифических фрагментов выявлено не было.

В образцах отрицательного контроля (n = 5) амплификации фрагментов ДНК не было зафиксировано ни при проведении ПЦР-РВ, ни при анализе кривых плавления, ни при проведении электрофоретического анализа.

Таким образом, для дальнейших молекулярно-биологических исследований по выявлению генетических детерминант устойчивости β-лактамаз групп КРС, ОХА-48, VIM, IMP и NDM использовали 348 образцов, в которых с применением метода ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K. pneumoniae*. В данных образцах проводили выявление генов: *bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}.

В ходе анализа полученных результатов в изученных образцах было выявлено присутствие КРС (34,48 % (n = 120)), ОХА-48 (75,00 % (n = 261)), NDM (60,06 % (n = 209)). Присутствия генов *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} в исследованных бактериальных культурах зафиксировано не было. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления сочетаний генов устойчивости к карбапенемам в изученных образцах, представлены в таблице 3.

В ходе анализа полученных данных в бактериальных культурах *K. pneumoniae* было выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моноварианте (КРС-моно, ОХА-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (КРС + ОХА; КРС + NDM; ОХА + NDM; КРС + ОХА + NDM). В 24 образцах (6,90 %) не было обнаружено присутствие приобретенных генов карбапенемаз: *bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}.

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было зафиксировано присутствие только одного генетического элемента устойчивости, наибольшая частота выявления была установлена для ОХА — 28,16 % случаев (n = 98). Частота выявления NDM в моноварианте составила 6,90 % случаев (n = 24), а вари-

Таблица 3 — Результаты выявления генетических детерминант устойчивости к карбапенемам в бактериальных культурах *K. pneumoniae* (n = 348)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
КРС-моно	1,72	6
ОХА-моно	28,16	98
NDM-моно	6,90	24
КРС + ОХА	3,16	11
КРС + NDM	9,48	33
ОХА + NDM	23,56	82
КРС + ОХА + NDM	20,11	70
Не выявлено	6,90	24

ант присутствия в культуре *K. pneumoniae* с КРС в качестве единственного генетического элемента устойчивости был выявлен в 6 образцах (1,72 %).

В 56,32 % случаев ($n = 196$) в изученных образцах культур *K. pneumoniae* было выявлено одновременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз. С высокой частотой были выявлены сочетания генетических детерминант OXA + NDM (23,56 % ($n = 82$)) и КРС + OXA + NDM (20,11 % ($n = 70$)). Сочетание генетических элементов КРС + NDM и КРС + OXA было выявлено в 9,48 % случаев ($n = 33$) и 3,16 % случаев ($n = 11$) соответственно.

В бактериальных культурах *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена bla_{KPC} ($n = 120$), моноварианты были выявлены в 5,00 % случаев ($n = 6$), в 95,00 % случаев ($n = 114$) было зафиксировано присутствие в образцах и других приобретенных генов карбапенемаз (таблица 4).

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена bla_{OXA-48} ($n = 261$), моноварианты были выявлены в 37,55 % случаев ($n = 98$), дополнительное присутствие в образцах других при-

обретенных генов карбапенемаз было зафиксировано в 62,45 % случаев ($n = 163$) (таблица 5).

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена bla_{NDM} ($n = 209$), моноварианты были выявлены в 11,48 % случаев ($n = 24$), дополнительное присутствие в образцах других приобретенных генов карбапенемаз было зафиксировано в 88,52 % случаев ($n = 185$) (таблица 6).

Заключение. В изученных бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n = 348$) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} (93,10 %, $n = 324$). Присутствия генов резистентности bla_{IMP} и bla_{VIM} в изученных бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n = 348$) не было выявлено.

В бактериальных культурах *K. pneumoniae* выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моноварианте (КРС-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (КРС + OXA; КРС + NDM; OXA + NDM; КРС + OXA + NDM). Присутствие только одного генетического элемента устойчивости было зафиксировано для OXA — 28,16 % случаев

Таблица 4 — Результаты выявления гена bla_{KPC} в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n = 120$)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
КРС-моно	5,00	6
КРС + OXA	9,17	11
КРС + NDM	27,50	33
КРС + OXA + NDM	58,33	70

Таблица 5 — Результаты выявления гена bla_{OXA-48} в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n = 261$)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
OXA-моно	37,55	98
КРС + OXA	4,21	11
OXA + NDM	31,42	82
КРС + OXA + NDM	26,82	70

Таблица 6 — Результаты выявления гена bla_{NDM} в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n = 209$)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
NDM-моно	11,48	24
КРС + NDM	15,79	33
OXA + NDM	39,23	82
КРС + OXA + NDM	33,49	70

($n=98$); для NDM — 6,90 % случаев ($n=24$), для KPC — 1,72 % случаев ($n=6$). Одновременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз было выявлено в 56,32 % случаев ($n=196$): OXA + NDM — 23,56 % ($n=82$) случаев; KPC + OXA + NDM — 20,11 % ($n=70$) случаев; KPC + NDM — 9,48 % ($n=33$) случаев и KPC + OXA — 3,16 % ($n=11$) случаев.

Проведенные исследования позволили установить высокую распространенность при-

обретенных генов карбапенемаз bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} и отсутствие циркуляции генов bla_{IMP} и bla_{VIM} среди пациентов с сепсисом. Дальнейшие исследования и анализ данных дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

Список цитированных источников

1. 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 (3). — P. 252–275. DOI: 10.1093/femsre/fux013. PMID: 28521338.
2. Bush, K. Updated functional classification of beta-lactamases / K. Bush, G. A. Jacoby // Antimicrob Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54 (3). — P. 969–76. DOI: 10.1128/AAC.01009-09. PMID: 19995920; PMCID: PMC2825993.
3. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes / V. K. Sharma [et al.] // Chemosphere. — 2016. — Vol. 150. — P. 702–714. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.084. PMID: 26775188.
4. Bebrone, C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily / Bebrone C. // Biochem. Pharmacol. — 2007. — Vol. 74 (12). — P. 1686–701. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.021. PMID: 17597585.
5. El Salabi, A. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria / A. El Salabi, T. R. Walsh, C. Chouchani // Crit. Rev. Microbiol. — 2013. — Vol. 39 (2). — P. 113–22. DOI: 10.3109/1040841X.2012.691870. PMID: 22667455.
6. PCR detection of Klebsiella pneumoniae in infant formula based on 16S-23S internal transcribed spacer / Y. Liu [et al.] // Int J Food Microbiol. — 2008. — Vol. 125, № 3. — P. 230–235. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.005.
7. Primer and probe for quantitative determination of Klebsiella pneumonia, and application of primer and probe : Worldwide patent CN103642910B. — Application filed by Suzhou Baiyuan Gene Technology Co Ltd. — Publ. 09.09.2015.

Identification of resistance genetic determinants in bacterial cultures of klebsiella pneumoniae obtained from patients with sepsis

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Gorbich Y. L., Poluyan O. S., Hlinkina T. V., Lyamtseva A. K.

State Education Institution “Belarusian medical academy of postgraduate education”,
Minsk, Republic of Belarus

The genetic determinants of pathogen resistance to antibacterial drugs of the carbapenem group (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}) were identified in Klebsiella pneumoniae bacterial cultures. In the studied samples of Klebsiella pneumoniae ($n=348$), a high frequency of bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} genetic determinants (93.10 %, $n=324$) was established. The presence of bla_{IMP} and bla_{VIM} resistance genes in the studied bacterial cultures was not detected. Genetic determinants of resistance were identified in bacterial cultures of Klebsiella pneumoniae both in the mono-variant (KPC-mono, OXA-mono, NDM-mono) and in the variant of the simultaneous presence of several genetic determinants of resistance in one sample (KPC + OXA; KPC + NDM; OXA + NDM; KPC + OXA + NDM). Further research and data analysis will make it possible to optimize empiric and targeted antibacterial treatment regimens, reduce the adverse outcomes, and reduce the incidence of unreasonable use of antibacterial drugs.

Keywords: Klebsiella pneumoniae, bacterial cultures, genetic determinants of resistance, PCR.

Поступила 10.06.2022