

НАО «Медицинский университет Караганды»

УДК 615.33:616.9-084(574)

На правах рукописи

ЛАВРИНЕНКО АЛЁНА ВЛАДИМИРОВНА

**«Устойчивость к антибиотикам и клональная структура
клинических изолятов *Acinetobacter baumannii*
в Центральном Казахстане».**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
Турмухамбетова Анар Акылбековна

Зарубежный научный консультант:
доктор медицинских наук,
Азизов Илья Сулейманович
(Российская Федерация)

Республика Казахстан
Караганда, 2023

СОДЕРЖАНИЕ	2
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ <i>A. BAUMANNII</i> В СТАЦИОНАРАХ	14
1.1 Экология <i>A. baumannii</i> и его биологические свойства	14
1.2 Факторы патогенности, вирулентности <i>A. baumannii</i>	15
1.3 Механизмы устойчивости <i>A. baumannii</i> к антибиотикам	18
1.4 Значение <i>A. baumannii</i> как возбудителя НИ	24
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1 Материалы для исследования	26
2.2 Идентификация микроорганизмов	26
2.3 Чувствительность к антибактериальным препаратам	27
2.4 Идентификация карбапенемаз	28
2.5 Молекулярное генотипирование <i>A. baumannii</i>	28
2.6 Статистические методы исследования	29
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	30
3.1 Роль <i>Acinetobacter baumannii</i> в формировании этиологической структуры госпитальных инфекций в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана	30
3.2 Множественнорезистентные штаммы <i>A. baumannii</i> в стационарах Центрального Казахстана	39
3.3 Генетическое разнообразие и клональная структура карбапенем-устойчивых <i>A. baumannii</i>	44
3.4 Обсуждение	50
ВЫВОДЫ	55
ПРИЛОЖЕНИЕ А	56
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	58
ПРИЛОЖЕНИЕ С	60
Список литературы	62

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие нормативные правовые акты и стандарты:

Приказ Министра Здравоохранения от 25.07.2007 № 442 «Об утверждении правил доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан».

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07 июля 2020 года № 360-VI ЗРК.

Приказ Министерства здравоохранения от 15 октября 2021 год № ҚР ДСМ-105 «Об утверждении санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические вещества»»

Закон Республики Казахстан «О биологической безопасности Республики Казахстан» от 21 мая 2022 года №122-VII ЗРК.

ГОСТ 7.32-2001 (с изменениями 2006 г.) «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления».

ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления».

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования».

ГОСТ 7.12-93 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила».

Решение комитета по биоэтике Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» (протокол № 16 от 16.05.2019, присвоенный номер №46).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Микробиологическая лаборатория – лаборатория, выполняющая исследования по выявлению микроорганизмов из биологического материала и объектов окружающей среды.

Микроорганизмы – это сложные соединения белковой природы: бактерии, вирусы, микоплазмы, риккетсии, хламидии и грибы, которые при определенных условиях и в определенных концентрациях могут оказать влияние на здоровье человека.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – реакция, основанная на многократном увеличении числа копий фрагмента дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – рибонуклеиновой кислоты (РНК) (амплификации), что позволяет обнаружить специфический участок генома исследуемого микроорганизма.

Штамм – совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов, грибов одного вида, выделенная из разных источников или из одного источника в разное время, или полученная в ходе генетических манипуляций.

Клон – совокупность бактерий, являющихся потомством одной клетки. Клон всегда является чистой культурой.

Клональный комплекс – объединение генетически близкородственных штаммов микроорганизмов в группы.

Нозокомиальная инфекция (НИ) (госпитальная, внутрибольничная инфекция) – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице) (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)).

Антибиотики – вещества природного или синтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших.

Антибиотикорезистентность – способность микроорганизмов противостоять действию клинически достижимых концентраций антимикробных средств, в том числе антибиотиков.

Природная резистентность (истинная) – отсутствие у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Приобретенная резистентность (мутационная, вторичная) – свойство отдельных штаммов бактерий, которое возникает в результате модификации генома путем мутаций, а также получения микробной клеткой таких

мобильных генетических элементов как плазмиды и интегроны от других бактерий (горизонтального переноса генов).

Мультирезистентность (полирезистентность) – устойчивость микроорганизмов больше чем к трем классам антибактериальных препаратов.

Экстремальная резистентность (*Extensively drug resistance* – XDR) – устойчивость микроорганизмов к более чем к одному препарату во всех классах антибиотиков кроме 1-2 категорий.

Панрезистентность – устойчивость микроорганизмов ко всем антибактериальным препаратам.

Множественная лекарственная устойчивость (*Multiple drug resistance* – MDR) – устойчивость к одному агенту из трех или более категорий противомикробных препаратов.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В диссертационной работе применяются следующие обозначения и сокращения:

АБ	антибиотики
АМП	антимикробные препараты
АМР	антимикробная резистентность
АТСС	American Type Culture Collection
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ВБИ	внутрибольничная инфекция
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГИ	госпитальная инфекция
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛКП	Лаборатория коллективного пользования
ЛПС	липополисахарид
МЗ	Министерство здравоохранения
МЗ РК	Министерства здравоохранения Республики Казахстан
НИ	нозокомиальная инфекция
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
РК	Республика Казахстан
РФ	Российская Федерация
СНГ	Содружество Независимых Государств
США	Соединенные Штаты Америки
AbOmpA	Outer Membrane Proteins, Omp
AME	aminoglycoside-modifying enzyme
Ata	автотранспорт адгезина <i>Acinetobacter</i>
BSI	bloodstream infection
CARB	карбенициллин-гидролизующая бета-лактамаза (carbenicillin-hydrolyzing beta-lactamase)
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CHDL	carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CRAB	carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Enterobacter species</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	Food and Drug Administration
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight
MBL	metallo-beta-lactamases

MDR	Multidrug-resistant
MDRAB	Multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
NNIS	National nosocomial infections surveillance system
OMV	outer membrane vesicles
Poly- β -(1-6)-N-acetylglucosamine (PNAG)	полисахарид поли- β -(1-6)-N-ацетил-глюкозамин
TLR	toll-подобные рецепторы
T1SS	система секреции 1 типа
T2SS	система секреции 2 типа
XDR	<i>Extensively drug resistance</i>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Нозокомиальные (госпитальные) инфекции (НИ) представляют собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире [1].

Частота развития НИ колеблется в довольно широких пределах и зависит от региона, профиля стационара, противоэпидемических мероприятий. По данным ВОЗ, НИ развиваются примерно у 8,7% госпитализированных пациентов, т. е. около 1,4 млн человек в мире страдают от инфекций, приобретенных в лечебных учреждениях [2]. По результатам многолетних наблюдений исследовательской группы NNIS Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention – CDC), НИ наблюдались в 3,3-12,9% случаях [3]. НИ находятся на шестом месте в рейтинге причин наступления смерти в США [4]. Авторы из Великобритании публикуют статистику о том, что НИ развиваются у одного из десяти пациентов, поступающих в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) [5]. Аналогичные данные опубликованы в странах Европы [6].

По данным исследователей из Пакистана, частота развития НИ в госпиталях Пакистана составляет 23,7-39,1% [7].

По данным российских авторов, в Российской Федерации (РФ) НИ переносят 2-2,5 млн пациентов в год [8, 9]. Анализ данных официальной статистики Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) показал, что частота заболеваемости НИ составляет 2,1-2,38 на 100 тыс. случаев госпитализации [10]. Возможно, данные официальной статистики по заболеваемости НИ в нашей стране, как в Российской Федерации и в других странах бывшего Содружества Независимых Государств, не отражает реальной ситуации [11]. Ряд авторов сходятся во мнении, что более 1/3 случаев заражения НИ могут быть предотвращены [12, 13].

Этиологический спектр возбудителей НИ зависит от профиля каждого конкретного отделения или стационара. К примеру, в учреждениях родовспоможения, а также в хирургических отделениях основным этиологическим агентом НИ в недавнем прошлом выступали грамположительные микроорганизмы, в частности, *Staphylococcus aureus*, тогда как в урологических отделениях – грамотрицательная флора.

С начала 2000-х гг. во многих странах мира отмечено увеличение частоты возникновения ацинетобактерных инфекций, сопровождающихся быстрым распространением устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам (АМП) [14]. Из-за увеличения смертности от инфекций, обусловленных *A. baumannii*, а также ограниченных вариантов антибактериальной терапии [15, 16] в 2017 году ВОЗ отнесла устойчивые к карбапенемам *A. baumannii* (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* – CRAB) к высокоприоритетной цели для исследования и разработки новых антибиотиков [17]. Американским обществом инфекционистов (Infectious Diseases Society of America – IDSA) *A. baumannii* классифицирован как проблемный патоген [18].

По данным Н. М. Бисеновой и соавт., в Республике Казахстан от пациентов отделений реанимации многопрофильных стационаров чаще выделяются неферментирующие микроорганизмы, в том числе *A. baumannii* [19, 20].

Для НИ, обусловленных *A. baumannii*, характерно эндемическое течение, при этом эпидемиология предполагает наличие большого числа связанных случаев, вызванных штаммами с общими признаками, генетически однородными, что позволяет говорить о клональном характере.

По литературным данным, нозокомиальный *A. baumannii* принадлежит к трем известным клональным линиям, которые формируют всемирно известные эпидемические клоны (СС1, СС2 и СС3). Эти международные клональные линии отвечают за большинство госпитальных случаев ацинетобактерных инфекций и отличаются антибиотикорезистентностью к клинически важным АМП [21].

Помимо этого, современные госпитальные штаммы *A. baumannii* характеризуются наличием карбапенемаз: *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24/40}*, *bla_{OXA-58}* [22], включая видоспецифическую *bla_{OXA-51}*. В последние годы появились сообщения о выделении бета-лактамаз GES-5, так же обладающих карбапенемазной активностью [22]. Ряд исследований, проведенных в соседних странах [23, 24], демонстрирует угрозу широкого распространения подобных штаммов на территории Республики Казахстан (РК) и Центрально-Азиатского региона. Число локальных клональных комплексов также ежегодно увеличивается.

Приведенные выше доводы диктуют необходимость проведения исследования для получения актуальных данных о частоте развития НИ, этиологическом спектре возбудителей, уровне резистентности нозокомиальных изолятов *A. baumannii* и клональных линий в Центральном Казахстане.

Цель исследования – проспективное многоцентровое микробиологическое исследование антибиотикорезистентности, эпидемиологических характеристик и клональной структуры карбапенемазопродуцирующих изолятов *A. baumannii* в Центральном Казахстане.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

Задача 1. Оценить распространенность *A. baumannii* в структуре нозокомиальных инфекций в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана.

Задача 2. На основании многоцентрового исследования определить чувствительность изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями, к антимикробным препаратам.

Задача 3. Оценить роль карбапенемаз различных классов в формировании устойчивости нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к бета-лактамным антибиотикам.

Задача 4. Оценить роль международных клонов высокого эпидемического риска *A. baumannii* в формировании этиологической роли нозокомиальных инфекций в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В этиологической структуре нозокомиальных инфекций важную роль играют изоляты *A. baumannii*, выделенные в доминирующем числе от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).
2. В этиологической структуре нозокомиальных инфекций у госпитализированных пациентов присутствуют изоляты *A. baumannii*, устойчивые к аминогликозидам, фторхинолонам, карбапенемам, с MDR- и XDR-профилями устойчивости.
3. Устойчивость госпитальных изолятов *A. baumannii*, выделенных в крупных многопрофильных стационарах Центрального Казахстана, к карбапенемам обусловлена продукцией карбапенемаз *bla_{OXA-23}* и *bla_{OXA-58}*. Продуценты карбапенемаз имеют ассоциированную устойчивость к большинству не беталатактамных антибиотиков.
4. Наибольшее количество изолятов *A. baumannii* в исследовании отнесено к SNP-типу 8 и SNP-типу 16.
5. Наблюдаемая в бактериальной популяции *A. baumannii* резистентность к карбапенемам связана с международными клонами высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS.
6. Распространение продуцентов *bla_{OXA-58}* связано исключительно с изолятами клонального комплекса CG184OX/CG218PAS.

Научная новизна

Впервые показано, что *A. baumannii* колонизирует пациентов ОРИТ, в доминирующем случае верхние и нижние дыхательные пути.

Впервые представлены данные о чувствительности штаммов, собранных в рамках многоцентрового исследования, к антимикробным препаратам, полученные референтным методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера – Хинтона.

Впервые представлены локальные данные по эпидемиологии в Центральном Казахстане клинических изолятов *A. baumannii*, продуцентов карбапенемаз *bla_{OXA-23}* и *bla_{OXA-58}*.

Впервые определены SNP-типы *A. baumannii* в Центральном Казахстане.

Впервые получены данные о распространении и циркуляции в казахстанских стационарах международных клонов *A. baumannii* высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS.

Впервые установлено, что распространение продуцентов *bla_{OXA-58}* связано исключительно с изолятами клонального комплекса CG184OX/CG218PAS.

Практическая значимость работы

Полученные данные о чувствительности к антимикробным препаратам использованы в работе стационаров для рационального применения и обоснования закупа антибактериальных препаратов.

Используемые в работе методы применяются в изучении локальной эпидемиологической структуры нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*. Необходимо планирование и проведение противоэпидемических

мероприятий в организациях здравоохранения Республики Казахстан, направленных на сдерживание устойчивости *A. baumannii*, являющихся продуцентами *bla*_{OXA-23} и *bla*_{OXA-58}.

Полученные данные о клональной структуре *A. baumannii* в Центральном Казахстане используются практическим здравоохранением в целях оценки, лечения и профилактики инфекций, вызванных данным патогеном.

Полученные в результате исследования антибиотикорезистентные *A. baumannii* (MDR, XDR), депонированные в лаборатории Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» (НАО МУК), могут быть использованы в качестве референсных штаммов для дальнейших исследований антибиотикорезистентности в Республике Казахстан.

Данные, полученные в рамках проспективного многоцентрового микробиологического исследования, используются в формировании национальной политики в рамках дорожной карты по сдерживанию антибиотикорезистентности на национальном уровне.

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие в анализе и обобщении литературных данных, организации набора материала, проведении всех этапов микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Автор самостоятельно осуществил сбор и обработку материала, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написал и оформил все главы диссертационной работы. Материалы диссертационной работы обработаны и проанализированы лично автором в объеме 95%.

Внедрение в практику

По материалам диссертации получено 1 свидетельство о регистрации прав на объект авторского права №40188 от 06.11.2023 года «Распространение международных клонов высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS, CG231(109)OXF/CG1PAS и CG184OX/CG218PAS у *Acinetobacter baumannii* в Центральном Казахстане», авторы: А. В. Лавриненко, А. А. Турмухамбетова, И. А. Кадырова, Д. А. Клюев (приложение А). Имеются акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую и научную деятельность клиники НАО МУК и научно-исследовательской лаборатории НАО МУК (Приложение Б).

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на:

- VI международном конгрессе Казахстанской ассоциации медицинской лабораторной диагностики в ходе работы секции «Современные междисциплинарные и интегральные технологии в лабораторной медицине – ранняя диагностика, антибиотикорезистентность и лабораторный контроль инфекционных заболеваний» (устный доклад «Глобальные и локальные

подходы к решению проблемы антибиотикорезистентности» (19-20 апреля, 2018 г., г. Алматы, РК);

- II республиканском форуме специалистов лабораторной медицины РК «Лабораторная практика. Взгляд в будущее» (устный доклад «Антибиотикорезистентность возбудителей инфекций мочевыделительного тракта в РК» 7 декабря, 2018 г., г. Нур-Султан, РК);

- 54th Congress of the European Society for Surgical Research (устный доклад «» March 13-15, 2019, Geneva, Switzerland);

- конференции-семинаре «Лабораторная диагностика и мониторинг лечения инфекционных заболеваний» (устный доклад «Практические аспекты применения MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии и научных исследованиях» (3-4 октября 2019 г., г. Алматы, РК);

- онлайн-конференции «Неделя антимикробной терапии и клинической микробиологии» (устный доклад «Антибиотикорезистентность в Казахстане», (7-13 сентября, 2020 г. Москва, РФ);

- онлайн-конференции III республиканского форума специалистов лабораторной медицины Республики Казахстан «Лабораторная практика. Взгляд в будущее» (устный доклад «Что нужно знать о вторичной инфекции при COVID-19» 23 октября 2020г., г. Нур-Султан, РК);

- междисциплинарной онлайн-конференции «Неинфекционные и инфекционные заболевания в период пандемии COVID-19: новая реальность, ошибки, уроки, опыт» (устный доклад «Вторичная инфекция при COVID-19», 12-13 ноября, 2020г., РФ/РК);

- Microbiology Society Annual Conference Online 2021, has been awarded the Journal of Medical Microbiology «Best Oral Presentation Prize» for the presentation «Respiratory pathogens co-infection in patients with COVID-19 pneumonia in Kazakhstan»;

- II казахстанском конгрессе инфекционистов «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» (устный доклад «Антибиотикорезистентность. Прошлое. Настоящее. Будущее», 7-8 октября, 2021 г., г. Астана, РК);

- II республиканской научно-практической конференции специалистов лабораторной медицины РК «Антибиотикорезистентность – вызовы в здравоохранении» (устный доклад «Локальная оценка резистентности микроорганизмов в стационарах г. Караганда», 19 мая, 2023 г., Алматы, РК);

- III казахстанском конгрессе инфекционистов с международным участием «Инфекционные болезни в условиях глобализации: вызовы и решения» (устный доклад «Проблемы антибиотикорезистентности в стационарах Казахстана», 5-6 октября, 2023 г., г. Астана, РК);

- расширенном заседании Института наук о жизни НАО МУК, (23 октября 2023 г., г. Караганда, РК)

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 7 статей и 2 тезиса на русском, казахском и английском языках, в том числе 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, 4 статьи и 2 тезиса – в изданиях, имеющих ненулевой Impact Factor и входящих в базу данных Scopus: 2 публикации в международных изданиях, входящих в Q2 информационной базы данных Scopus (на момент публикации 66% и 74%), 1 публикация, входящая в Q1 информационной базы данных Scopus (на момент публикации 60%), 1 публикация, входящая в Q4 информационной базы данных Scopus (на момент публикации 20%). Работа прошла апробацию в ходе 4 международных конференций, 7 республиканских конференций с международным участием и на расширенном заседании Института наук о жизни НАО МУК.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 83 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы исследования, главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, 3 таблиц, 30 рисунков и списка литературы, включающего в себя 294 источника, 3 приложения.

1 ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ *A. BAUMANNII* В СТАЦИОНАРАХ

1.1 Экология *A. baumannii* и его биологические свойства

История. Таксономия. Род *Acinetobacter* впервые был описан в 1911 г. голландским бактериологом Beijerinck, который выделил микроорганизм из почвы на ацетатно-минеральной среде [25] и назвал *Micrococcus calcoaceticus*. Более поздние исследования привели к многократному изменению взглядов на таксономические свойства *M. calcoaceticus*. В течение 50 лет этот микроорганизм описывали как *Moraxella lwoffii*, *Alcaligenes hemolysans*, *Mirococcus calcoaceticus* и *Herellea vaginicola*. В 1954 г. Brisou и Prevot предложили обозначить род *Acinetobacter*. Тогда же был отделен «вид» *M. calcoaceticus* от рода *Achromobacter* [26]. В 1968 г. более 100 штаммов, принадлежащих к *Alcaligenes hemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, были объединены в 2 вида рода *Acinetobacter*: *A. lwoffii* и *A. hemolysans* [27]. *Bacterium anitratum* была переименована в *A. calcoaceticus*, затем в связи со значимостью возбудителя для медицины были идентифицированы и следующие виды: *A. baumannii*, *A. jhonsonii*, *A. iunii*. В 1968 г. Baumann определил место *Acinetobacter baumannii* в таксономии рода *Acinetobacter* [26]. Позже, в 1986 г., Bouvet и Grimont наблюдали несоответствия в применении фенотипических тестов для определения рода и видов *Acinetobacter*. Несогласия возникали из-за того, что представители этого рода имеют различные катаболические пути, которые позволяют им адаптироваться к большинству субстратов [28]. Благодаря работе Bouvet и Grimont [29] дальнейшая классификация стала основываться на исследованиях гибридизации ДНК для определения видов и гомологии. На тот момент было выделено 12 видов *Acinetobacters*. Классификатор Bergey, последний раз кардинально изменявший таксономию протеобактерий в 2004 г., содержит 16 видов *Acinetobacter*. За последние 10 лет число известных видов *Acinetobacter* удвоилось и подтверждает наличие уже 32 видов *Acinetobacter* [30]. Комплекс *A. calcoaceticus*-*baumannii* (АСВ) первоначально включал в себя 4 генотипа: *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*. Не так давно появились еще два новых вида – *Acinetobacter seifertii* и *Acinetobacter dijkshoorniae* [31], которые также были включены в комплекс АСВ, который в совокупности включает в себя пять видов *Acinetobacter*, связанных с заболеваниями человека (*A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* и *A. dijkshoorniae*), и один вид, выделенный из окружающей среды (*A. calcoaceticus*). Последний обычно выделяют из почвы, и его патогенность для человека описана не была [31, 32, 33].

В настоящее время род *Acinetobacter* состоит из 82 различных видов. В 2021 г. были открыты еще несколько видов *Acinetobacter*: *Acinetobacter wanghuae*, *Acinetobacter stercoris*, *Acinetobacter shaoyimingii*, *Acinetobacter lanii* [34].

Общая характеристика. Род *Acinetobacter* – строго аэробные неферментирующие каталазопозитивные, оксидазонегативные, грамотрицательные, неподвижные, индол-отрицательные, цитрат-

положительные бактерии – прототрофы [35]. Многие штаммы *Acinetobacter* не способны восстанавливать нитраты до нитритов, и оптимальная температура составляет 33-35 °С [36]. Клеточная стенка *Acinetobacter* типична для грамотрицательных бактерий, но обесцвечивание затруднено, поскольку она сохраняет кристаллический фиолетовый цвет, и это может привести к ошибочному определению грамположительных кокков. Не существует окончательного метаболического теста, который мог бы отличить *Acinetobacter* от других неферментирующих грамотрицательных бактерий [35].

Форма бактерий зависит от фазы и условий роста. При измерении во время быстрой фазы роста – это короткие, пухлые, обычно размером 1,0-1,5 x 1,5-2,5 мкм микроорганизмы, но часто развиваются в более кокковидные формы в стационарной фазе, обычно присутствующие парами или длинными цепочками переменной длины [23].

Acinetobacter неприхотливы и растут на обычных питательных средах. На чашках с кровавым агаром колонии имеют типичную форму и размер: бесцветные (белые или кремовые), гладкие или слизистые (если присутствует капсула), молочные, диаметром 1-2 мм (после 18-24 ч. инкубации при 37 °С). На агаре Herellea колонии *Acinetobacter* имеют бледно-лиловый цвет, на среде Leeds – колонии розового цвета на фиолетовом фоне [37]. На агаре МакКонки колонии *Acinetobacter* представлены бледно-лиловым цветом. Использование специальных хромогенных сред в современной микробиологической практике позволило еще быстрее и информативнее выделять *Acinetobacter* на питательных средах. На хромогенной среде Chromagar™ *Acinetobacter* колонии *Acinetobacter* будут окрашены в красный цвет [37], на среде Chromagar Orientation™ – в кремовый.

1.2 Факторы патогенности, вирулентности *A. baumannii*

В последние годы подходы, включающие в себя анализ геномных, фенотипических и инфекционных моделей, помогли идентифицировать факторы вирулентности, важные для патогенности *A. baumannii* [38]. В связи с этим данные о факторах патогенности, вирулентности *A. baumannii* постоянно пополняются.

Пили, липополисахарид. Адгезия на клетках обусловлена пили и аморфным (полисахаридсодержащим) материалом [39]. Определяющим среди факторов вирулентности продолжает оставаться липополисахарид (ЛПС). Полисахаридная часть ЛПС представляет собой разветвленные молекулы. ЛПС типовых штаммов *A. baumannii* имеет в своем составе D-галактозу, 2-ацетамидо-2-деокси-D-галактозу, 2-ацетамидо-2-деокси-D-глюкозу, 3-деокси-3-(D-3-гидроксибутирамидо)-D-хиновою, D-галактозу, N-ацетил-D-галактозамин, N-ацетил-D-глюкозамин [40]. В связи с повсеместным распространением MDR *A. baumannii* ЛПС стал индикатором чувствительности ацинетобактерий к колистину (полимиксину): у колистин-резистентных штаммов наблюдается полная потеря ЛПС, либо происходят существенные модификации его компонента – липида А [41]. Поверхностные белки, присутствующие на внешней мембране (Outer Membrane Proteins, Omp

– AbOmpA), играют роль в адгезии, инвазии, а также в активном распространении *A. baumannii* во время инфицирования [42, 43], устойчивости к системе комплемента и формированию биопленок [44, 45]. Также известно, что OmpA, TonB-зависимый рецептор и Omp обеспечивают закрепление на фибронектине [46].

Везикула наружной мембраны (outer membrane vesicles – OMV) – это сферическая нановезикула, имеющая средний диаметр 20-200 нм и состоящая из ЛПС, белков, липидов и ДНК или РНК [47, 48]. OMV продуцируется не только *A. baumannii*, но и другими грамотрицательными микроорганизмами со специфическими факторами вирулентности [49, 50]. OMV выполняет важную функцию в патогенезе – опосредованное индуцирование цитотоксичности [51], в ходе которого содержимое OMV доставляется в клетки хозяина через рецептор-опосредованный эндоцитарный путь или через слияние с плазмой клетки хозяина.

Липазы. Ацинетобактерии могут активно проникать через эпителиальные барьеры, бактериальной инвазии способствуют ферменты инвазии [52] – липазы (в т. ч. фосфолипазы C и D), белки с ДНКазной (OmpA) активностью, сериновая протеаза. ДНКазные свойства OmpA обеспечивают повреждение хромосомной ДНК, что возможно при внутриклеточной локализации ацинетобактерий. С вирулентностью *A. baumannii* ассоциируются аминопептидаза, уреаза и кислая фосфатаза [53]. OmpA также запускает каспазозависимый апоптоз эпителиальных клеток и повреждение митохондрий. Система захвата железа, главным компонентом которой является сидерофор ацинетобактин, наносит тканям ущерб за счет того, что «отбирает» у них ионы железа [53].

Биопленки. *A. baumannii* легко образует биопленки на коже и инфекциях мягких тканей, на ранах, повязках, абиотических поверхностях (эндотрахеальные трубки, мочевые катетеры, стекло, пластик) [54, 55]. Большинство таких штаммов *A. baumannii* кодируют и продуцируют систему I characteroneusher pilus system, обозначенную Csu pili. Csu pili, регулируемые системой BfmRS42, которая имеет решающее значение в формировании биопленок на абиотических поверхностях, включая полистирол [39]. Наличие биопленок у клинических штаммов *A. baumannii* способствует плохому проникновению антибиотиков в клетку и развитию лекарственной устойчивости [56, 57, 58]. Этот процесс усиливают ионы кальция и железа, а продукция сериновых протеаз негативно действует на процесс биопленкообразования [59]. Основным адгезином, участвующим в процессе биопленкообразования являются пили [39], белок OmpA и биопленочный белок Var, который также обеспечивает развитие и созревание биопленок на различных субстратах [60, 61]. Var – белок клеточной поверхности, идентичный стафилококковому Var [62, 63]. VarAb секретируется через систему секреции I типа (T1SS) и опосредует формирование и созревание биопленок *A. baumannii* [64, 65]. Некоторые штаммы *A. baumannii* также кодируют Var-подобные белки, VLP1 и VLP2, которые также вносят вклад в формирование зрелых биопленок [66]. Имеются данные, что при температуре

25 °С процесс биопленкообразования идет активнее, чем при 37 °С, и данное умозаключение связано также с белками *Varp*. Важным элементом структуры, обеспечивающим поддержание целостности биопленки при ограничении питательных веществ и других неблагоприятных воздействиях, принадлежит полисахариду поли-β-(1-6)-N-ацетил-глюкозамин, или PNAG (Poly-β-(1-6)-N-acetylglucosamine) [67].

Эндотоксин. Эндотоксин (липид А) оказывает токсический эффект на клетки, а также является стимулятором воспалительной реакции – запуска toll-подобных рецепторов (TLR2) и рецепторов TLR4 [68, 69].

Капсулы. Клинические штаммы *A. baumannii* могут также формировать полисахаридные капсулы (полисахарид К) – еще один фактор вирулентности. Капсулярный полисахарид снижает адгезию к углеводородам, увеличивает адгезию к эпителиальным клеткам и способствует защите от фагоцитоза. Капсула состоит из L-рамнозы, D-глюкозы, D-глюкуроновой кислоты и D-маннозы, полимеризованных и собранных генами *ptk* и *epsA* [70]. Полисахарид К характеризуется неоднородностью углеродного состава и функционирует как гликановый щит, охватывающий всю бактериальную клетку и защищающий ее от внешних воздействий [71]. Исследование Руссо и соавт. показало, что капсула АВ307-0294, выделенная из клинического штамма *A. baumannii*, играет важную роль в выживании возбудителя в организме хозяина [72]. Так, имеются данные о жизнеспособности *A. baumannii* и устойчивости к высыханию в течение почти 100 дней [70]. Можно предположить о переходе *A. baumannii* в состояние покоя [70]. В этот период времени происходит потеря воды. Регидратация может вызвать различные повреждения ДНК, включая алкилирование, окисление, сшивание, удаление оснований и разрывы нитей [66]. Для предотвращения и восстановления данных повреждений включается белок RecA28 [70]. В период покоя (высыхания) также индуцируется окислительный стресс [71]. В ответ на него появляются штаммы *A. baumannii*, содержащие элемент IS*Aba1* выше гена каталазы *katG*, который повышает устойчивость к высокому уровню перекиси водорода [72].

Белковая секреция. *A. baumannii* имеет в своем арсенале секретлируемые белки, необходимые для более легкой адаптации к клетке-хозяину и окружающей среде. Известно 6 типов системы секреции *A. baumannii* [73, 74]. Наиболее значимой является первая секреторная система, идентифицированная у *A. baumannii*, – автотранспорт адгезина *Acinetobacter* (Ata) [75]. Ata присутствует во многих клинических изолятах и может быть применена в разработке вакцин против *A. baumannii* [76]. Система 6 типа (T6SS) необходима в бактериальной конкуренции при полимикробной этиологии инфекционного процесса [76, 77]. Система секреции 2 типа (T2SS) используется для экспорта эффекторных белков [78, 79]. Система секрета 2 и 3 типа считается важным фактором, определяющим колонизацию легких и распространению в другие органы. Доказано, что *SraA* – один из основных факторов вирулентности, секретлируемых T2SS в качестве мутанта *SraA* [80].

Таким образом, основные факторы вирулентности *A. baumannii* – пили, ЛПС, везикулы наружной мембраны, липазы, биопленки, эндотоксин,

капсульный полисахарид, система секреции, а также накопленные механизмы устойчивости характеризуют *A. baumannii* как серьезного внутрибольничного патогена.

1.3 Механизмы устойчивости *A. baumannii* к антибиотикам

Глобальное распространение устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) является проблемой XXI века. По оценкам некоторых исследователей, к 2050 г. инфекции, вызываемые резистентными микроорганизмами, приведут к преждевременной смерти порядка 300 млн человек [81]. Микроорганизмы могут иметь природную устойчивость или стать устойчивыми в результате приобретения детерминант устойчивости [82, 83].

Одним из патогенов ESKAPE, ответственных за внутрибольничные и внебольничные инфекции, является *A. baumannii*. У ацинетобактерий можно выделить несколько видов антибиотикорезистентности, которые реализуются через такие механизмы, как эволюционно отличающаяся природная и приобретенная резистентность; биопленочная устойчивость (проявляется только у штаммов, способных к биопленкообразованию; присутствие в популяции бактерий-персистеров). Данные о природной резистентности ацинетобактера к антибиотикам противоречивы. Перечень препаратов, чувствительность к которым рекомендовано определять в клинической практике, по-разному определяется европейскими (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) и американскими (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) экспертами [18].

По версии ВОЗ, одним из наиболее серьезных патогенов из группы ESKAPE на сегодняшний день является *A. baumannii*, который обладает механизмами устойчивости к антибактериальным препаратам [84].

В 1970-е гг. XX века клинические изоляты *A. baumannii* были чувствительны к обычно используемым антибиотикам, таким как ампициллин, гентамицин, хлорамфеникол и налидиксовая кислота [85]. Но, когда *A. baumannii* стал актуальным внутрибольничным возбудителем, он стал проявлять устойчивость ко многим АМП. Анализ данных чувствительности *Acinetobacter spp.* к АМП в период с 1995 по 2004 г. показал увеличение доли резистентности штаммов ко всем АМП, которые использовались при эрадикации инфекций, причиной которых был *A. baumannii*: от 50 до 73% штаммов, нечувствительных к фторхинолонам, от 19 до 31% штаммов, нечувствительных к аминогликозидам, от 39 до 66% штаммов, нечувствительных к бета-лактамам и от 9 до 39% – к карбапенемам [86]. В настоящий момент рост резистентности к карбапенемам прогрессирует. Последними АМП в отношении мультирезистентного *A. baumannii* остались колистин и тигециклин. К сожалению, все чаще встречаются данные о штаммах, устойчивых к колистину [87].

Существует множество механизмов, посредством которых развивается устойчивость к антибиотикам.

Аминогликозиды. Устойчивость к аминогликозидам у *A. baumannii* возникает в результате продукции ферментов, модифицирующих аминогликозиды (aminoglycoside-modifying enzyme – АМЕ), которые можно разделить на группы с различным химическим действием, включая ацетилтрансферазы, аденилтрансферазы и фосфотрансферазы [88, 89]. АМЕ изменяют функциональные группы аминогликозидов, ослабляя тем самым связывающую способность данной группы антибиотиков в местах их рибосомных мишеней. Гены, кодирующие эти ферменты, могут передаваться между различными типами бактерий посредством плазмид, транспозонов, интегронов и естественной трансформации или трансдукции [90, 91]. Действие АМЕ избирательно, благодаря чему они по-разному воздействуют на разные молекулы аминогликозидов. Фенотипический анализ профилей устойчивости к аминогликозидам показал, что многие изоляты могут продуцировать комбинацию ферментов, модифицирующих аминогликозиды [92, 93]. Совместное носительство четырех генов АМЕ, включая новый ген АМЕ *Aac(6')-Ib*, обнаружено в панрезистентном штамме *A. baumannii* из Китая [91]. Идентификация мультирезистентных штаммов *A. baumannii* (Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – MDRAB), несущих *bla*_{ОХА-23}-like гены, АМЕ (*aac(6')-Ib*) и метилазы 16S рНК (*armA*), указывает на то, что АМЕ связаны с множественной лекарственной устойчивостью [94].

Существуют различные типы АМЕ у *A. baumannii*. Устойчивость к амикацину связана с геном, кодирующим фосфотрансферазу APH(3')-VI [90]. АМЕ *aac(6')-Iad* играет важную роль в устойчивости амикацину *Acinetobacter spp.* в Японии [91]. Из 106 изолятов MDRAB, идентифицированных в одном исследовании, 95% обладали по крайней мере одним типом АМЕ, включая *aacA4*, *aacC1*, *aacC2*, *aadB*, *aadA1*, *aphA1* и *aphA6* [95]. В другом исследовании в Греции все собранные штаммы *A. baumannii* содержали АМЕ, которые были либо *aac(6')-Ib*, либо *aac(6')-Ih* [96]. Существует предположение, что интегроны класса I, содержащие генные кассеты *aacA4-catB8-aadA1*, *dhfrXII-orfF-aadA2* или *aacC1-orfP-orfP-orfQ-aadA1*, связаны с горизонтальным переносом диверсифицированных генов устойчивости к аминогликозидам среди клинических изолятов *A. baumannii* [97, 98, 99]. Другие исследования также подчеркивают связь интегронов с кассетными генами и устойчивостью к аминогликозидам [98]. Huang et al. [99] собрали 283 MDRAB из трех медицинских центров на Тайване с 1996 по 2004 г. и обнаружили семь типов генных кассет, большинство из которых содержало АМЕ, в том числе *aacA4*, *aacC1*, *aac(6')-I*, *aadA1*, *aadA2*, *aadA4* и *aadDA1*.

Другим механизмом устойчивости к аминогликозидам является продукция генов 16S рНК-метилазы *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* и *rmtD*, которые изменяют место связывания аминогликозидов в 30S рибосомной субъединице. Метилазы вызывают резистентность высокого уровня ко всем клинически полезным аминогликозидам, включая гентамицин, тобрамицин и амикацин [96]. Ген *armA* обнаружен среди других грамотрицательных организмов, он находится в плазмиде и находится внутри транспозона (Tn 1548) [100, 101, 102].

Бета-лактамы антибиотиков. Самым распространенным механизмом устойчивости к бета-лактамам антибиотикам является ферментативный гидролиз, опосредованный бета-лактамазами [103, 104, 105]. Существует несколько схем классификации бета-лактамаз, но наиболее популярная и часто используемая – это схема, предложенная Амблером (1980 г.), которая основана на аминокислотной последовательности. По предложенной схеме ферменты делятся на 4 молекулярных класса: А, В, С и D [106, 107, 108].

У *A. baumannii* распространены бета-лактамазы класса А, в том числе TEM [109], SHV [110], CTX-M [111, 112], GES [113], самопереносимая плазида *E. coli* (SCO) [114] и XDR *Pseudomonas* (PER) [115], вьетнамская бета-лактамаза расширенного спектра (БЛРС) (VEB) [115], карбенициллин-гидролизующая бета-лактамаза (carbenicillin-hydrolyzing beta-lactamase – CARB) [116] и карбапенемаза *K. pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase – KPC) [117]. Некоторые из этих ферментов являются бета-лактамазами узкого спектра: TEM-1 [118, 119], SCO-1 [120] и CARB-4 [111]. PER-1 был первым ферментом БЛРС, идентифицированным у *A. baumannii* [121]. TEM-92 и CARB-10 были первыми зарегистрированными БЛРС TEM- [122] и CARB-типа [123], а позже хромосомно кодируемые БЛРС SHV-5 [110], PER-2 [123] и PER-7 [124]. Штаммы *A. baumannii*, несущие фермент VEB-1 расширенного спектра, впервые были зарегистрированы во время вспышки НИ во Франции [125]. GES-11, вариант GES, провоцирует сниженную чувствительность к карбапенемам [126, 127].

Ферменты CTX-M передаются интегронами или плазмидами, что указывает на потенциальную диссеминацию при вспышках между различными штаммами [113, 114]. KPC-10 была первой идентифицированной бета-лактамазой KPC [117]. Ген быстро распространился среди штаммов *Klebsiella* и других бактерий, и было обнаружено, что высокий процент изолятов с множественной лекарственной устойчивостью несет ген *bla*_{KPC} [128, 129, 130, 131, 132]. К сожалению, бактерии, несущие ферменты KPC, обычно обладают множественной лекарственной устойчивостью, что серьезно ограничивает возможности лечения антибиотиками; как следствие, смертность среди пациентов, инфицированных бактериями, содержащими KPC, высока [130].

Имеются многочисленные сообщения о том, что *A. baumannii* несет определенные гены *bla*_{KPC} [133, 134]. Подтвержденные варианты *bla*_{KPC} обнаруженные у *A. baumannii*, включают в себя *bla*_{KPC-2} и *bla*_{KPC-3}, впервые идентифицированные в исследовании по характеристике устойчивости к карбапенему изолятов *A. baumannii* (CRAB) от пациентов с ожоговой травмой в Бразилии [135]. Исследование изолятов *Acinetobacter* из 17 больниц в Пуэрто-Рико выявило *bla*_{KPC-4} и *bla*_{KPC-10} [117].

Ферменты, принадлежащие к группе KPC, являются единственными, которые распознают в качестве субстратов все бета-лактамы, одобренные FDA. KPC ингибируются авибактамом, релебактамом и ваборбактамом [106, 136, 137, 138]. Ингибирование ферментов KPC клавуланатом, тазобактамом и сульбактамом минимально [139].

Металло-бета-лактамазы VIM, IMP, SIM, NDM способствуют высокому уровню устойчивости к карбапенемам. Первый фермент VIM был описан Юмом в 2002 г. [140]. Далее у *A. baumannii* были открыты VIM-1 [111], VIM-3, VIM-4 [141] и VIM-11, VIM-25 [142].

Первое сообщение о ферменте типа IMP от *A. baumannii* было получено в Европе. Штамм был выделен из дыхательных путей пациента ОРИТ в Италии и отличался множественной лекарственной устойчивостью [143]. Вторая идентификация фермента типа IMP в Европе была также проведена на внутрибольничном изоляте *A. baumannii*, выделенном в Португалии и названном *bla*_{IMP-5}. Ферменты *bla*_{IMP-3} и *bla*_{IMP-4} были идентифицированы ранее в Азии [144, 145]. Позже IMP-4 был обнаружен в интегрене класса 1 у изолятов *A. baumannii* [146]. На сегодняшний день выявлены штаммы *A. baumannii*, несущие *bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2}, *bla*_{IMP-4}, *bla*_{IMP-5}, *bla*_{IMP-6}, *bla*_{IMP-8}, *bla*_{IMP-11}, *bla*_{IMP-14a}, *bla*_{IMP-19} и *bla*_{IMP-55}. Последний был идентифицирован в исследовании 65 штаммов *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью в Иране [147].

Согласно данным, у *A. baumannii* были обнаружены NDM-1, NDM-2, NDM-3, NDM-5 и NDM-7 [148, 149].

SIM-1 – единственный SIM-фермент, обнаруженный у *A. baumannii* [150].

AmpC впервые была охарактеризована в клиническом изоляте *A. baumannii* из Испании в 2000 г. [151]. Хромосомная бета-лактамаза AmpC класса C у *A. baumannii* имеет типичный профиль субстрата цефалоспорины [151], она также обнаруживается у других видов микроорганизмов [152]. Присутствие бета-лактамазы AmpC играет важную роль в резистентности *A. baumannii* к бета-лактамам, особенно к цефтазидиму [153], и является наиболее распространенным механизмом устойчивости [154].

Бета-лактамазы класса D были обозначены как OXA в связи с наличием у них субстрата оксациллина [155]. Некоторые OXA также способны гидролизовать цефалоспорины расширенного спектра действия, некоторые могут даже инактивировать карбапенемы, действуя как карбапенемазы [156]. На белковом уровне идентифицировано не менее 121 различных вариантов бета-лактамаз класса D, и, в отличие от других β-лактамаз класса D, 45 из этих вариантов проявляют карбапенем-гидролизующую активность [157]. Гены *bla*_{oxa} могут быть локализованы либо на хромосоме, либо на плазмиде и иногда могут быть обнаружены в интегронах [158]. Среди четырех классов бета-лактамаз, металло-бета-лактамазы (metallo-beta-lactamases – MBL) и приобретенные гены бета-лактамаз класса D (carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase – CHDL) являются двумя основными группами карбапенемаз в организме *A. baumannii*. CHDL отвечает за наиболее распространенный тип устойчивости к карбапенемам путем ферментативной деградации [159]. В настоящее время идентифицировано девять основных подгрупп OXA-карбапенемаз на основе гомологии аминокислот [159]. Четыре подгруппы OXA с карбапенемазной активностью, включая кластеры *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-40/24}, *bla*_{OXA-51} и *bla*_{OXA-58}, преобладают у *A. baumannii* [160].

bla_{OXA-23} распространен по всему миру [161]: во Франции [162], Германии [163], Болгарии [164], Румынии [165], США [166], Бразилии [167], Австралии [168], Тайване [169], Китае [179], Корею [170], Сингапуре [171], Италии [172], Испании [173] и России [174]. В качестве источника *bla_{OXA-23}* для *A. baumannii* [175] был выбран *A. radioresistens*, названный *bla_{OXA-133}*, который был зарегистрирован программой SENTRY в Азиатско-Тихоокеанском регионе [176].

Описанные в 2004 г. [177] *bla_{OXA-51}* проявляют повышенную карбапенемазную активность [178]. Группа бета-лактамаз *bla_{OXA-51}* представляет собой новый кластер среди карбапенемаз OXA-типа, и этот кластер включает множество вариантов оксациллиназ, о которых сообщалось в нескольких исследованиях, включая исследования Heriter в 2005 г. [179], Brown в 2005 г. [180], Тертон в 2006 г. [181], Кох в 2007 г. [182], Эванс в 2007 г. и Хиггинс в 2009 г [183]. Кроме того, гены *bla_{OXA-51}* присутствуют в большинстве изолятов *A. baumannii*, и считается, что это ген, свойственный виду *A. baumannii* [184]. В связи с тем, что гены *bla_{OXA-51}* постоянно обнаруживаются, а также являются уникальными для этого вида, то их обнаружение может использоваться в качестве простого и удобного метода идентификации *A. baumannii* [185]. Так как *A. baumannii* является клинически наиболее значимым видом из всех *Acinetobacter*, то возможность его быстрой диагностики от других представителей вида имеет ценное значение.

Группа *bla_{OXA-40/24}* состоит из *bla_{OXA-25}*, *bla_{OXA-26}*, *bla_{OXA-40}* и *bla_{OXA-72}* (первоначальная ошибка секвенирования произошла при секвенировании *bla_{OXA-24}*, и теперь он известен как *bla_{OXA-40}*) [186]. Эти гены отличаются лишь несколькими заменами аминокислот. Первоначально *bla_{OXA-40/24}* был идентифицирован как хромосомно закодированный в карбапенем-резистентном изоляте *A. baumannii*, полученном в Испании [187]. Позднее было установлено, что *bla_{OXA-25}*, *bla_{OXA-26}* и *bla_{OXA-27}* связаны с резистентностью к карбапенемам клинических изолятов *A. baumannii* из Испании, Бельгии и Сингапура [188]. После этого ген *bla_{OXA-40/24}* у *A. baumannii* был зарегистрирован в нескольких областях [184], включая Испанию [189], Португалию [190] и США [191]. Плазмид-опосредованный ген *bla_{OXA-24}* был обнаружен в изолятах вспышки в Испании [192]. Кроме того, *bla_{OXA-72}* был обнаружен в изолятах *A. baumannii* в Тайване [193] и Китае [194, 195].

bla_{OXA-58} впервые был идентифицирован у изолята MDRAB во Франции [196]. Многие *bla_{OXA-58}*-продуцирующие изоляты *A. baumannii* были зарегистрированы во всем мире в последующие годы, включая изоляты в Европе [196], Великобритании [197], Австралии [198], США [199] и Китае [200]. Ряд вспышек НИ был зарегистрирован во многих странах, включая Италию [201], Бельгию [202], Францию [203], Турцию [204], Грецию [205], США [206]. *bla_{OXA-58}* может привести к высокому уровню устойчивости к карбапенемам у *A. baumannii* за счет вставки IS 1008 [207] или присутствия гибридного промотора, подобного ISAb825-ISAb3 [208]. *bla_{OXA-97}* представляет собой вариант точечной мутации *bla_{OXA-58}* и обладает такими же гидролитическими свойствами. *bla_{OXA-97}* был обнаружен у изолятов *A.*

baumannii в Тунисе в 2001 и 2005 гг. [209]. Другой производной точечной мутации является ОХА-96, который был идентифицирован у *A. baumannii* из Сингапура в 1996 г. [179].

В 2009 году был идентифицирован новый *bla*_{ОХА-143} из Бразилии, который на 88% идентичен по аминокислотам с *bla*_{ОХА-40}, на 63% с *bla*_{ОХА-23} и на 52% с *bla*_{ОХА-58} [183]. Он гидролизует пенициллины, оксациллин, меропенем и имипенем, но не цефалоспорины расширенного спектра действия. Этот фермент является первым членом новой подгруппы CHDL, распространенность которой еще предстоит определить.

Оксациллиназа *bla*_{ОХА-182} была идентифицирована в нечувствительных к имипенему изолятах *Acinetobacter* в Корее [210] и показала 93% идентичность с *bla*_{ОХА-143} и 89% идентичность с *bla*_{ОХА-40}. *bla*_{ОХА-235}, *bla*_{ОХА-236} и *bla*_{ОХА-237} были идентифицированы от изолятов *A. baumannii*, которые были выделены в США и Мексике [211]. Аминокислотные последовательности на 85% идентичны с *bla*_{ОХА-134}, на 54-57% – с приобретенными *bla*_{ОХА-23}, *bla*_{ОХА-24}, *bla*_{ОХА-58} и *bla*_{ОХА-143} и на 56% – с собственным *bla*_{ОХА-51}. Позже, в исследованиях, проведенных в Канаде в период 2010 – 2016 гг. *bla*_{ОХА-235} был обнаружен в 48% всех штаммов *Acinetobacter*, резистентных к карбапенемам [212]. Вспышка НИ в пяти медицинских учреждениях штата Орегон, США с июня 2012 г. по октябрь 2014 г. затронула 16 пациентов и была вызвана *A. baumannii* с широкой лекарственной устойчивостью [213]. Устойчивость к карбапенемам была обусловлена наличием *bla*_{ОХА-235-like} гена *bla*_{ОХА-237}, который был фланкирован элементами IS *Abal* в противоположных ориентациях в плазмиде [213, 214]. Особое беспокойство вызывало то, что *bla*_{ОХА-237} является плазмидно-опосредованным и увеличивает потенциал диссеминации. *bla*_{ОХА-237} был обнаружен у штамма, принадлежащего к клональной группе IC2, наиболее распространенной во всем мире [214].

Фторхинолоны. Возникновение устойчивости к фторхинолонам у *A. baumannii* является результатом мутаций ферментов-мишеней для фторхинолонов – ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы IV, кодируемых соответственно генами *gyrA* и *parC* [215]. Эти мутации в основном затрагивают определяющие устойчивость к фторхинолонам области (QRDR) ферментов-мишеней, при этом распространенными заменами аминокислот являются Ser 83 и Gly 81 в *gyrA* и Ser 80 и Glu 84 в *parC* [216]. Такие мутации снижают сродство фторхинолонов к комплексу «фермент – ДНК». Клинически значимая резистентность к фторхинолонам может быть достигнута только с одной мутацией в *gyrA*; однако двойная аминокислота как *gyrA*, так и *parC* вызывает повышенную резистентность по сравнению с одиночной [217]. Не было данных о мутациях в *parC* без одновременной мутации в *gyrA*, что позволяет предположить, что ДНК-топоизомераза IV может быть дополнительной мишенью для фторхинолонов [216]. До сих пор плазмид-опосредованные гены устойчивости к фторхинолонам, такие как *qnrA*, *qnrB* и *qnrS*, не были идентифицированы в эпидемиологических исследованиях *A. baumannii*.

Устойчивость *A. baumannii* к фторхинолонам умеренного уровня может быть результатом хромосомных насосов оттока [218]. Ингибиторы эффлюксной помпы могут обратить вспять фенотип *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью [217]. Мутации двухступенчатого регулятора (AdeR) и сенсора (AdeS) ранее упомянутого насоса оттока AdeABC, принадлежащего к семейству насосов RND, приводят к более высокому оттоку фторхинолонов [215]. Наконец, хинолоны являются основными субстратами откачивающей помпы AbeM, что приводит к клинически значимым изменениям МПК для ципрофлоксацина и норфлоксацина [219].

Повсеместное распространение *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью становится угрозой для госпитализированных пациентов [220, 221]. Среди описанных механизмов, вызывающих устойчивость, наиболее распространенным является приобретение генов, кодирующих карбапенемазы. Рост резистентности CRAB к карбапенемам еще больше усугубляет проблему, которая требует неотложного внимания, чтобы избежать увеличения числа смертей от внутрибольничной инфекции.

1.4 Значение *A. baumannii* как возбудителя НИ

A. baumannii позиционируется как с внебольничными, так и с внутрибольничными инфекциями [222]. Ранее *A. baumannii* во внебольничных условиях характеризовался отсутствием клинически-значимой резистентности к антибактериальным препаратам. В настоящее время внебольничный этиологический агент *A. baumannii* – причина инфекции, которая может характеризоваться внезапным и тяжелым течением в сочетании с вторичной септициемией, а также высоким уровнем смертности [223].

Порядка 12% внутрибольничных инфекций, вызванных *A. baumannii*, приходится на инфекции кровотока (BSI) в отделении интенсивной терапии в Южной Европе, в восточных странах, Азии и Южной Америке [224]. В 36% случаев *A. baumannii* выделяется при внутрибольничной пневмонии в Азии [225]. В 60% случаев во внутрибольничных условиях вспышки *A. baumannii* локализуются во «взрослых» ОРИТ. Оставшиеся 40% приходится на ОРИТ новорожденных, ожоговые, нейрохирургические, хирургические, онкологические отделения.

По данным Национальной сети безопасности здравоохранения США (2008 г.), *A. baumannii* является причиной почти 2% всех катетер-ассоциированных BSI и 8% вентилятор-ассоциированной пневмонии с уровнем смертности от 13 до 30% [226]. Многие исследования связывают смертность от инфекции, вызываемых *A. baumannii*, с хроническими сопутствующими заболеваниями, тяжестью заболевания, ослабленным иммунитетом пациентов, прикованностью к постели, катетеризацией вен и другими инвазивными медицинскими процедурами, пребыванием в ОРИТ, сопутствующей грибковой инфекцией и возрастом пациента [227, 228].

Из-за увеличения смертности от инфекций, обусловленных *A. baumannii*, из-за ограниченных вариантов антибактериальной терапии [21, 22, 229] ВОЗ

отнесла CRAB к высокоприоритетной цели для исследования и разработки новых антибиотиков в 2017 г. [15]. IDSA классифицировало *A. baumannii* как проблемный патоген [230].

Согласно отчету CDC за 2013 г., MDR-штаммы *A. baumannii* представляют собой серьезную угрозу, которая ежегодно вызывает около 7 000 случаев инфекционных заболеваний и 500 смертей в США [146].

Внутрибольничные инфекции, ассоциированные с *A. baumannii*, часто обусловлены моноклональными группами, обычно связанными с источником окружающей среды, или сложными поликлональными группами, в которых сосуществуют эпидемические и спорадические клоны [231, 232, 233].

Специфические устойчивые клоны являются основной причиной вспышек НИ. Известны три европейских клональных группы – I, II и III [234], которые распространены в Европе, на Ближнем Востоке, в России, Африке и Южной Америке [235]. Эти клональные группы известны как международные клоны высокого эпидемического риска и отвечают за распространение CRAB. Штаммы I и II клональных групп продуцируют карбапенемазы различных типов и в ряде случаев чувствительны к отдельным не-бета-лактамам антибиотикам (тобрамицину и триметоприму/сульфаметоксазолу), в том числе при наличии устойчивости к карбапенемам. Резистентность к колистину встречается у единичных штаммов разных генотипов. Клоны I и II клональных групп распространены в странах северо-западной Европы. Клон I клональной группы выделен во время эпидемических вспышек в Испании, Чехии, Польше и Италии. Клон II клональной группы обнаружен в Испании, Португалии, Франции, Греции и Турции, Нидерландах. Клон III был выявлен во Франции, Италии, Испании и Нидерландах. Клоны I и II клональных групп также были обнаружены в Южно-Африканской Республике [236].

Учитывая высокую вероятность устойчивости штаммов *A. baumannii* к основным АМП при лечении НИ, выбор антибиотиков для эмпирической терапии является крайне затруднительным и требует проведения регулярного локального мониторинга чувствительности в каждом стационаре.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы для исследования

В исследование были включены изоляты, полученные из крупных многопрофильных стационаров г. Караганды, г. Астаны и г. Жезказгана, выделенные в течение 2011 – 2019 гг. от стационарных пациентов с подтвержденной инфекцией, развившейся через 48 ч после госпитализации [237, 238]. Изоляция и первичная идентификация бактериальных изолятов была проведена в локальных лабораториях стандартными микробиологическими методами [239]. Далее штаммы в соответствии со стандартными процедурами по биологической безопасности [240] передавали в Лабораторию коллективного пользования (ЛКП) НАО МУК (г. Караганда), где была осуществлена окончательная идентификация всех бактериальных изолятов. Часть молекулярно-генетических исследований по SNP-типированию была выполнена на базе Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИ АХ) г. Смоленск (РФ).

Было изучено 378 изолятов *A. baumannii* (рисунок 1), а также 13 контрольных штаммов из Американской коллекции типовых культур микроорганизмов (American Type Culture Collection) и 8 контрольных штаммов из коллекции НИИ АХ (г. Смоленск).

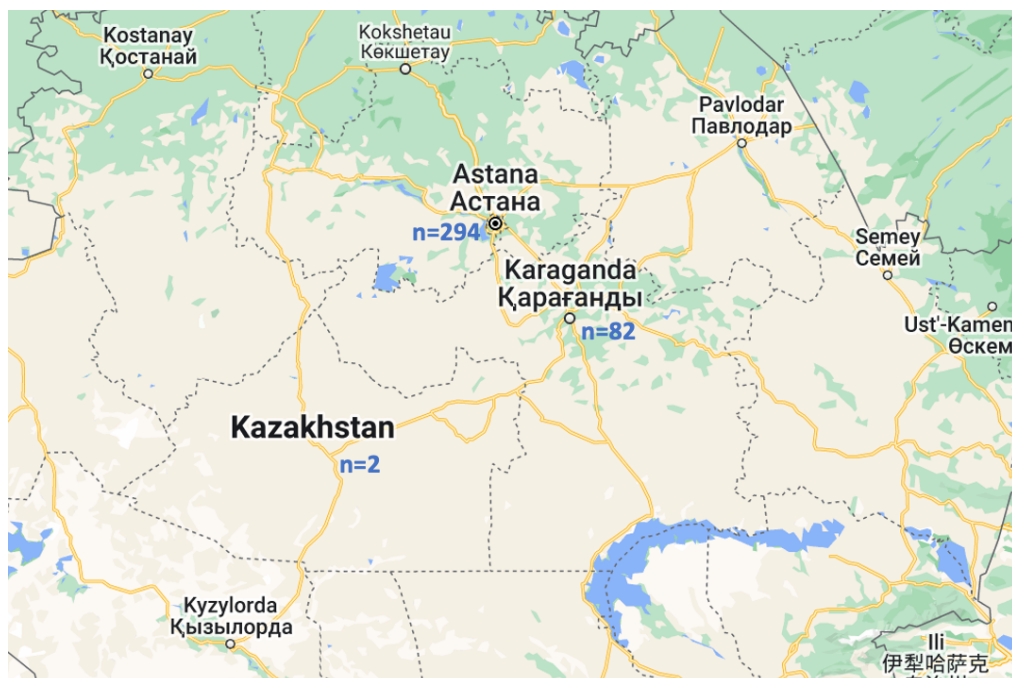


Рисунок 1 – Изоляты *A. baumannii* в городах – участниках исследования

2.2 Идентификация микроорганизмов

В ЛКП НАО МУК восстановление полученных штаммов проводилось на колумбийском агаре (BD, США) аэробно при 36 ± 1 °С. Идентификация

изолятов была выполнена методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass v.4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Пики *A. baumannii* (рисунок 2). В качестве критерия надежной видовой идентификации были использованы рекомендуемые для представителей рода *Acinetobacter* значения Score $\geq 2,2$ [241]. Но производитель предупреждает о том, что ввиду похожих паттернов в комплексе АСВ идентификация *A. baumannii* может быть затруднена [242]. В связи с этим рекомендуется использовать золотой стандарт для идентификации – ПЦР.

Видовую идентификацию изолятов *A. baumannii* подтверждали с помощью детекции генов видоспецифических бета-лактамаз группы *bla*_{OXA-51} методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенсR MDR Ab-OXA-FL» (Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва, РФ) и системы DTPPrime 5X1 (ДНК-Технология, Россия). До проведения исследования изоляты депонировались в банке культур и хранились в условиях низкотемпературного замораживания (-70 °С) в триптиказо-соевом бульоне (BD, Sparks, MD, USA) с добавлением 30% глицерина.

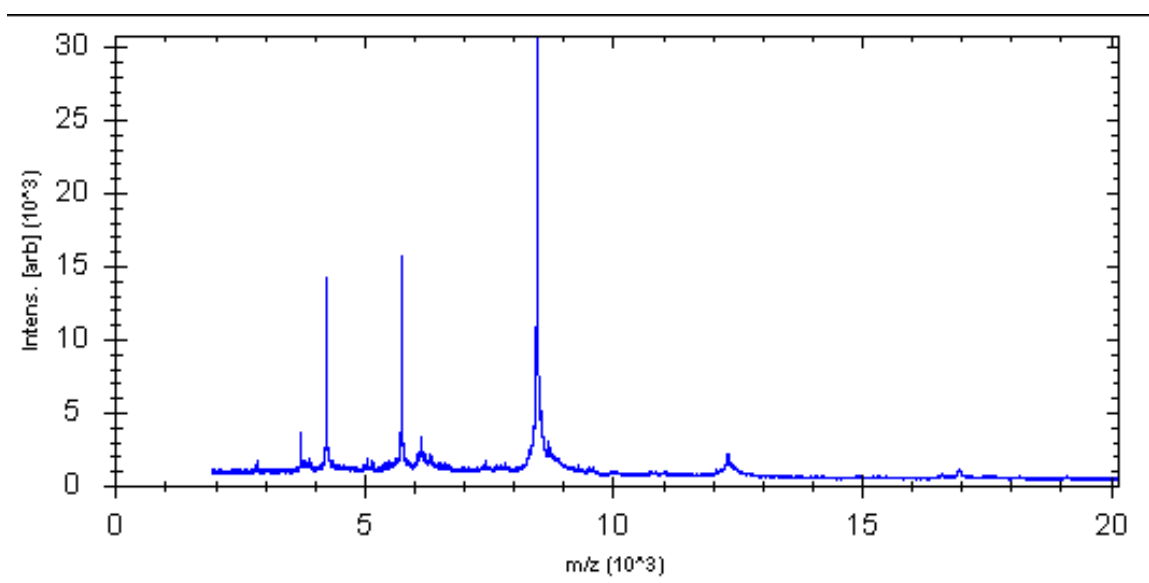


Рисунок 2 – Пики *A. baumannii complex* на MALDI TOF

2.3 Чувствительность к антибактериальным препаратам

Определение чувствительности к АМП проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона и методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера – Хинтона. Чувствительность к АМП была определена для 224 штаммов *A. baumannii*.

Интерпретация результатов тестирования на чувствительность к антимикробным препаратам выполнялась в соответствии с критериями EUCAST v 11.0 [243].

Список антибиотиков, экспертные правила и таблица устойчивости приведены в приложении С. Стоит отметить, что для тигециклина, в соответствии с EUCAST, нет возможности определить уровень устойчивости. Поскольку методология постановки и оценки чувствительности методом серийных разведений не отличалась от отдельных антибиотиков, использовали критерий EUCAST. Для контроля качества определения чувствительности были использованы штаммы *E. coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853. Анализ результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам проводился с помощью программы WHONET 2022 и онлайн платформы AMRcloud [244].

Первичный фенотипический скрининг продукции MBL выполнен методом двойных дисков с этилен-диамин-тетраацетатом [245]. Карбапенемазную активность выявляли в модифицированном Ходж-тесте и методом инактивации карбапенемов [245].

2.4 Идентификация карбапенемаз

Наличие приобретенных генов карбапенемаз класса D, общих для *Acinetobacter spp.* (группы *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-24/40}* и *bla_{OXA-58}*), а также карбапенемазы класса B (MBL) групп VIM, IMP и NDM) определяли с помощью ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов «AmpliSensR MDR *Acinetobacter*-OXA-FL» и «AmpliSensR MDR» MBL-FL» (Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва, РФ). Для амплификации использовали систему ПЦР в реальном времени DTPrime 5X1 (DNA Technology, г. Москва, Россия). В качестве положительного контроля использовали штаммы *A. baumannii* (*bla_{OXA-40}*, *bla_{OXA-51}*), *A. pittii* (*bla_{OXA-40}*, *bla_{OXA-58}*) и *P. aeruginosa* (VIM, IMP, NDM), несущие известные гены карбапенемаз. Экстракцию ДНК проводили экспресс-методом с использованием матрицы InstaGene™ (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Образцы ДНК хранились при -20 °С. Результаты оценки чувствительности к антибиотикам и определения генов карбапенемаз были депонированы в качестве проекта в базу данных веб-сайта AMRcloud [244] для последующей обработки.

2.5 Молекулярное генотипирование *A. baumannii*

Для оценки генетического разнообразия штаммов *A. baumannii* применяли метод SNP-типирования. Метод основан на определении и сравнении набора из 21 однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism – SNP), расположенных в 10 генетических локусах (*gltA*, *recA*, *cpn60*, *gyrB*, *gdhB*, *rpoD*, *fusA*, *pyrG*, *rplB* и *rpoB*), используемых в 2 существующих схемах мультилокусного секвенирования-типирования (multilocus sequence typing – MLST) *A. baumannii* – университета Оксфорда и

института Пастера [246]. Детекцию каждого SNP выполняли с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени в соответствии с подходом с высокой пропускной способностью, предложенным Myakishev et al. [247]. Полученные для каждого изолята *A. baumannii* последовательности, содержащие 21 нуклеотидное основание, относили к определенному генотипу (SNP-типу) и использовали для оценки генетической связи между генотипами. Система QIAgility (QIAGEN), Hilden (Германия) и Prime 5X1 (ДНК-Технология, г. Москва, РФ) были использованы для подготовки и проведения ПЦР в формате 384 лунок, что обеспечило высокопроизводительное генотипирование изолятов. Штаммы *A. baumannii* известных STs, представленные в базе данных pubMLST [248]: в качестве контролей использовались id 4785, id4790, id 4793, id 4798, id 4816, id 4825, id 4841, id 4932, id 4985, id5036.

Выбранный набор из 21 SNP локусов MLST обеспечил сравнение между полученными SNP-типами с известными STs и CCs в соответствии с номенклатурой MLST, включая так называемые «международные клоны высокого риска». Соответствие между SNP-типированием и данными MLST было обеспечено базой данных SQL и программной платформой [249, 250]. База данных SNPTAb использовалась для хранения данных о SNP-типировании с данными об отдельных изолятах (например, источник, географическое происхождение, данные об изоляции, устойчивость к карбапенемам и производство карбапенемаз).

2.6 Статистические методы исследования

Первоначальный анализ данных проведен в программе Whonet 2022 [251]. Статистическая обработка выполнена с помощью онлайн-платформы AMRcloud [244], которая разработана на языке программирования «R». К данным применялся описательный анализ с расчетом абсолютных и относительных частот, медианных значений, доверительных интервалов по методу Уилсона. Категориальные переменные сравнивались с помощью точного теста Фишера и поправки по методу Холма на множественные сравнения. Для анализа данных и визуализации процесса типирования *A. baumannii* использовали инструмент goeBURST в программе PHYLOViZ 2.0 [252], которая на основе плагинов позволяет обрабатывать большие наборы данных как по количеству образцов, так и по локусам. PHYLOViZ включает в себя возможности интеграции и визуализации молекулярных эпидемиологических данных, в нашем случае по SNP. PHYLOViZ включает в себя возможности реализации методов иерархической кластеризации. На каждом этапе алгоритма выбирается одна пара кластеров, удовлетворяющая критерию минимального несходства. Выбранные кластеры объединяются, и на следующем этапе рассматривается новый кластер, соответствующий их объединению.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Роль *Acinetobacter baumannii* в формировании этиологической структуры госпитальных инфекций в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана

При изучении роли *A. baumannii* в формировании этиологической структуры госпитальных инфекций было проанализировано 4 338 этиологически значимых микроорганизма, выделенных в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана в период с 2011 по 2019 г. и реидентифицированных на базе ЛКП НАО МУК. 48,66% (n=2111) выделенных образцов являлись неферментирующими микроорганизмами, 30,24% (n=1312) – микроорганизмами порядка *Enterobacterales*. Грамположительные микроорганизмы были представлены микроорганизмами рода *Staphylococcus* (15,28%, n=663), *Streptococcus* (2,77%, n=120) и *Enterococcus* (2,56%, n=111) (рисунок 3).

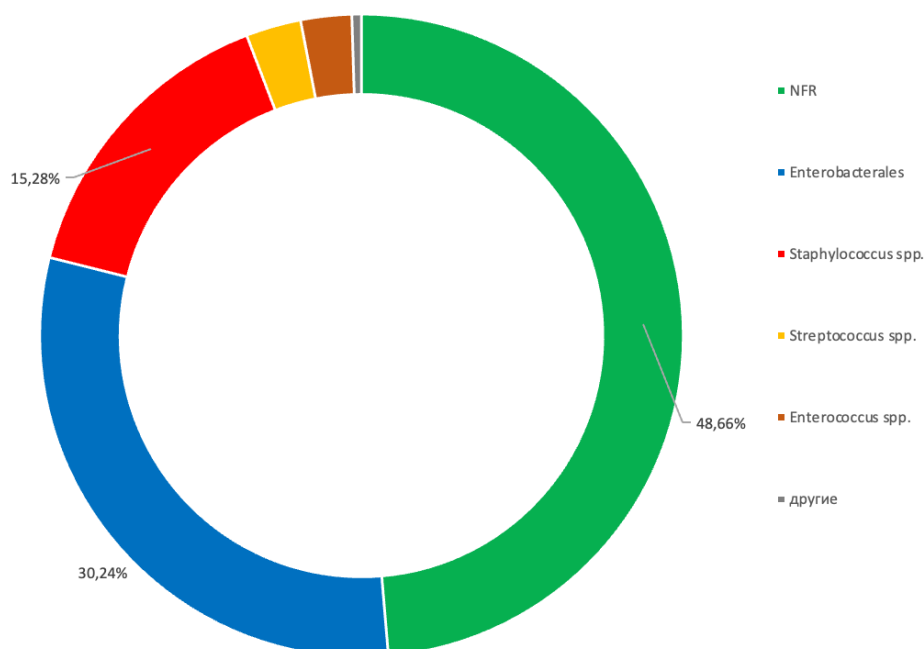


Рисунок 3 – Основные группы этиологических агентов НИ (n=4 338)

Доля микроорганизмов порядка *Enterobacterales* в структуре нозокомиальных инфекций снижалась с 43,56% в 2011 г. до 34,80% в 2012 г. (p=0,0017), с 2012 до 2013 г. – до 26,65% выделенных штаммов (p=0,0029). В 2015 г. был зафиксирован самый низкий процент микроорганизмов порядка *Enterobacterales* – 7,84%. В 2016 г. наблюдалось увеличение выделенных изолятов до 28,60% (p=0,0001) по сравнению с 2015 г. В период с 2017 по 2019 г. регистрировалось статистически значимое увеличение доли *Enterobacterales* с 25,07 до 45,75% (рисунок 4).

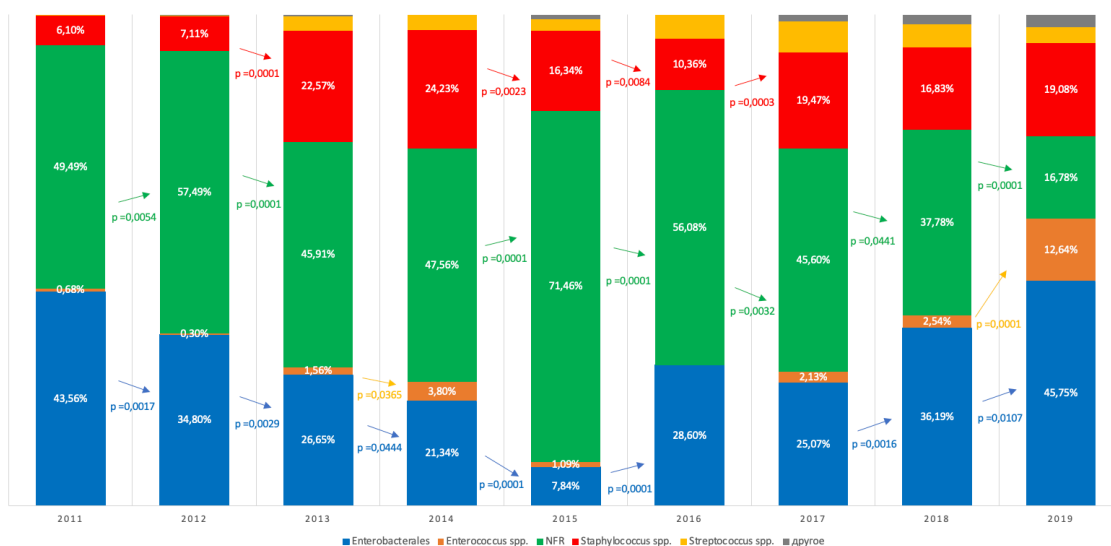


Рисунок 4 – Госпитальные инфекции 2011 - 2019 гг. по основным группам микроорганизмов

Количество выделенных неферментирующих микроорганизмов варьировало в течение всего исследования. В 2011 г. процент выделенных микроорганизмов составил 49,49% (n=292), в 2012 г. – 57,49% (n=380, p=0,0054), в 2013 г. наблюдалось незначительное снижение до 45,91% (n=236). С 2014 по 2015 г. было зафиксировано увеличение доли неферментирующих микроорганизмов (p=0,0001) с 47,56% (n=263) до 71,46% (n=328) и постепенное снижение до 56,08% (n=249, p=0,0001) в 2016 г., 45,60% (n=171, p=0,0032) в 2017 г., 37,78% (n=119, p=0,0441) в 2018 г. и 16,78% (n=73, p=0,0001) в 2019 г. *Staphylococcus* в исследуемый промежуток времени всегда оставался в структуре НИ, и его доля варьировала от 6,10% (n=36) в 2011 г. до 22,57% (n=116, p=0,0001) в 2013 г. В 2019 г. на долю *Staphylococcus* приходилось 19,08% (n=83) всех нозокомиальных инфекций.

При анализе видового состава микроорганизмов распределение выглядело следующим образом: в 37,76% (n=1638) была выделена *Pseudomonas aeruginosa*, в 16,09% (n=698) – *Klebsiella pneumoniae*, в 11,39% (n=494) – *Staphylococcus aureus*. На долю *Acinetobacter baumannii* приходилось 8,71% (n=378) штаммов, *Escherichia coli* – 8,51% (n=369). Остальные выделенные микроорганизмы представлены на рисунке 5.

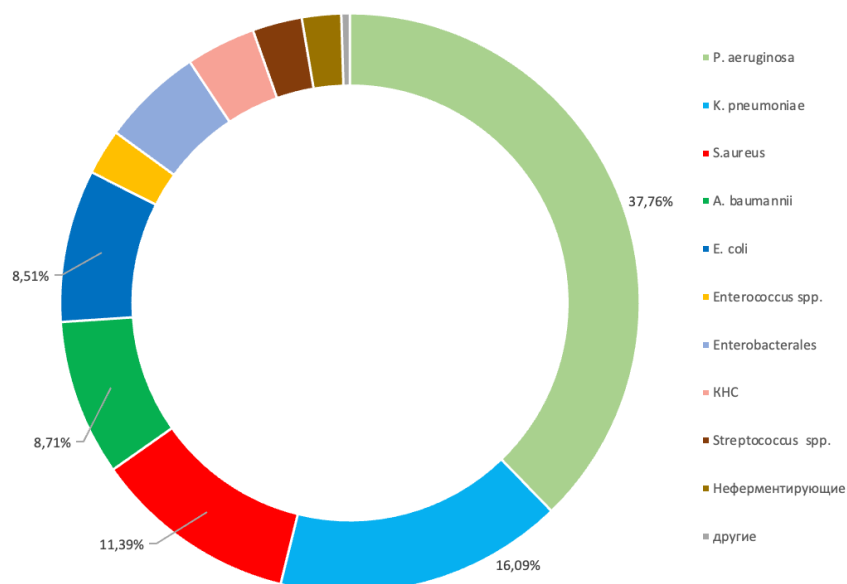


Рисунок 5 – Видовой состав микроорганизмов в период исследования (2011 – 2019 гг.)

При более детальном анализе видового состава неферментирующих микроорганизмов, несмотря на очевидное преобладание *Pseudomonas aeruginosa* в общей структуре, наблюдался доленой рост *Acinetobacter baumannii*, с 2,54% (n=15) выделенных штаммов до 5,75% (n=38, p=0,0048) с 2011 по 2012 г., до 9,73% (n=50, p=0,0136) с 2012 по 2013 г.. В 2016 г. был зафиксирован наибольший процент выделенных *Acinetobacter baumannii* – 15,77% (n=70). Далее наблюдалось статистически значимое снижение процентного соотношения возбудителя (рисунок 6).

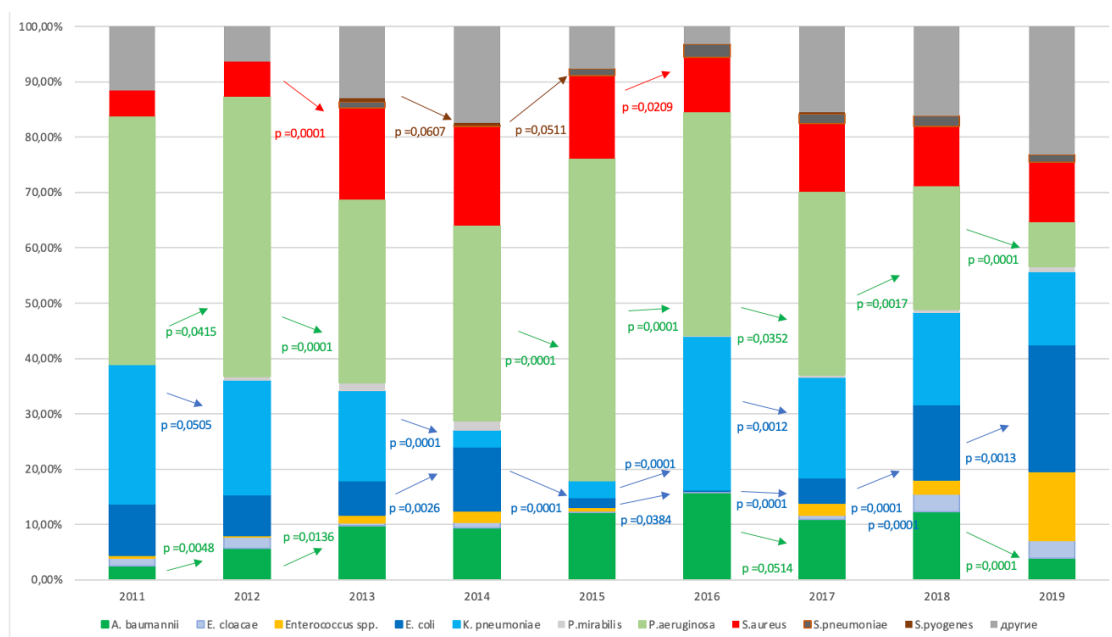


Рисунок 6 – Распределение выделенных в исследовании *A. baumannii* по годам (2011 – 2019 г.)

Распределение изученной выборки *A. baumannii* по городам представлено на рисунке 7. Наибольшая часть выделенных штаммов *A. baumannii* (77,78%, n=294) была получена в г. Астана. В карагандинских стационарах было выделено 21,69% (n=82) микроорганизмов. В г. Жезказган было детектировано 2 изолята *A. baumannii*.

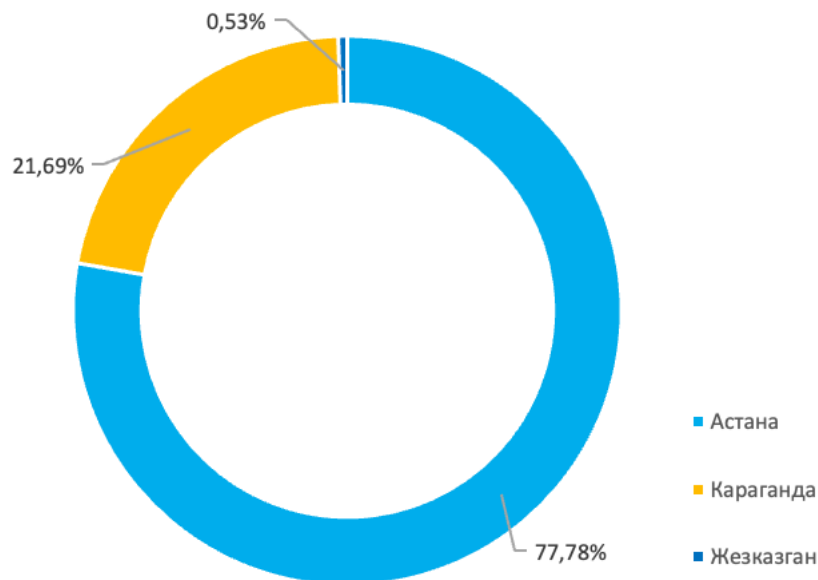


Рисунок 7 – Процентное соотношение *A. baumannii* по городам – участникам исследования (%)

Количество изолятов *A. baumannii*, выделенных в городах-участниках, достаточно сильно варьировало по годам. В 2011 и 2012 гг. *A. baumannii* был выделен в г. Астане и г. Караганде (рисунок 8). В 2013 г. возбудитель был выделен только в г. Астане. Далее детектировалось плавное статистически значимое снижение выделения *A. baumannii* в г. Астане в 2016 г. до 58,57% (n=41, p=0,0001) со статистически значимым увеличением частоты выделения возбудителя в г. Караганде – с 8,93% (n=5) в 2015 г. до 41,43% (n=29, p=0,0001) в 2016 г. В 2017 г. *A. baumannii* также был выделен в г. Астане. С 2018 по 2019 г. в г. Караганде наблюдалось увеличение частоты выделения *A. baumannii* с 20,51% (n=8) по 47,06% (n=8, p=0,0578). В г. Жезказгане *A. baumannii* был детектирован в единичных случаях в 2015 и 2018 г.

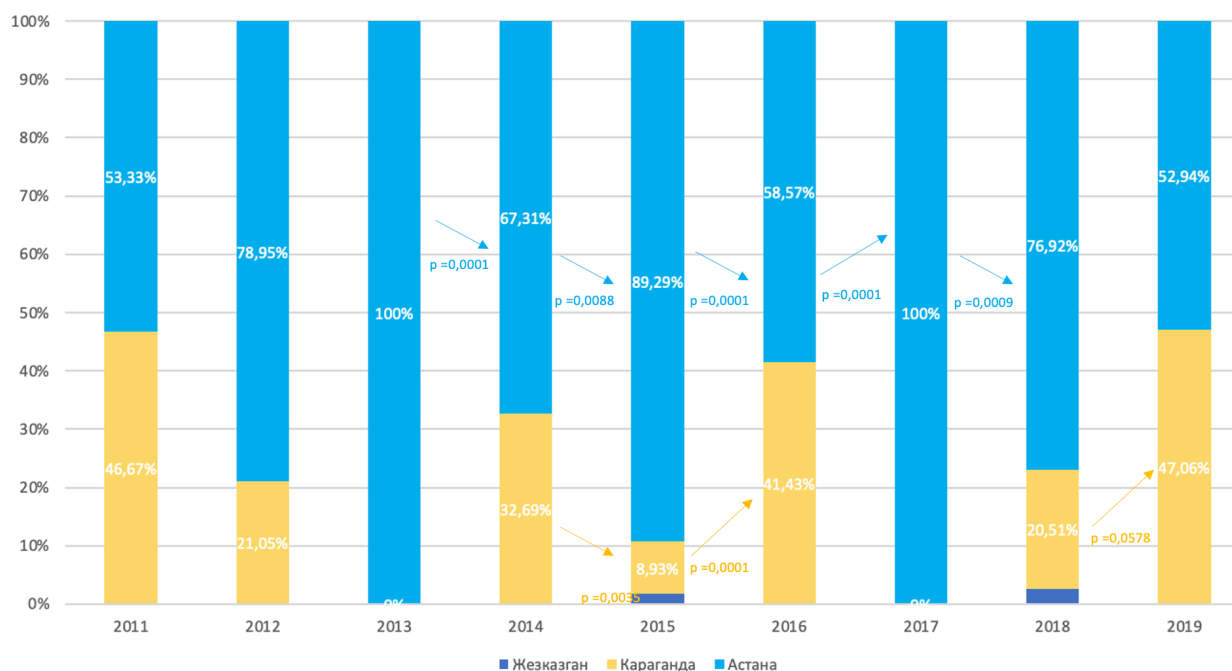


Рисунок 8 – Процентное соотношение *A. baumannii* по городам – участникам исследования (%) с 2011 по 2019 г.

В г. Астане изоляты *A. baumannii* были выделены в одном стационаре (АО «Национальный научный медицинский центр»), в г. Жезказгане также в одном стационаре (ТОО «Медицинский центр Жезказган»). Штаммы, выделенные в г. Караганде, представлены на рисунке 9. Доминирующее количество изолятов (58,54%, n=48) было получено в КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова», которое имеет в своей структуре разноплановые блоки: хирургический, ОРИТ, терапевтический и др. Остальные штаммы изучаемого патогена были выделены в КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» Управления здравоохранения Карагандинской области – 14,63% (n=12), в КГП «Многопрофильная больница №1 г. Караганды» – 8,54% (n=7), КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области – 2,44% (n=2) и в единичных случаях в других медицинских организациях города. При сравнении выделенных штаммов *A. baumannii* по стационарам г. Караганды выявлено, что в 2011 г. изоляты *A. baumannii* были выделены только в КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова» (100%; n=7). В 2012 г. было зарегистрировано статистически значимое снижение выделения образцов в КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова» до 37,5% (n=3) (p=0,0256). В остальных стационарах г. Караганды статистически значимых изменений в период исследования не наблюдалось.

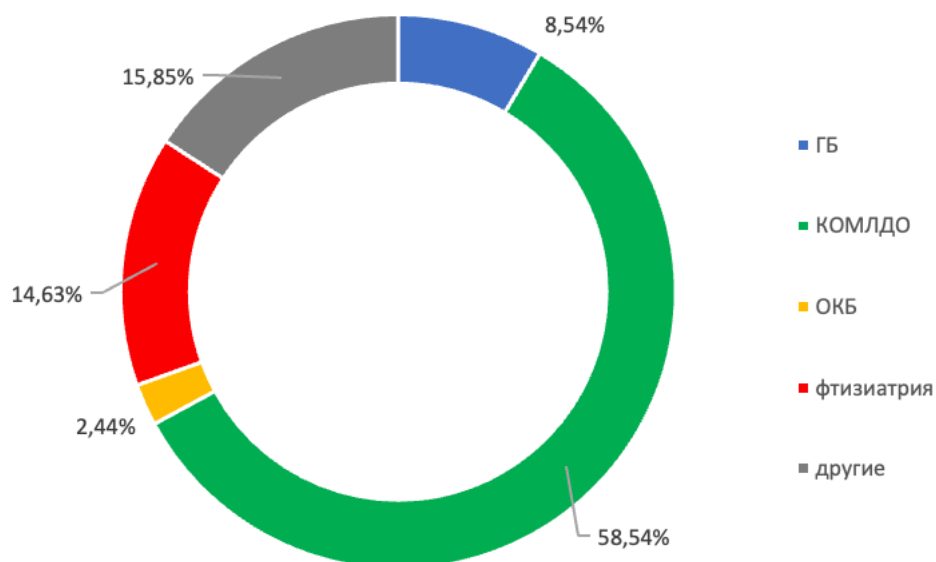


Рисунок 9 – Процентное распределение *A. baumannii* в стационарах г. Караганды в период 2011 – 2019 гг.

Долевое распределение *A. baumannii* по отделениям выглядело следующим образом (рисунок 10): в 60% случаях (n=228) *A. baumannii* был обнаружен в ОРИТ. Ежегодно с 2011 по 2019 г. ОРИТ занимает лидирующие позиции при анализе распределения *A. baumannii* в отделениях ЛПУ. В 25,93% (n=98) *A. baumannii* был зафиксирован в отделениях хирургического профиля, в 4,23% (n=16) – в отделениях терапевтического блока. В остальных случаях изоляты *A. baumannii* были выделены в отделениях пульмонологии и урологии (рисунок 10).

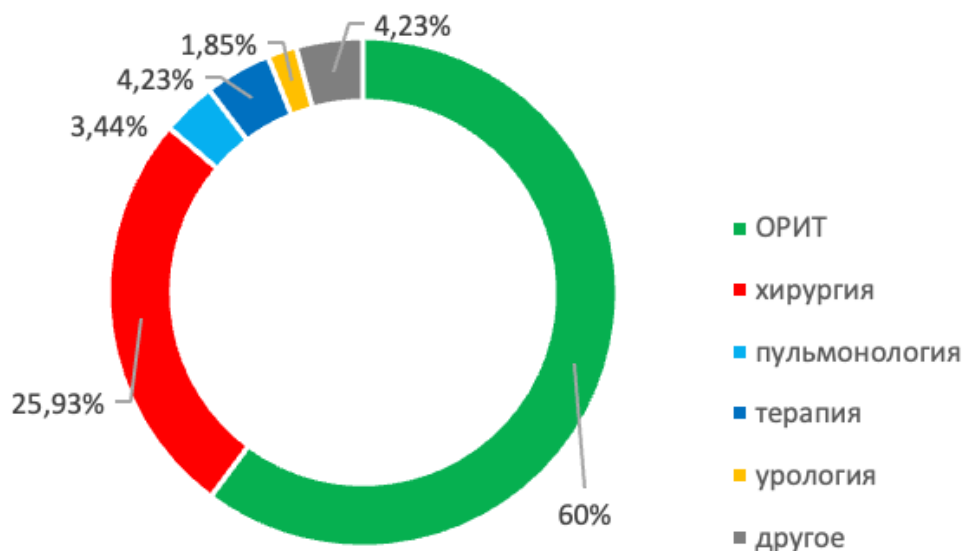


Рисунок 10 – Процентное распределение *A. baumannii* по отделениям в стационарах (%) в период 2011 – 2019 гг.

Похожая ситуация наблюдалась и в городах – участниках исследования (рисунок 11, 12). В г. Караганде и г. Астане более половины случаев *A.*

baumannii были детектированы в ОРИТ – 54,88% (n=45) и 62,25% (n=183) соответственно.

В период исследования в г. Астане отмечались незначительные изменения выделения патогена в отделениях. Так, с 2011 по 2012 г. изначально фиксировалось снижение выделения возбудителя с 87,5% (n=7) до 36,75% (n=61, p=0,0062) в ОРИТ. В отделении урологии с 2012 по 2013 г. также наблюдалось статистически значимое снижение выделения возбудителя с 10% (n=3) до 0 (p=0,0494). В 2013 – 2014 гг. в г. Астане также регистрировалось снижение выделения *A. baumannii* в ОРИТ с 76% (n=38) до 51,43% (n=18, p=0,0222) с временным увеличением выделения в хирургическом блоке с 8% (n=4) в 2013 г. до 48,57% (n=17) в 2014 г. (p=0,0001) и снижением до 26% (n=13, p=0,0397) в 2015 г. Также статистически значимое снижение выделения возбудителя в блоке хирургии с 58,54% (n=24) до 23,33% (n=7, p=0,0039) отмечалось в период с 2017 по 2018 г.

На втором месте по выявлению изучаемого патогена находились отделения хирургического профиля: 14,63% (n=12) – в г. Караганде и 29,25% (n=86) в г. Астане. В г. Караганде не было получено статистически значимых различий по выделенным образцам в отделениях в период с 2011 по 2019 г.

В г. Жезказгане штаммы *A. baumannii* были получены в терапевтическом отделении (n=2).

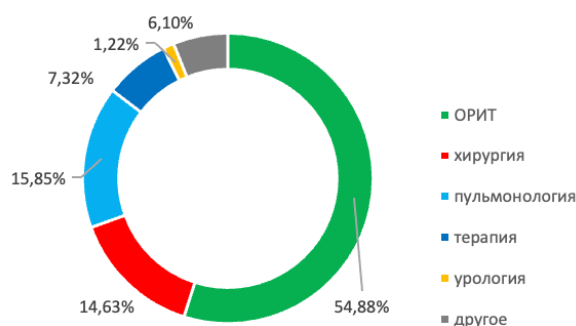


Рисунок 11 – Распределение *A. baumannii* по отделениям в стационарах г. Караганды (%)

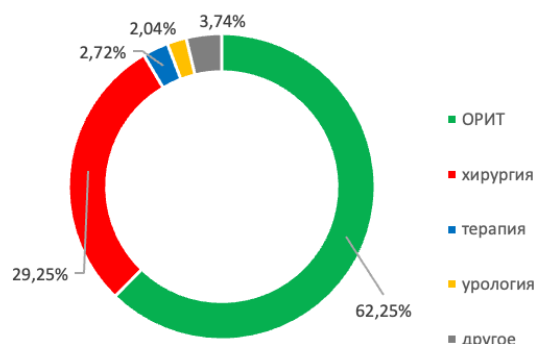


Рисунок 12 – Распределение *A. baumannii* по отделениям в стационарах г. Астаны (%)

В 16,40% (n=62) случаев *A. baumannii* был выделен из носоглотки, в 15,61% (n=59) – из трахеи, в 11,65% (n=44) – из мокроты, 12,96% (n=49) – из раны, 7,93% (n=30) – из катетера. Остальное распределение выделенных образцов *A. baumannii* представлено на рисунке 13.

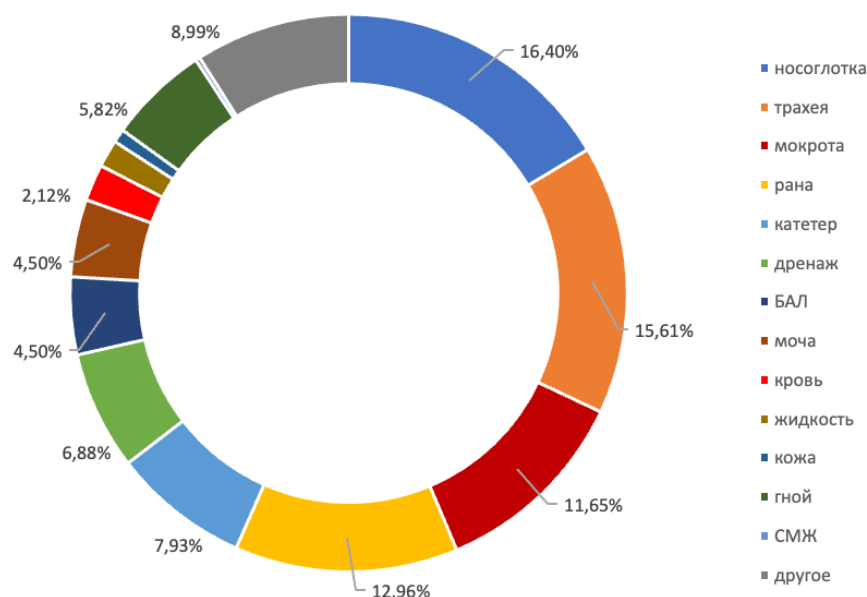


Рисунок 13 – Процентное распределение *A. baumannii* в зависимости от биологического материала

В городах-участниках наблюдалась схожая картина (рисунок 14, 15). В г. Астана 17,69% (n=52) штаммов *A. baumannii* были выделены из трахеи, 14,29% (n=42) – из носоглотки, 15,31% (n=45) – из раны, 9,86% (n=29) – из катетера. Стоит отметить, что с 2011 по 2012 г. было отмечено статистически значимое уменьшение количества образцов *A. baumannii*, выделенных из трахеи, с 62,5% (n=5) до 6,02% (n=10, p=0,0001), с 2014 по 2015 г. фиксировалось увеличение количества штаммов, выделенных из катетера, с 2,86% (n=1) до 18% (n=9, p=0,0412). Преобладали образцы, выделенные с 2015 по 2016 г. из носоглотки, их количество увеличилось с 10% (n=5) до 26,83% (n=11, p=0,052).

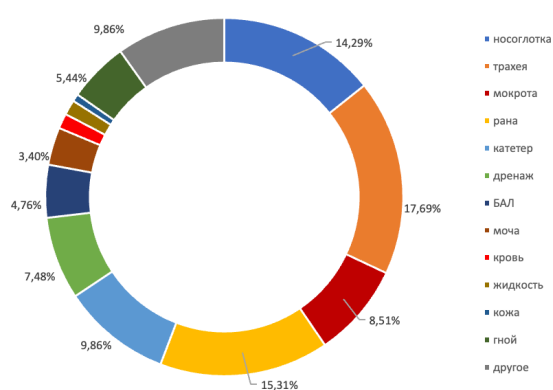


Рисунок 14 – Процентное распределение *A. baumannii* в зависимости от биологического материала в г. Астане

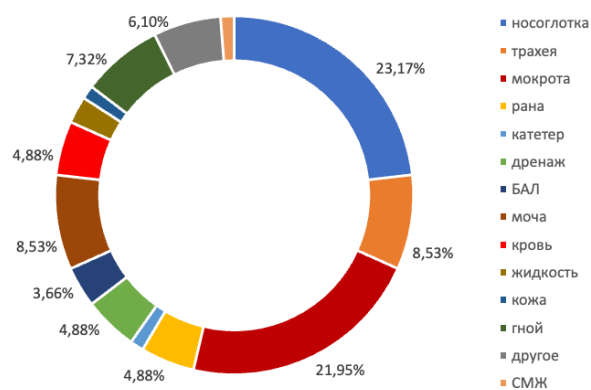


Рисунок 15 – Процентное распределение *A. baumannii* в зависимости от биологического материала в г. Караганде

В г. Караганде 23,17% (n=19) изолятов *A. baumannii* были изолированы из носоглотки, 21,95% (n=18) – из мокроты, 8,53% (n=7) – из трахеи. В г. Караганде, как описывалось ранее, *A. baumannii* был выделен в нескольких

стационарах. Возбудитель наиболее часто был получен из биологических образцов респираторного тракта: 21,94% (n=18) – из носоглотки (КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова»), 12,19% (n=10) – из мокроты (КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» Управления здравоохранения Карагандинской области). Статистических различий по выделению *A. baumannii* из биологических образцов в течение всего периода исследования получено не было.

В г. Жезказгане *A. baumannii* был выделен из двух биологических материалов – отделяемого из носоглотки и мокроты.

Исходя из вышеописанного, чаще всего *A. baumannii* был детектирован у пациентов ОРИТ: в 16,67% (n=38) – из трахеи, в 11,84% (n=27) – из раны и катетера, в 10,96% (n=25) – из мокроты и носоглотки. Остальное процентное соотношение изолятов, выделенных в ОРИТ, представлено на рисунке 16.

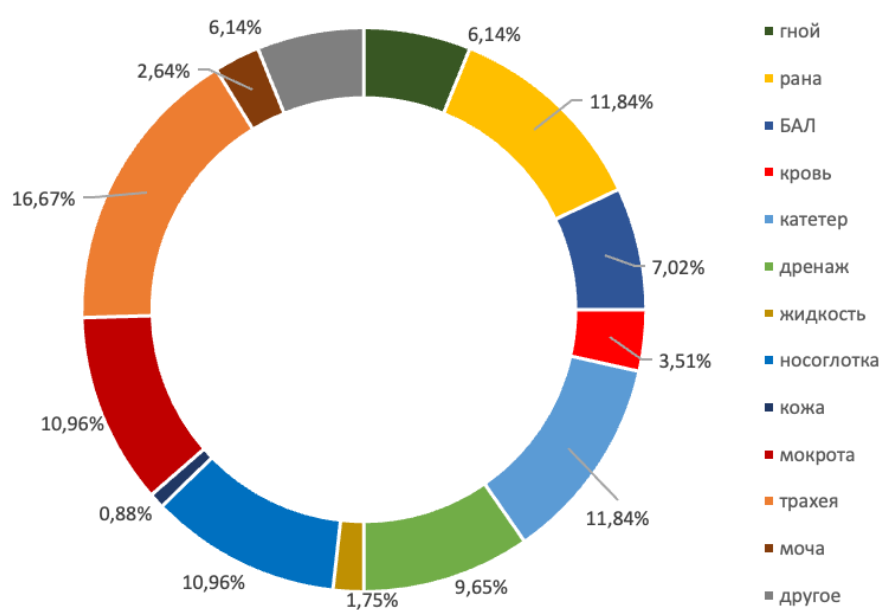


Рисунок 16 – Процентное распределение *A. baumannii* в биологических образцах, выделенных в ОРИТ

В ОРИТ ЛПУ городов – участников исследования наблюдалась следующая картина: статистически значимо отличалось выделение *A. baumannii* из катетера ($p=0,0126$) в ОРИТ г. Караганды (2,05%, n=1), против ОРИТ г. Астана (14,52%, n=26), из носоглотки ($p=0,0001$) – 34,69% (n=17) (Караганда) и 4,47% (n=8) (Астана), из мочи ($p=0,0204$) – 8,16% (n=4), (Караганда) и 1,12% (n=2) (Астана). Примечательно, что *A. baumannii* из раны, кожи и жидкостей был получен только в ОРИТ ЛПУ г. Астаны. Остальное распределение биологических образцов, из которых был выделен *A. baumannii* в ОРИТ, представлено на рисунке 17.

Статистически значимых различий по половозрастным признакам пациентов, от которых был получен биологический материал, не было выявлено.

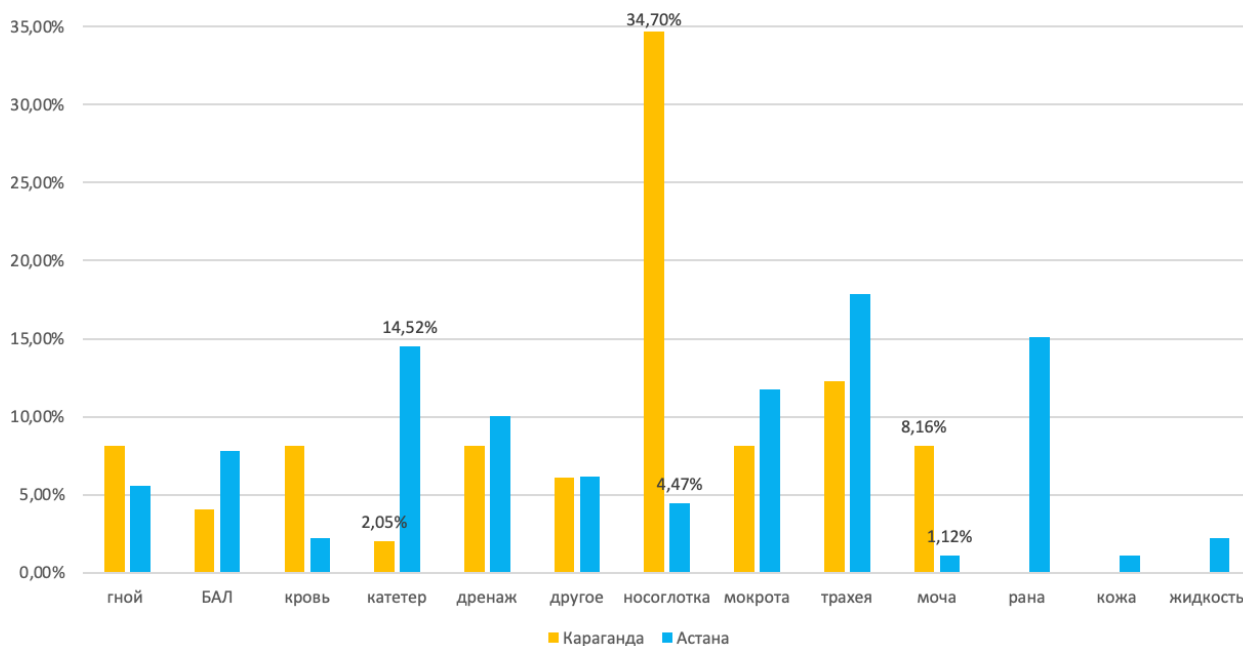


Рисунок 17 – Процентное распределение *A. baumannii* из биологических образцов пациентов ОРИТ в городах – участниках исследования

Инфекции, ассоциированные с *A. baumannii*, были диагностированы в 8,71% (n=378) случаев в период с 2011 по 2019 г. Из них, 77,78% (n=294) были выявлены в г. Астана. В 60% (n=228) *A. baumannii* был обнаружен в ОРИТ. Наиболее часто *A. baumannii* был выделен из образцов дыхательного системы: 16,40% (n=62) – из носоглотки, 15,61% (n=59) – из трахеи, 11,65% (n=44) – из мокроты. В ОРИТ чаще всего (16,67%, n=38) *A. baumannii* был детектирован из трахеи, в 11,84% (n=27) – из раны и катетера, в 10,96% (n=25) – из мокроты и носоглотки.

3.2 Множественнорезистентные штаммы *A. baumannii* в стационарах Центрального Казахстана

Для достижения второй задачи была изучена чувствительность 224 штаммов *A. baumannii* к АМП.

Результаты определения чувствительности изолятов *A. baumannii* к АМП представлены в таблице 1.

Принимая во внимание природную устойчивость *A. baumannii* к целому ряду АМП, карбапенемные антибиотики рассматриваются как базовые препараты выбора при лечении НИ, вызванных *A. baumannii*. В проведенном исследовании устойчивость к карбапенемам (имипенему и меропенему) проявили 81,25% (95%ДИ 75.63-85.82) и 78,57% (95%ДИ 72.74-83.44) изолятов *A. baumannii* соответственно.

Была получена высокая доля устойчивых штаммов *A. baumannii* к фторхинолонам – 89,29% (95%ДИ 84.55-92.69) изолятов *A. baumannii* обладали устойчивостью к ципрофлоксацину.

Частота резистентности к аминогликозидам (амикацину и гентамицину) составила 79,91% (95%ДИ 74.18-84.63) и 65,47% (95%ДИ 59.02-71.4) соответственно.

Колистин рассматривается как препарат крайнего выбора при лечении инфекций, обусловленных MDR *A. baumannii*, в то же время повышенное внимание к распространению колистин-устойчивых штаммов *A. baumannii* актуализировало проблему оценки чувствительности к полимиксинам у казахстанских изолятов. В проведенном исследовании *in vitro* изолятов, резистентных к колистину, не было выявлено. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 50% и МИК 90% составили для колистина 1 мг/л.

МИК 50% и МИК 90% для тигециклина составляли в исследовании 0,125 мг/л, только четыре изолята (1,79%; 95%ДИ 0.7-4.5) имели эпидемиологическое пороговое значение (Epidemiological cut-off value – ECOFF) >0,5 мг/л. Имеются данные, что *A. baumannii* ингибируется при нагрузке тигециклина 1мг/л [243].

На рисунке 18, 19 представлены данные чувствительности к антимикробным препаратам в городах – центрах исследования (Астана и Караганда).

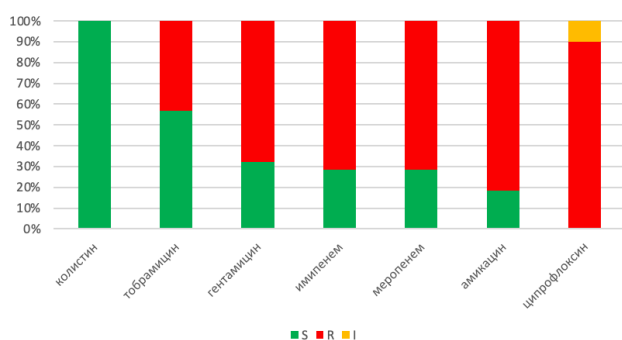


Рисунок 18 – Чувствительность *A. baumannii* к АМП в г. Караганде

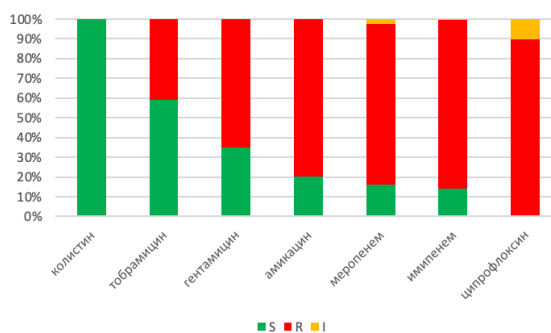


Рисунок 19 – Чувствительность *A. baumannii* к АМП в г. Астане

В г. Караганде (рисунок 18) наблюдался высокий уровень устойчивости к антимикробным препаратам: 71,67% изолятов (95% ДИ 59.23-81.49) были устойчивы к имипенему и меропенему, 67,80% (95% ДИ 55.11-78.31) – к гентамицину, 81,67% - к амикацину (95% ДИ 70.08-89.44), 43,33% – к тобрамицину (95% ДИ 31.57-55.9). Устойчивостью к ципрофлоксацину обладали 90% штаммов *A. baumannii* (95% ДИ 79.85-95.34). Штаммов, устойчивых к колистину, выявлено не было. Статистических различий между стационарами в зависимости от чувствительности к АМП получено не было.

В г. Астане (один стационар) уровень устойчивости к АМП также был на высоком уровне (рисунок 19) – 85,28% (95% ДИ 79.03-89.9) устойчивых штамма к имипенему, 81,60% (95% ДИ 74.94-86.79) – к меропенему. Уровень устойчивости к препаратам группы аминогликозидов был следующим: 65,03% (95% ДИ 57.44-71.93) – к гентамицину, 79,75% (95% ДИ 72.93-85.21) – к амикацину и 41,10% (95% ДИ 33.84-48.78) – к тобрамицину. Устойчивостью к ципрофлоксацину характеризовались 89,57% (95% ДИ 83.93-93.39) штаммов. Штаммов, устойчивых к колистину, так же не было выявлено.

При сравнении устойчивости к карбапенемам штаммов *A. baumannii*, выделенных в стационарах г. Караганды и г. Астаны, были зафиксированы

статистически значимые различия при определении устойчивости *A. baumannii* к имипенему: 71,67% (43/60) устойчивых изолята в г. Караганде и 85,28% (139/163) – в г. Астане ($p=0,0307$). Отличий по данным чувствительности к меропенему получено не было.

Наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, относящихся к группам *bla_{OXA-23}* (78,57%) и *bla_{OXA-58}* (3,57%), было выявлено у 82,14% изолятов *A. baumannii* (рисунок 20).

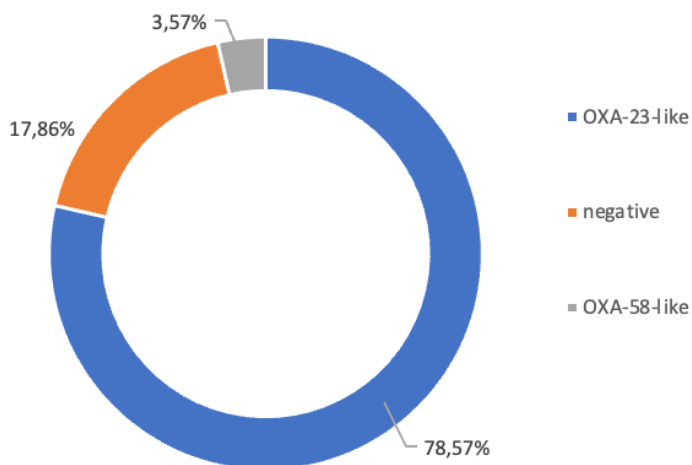


Рисунок 20 – Карбапенемазы *A. baumannii*, выделенные в период исследования

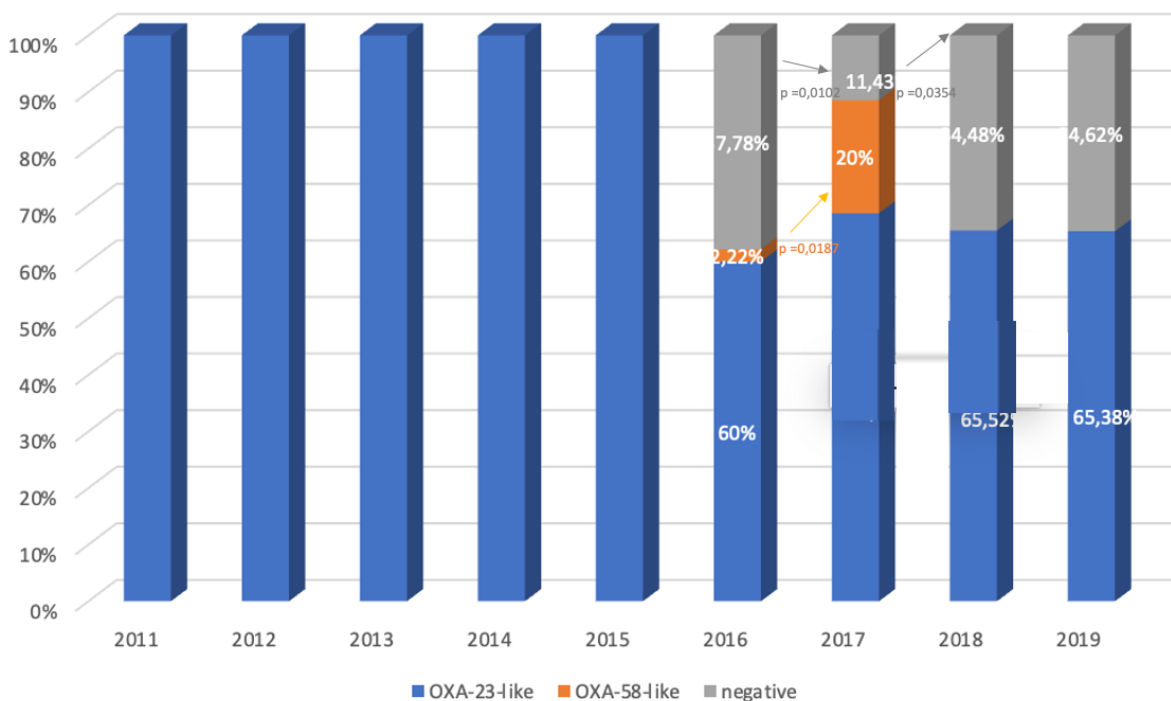


Рисунок 21 – Карбапенемазы *A. baumannii*, выделенные в динамике (2011 – 2019 гг.)

Как представлено на рисунке 21, в первые 5 лет в проведенном исследовании детектировались карбапенемазы *bla_{OXA-23}*. С 2016 г. стали

выделяться *bla_{OXA-58}-like* в г. Астана. С 2016 по 2017 г. регистрировалось увеличение частоты выявления выделенных *bla_{OXA-58}-like* с 2,22% до 20% ($p=0,0187$) в г. Астане, снижение с 20% до 0 наблюдалось в период 2017 – 2018 гг. ($p=0,0133$).

На рисунке 22, 23 представлены типы карбапенемаз, выделенных в городах – участниках исследования. Стоит отметить, что в каждом стационаре г. Караганды детектировались карбапенемазы, относящиеся к *bla_{OXA-23}*. В г. Астане были представлены следующие типы карбапенемаз – *bla_{OXA-23}* (81,99%) и *bla_{OXA-58}* (4,97%). В г. Жезказгане гены карбапенемаз детектированы не были.

В проведенном исследовании у изолятов *A. baumannii* гены MBL не были обнаружены. Фактически, количество изолятов, несущих гены карбапенемаз, было выше, чем изолятов, устойчивых к карбапенемам: 8 изолятов были чувствительны к имипенему и меропенему, несмотря на наличие генов карбапенемаз.

Таблица 1 – Антибиотикочувствительность изолятов *A. baumannii* (n=224)

Название антибиотика	% изолятов и МИК, мг/л													% изолятов по категориям			МИК, мг/л	
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256	S	I	R	50%	90%
Амикацин				3.6	1.8	4.5	6.7	3.6	8.0	20.1	20.1	8.5	23.2	20.1		79.91	64	≥256
Гентамицин			0.4	8.9	5.4	8.0	12.1	11.6	11.6	17.9	7.1	3.6	13.4	34.53		65.47	16	≥256
Имипенем				13.4	4.9		0.4	2.2	21.4	29.9	22.8	3.1	1.8	18.30	0.45	81.25	32	64
Меропенем			0.4	15.2	3.6	0.4		0.8	2.6	28.6	13.8	1.8	1.8	19.64	1.79	78.57	16	64
Нетилмицин				7.1	11.2	18.8	15.6	8.0	14.7	11.2	5.4	1.8	6.3				4	64
Ципрофлоксацин				6.3	4.5	2.2	0.4	0.4	0.4	0.0	3.6	2.2	79.9	0.0	10.71	89.29	≥256	≥256
Тигециклин	32.6	62.1	0.9	2.7	1.8												≤0.06	0.125
Колистин				18.3	79.9	1.8								100.0		0.0	1	1

Таблица 2 – Чувствительность к антибиотикам изолятов *A. baumannii* (n=184), продуцирующих приобретенные ОХА-карбапенемазы

Название антибиотика	% изолятов и МИК, мг/л													% изолятов по категориям			МИК, мг/л	
	≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256	S	I	R	50%	90%
Амикацин				1.1	0.5	2.2	3.8	8.7	8.7	23.9	22.8	10.3	23.9	10.33		89.67	64	≥256
Гентамицин			0.5	4.3	3.3	9.2	13.0	13.6	13.6	19.0	7.1	2.7	13.6	30.43		69.57	16	≥256
Имипенем				2.7	2.2			0.5	26.1	36.4	26.6	3.3	2.2	4.89	0.0	95.11	32	64
Меропенем			0.5	3.3	0.5			2.2	39.1	34.2	16.3	1.6	2.2	4.35	2.17	93.48	32	64
Нетилмицин				4.9	8.2	20.1	15.2	8.7	16.3	11.4	6.5	1.6	7.1				8	64
Ципрофлоксацин				1.6	1.1	1.1		0.5	0.5		3.3	2.2	89.7	0.0	2.72	97.28	≥256	≥256
Тигециклин	39.7	54.3	1.1	3.3	1.6												≤0.06	0.125
Колистин				13.6	84.8	1.6								100.0		0.0	1	1

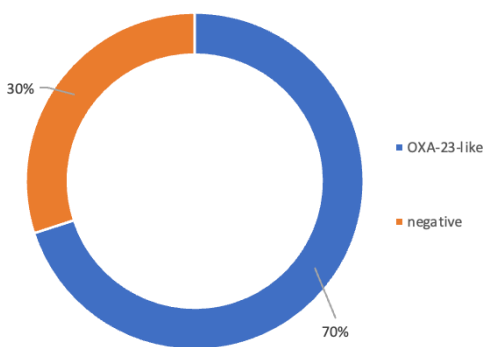


Рисунок 22 – Типы карбапенемаз *A. baumannii* в стационарах г. Караганды

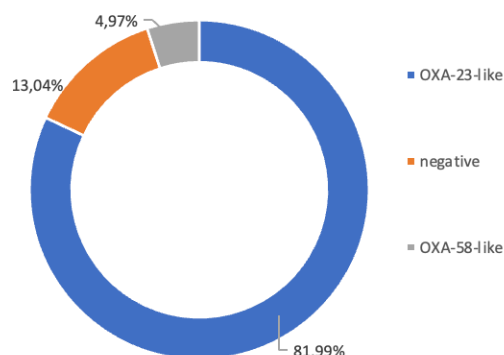


Рисунок 23 – Типы карбапенемаз *A. baumannii* в стационаре г. Астаны

Результаты оценки чувствительности изолятов *A. baumannii*, несущих гены приобретенных ОХА-карбапенемаз, представлены в таблице 2. Большинство продуцентов карбапенемаз характеризовались устойчивостью к ципрофлоксацину (97,28%, 95%ДИ 93.8-98.83), амикацину (89,67%, 95%ДИ 84.44-93.29) и гентамициму (69,57%, 95%ДИ 62.57-75.76). МИК 50% и МИК 90% для тигециклина составили 0,125 мг/л. Резистентных к колистину штаммов не наблюдалось.

По результатам данного этапа исследования устойчивость *A. baumannii* к карбапенемам (имипенему и меропенему) составила 81,25% и 78,57% соответственно. Показатели резистентности к амикацину, гентамицину и ципрофлоксацину составили 79,91%, 65,47%, и 89,29% соответственно.

Устойчивость к более чем одному АМП наблюдалась у 95,07% (95%ДИ 91,38-97,22) исследуемых штаммов *A. baumannii*. На долю MDR пришлось 87,89% (95%ДИ 82,96-91,54) штаммов *A. baumannii*. Устойчивость одновременно к 4 группам АМП наблюдалась у 81,61% (95%ДИ 76,01-86,15) штаммов *A. baumannii*, к 5 группам – у 61,43% (95%ДИ 54,9-67,58). XDR-штаммы были получены в 18,39% (95%ДИ 13,85-23,99). Панрезистентных штаммов зарегистрировано не было.

Гены приобретенных карбапенемаз класса D были выделены у 82,14% исследуемых изолятов *A. baumannii* и относились к группе *bla*_{OXA-23} (78,57%) и *bla*_{OXA-58} (3,57%). На протяжении первых 5 лет исследования *bla*_{OXA-23} оставались единственными выделяемыми карбапенемазами. В стационаре г. Астаны детектировались только гены приобретенных карбапенемаз группы *bla*_{OXA-58}.

Выделенные штаммы *A. baumannii*, продуценты карбапенемаз, были устойчивы к ципрофлоксацину (97,28%), амикацину (89,67%) и гентамициму (69,57%).

3.3 Генетическое разнообразие и клональная структура карбапенем-устойчивых *A. baumannii*

Молекулярно-генетическое типирование позволило распределить все изоляты *A. baumannii*, выделенные в 2011– 2019 гг., по 20 генотипам (SNP-типам), которые представлены на рисунке 24.

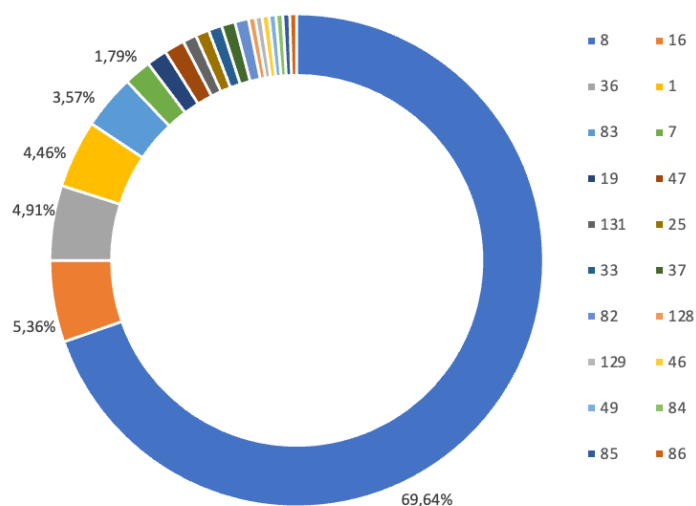


Рисунок 24 – Выделенные SNP-типы *A. baumannii*

Наибольшее количество изолятов было отнесено к генотипу 8 (69,64%) и генотипу 16 (5,36%). Генотип 8 изначально был лидирующим с 2011 г. и оставался в структуре выделения SNP-типов ежегодно (рисунок 25). В 2016, 2018 и 2019 гг. был обнаружен 16 генотип. Стоит отметить первую детекцию генотипа 47 в 2015 г. (40,66%; $p=0,0078$). Но в 2016 г. данный SNP-тип уже не обнаруживался в выборке ($p=0,0016$). В период 2016 – 2017 гг. регистрировался генотип 83 в динамике выявления с 2,22% в 2016 г. до 20% в 2017 г. ($p=0,0187$) и полным отсутствием выявления с 2018 г. ($p=0,0133$). В 2016 г. SNP-тип 16 встречался в 6,67%, наиболее часто он регистрировался в 2018 г. ($p=0,0156$) со значением 17,24%, в 2019 г. он был выявлен у 15,38% изолятов. Стоит отметить, что генотипы 129, 19, 85, 46 и 86 спорадически встречались лишь в 2016 г. Генотип 84 был выделен в 2017 г. В 2019 г. впервые были детектированы следующие SNP-типы в единичных количествах: 37, 131, 128. Полученные данные свидетельствуют о большом разнообразии SNP-типов, которые все больше встречались к концу исследования.

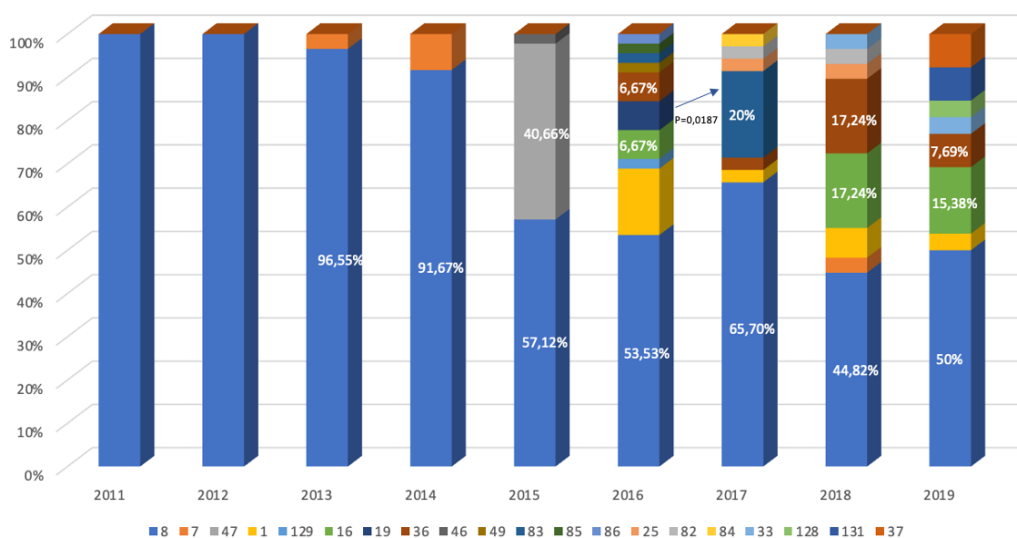


Рисунок 25 – SNP-типы *A. baumannii* в динамике по годам (2011 – 2019 гг.)

Распространение SNP-типов в городах – участниках исследования представлено на рисунке 26. Стоит отметить, что некоторые наиболее распространенные SNP-типы встречались одновременно в центрах исследования: SNP-тип 8 был выделен в 78,85% в г. Астане и в 21,15% в г. Караганде (рисунок 24), SNP-тип 1 – в 90% в г. Караганде и в 10% в стационаре г. Астаны, SNP-тип 16 – в 75% и 25% , SNP-тип 36 – в 36,36% и в 63,64% соответственно. В равных соотношениях был выделен генотип 37 (г. Караганда, г. Астана) и генотип 82 (г. Астана, г. Жезказган). Остальные SNP-типы были представлены либо в стационарах г. Караганды, либо г. Астаны.

Вышеуказанные генотипы были внесены и представлены в онлайн-базу данных SNPTAb [253].

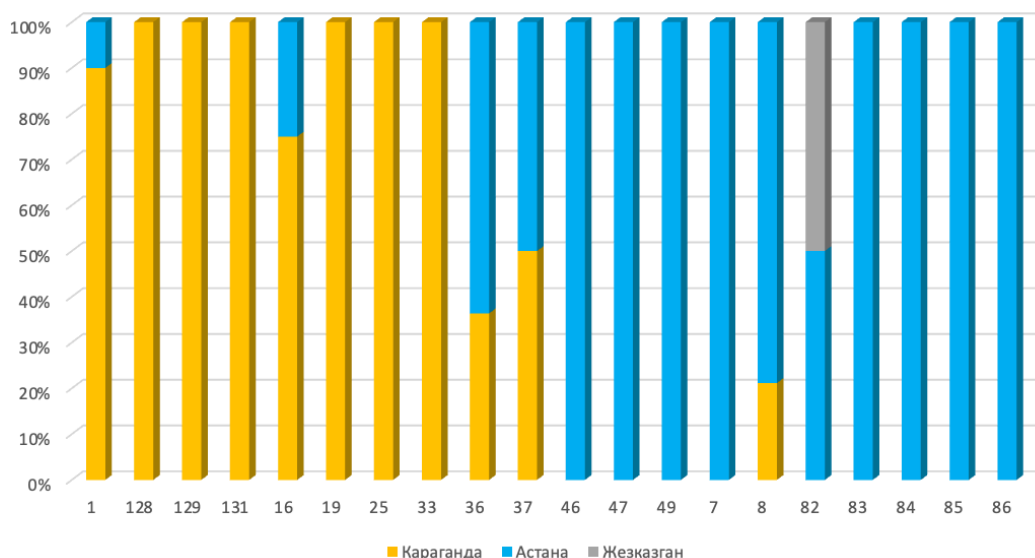


Рисунок 26 – SNP-типы *A. baumannii*, выделенные в городах – участниках исследования

Далее изоляты *A. baumannii* были распределены в 3 клональные группы (рисунок 27).

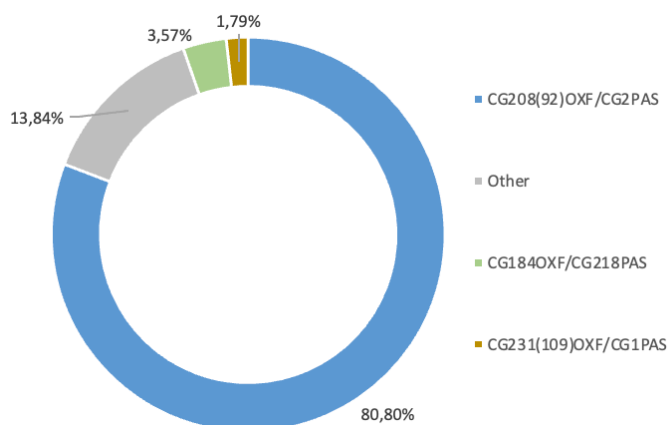


Рисунок 27 – Клональные группы *A. baumannii*

На рисунке 28 представлено распределение карбапенемаз по клональным группам. Изоляты клональной группы CG184OXF/CG218PAS характеризовались наличием генов *bla*_{OXA-58-like} (n=8). Штаммы клональной группы CG208(92)OXF/CG2PAS характеризовались высокой частотой генов *bla*_{OXA-23-like} карбапенемаз (170 из 181 изолята, 93,92%). Штаммы клональной группы CG231(109)OXF/CG1PAS характеризовались также высоким содержанием *bla*_{OXA-23}.

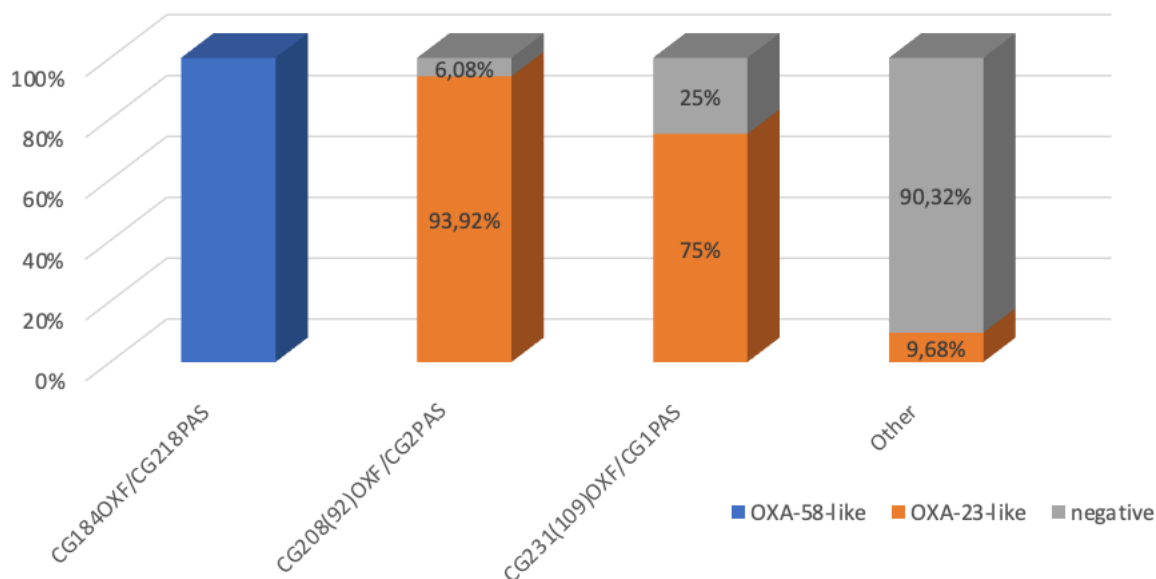


Рисунок 28 – Распределение карбапенемаз *A. baumannii* по клональным группам

При анализе с помощью программы PHYLOViZ 2.0 и данных SNP-типирования изоляты были распределены по 20 генотипам (SNP-типам), которые сгруппировали в 14 клональных групп (генетические кластеры, объединяющие штаммы родственных SNP-типов) (рисунок 29). Генотипы, которые отличались по одному или двум SNP, считались родственными.

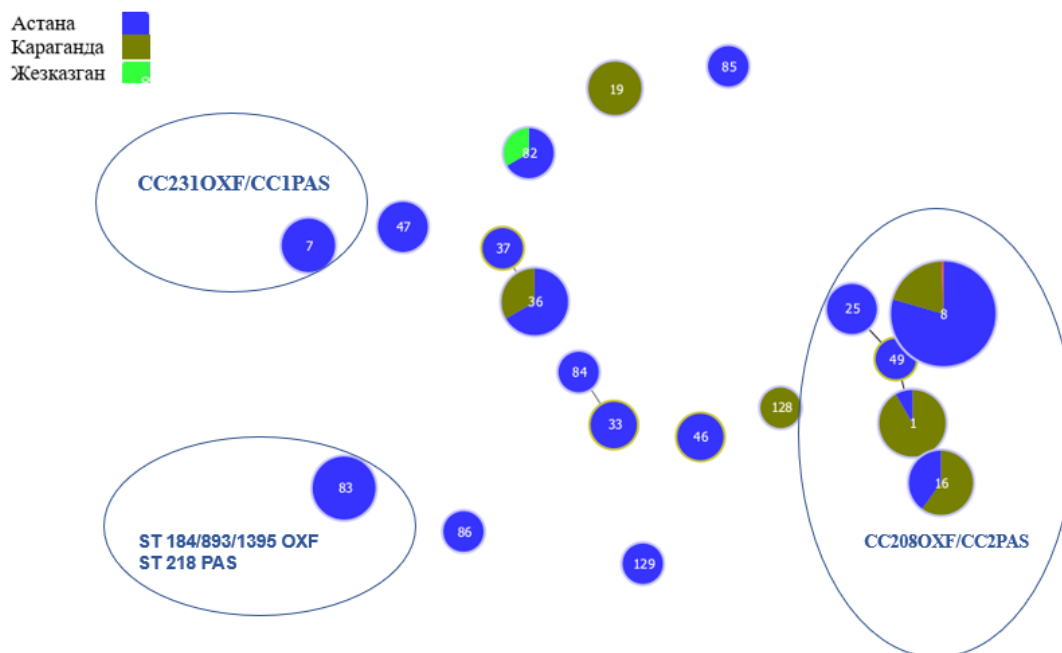


Рисунок 29 – Генетическое разнообразие карбапенемазапродуцирующих штаммов *A. baumannii* в городах - участниках исследования (по данным SNP-типирования и кластерного анализа SNP-профилей (PHYLOViZ 2.0). Размер круга показывает количество изолятов, чем больше круг – тем больше изолятов

Несмотря на разнообразие, большинство изолятов ($n=181$, 80,8%) из городов – участников исследования (рисунок 29) были отнесены к одной и той же клональной группе, которая объединяла пять родственных генотипов (SNP-типов) – 25, 8, 49, 1 и 16.

С помощью анализа *in silico* нуклеотидные профили этих генотипов соответствовали набору ST, которые объединялись в CG208OXF (ранее известный как CC92OXF) и CG2PAS [254]. Штаммы клональной группы CG208(92)OXF/CG2PAS характеризовались высокой встречаемостью генов *bla*_{OXA-23}-like карбапенемаз (170 из 181 изолята, 93,92%) (рисунок 30).

В данной клональной группе изолятов, несущих гены *bla*_{OXA-23}-like карбапенемаз, были обнаружены SNP-типы 8 ($n=156$), 16 ($n=12$) и 25 ($n=2$).

В других клональных группах изолятов, несущих гены *bla*_{OXA-23}-like карбапенемаз, были обнаружены также SNP-типы 7 (3 из 4 изолятов, 75,0%) и 47 (3 из 3 изолятов, 100,0%) (рисунок 30).

С помощью анализа *in silico* нуклеотидные профили SNP-типа 7 соответствовали набору сиквенс-типов, которые объединялись в клональные группы CG231OXF (ранее известная как CC109OXF) и CG1PAS [254]. CG231(109)OXF/CG1PAS соответствовала международной клональной линии. Частота выявления изолятов *A. baumannii* клональной группы CG231(109)OXF/CG1PAS была спорадической в Центральном Казахстане – четыре изолята были собраны в г. Астане в 2014 и 2018 гг. В 2015 г. в г. Астане

также были собраны три изолята SNP-типа 47, несущие *bla_{OXA-23}-like* гены (рисунок 29, 30).

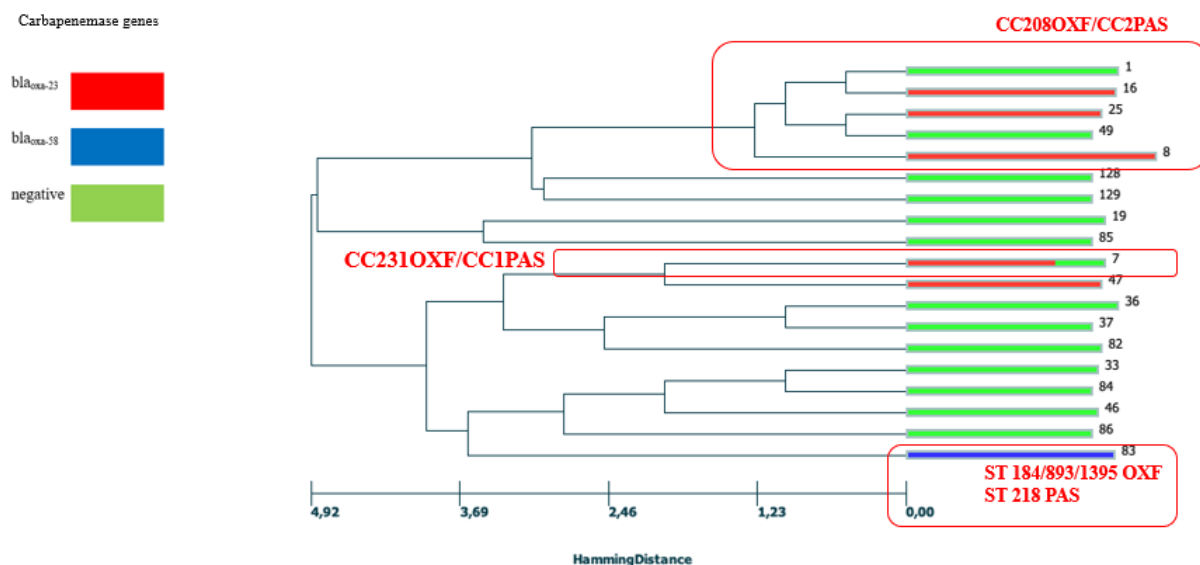


Рисунок 30 – Генетическое разнообразие и продукция карбапенемаз у штаммов *A. baumannii* в Центральном Казахстане. Алгоритм UPGMA использовался для иерархического кластерного анализа. Горизонтальные прямоугольники соответствуют разным SNP-типам. Длина прямоугольников пропорциональна количеству изолятов. Номенклатура MLST использовалась для характеристики преобладающих клональных групп. Выделены типы приобретенных генов карбапенемаз

Штаммы клональной группы CG184OXF/CG218PAS характеризовались наличием генов *bla_{OXA-58}-like* (n=8) (рисунок 30).

Гены *bla_{OXA-58}-like* карбапенемаз (n=8) были обнаружены у изолятов того же генотипа (SNP-типа 83). Все изоляты этого генотипа были носителями *bla_{OXA-58}-like* генов и были выделены в 2016 и 2017 г. в г. Астане.

Несмотря на присутствие *bla_{OXA-58}-like* генов, все изоляты CG184OXF/CG218PAS, кроме одного, были чувствительны к имипенему и меропенему (таблица 3). Для восприимчивых изолятов распределение МПК варьировало от 0,5 до 1 мг/л для имипенема и от 0,25 до 1 мг/л для меропенема. Можно предположить, что экспрессия *bla_{OXA-58}-like* гена зависела от наличия инсерционной последовательности, чаще всего *ISAbaz*, в ассоциации с геном карбапенемаз [263, 264], поэтому наличие *bla_{OXA-58}-like* гена не всегда может приводить к устойчивости к карбапенемам. Кроме того, *bla_{OXA-58}-like* ген был обнаружен у изолятов клональной группы CG208(92)OXF/CG2PAS, которые имели низкие МПК для имипенема и меропенема (0,5 мг/л).

Таблица 3 – Антибиотикорезистентность изолятов разных клональных групп

Антибиотик	CG208(92) ^{OXF} /CG2 ^{PAS}		CG231(109) ^{OXF} /CG1 ^{PAS}		CG184 ^{OXF} /CG218 ^{PAS}		Minor genotypes	
	% of R	95% CI	% of R	95% CI	% of R	95% CI	% of R	95% CI
Имипенем	93.92	89.45-96.57	100.0	51.01-100	12.50	2.24-47.09	22.58	11.4-39.81
Меропенем	93.37	88.77-96.17	75.0	30.06-95.44	0.0	0-32.44	12.90	5.13-28.85
Амикацин	91.71	86.78-94.91	50.0	15.0-85.0	37.50	13.68-69.43	25.81	13.7-43.25
Гентамицин	68.51	61.42-74.83	100.0	51.01-100	100.0	67.56-100	33.33	19.23-51.22
Ципрофлоксацин	100.0	97.92-100	100.0	51.01-100	37.50	13.68-69.43	38.71	23.73-56.18

Антибиотикорезистентность изолятов разных клональных групп представлена в таблице 3. Изоляты клональной группы CG208(92)OXF/CG2PAS были достоверно более устойчивы ко многим препаратам по сравнению с минорными генотипами: к имипенему (93,92% против 22,58%, $p < 0,0001$), меропенему (93,37% против 12,90%, $p < 0,0001$), амикацину (91,71% против 25,81%, $p < 0,0001$), гентамицину (68,51% против 33,33%, $p = 0,0002$) и ципрофлоксацину (100,0% против 38,71%, $p < 0,0001$). Невозможно было сравнить устойчивость к АМП в клональных группах CG231(109)OXF/CG1PAS и CG184OXF/CG218PAS из-за небольшого количества штаммов. МИК 90% для тигециклина составляла 0,125 мг/л в каждой клональной группе, в то время как изоляты с ECOFF $> 0,5$ мг/л были обнаружены в клональной группе CG208(92)OXF/CG2PAS ($n=3$) и SNP-типа 37 ($n=1$). Комбинированная устойчивость к имипенему, амикацину и ципрофлоксацину среди изолятов клональной группы CG208(92)OXF/CG2PAS также была значительно ($p > 0,0001$) выше по сравнению с минорными генотипами: 87,3% (95% ДИ: 81,7,91,4%) против 12,9% (95% ДИ: 5,1-28,9%). Два из четырех изолятов клональной группы CG231(109)OXF/CG1PAS и ни одного изолята клональной группы CG184OXF/CG218PAS также не обладали комбинированной устойчивостью к имипенему, амикацину и ципрофлоксацину.

В результате данного этапа исследования наибольшее количество изолятов *A. baumannii* было отнесено к генотипу 8 (69,64%) и генотипу 16 (5,36%). Распространение карбапенем-устойчивых штаммов *A. baumannii* в Центральном Казахстане связано с международными клональными группами высокого эпидемического риска, преимущественно CG208(92)OXF/CG2PAS (80,8%) и реже CG231(109)OXF/CG1PAS (1,79%). Штаммы клональной группы CG184OX/CG218PAS характеризовались наличием генов *bla*_{OXA-58-like} (SNP-тип 83), которые были выявлены только в одном стационаре.

3.4 Обсуждение

При проспективном многоцентровом исследовании было проанализировано 4 338 этиологически значимых микроорганизма, выделенных в многопрофильных стационарах Центрального Казахстана в

период с 2011 по 2019 г. и реидентифицированных на базе ЛКП НАО МУК. 48,66% (n=2111) выделенных образцов относились к группе неферментирующих микроорганизмов. Известно, что грамотрицательные неферментирующие бактерии являются одними из ведущих возбудителей НИ. К наиболее значимым неферментирующим бактериям относят *Pseudomonas aeruginosa*, микроорганизмы рода *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*.

При анализе видового состава микроорганизмов доля *Acinetobacter baumannii* составила 8,71% (n=378) штаммов, что, конечно, меньше, чем доля *Pseudomonas aeruginosa* (37,76%). Но нельзя не замечать важности исследуемого патогена *A. baumannii* в структуре заболеваемости НИ. Так, при детальном анализе видового состава неферментирующих микроорганизмов, несмотря на очевидное преобладание *Pseudomonas aeruginosa* в общей структуре, наблюдался долевым рост *Acinetobacter baumannii* в период всего исследования.

10 лет назад, по данным эпиднадзора Национальной сети безопасности здравоохранения США *Acinetobacter spp.* вызывал 1,8% всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [255].

В рамках проведенного исследования первая детекция *A. baumannii* в Центральном Казахстане была зафиксирована в 2011 г. в г. Астане у пациента ОРИТ. Всего в 2011 г. было выделено 2,54% *A. baumannii*, в 2012 г. – 5,75% (p=0,0048), с 2012 по 2013 г. – до 9,73% (p=0,0136). В 2016 г. был зафиксирован наибольший процент выделенных штаммов *A. baumannii* – 15,77%.

В 2015 г. сотрудниками АО «Национальный научный медицинский центр» (г. Астана, РК) была опубликована статья, в которой приводятся данные о том, что распространенность штаммов *A. baumannii* в ОРИТ значительно увеличилась в период с 2011 по 2015 г. с 6,90% до 34,10% [256]. В европейских странах распространенность *A. baumannii* также резко возросла с 15,4% в 2004 г. до 48,5% в 2014 г. [257]. Схожая картина наблюдалась в Китае, Таиланде, Тайване, Вьетнаме, Индии [257], США, некоторых странах Южной Америки, Латинской Америки [258], где, по данным эпиднадзора, *A. baumannii* становился преобладающим внутрибольничным патогеном [18].

Наибольшая часть выделенных штаммов *A. baumannii* (77,78%) была получена в ЛПУ г. Астаны. В карагандинских стационарах было выделено 21,69% микроорганизмов. В г. Жезказгане было детектировано 2 изолята *A. baumannii*.

Предположительно, высокий уровень распространенности *A. baumannii* в г. Астане связан с большим притоком пациентов в столичные крупные профильные центры для получения узконаправленной медицинской помощи, большим количеством инвазивных процедур, операций, осложнений и периодом пребывания пациентов в ОРИТ [259].

Инфекции, вызванные *A. baumannii*, регистрировались в 2011 г. только в двух стационарах г. Астаны (АО «Национальный научный медицинский центр») и г. Караганды (Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова). В 2013 г. возбудитель был выделен только в стационаре г.

Астаны. В 2015 – 2016 гг. наблюдалось статистически значимое увеличение зарегистрированных случаев выявления *A. baumannii* в стационарах г. Караганды и г. Астаны. В г. Караганде, в КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области, КГП на ПХВ «Областной центр фтизиопульмонологии» Управления здравоохранения Карагандинской области, КГП на ПХВ «Многопрофильная больница имени профессора Х. Ж. Макажанова» наблюдалась тенденция к увеличению числа случаев выявления госпитальных штаммов *A. baumannii* с 8,93% в 2015 г. до 41,43% в 2016 г. ($p=0,0001$). В 2017 г. *A. baumannii* был выделен только в г. Астане. С 2018 по 2019 г. в г. Караганде наблюдался увеличение числа случаев выявления *A. baumannii* с 20,51% до 47,06% ($p=0,0578$). В 2015 и 2018 гг. к городам Центрального Казахстана добавился г. Жезказган. В целом, на протяжении всего исследования в г. Жезказган выделялось меньше всего штаммов *A. baumannii*, что, возможно, связано с тем, что в городе имеется всего один крупный стационар, оказывающий высокоспециализированную помощь населению, а также с тем, что часть пациентов выбирает столичные и областные стационары для лечения.

В 60% *A. baumannii* был обнаружен в ОРИТ. Ежегодно, с 2011 по 2019 г, ОРИТ стационаров являлись отделениями с преобладающей частотой выявления изолятов *A. baumannii*, что согласуется с рядом аналогичных исследований [260, 261, 262], которые указывают на то, что пребывание пациента в реанимационном отделении является фактором риска «приобретения» *A. baumannii*.

В проведенном исследовании *A. baumannii* наиболее часто являлся причиной респираторных инфекций дыхательных путей. Так, в 16,40% случаев *A. baumannii* был выделен из носоглотки, в 15,61% – из трахеи, в 11,65% – из мокроты. S. Jaruratanasirikul et al. указывают на роль *A. baumannii* в этиологии респираторных инфекций и считают, что госпитальная пневмония остается причиной высокой смертности среди пациентов [263]. Так, по данным [264] авторов семилетнего исследования, наиболее часто *A. baumannii* выделялся из дыхательных путей (53,10%), хирургических ран (18,80%), крови (15,60%) и мочи (10,20%). Инфекции дыхательных путей, вызванные *A. baumannii*, характеризовались молниеносным течением, высокой частотой бактериемии и высокой смертностью [265]. Имеются данные, что смертность от сепсиса, причиной которого был *A. baumannii*, может достигать 40% [266]. Принимая во внимание тот факт, что интенсивная терапия предполагает активное использование инвазивных процедур в условиях биотической госпитальной среды, *A. baumannii* выделяли из стерильных локусов (кровь, ликвор) и локусов, являющихся входными воротами при госпитальных инфекциях (дыхательные пути, мочевыводящие пути), соответственно, в ОРИТ *A. baumannii* является ведущим этиологическим агентом [267].

Результаты исследования чувствительности изолятов *A. baumannii* к АМП показали в нашем исследовании достаточно высокий уровень устойчивости к карбапенемам (имипенему и меропенему) – 81,25% (95%ДИ 75.63-85.82) и 78,57% (95%ДИ 72.74-83.44) соответственно. Также высокий уровень

устойчивости *A. baumannii* был получен к фторхинолонам. Частота резистентности к аминогликозидам (амикацину и гентамицину) составила 79,91% (95%ДИ 74.18-84.63) и 65,47% (95%ДИ 59.02-71.4) соответственно. По данным многочисленных исследований, резистентность к карбапенемам остается серьезной проблемой при лечении НИ, ассоциированных с *A. baumannii*, особенно в Турции, Греции, Италии, Испании, Румынии и Великобритании, России [30, 268].

Колистин в проведенном исследовании был наиболее эффективным противомикробным средством против MDR-изолятов *A. baumannii*, что также согласуется с многоцентровым исследованием, проведенным SENTRY, в котором сообщалось, что колистин имел низкий уровень резистентности (0,9-3,3%) и все еще был эффективен против MDR *A. baumannii* [176]. МИК 50% и МИК 90% в проведенном исследовании составили для колистина 1 мг/л.

Помимо колистина допускается еще один препарат для терапевтического лечения инфекций, вызванных *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью, – тигециклин [269, 270]. Однако все чаще встречаются штаммы, устойчивые и к полимиксину, и к тигециклину [271, 272]. В нашем случае значения МИК 50% и МИК 90% для тигециклина составляли 0,125 мг/л, только четыре изолята (1,79%; 95%ДИ 0.7-4.5 имели ЕСOFF >0,5 мг/л, что указывает на то, что препарат может использоваться при лечении инфекций, вызванных *A. baumannii*.

При анализе чувствительности к АМП устойчивость к более чем одному препарату наблюдалась у 95,07% (95%ДИ 91,38-97,22) исследуемых штаммов *A. baumannii*, MDR-изоляты составили 87,89% (95%ДИ 82,96-91,54). Устойчивость одновременно к 4 группам АМП наблюдалась у 81,61% (95%ДИ 76,01-86,15) штаммов *A. baumannii*, к 5 группам – у 61,43% (95%ДИ 54,9-67,58). XDR-штаммы были получены в 18,39% (95%ДИ 13,85-23,99). Панрезистентных штаммов зарегистрировано не было, нозокомиальные изоляты *A. baumannii* были чувствительны к колистину и тигециклину.

Молекулярно-генетическое типирование позволило распределить все изоляты *A. baumannii*, выделенные в 2011 – 2019 гг. по 20 генотипам. Наибольшее количество изолятов было отнесено к генотипу 8 (69,64%) и генотипу 16 (5,36%). Генотип 8 изначально был лидирующим с 2011 года и оставался в структуре выделения SNP-типов ежегодно, 16 генотип выявлялся в 2016, 2018 и 2019 годах. В течение всего исследования состав SNP-типов достаточно сильно варьировал, что свидетельствует о большом разнообразии встречаемых генотипов.

У исследуемых изолятов *A. baumannii* были выделены гены приобретенных карбапенемаз класса D в 82,14%, которые относились к группе *bla_{OXA-23}* (78,57%) и *bla_{OXA-58}* (3,57%), причем *bla_{OXA-23}* на протяжении первых 5 лет исследования оставались единственными выделяемыми карбапенемазами. Наличие карбапенемаз *bla_{OXA-23}* является основным механизмом устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам в Центральной Азии. Ранее распространение внутрибольничных штаммов *A. baumannii*, продуцируемых *bla_{OXA-23}*, было описано в РФ [273], странах Юго-Восточной Азии [274], Южной Америке

[275]. По данным исследований последних лет, *bla_{OXA-23}* является наиболее часто обнаруживаемой капбапенемазой у CRAB во всем мире [276].

В настоящем исследовании наблюдалось распространение международных клонов высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS. CG208(92)OXF/CG2PAS является наиболее распространенной клональной линией и часто связан с устойчивостью к карбапенемам [277, 278] или ко всем АМП, чем другие генотипы [279]. Основной проблемой является приобретение устойчивости к карбапенемам, которая обычно опосредована гидролизующими карбапенем бета-лактамазами класса D *bla_{OXA-23}*, *OXA-bla_{OXA-24/40}* и *bla_{OXA-58}* у *A. baumannii* [279]. CG208(92)OXF/CG2PAS и CG231(109)OXF/CG1PAS демонстрируют широкое глобальное распространение в более чем 30 странах и дополнены значительным набором детерминант устойчивости к противомикробным препаратам [280]. В нашем случае заболеваемость НИ, ассоциированная с изолятами клональной группы CG231(109)OXF/CG1PAS, была спорадической – четыре изолята были собраны в г. Астане в 2014 и 2018 гг. Три изолята SNP-типа 47, несущие *bla_{OXA-23}*-like гены также были собраны в г. Астане в 2015 г.

Штаммы клональной группы CG184OX/CG218PAS характеризовались наличием генов *bla_{OXA-58}*-like и были обнаружены в Южной Корее в 2008 г. и в Китае в 2009-2010 гг., согласно базе данных pubMLST. Штаммы клональной группы CG184OXF/CG218PAS ранее в соседних странах не выявлялись. Данный факт требует дальнейшего исследования.

Штаммы *A. baumannii*, несущие *bla_{OXA-58}*-like гены, появились в Республике Казахстан совсем недавно, в 2016 г., хотя представляли серьезную проблему с самого начала распространения по всему миру резистентных к карбапенемам штаммов *A. baumannii* [281]. Впервые карбапенемаза *bla_{OXA-58}*-like была обнаружена в изоляте *A. baumannii* во Франции в 2003 г. [85]. В последствии штаммы *A. baumannii*, несущие *bla_{OXA-58}*-like гены, получили широкое распространение в Европе (Греция, Дания, Бельгия, Италия и Турция [281, 282, 283], Америке (Аргентина и США) [284, 285, 286], азиатских регионах (Китай, Тайвань и Сингапур) [171, 287, 288]. Миграция пациентов или медицинский туризм, по-видимому, является одним из решающих факторов в распространении *bla_{OXA-58}*-like-позитивных штаммов в глобальной популяции *A. baumannii* [205], а также в целом проблемы распространения антибиотикорезистентных штаммов в стационарах во всем мире [289].

В соседних странах *bla_{OXA-58}*-положительные штаммы были обнаружены в РФ, а именно в городах, граничащих с Республикой Казахстан, в том числе в г. Новосибирске и г. Екатеринбурге [292]. Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, несколько стран (Китай, Австрия и Иран) остаются эндемичными регионами по распространению штаммов *A. baumannii*, несущих *bla_{OXA-58}*-like гены [290, 291, 292]. Пик выявления *bla_{OXA-58}*-like штаммов в популяции *A. baumannii* приходился на 2005-2010 гг. В

настоящее время наиболее распространены карбапенемазы *bla_{OXA-23}-like* и *bla_{OXA-24/40}-like* [281, 293, 294].

В итоге, распространение карбапенем-устойчивых штаммов *A. baumannii* в Казахстане связано с эпидемическими клональными группами высокого риска, преимущественно CG208(92)OXF/CG2PAS (80,8%) и реже CG231(109)OXF/CG1PAS (1,79%), CG184OX/CG218PAS.

ВЫВОДЫ

A. baumannii играет важную роль в этиологии НИ у госпитализированных пациентов. Инфекции, ассоциированные с *A. baumannii*, были диагностированы в 8,71% (n=378) случаев с 2011 по 2019 г. Из выделенных штаммов *A. baumannii* 60% были получены от пациентов ОРИТ, 25,93% – от пациентов хирургического профиля.

В преобладающем количестве случаев *A. baumannii* был выделен из образцов дыхательных путей: 16,40% – из носоглотки, 15,61% – из трахеи, 11,65% – из мокроты. В ОРИТ *A. baumannii* чаще всего (16,67%) был детектирован из трахеи, в 11,84% случаев – из раны и катетера, в 10,96% – из мокроты и носоглотки.

Показатели резистентности *A. baumannii* к карбапенемам (имипенему и меропенему) составили 81,25% и 78,57% соответственно, к амикацину, гентамицину и ципрофлоксацину – 79,91%, 65,47% и 89,29% соответственно. На долю MDR-штаммов пришлось *A. baumannii* 87,89% (95%ДИ 82,96-91,54). XDR-штаммы были получены в 18,39% (95%ДИ 13,85-23,99). Панрезистентных штаммов выявлено не было. Чувствительность изолятов к колистину и тигециклину была сохранена.

У 82,14% изолятов *A. baumannii* были идентифицированы следующие гены карбапенемаз класса D: *bla_{OXA-23}* (78,57%) и *bla_{OXA-58}* (3,57%). Выделенные CRAB были устойчивы к ципрофлоксацину (97,28%, 95%ДИ), амикацину (89,67%) и гентамицину (69,57%). Т.е. устойчивость к карбапенемам у госпитальных изолятов *A. baumannii*, выделенных в крупных многопрофильных стационарах Центрального Казахстана, обусловлена продукцией карбапенемаз *bla_{OXA-23}* и *bla_{OXA-58}*. Продуценты карбапенемаз имели ассоциированную устойчивость к большинству не беталатактамных антибиотиков.

Наибольшее количество изолятов *A. baumannii* было отнесено к SNP-типу 8 (69,64%) и SNP-типу 16 (5,36%). Распространение карбапенем-устойчивых штаммов *A. baumannii* в Центральном Казахстане связано с международными клонами высокого эпидемического риска CG208(92)OXF/CG2PAS (80,8%) и реже CG231(109)OXF/CG1PAS (1,79%).

Распространение продуцентов *bla_{OXA-58}* (SNP-тип 83) связано исключительно с изолятами клонального комплекса CG184OX/CG218PAS.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК

2023 жылғы «6» қараша № 40188

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ЛАВРИНЕНКО АЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, Турмухамбетова Анар Ақылбековна, Кадырова Ирина
Адилевна, Клиев Дмитрий Анатольевич**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Распространение международных «клонов высокого эпидемиического риска»
CG208(92)OXE/CG2PAS, CG231(109)OXE/CG1PAS и CG184OX/CG218PAS у Acinetobacter baumannii в
Центральном Казахстане**

Объектіні жасаған күні: **02.11.2023**





Құжат түпнұсқасының <https://www.kazpatent.kz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды **Е. Оспанов**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 40188 от «6» ноября 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):

ЛАВРИНЕНКО АЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, Турмухамбетова Анар Акылбековна, Кадырова Ирина Адильевна, Клюев Дмитрий Анатольевич

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Распространение международных «клонов высокого эпидемического риска» CG208(92)OXF/CG2PAS, CG231(109)OXF/CG1PAS и CG184OX/CG218PAS у Acinetobacter baumannii в Центральном Казахстане**

Дата создания объекта: **02.11.2023**



Краткая ссылка: <http://www.kazpatent.kz/ru/saitynan>
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной и
клинической работе,
НАО МУК
Тургунов Е.М.
2023 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»

Наименование предложения: Локальные данные по результатам чувствительности *A.baumannii* к антимикробным препаратам учитываются при назначении антимикробных препаратов в стационаре для лечения инфекций, вызванных *A.baumannii*, а также для корректного закупа антимикробных препаратов в стационаре.

Работа включена из диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) 6D100100 – Медицина на тему «Изучение клональной структуры *A.baumannii* в Казахстане»

Форма внедрения: Внедрение результатов позволит рационально подходить к назначению антимикробных препаратов в стационаре, а также корректно проводить закуп антимикробных препаратов в стационаре

Ответственный за внедрение: Лавриненко А.В.

Исполнители: Азизов И.С., Турмухамбетова А.А., Лавриненко А.В.

Эффективность внедрения: клиническая деятельность

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения

Сроки внедрения: 2022- 2023г.

Председатель комиссии:
Главный врач клиники НАО «МУК»

Бобырев С.С.

Члены ответственные за внедрение:
Клинический фармаколог
Клиники НАО «МУК», PhD

Юхневич Е.А.

Заведующий хирургического блока
Клиники НАО «МУК», PhD

Бадыров Р. М.

Исполнитель:
Докторант НАО «МУК»

Лавриненко А.В.

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной и
клинической работе,
НАО МУК
Тургунов Е.М.
2023 г.



АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»

Наименование предложения: Внедрение программы PHYLOViZ – филогенетического вывода и визуализации данных для методов типирования на основе последовательностей, включая данные SNP.

Работа включена из диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) 6D100100 – Медицина на тему «Изучение клональной структуры *A.baumannii* в Казахстане»

Форма внедрения: Внедрение программы PHYLOViZ – филогенетического вывода и визуализации данных для методов типирования на основе последовательностей, включая данные SNP в научных исследованиях.

Ответственный за внедрение: Лавриненко А.В.

Исполнители: Азизов И.С., Турмухамбетова А.А., Лавриненко А.В.

Эффективность внедрения: научно-исследовательская деятельность

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения

Сроки внедрения: 2022 - 2023г.

Председатель комиссии:
директор ИНОЖ НАО «МУК»,
к.м.н., асс. профессор

Клюев Д.А.

Члены ответственные за внедрение:
с.н.с. научно-исследовательской лаборатории
НАО «МУК», PhD

Кадырова И.А.

с.н.с. научно-исследовательской лаборатории
НАО «МУК», к.м.н.

Ахмалтдинова Л.Л.

Исполнитель:
Докторант НАО «МУК»

Лавриненко А.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Acinetobacter spp. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности: пограничные значения МПК (мг/л) и диаметров зон подавления роста (мм)

Экспертные правила и природная резистентность

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Пограничное значение МПК для категории Ч ≤ 0,001 мг/л - произвольное, выходящее за пределы шкалы измерений пограничное значение (и соответствующее ему значение диаметра зоны подавления роста "Ч ≥ 50 мм"), которое позволяет оценить микроорганизмы "дикого типа" (микроорганизмы, не имеющие фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату) как "Чувствительные при увеличенной экспозиции" (У). Результат определения чувствительности для этих комбинаций микроорганизм-антибиотик никогда не оценивается как "Чувствительный при стандартном режиме дозирования" (Ч).

Определение МПК (метод микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом ИСО 20776-1)
 Питательная среда: Бульон Мюллера-Хинтона (для цефтеролола см. http://www.euca.st.org/guidance_documents/)
 Инкубация: 5x10⁷ КОЕ/мл
 Инкубация: Залеченные пакеты, обычная атмосфера, 36±1°C, 18±2ч
 Учет результатов: Если не указано другое, МПК учитывается как наименьшая концентрация препарата, подавляющая полностью видимый рост.
 Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Параметры диско-диффузионного метода (стандартизированный диско-диффузионный метод EUCAST)
 Питательная среда: агар Мюллера-Хинтона
 Инкубация: 0,5 по стандарту мутности МакФарланда
 Инкубация: Обычная атмосфера, 35±1°C, 18±2ч
 Учет результатов: Если не указано другое, чашку Петри помещают сверху дном на темную матовую поверхность, так чтобы свет падал на нее под углом 45° (учет в отраженном свете). При измерении зон подавления роста следует ориентироваться на зону полного подавления видимого роста.
 Контроль качества: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Контроль качества препаратов, не имеющих контрольных диапазонов для данного штамма, см. Таблицы контроля качества EUCAST.

Род *Acinetobacter* включает несколько видов. Наиболее часто из клинических образцов выделяются виды, входящие в группу *A. baumannii*, которая включает *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. dikshoorniae* и *A. seifertii*. Другие виды: *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. Iwoffii*, *A. ursingii* и *A. variabilis*.

Пенициллины ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Ампициллин	-	-	-	-	-	-	-	1. Определены чувствительности <i>Acinetobacter</i> spp. к пенициллинам не обеспечивают получения достоверных результатов. В большинстве случаев <i>Acinetobacter</i> spp. резистентны к пенициллинам. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
Ампициллин-сульбактам	НД	НД	-	НД	НД	-		
Амоксициллин	-	-	-	-	-	-		
Амоксициллин-клавулановая кислота	-	-	-	-	-	-		
Пиперациллин	НД	НД	-	НД	НД	-		
Пиперациллин-тазобактам	НД	НД	-	НД	НД	-		
Тикарциллин	НД	НД	-	НД	НД	-		
Тикарциллин-клавулановая кислота	НД	НД	-	НД	НД	-		
Темоциллин	-	-	-	-	-	-		
Феноксиметилпенициллин	-	-	-	-	-	-		
Оксациллин	-	-	-	-	-	-		
Клоксациллин	-	-	-	-	-	-		
Диклоксациллин	-	-	-	-	-	-		
Флуоксациллин	-	-	-	-	-	-		
Мециллин перорально (пивмациллин) (только при неосложненных ИМП)	-	-	-	-	-	-		

Acinetobacter spp.

Пограничные значения EUCAST, версия 11.0, действует с 01.01.2021

Цефалоспорины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Цефакор	-	-	-	-	-	-	-	1. Для определения МПК методом микроразведений в бульоне необходимо использовать Бульон Мюллера-Хинтона с низким содержанием железа и следовать особым правилам учета результатов (см. http://www.euca.st.org/guidance_documents/). А. ФК-ФД пограничное значение для Ч изолятов ≤ 2 мг/л. Соответствующий диаметр зоны подавления роста (диск с цефидерололом 30 мг) ≥ 17 мм.
Цефадоксил	-	-	-	-	-	-		
Цефалексин	-	-	-	-	-	-		
Цефазолин	-	-	-	-	-	-		
Цефепим	-	-	-	-	-	-		
Цефидеролол	НД ¹	НД ¹	-	Примечание ²	Примечание ²	-		
Цеффиксим	-	-	-	-	-	-		
Цефотаксим	-	-	-	-	-	-		
Цефоситин	-	-	-	-	-	-		
Цефподоксим	-	-	-	-	-	-		
Цефтаролин	-	-	-	-	-	-		
Цефтазидим	-	-	-	-	-	-		
Цефтазидим-авибактам	-	-	-	-	-	-		
Цефтрибутон	-	-	-	-	-	-		
Цефтобипрол	-	-	-	-	-	-		
Цефтолозан-тазобактам	-	-	-	-	-	-		
Цефтриаксон	-	-	-	-	-	-		
Цефуроским в/в	-	-	-	-	-	-		
Цефуроским перорально	-	-	-	-	-	-		

Карбапенемы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Дорипенем	0,001	2	-	10	50	22	-	1. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация релсбактама - 4 мг/л. 2/А. Бета-лактамазы, продуцируемые данными микроорганизмами, не модифицируют карбапенемы или не подавляются ингибиторами. Поэтому использование ингибиторозащитных бета-лактамов не обеспечивает клинического преимущества.
Эртапенем	-	-	-	-	-	-	-	
Имипенем	2	4	-	10	24	21	-	
Имипенем-релсбактам ²	2 ¹	2 ¹	-	10-25	24	24	-	
Меропенем (кроме менингита)	2	8	-	10	21	16	-	
Меропенем (менингит)	2	2	-	10	21	21	-	
Меропенем-ваборбактам ²	Примечание ¹	Примечание ¹	-	Примечание ¹	Примечание ¹	-	-	

Монобактамы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания
	Ч ≤	Р >	ЗТН		Ч ≥	Р <	ЗТН	
Азтреонам	-	-	-	-	-	-	-	Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.

Фторинолоны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Ципрофлоксацин	0,001	1		5	50	21		
Делафлоксацин	НД	НД			НД	НД		
Левифлоксацин	0,5	1		5	23	20		
Моксифлоксацин	-	-			-	-		
Налидиксовая кислота (только скрининг)	НП	НП			НП	НП		
Норфлоксацин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Офлоксацин	-	-			-	-		

Аминогликозиды ¹	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Амикацин (системные инфекции)	(8) ¹	(8) ¹		30	(19) ¹	(19) ¹		1/А. Для терапии системных инфекций аминогликозиды должны использоваться в комбинации с другими активными препаратами. В таких случаях пограничные значения 1 ЕСОРФ, приведенные в скобках, могут использоваться для разграничения между микроорганизмами, обладающими и не обладающими приобретенными механизмами резистентности. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, в отчет необходимо включить комментарий: "Аминогликозиды часто назначаются в комбинации с другими препаратами для обеспечения их активности, или для расширения спектра. При системных инфекциях аминогликозиды должны назначаться в комбинации с другими активными препаратами". Дополнительную информацию см. www.eucast.org/guidance_documents/ .
Амикацин (источник инфекции - мочевые пути)	8	8		30	19	19		
Гентамицин (системные инфекции)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ¹	(17) ¹		
Гентамицин (источник инфекции - мочевые пути)	4	4		10	17	17		
Нетилмицин	НД	НД			НД	НД		
Тобрамицин (системные инфекции)	(4) ¹	(4) ¹		10	(17) ¹	(17) ¹		
Тобрамицин (источник инфекции - мочевые пути)	4	4		10	17	17		

Гликопептиды и липопептиды	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Далбаванцин	-	-			-	-		
Ориаванцин	-	-			-	-		
Тейкопланин	-	-			-	-		
Телаванцин	-	-			-	-		
Ванкомицин	-	-			-	-		

Макролиды, линкозамиды и стрептограммы	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Азитромицин	-	-			-	-		
Кларитромицин	-	-			-	-		
Эритромицин	-	-			-	-		
Рокситромицин	-	-			-	-		
Телитромицин	-	-			-	-		
Клиндамицин	-	-			-	-		
Хинупрестин-далфопрестин	-	-			-	-		

Тетрациклины	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Доксициклин	-	-			-	-		
Миноциклин	НД	НД			НД	НД		
Тетрациклин	-	-			-	-		
Тигециклин	НД	НД			НД	НД		
Эраваклин	НД	НД			НД	НД		

Оксазолидиноны	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Линезолид	-	-			-	-		
Тедизолид	-	-			-	-		

Другие антимикробные препараты	Пограничные значения МПК (мг/л)			Содержание в диске (мкг)	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)			Примечания Цифрами обозначены примечания, относящиеся к общим комментариям и/или пограничным значениям МПК. Буквами обозначены примечания, относящиеся к диско-диффузионному методу.
	Ч ≤	P >	ЗТН		Ч ≥	P <	ЗТН	
Хлорамфеникол	-	-			-	-		1. МПК колистина следует определять только методом микроразведений в бульоне. Для контроля качества определения чувствительности к колистину необходимо использовать два контрольных штамма: чувствительный (<i>E. coli</i> ATCC 25922 или <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) и резистентный <i>E. coli</i> NCTC 13846 (<i>mcr-1</i> положительный) к колистину. 2. Соотношение триметоприм:сульфаметоксазол - 1:19. Пограничные значения представлены по триметоприму. А. Следует использовать метод определения МПК (только метод микроразведений в бульоне).
Колести́н ¹	2	2			Примечание ²	Примечание ²		
Далтоприцин	-	-			-	-		
Фосфомидин <i>in vivo</i>	-	-			-	-		
Фосфомидин перорально	-	-			-	-		
Фузидовая кислота	-	-			-	-		
Льфамулин	-	-			-	-		
Метрондазол	-	-			-	-		
Нитрофурантоин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Нитроксилин (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Рифампицин	-	-			-	-		
Снектиномицин	-	-			-	-		
Триметоприм (только при неосложненных ИМП)	-	-			-	-		
Триметоприм-сульфаметоксазол ²	2	4		1,25-23,75	14	11		

Список литературы:

1. Moubareck A. C., Halat H.D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. - Antibiotics (Basel). – 2020. - № 9(3). – P.119.
2. Suetens C., Latour K., Karki T. et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017// Euro Surveill. – 2018. – №.23(46). – P.1800516.
3. Rosenthal V.D., Maki D.G., Jamulitrat S. et al. INICC Members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008 // Am J Infect Control. – 2010. - №.38(2). – P.95-104.
4. Liu J.Y., Dickter J.K. Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2020. - №. 30(4). – P. 637-652.
5. Loveday H.P., Wilson J.A., Pratt R.J. et al. UK Department of Health. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England // J Hosp Infect. – 2014. - №. 86 (1). – P.1-70.
6. Goto M., Al-Hasan M.N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe // Clin Microbiol Infect. – 2013. - №.9(6). – P.501-510.
7. Khurshid M., Rasool M.H., Ashfaq U.A. et al. Emergence of IS *Aba 1* harboring carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Pakistan // Future Microbiology. - 2017. - № 14 (12).- P. 1261–1269.
8. Федотова О. С., Захарова Ю. А. Микробиологические аспекты получения препарата бактериофага против *Acinetobacter baumannii* // Медицинский альманах. - 2018. - №1 (52). - С. 126–128.
9. Torumkuney D., Kozlov R., Sidorenko S. et al. Country data on AMR in Russia in the context of community-acquired respiratory tract infections: links between antibiotic susceptibility, local and international antibiotic prescribing guidelines, access to medicine and clinical outcome // J Antimicrob Chemother. - 2022. - № 6 (77). – P. 61-69.
10. Материалы расширенной коллегии Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. – Астана, 2017// www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf
11. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2017. - № 5. - С. 70–76.
12. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria // New England Journal of Medicine. - 2010. - № 19 (362). - P. 1804–1813.
13. Yokoe D.S., Anderson D.J., Berenholtz S.M. et al. Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates //

Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. - №35(8). – P. 967-1044.

14. Омарова С. М., Моллаева А. М., Алиева А. И. и др. Спектр и антибиотикорезистентность возбудителей внутрибольничного инфицирования операционных ран и органов мочевыделительной системы у хирургических больных // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №5. - С. 45–48.

15. Balkhair A., Al-Muharrmi Z., Al'Adawi B. et al. Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem-and colistin-resistant bacteraemia caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: Description of a decade-long trend // International Journal of Infectious Diseases. - 2019. - №85. - P. 10–15.

16. Ceylan B., Arslan F., Sipahi O.R. et al. Variables determining mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2017. - №153. - P. 43–49.

17. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // The Lancet Infectious Diseases. - 2018. - №3(18). - P. 318–327.

18. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens // Clin Microbiol Rev. – 2020. - №13(3). - e00181-19.

19. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С., Азизов И.С. и др. Распространенность оха-продуцирующих штаммов *A.baumannii* в столичном многопрофильном медицинском центре // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2018. - №1(20). - С. 13–14.

20. Бисенова Н.М. Уровень антибиотикорезистентности *A.baumannii* в отделении реанимации // Лабораторная медицина. - 2017. - №21(2). - С. 20–24.

21. Skerniškytė J., Krasauskas R., Péchoux C. et al. Surface-Related Features and Virulence Among *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Belonging to International Clones I and II // Front Microbiol. – 2019. - №8(9).- P. 3116.

22. Ceylan B., Arslan F., Sipahi O.R. et al. Variables determining mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin // Clinical Neurology and Neurosurgery. - 2017. - № 153. - P. 43–49.

23. Boyd S.E., Livermore D.M., Hooper D.C., Hope W.W. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline //Antimicrob Agents Chemother. – 2020. - № 21(10). - e00397-20.

24. Samal S., Al Atrouni A., Rafei R. et al. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*, with a special focus on its epidemiology in Lebanon // Journal of Global Antimicrobial Resistance. - 2018. - №15. - P. 154–163.

25. Almasaudi S.B. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens:

- Epidemiology and resistance features // Saudi Journal of Biological Sciences. - 2018. - №3(25). - P. 586–596.
26. Moghnieh R.A., Kanafani Z.A., Tabaja H.Z. et al. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League // The Lancet Infectious Diseases. - 2018. - №12(18). - P. e379–e394.
27. Vijayakumar S., Biswas I., Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: an update // Future Science OA. - 2019. - №6(5). – P. FSO395.
28. Qin J., Feng Y., Lü X. et al. Precise Species Identification for *Acinetobacter*: a Genome-Based Study with Description of Two Novel *Acinetobacter* Species // mSystems – 2021. - № 6(3). - e0023721.
29. Ren X., Palmer L.D. *Acinetobacter* Metabolism in Infection and Antimicrobial Resistance // Infect Immun. – 2023. - №91(6). -e0043322.
30. Sheck E., Romanov A., Shapovalova V., et al. *Acinetobacter* Non-*baumannii* Species: Occurrence in Infections in Hospitalized Patients, Identification, and Antibiotic Resistance // Antibiotics (Basel). – 2023. - №(8). – P. 1301.
31. Álvarez V.E., Quiroga M.P., Centrón D. Identification of a Specific Biomarker of *Acinetobacter baumannii* Global Clone 1 by Machine Learning and PCR Related to Metabolic Fitness of ESKAPE Pathogens // mSystems. – 2023. - №8(3). - e0073422.
32. Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Y.K. et al. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties // Annals of the Russian academy of medical sciences. - 2014. - Vol. 69. - N. 9-10. - P. 39-50.
33. Cosgaya C., Mari-Almirall M., Van Assche A. et al. *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. - 2016. - №10(66). - P. 4105–4111.
34. Nemeč A., Krizova L., Maixnerova M. et al. *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. - 2015. - № 3 (65).- P. 934–942.
35. Wong D., Nielsen T.B., Bonomo R.A. et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges // Clinical Microbiology Reviews. - 2017. - № 1 (30). - P. 409–447.
36. Zhu W., Dong K., Yang J. et al. *Acinetobacter lanii* sp. nov., *Acinetobacter shaoyimingii* sp. nov. and *Acinetobacter wanghuae* sp. nov., isolated from faeces of *Equus kiang* // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. - 2021. - №1(71). – P. 1-7.
37. Bagudo A.I., Obande G.A., Harun A. et al. Advances in automated techniques to identify *Acinetobacter calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii* complex // Asian Biomed (Res Rev News). – 2020. - №14(5). P.177-186.
38. Rodrigues D.L.N., Morais-Rodrigues F., Hurtado R. et al. Pan-Resistome Insights into the Multidrug Resistance of *Acinetobacter baumannii* //

Antibiotics (Basel). – 2021. - №10(5). – P.596.

39. Moran-Gilad J., Adler A., Schwartz D. et al. Laboratory evaluation of different agar media for isolation of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. - 2014. - № 11(33). - P. 1909–1913.

40. Antunes L.C., Visca P. Towner K.J. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen // *Pathogens and Disease*. - 2014. - №71(3). – P. 292–301.

41. Rühl-Teichner J. Jacobmeyer L., Leidner U. et al. Genomic Diversity, Antimicrobial Susceptibility, and Biofilm Formation of Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolates from Horses // *Microorganisms*. – 2023. - №11(3). -P. 556.

42. Elhosseiny N.M., Attia A.S. *Acinetobacter*: an emerging pathogen with a versatile secretome // *Emerging Microbes & Infections*. - 2018. - №1(7). - P. 1–15.

43. Nowak P., Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases // *Folia Histochem Cytobiol*. -2016. -№54(2). – P. 61-74.

44. Jun S.H., Lee J.H., Kim B.R. et al. *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane Vesicles Elicit a Potent Innate Immune Response via Membrane Proteins // *PLoS ONE*. - 2013. - №8(8). - P. e71751.

45. Oluwole O.M. Biofilm: formation and natural products' approach to control - a review// *Afr J Infect Dis*. – 2022. - №16(2). – P.59-71.

46. Pérez A., Merino M., Rumbo-Feal S. et al. The FhaB/FhaC two-partner secretion system is involved in adhesion of *Acinetobacter baumannii* AbH12O-A2 strain // *Virulence*. - 2017. - №6(8). - P. 959–974.

47. Harding C.M., Hennon S.W., Feldman M.F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence // *Nature Reviews Microbiology*. - 2018. - №2(16). - P. 91–102.

48. Soheila R., Arezoo B., Galavani H. et al. Comments on «Genetic characterization and phylogenetic analysis of *Fasciola* species based on ITS2 gene sequence, with first molecular evidence of intermediate *Fasciola* from water buffaloes in Aswan, Egypt». // *Annals of parasitology*. - 2021. - №2(67). - P. 351–352.

49. Duarte A., Ferreira S., Almeida S. et al. Clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Portuguese hospital: PFGE characterization, antibiotic susceptibility and biofilm-forming ability // *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. - 2016. -№45. - P. 29–33.

50. Lusta K.A., Poznyak A.V., Litvinova L. et al. Involvement of Bacterial Extracellular Membrane Nanovesicles in Infectious Diseases and Their Application in Medicine // *Pharmaceutics*. – 2022. - №14(12). – P. 2597.

51. Diniz J., Liu Y. Coulthurst S.J. Molecular weaponry: diverse effectors delivered by the Type VI secretion system // *Cellular Microbiology*. - 2015. - №12(17). - P. 1742–1751.

52. Juttukonda L.J., Chazin W.J., Skaar E.P. *Acinetobacter baumannii* Coordinates Urea Metabolism with Metal Import To Resist Host-Mediated Metal

Limitation // mBio. - 2016. - № 5 (7).

53. Di Somma A., Moretta A., Canè C. et al. Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Human Cationic Antibacterial Peptide (LL-37) and Its Analogs Against Pan-Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* // Jundishapur Journal of Microbiology. - 2017. - № 3 (10). – e35857.

54. Badave G.K. Biofilm Producing Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* : An Emerging Challenge // Journal of clinical and diagnostic research. 2015. - №9(1). – DC. 08-10.

55. Su Y., Yrastorza J.T., Matis M. et al. Biofilms: Formation, Research Models, Potential Targets, and Methods for Prevention and Treatment // Adv Sci (Weinh). – 2022. - №9(29). - e2203291.

56. Touchon M., Cury J., Yoon E.J. et al. The Genomic Diversification of the Whole *Acinetobacter* Genus: Origins, Mechanisms, and Consequences // Genome Biology and Evolution. - 2014. - № 10 (6). - P. 2866–2882.

57. Weber B.S., Kinsella R.L., Harding C.M., Feldman M.F. The Secrets of *Acinetobacter* Secretion // Trends Microbiol. – 2017. -№25(7). – P.532-545.

58. De Silva P.M., Chong P., Fernando D.M. et al. Effect of Incubation Temperature on Antibiotic Resistance and Virulence Factors of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2018. - №1 (62). – P. e01514-17.

59. Goh H.M., Beatson S.A., Totsika M. et al. Molecular Analysis of the *Acinetobacter baumannii* Biofilm-Associated Protein // Applied and Environmental Microbiology. - 2013. - № 21(79). - P. 6535–6543.

60. Harding C.M., Pulido M.R., Di Venanzio G. et al. Pathogenic *Acinetobacter* species have a functional type I secretion system and contact-dependent inhibition systems // Journal of Biological Chemistry. - 2017. - №22 (292). - P. 9075–9087.

61. De Gregorio E., Del Franco M., Martinucci M. et al. Biofilm-associated proteins: news from *Acinetobacter* // BMC Genomics. - 2015. - №1(16). - P. 933.

62. Lin D., Chen K., Guo J. et al. Contribution of biofilm formation genetic locus, *pgaABCD*, to antibiotic resistance development in gut microbiome // Gut Microbes. – 2020. - №12(1). – P.1-12.

63. Luke N.R., Sauberan S.L., Russo T.A. et al. Identification and Characterization of a Glycosyltransferase Involved in *Acinetobacter baumannii* Lipopolysaccharide Core Biosynthesis // Infection and Immunity. - 2010. - № 5 (78). - P. 2017–2023.

64. Hurley J.C. World-wide variation in incidence of *Acinetobacter* associated ventilator associated pneumonia: a meta-regression // BMC Infect Dis. – 2016. - № 16(1). – P. 577.

65. Roshini J., Patro L.P., Sundaresan S., et al. Structural diversity among *Acinetobacter baumannii* K-antigens and its implication in the *in silico* serotyping // Front Microbiol. – 2023. - № 14. – P.1191542.

66. Antunes L.C., Imperi F., Carattoli A. et al. Deciphering the Multifactorial Nature of *Acinetobacter baumannii* Pathogenicity // PLoS ONE. - 2011. - № 8 (6). - P. e22674.

67. Russo T.A., Carlino-MacDonald U., Alvarado C.L. et al. Penicillin Binding Protein 7/8 Is a Potential Drug Target in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2023. - № 67(1). - e0103322..
68. Giannouli M., Antunes L.C., Marchetti V. et al. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78 // *BMC Infectious Diseases.* - 2013. - № 1 (13). - P. 282.
69. Bravo Z., Orruño M., Parada C. et al. The long-term survival of *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T under nutrient-deprived conditions does not require the entry into the viable but non-culturable state // *Archives of Microbiology.* - 2016. - № 5 (198). - P. 399–407.
70. Manjula-Basavanna A., Duraj-Thatte A.M., Joshi N.S. Robust Self-Regeneratable Stiff Living Materials Fabricated from Microbial Cells // *Adv Funct Mater.* – 2021. №31(19). – P.2010784.
71. Norton M.D., Spilkia A.J., Godoy V.G. Antibiotic Resistance Acquired through a DNA Damage-Inducible Response in *Acinetobacter baumannii* // *Journal of Bacteriology.* - 2013.- № 6 (195). - P. 1335–1345.
72. Gayoso C.M., Mateos J., Méndez J.A. et al. Molecular Mechanisms Involved in the Response to Desiccation Stress and Persistence in *Acinetobacter baumannii* // *Journal of Proteome Research.* - 2014. - № 2 (13). - P. 460–476.
73. Abdi-Ali A., Hendiani S., Mohammadi P. et al. Assessment of Biofilm Formation and Resistance to Imipenem and Ciprofloxacin among Clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran // *Jundishapur Journal of Microbiology.* - 2014. - № 1 (7).
74. Carruthers M.D., Nicholson P.A., Tracy E.N. et al. *Acinetobacter baumannii* Utilizes a Type VI Secretion System for Bacterial Competition // *PLoS ONE.* - 2013. - № 3 (8). - P. e59388.
75. Eijkelkamp B.A., Strocher U.H., Hassan K.A. et al. H-NS Plays a Role in Expression of *Acinetobacter baumannii* Virulence Features // *Infection and Immunity.* - 2013. - № 7 (81). - P. 2574–2583.
76. Johnson T.L., Waack U., Smith S. et al. *Acinetobacter baumannii* Is Dependent on the Type II Secretion System and Its Substrate LipA for Lipid Utilization and *In Vivo* Fitness // *Journal of Bacteriology.* - 2016. - № 4 (198). - P. 711–719.
77. Weber B.S., Miyata S.T., Iwashkiw J.A. et al. Genomic and Functional Analysis of the Type VI Secretion System in *Acinetobacter* // *PLoS ONE.* - 2013. - № 1 (8). - P. e55142.
78. Sun P., Li X., Pan C., Liu Z. et al. A Short Peptide of Autotransporter Ata Is a Promising Protective Antigen for Vaccination Against *Acinetobacter baumannii* // *Front Immunol.* – 2022. - № 13. – P. 884555.
79. Harding C.M., Kinsella R.L., Palmer L.D., Skaar E.P. Medically Relevant *Acinetobacter* Species Require a Type II Secretion System and Specific Membrane-Associated Chaperones for the Export of Multiple Substrates and Full Virulence // *PLOS Pathogens.* - 2016. - № 1 (12). - P. e1005391.

80. Kinsella R.L., Lopez J., Palmer L.D., Salinas N.D. Defining the interaction of the protease CpaA with its type II secretion chaperone CpaB and its contribution to virulence in *Acinetobacter* species // *Journal of Biological Chemistry*. - 2017. - № 48 (292). - P. 19628–19638.
81. Vrancianu C.O., Gheorghe I., Czobor I.B., Chifiriuc M.C. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii* // *Microorganisms*. – 2020. - № 8(6). – P. 935.
82. Monserrat-Martinez A., Gambin Y., Sierrecki E. Thinking Outside the Bug: Molecular Targets and Strategies to Overcome Antibiotic Resistance // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2019. - №6(20). - P. 1255.
83. Costanzo V., Roviello G.N. The Potential Role of Vaccines in Preventing Antimicrobial Resistance (AMR): An Update and Future Perspectives // *Vaccines (Basel)*. – 2023. - № 11(2). – P. 333.
84. Nocera F.P., Attili AR, De Martino L. *Acinetobacter baumannii*: Its Clinical Significance in Human and Veterinary Medicine // *Pathogens*. – 2021. - № 10(2). P. 127.
85. Risser C., Pottecher J., Launoy A. et al. Management of a Major Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Outbreak in a French Intensive Care Unit While Maintaining Its Capacity Unaltered // *Microorganisms*. – 2022. - № 10(4). – P. 720.
86. Vázquez-López R., Solano-Gálvez S.G., Juárez Vignon-Whaley J.J. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians // *Antibiotics*. - 2020. - №4(9). - P. 205.
87. Kon H., Hameir A., Nutman A. et al. Prevalence and Clinical Consequences of Colistin Heteroresistance and Evolution into Full Resistance in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* // *Microbiol Spectr*. – 2023. - №11(3). - e0509322..
88. Lund D., Coertze R.D., Parras-Moltó M. et al. Extensive screening reveals previously undiscovered aminoglycoside resistance genes in human pathogens // *Commun Biol*. – 2023. - №6(1). – P.812.
89. Yang W., Hu F. Research Updates of Plasmid-Mediated Aminoglycoside Resistance 16S rRNA Methyltransferase // *Antibiotics (Basel)*. - 2022. - №11(7). -P.906.
90. Kyriakidis I. Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms // *Pathogens*. – 2021. №10(3). – P.373.
91. Takemoto J.Y., Altenberg G.A., Poudyal N. et al. Amphiphilic aminoglycosides: Modifications that revive old natural product antibiotics // *Front Microbiol*. – 2022. - №13. – P. 1000199.
92. Lee C.R., Lee J.H., Park M. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2017. №13(7). - P.55.
93. Akrami F., Rajabnia M., Pournajaf A. Resistance integrons; A Mini review // *Caspian J Intern Med*. – 2019. №10(4). P. 370-376.
94. Lin T., Tang C.G., Li Q.H. et al. Identification of aac(2')-I type b

aminoglycoside-modifying enzyme genes in resistant *Acinetobacter baumannii* // Genet Mol Res. - 2015. - №14(1). – P.1828-1861.

95. Bakour S., Alsharapy S.A., Touati A., Rolain J.M. Characterization of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Carrying *bla*_{OXA-23} Carbapenemase and 16S rRNA Methylase *armA* genes in Yemen // Microbial Drug Resistance. - 2014. - № 6(20). - P. 604–609.

96. Smith C.A., Bhattacharya M., Toth M. et al. Aminoglycoside resistance profile and structural architecture of the aminoglycoside acetyltransferase AAC(6')-Im // Microb Cell. – 2017. - №4(12). – P. 402-410.

97. Yoon E.J., Goussard S., Nemec A. et al. Origin in *Acinetobacter gyllenbergii* and dissemination of aminoglycoside-modifying enzyme AAC(6')-Ih // J Antimicrob Chemother. – 2016. - №71(3). – P.601-607.

98. Anderson S.E., Chin C.Y., Weiss D.S., Rather P.N. Copy Number of an Integron-Encoded Antibiotic Resistance Locus Regulates a Virulence and Opacity Switch in *Acinetobacter baumannii* AB5075 // mBio. – 2020. - №11(5). - :e02338-20.

99. Lin M.F., Liou M.L., Tu C.C. et al. Molecular Epidemiology of Integron-Associated Antimicrobial Gene Cassettes in the Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* from Northern Taiwan // Annals of Laboratory Medicine. - 2013. - № 4 (33). - P. 242–247.

100. Adeniji O.O., Elsheikh E.A., Okoh A.I. Prevalence of classes 1 and 2 integrons in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from some aquatic environment in South Africa // Sci Rep. – 2022. - № 12(1). P. 20319.

101. Mohd Sazlly Lim S, Heffernan A.J., Roberts J.A, Sime F.B. Semi-mechanistic PK/PD modelling of fosfomycin and sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob Agents Chemother. – 2023. - №65(5). - e02472- e02492.

102. El-Badawy M.F., Abou-Elazm F.I., Omar M.S. et al. The First Saudi Study Investigating the Plasmid-borne Aminoglycoside and Sulfonamide Resistance among *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Genotyped by RAPD-PCR: the Declaration of a Novel Allelic Variant Called *aac(6')-SL* and Three Novel Mutations in the *sull* Gene in the *Acinetobacter* Plasmid (s) // Infect Drug Resist. – 2021. - №14. – P.4739-4756.

103. Xu C.F., Bilya S.R., Xu W. *adeABC* efflux gene in *Acinetobacter baumannii* // New Microbes and New Infections. - 2019.- №30. - P. 100549.

104. Bonomo R.A. β -Lactamases: A Focus on Current Challenges // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. - 2017. - № 1 (7). - P. a025239.

105. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2018. - № 10 (62). – P. e01076-18.

106. Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens // Clinical Microbiology Reviews. - 2020. - № 2 (33). – P. e00047-19.

107. Kadeřábková N., Mahmood A.J.S., Furniss R.C.D., Mavridou D.A.I. Making a chink in their armor: Current and next-generation antimicrobial strategies against the bacterial cell envelope // Adv Microb Physiol. – 2023. - №83. – P. 221-307.

108. Pandey D., Singhal N., Kumar M. β -LacFamPred: An online tool for prediction and classification of β -lactamase class, subclass, and family // *Front Microbiol.* – 2023. - №13. – P.1039687.
109. Zhu L., Yan Z., Zhang Z. et al. Complete genome analysis of three *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in China for insight into the diversification of drug resistance elements // *PLoS One.* – 2013. - №8(6). – P. e66584.
110. Liakopoulos A., Mevius D., Ceccarelli D. A Review of SHV Extended-Spectrum β -Lactamases: Neglected Yet Ubiquitous // *Front Microbiol.* – 2016. - №7. – P. 1374.
111. Dou Y., Song F., Guo F. et al. *Acinetobacter baumannii* quorum-sensing signalling molecule induces the expression of drug-resistance genes // *Mol Med Rep.* – 2017. - №15(6). – P.4061-4068.
112. Ayibieke A., Kobayashi A., Suzuki M. et al. Prevalence and Characterization of Carbapenem-Hydrolyzing Class D β -Lactamase-Producing *Acinetobacter* Isolates From Ghana // *Front Microbiol.* – 2020. - №13(11). – P. 587398.
113. Gupta N., Angadi K., Jadhav S. Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* with Special Reference to Carbapenemases: A Systematic Review // *Infect Drug Resist.* – 2022. - №15. – P.7631-7650.
114. Borgio J.F., Rasdan A.S., Sonbol B. et al. Emerging Status of Multidrug-Resistant Bacteria and Fungi in the Arabian Peninsula. *Biology (Basel).* – 2021. - №10 (11). – P.1144.
115. Poirel L., Mugnier P.D., Toleman M.A., Walsh T.R. IS *CR2*, Another Vehicle for *bla*_{VEB} Gene Acquisition // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* - 2009. - №11 (53). - P. 4940–4943.
116. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist* // - 2021. - №3(3). – P.92.
117. Mehta S.C., Furey I.M., Pemberton O.A. et al. KPC-2 β -lactamase enables carbapenem antibiotic resistance through fast deacylation of the covalent intermediate // *J Biol Chem.* – 2021. - №296. – P.100155.
118. Nigro S.J., Farrugia D.N., Paulsen I.T., Hall R.M. A novel family of genomic resistance islands, AbGRI2, contributing to aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates belonging to global clone 2 // *J Antimicrob Chemother.* – 2013. №68(3). – P.554-561.
119. Krizova L., Poirel L., Nordmann P., Nemeč A. TEM-1 β -lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* – 2013. -№68(12). – P. 2786-2877.
120. Opazo-Capurro A, Higgins P.G., Wille J. et al. Genetic Features of Antarctic *Acinetobacter radioresistens* Strain A154 Harboring Multiple Antibiotic-Resistance Genes // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. - №9. – P.328.
121. Vrancianu C.O., Gheorghe I., Czobor I.B., Chifiriuc M.C. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii* // *Microorganisms.* – 2020. - №8(6). – P.935.

122. Chiou J., Li R., Chen S. CARB-17 family of β -lactamases mediates intrinsic resistance to penicillins in *Vibrio parahaemolyticus* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. - №59(6). – P. 3593-3598.
123. Aly M.M., Abu Alsoud N.M., Elrohb M.S. et al. High prevalence of the PER-1 gene among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Riyadh, Saudi Arabia // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2016. - №35(11). – P.1759-1766.
124. Opazo A., Sonnevend A., Lopes B. et al. Plasmid-encoded PER-7 β -lactamase responsible for ceftazidime resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated in the United Arab Emirates // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* - 2012. - № 7 (67). - P. 1619–1622.
125. Berthod D., Alvarez D., Perozziello A. et al. Are there reasons behind high Handrub consumption? A French National in-depth qualitative assessment // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2022. - №11(1). – P. 42.
126. Conte D., Mesa D., Jové T. et al. Novel Insights into *bla*_{GES} Mobilome Reveal Extensive Genetic Variation in Hospital Effluents // *Microbiol Spectr.* – 2022. - № 10(4). - e0246921.
127. Gupta N., Angadi K., Jadhav S. Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* with Special Reference to Carbapenemases: A Systematic Review // *Infect Drug Resist.* – 2022. - № 15. – P. 7631-7650.
128. Kazmierczak K.M., Biedenbach D.J., Hackel M. et al. Global Dissemination of *bla*_{KPC} into Bacterial Species beyond *Klebsiella pneumoniae* and *In Vitro* Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam-Avibactam // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* - 2016. - № 8 (60). - P. 4490–4500.
129. Fontana H., Cardoso B., Esposito F. et al. Small IncQ1 Plasmid Encoding KPC-2 Expands to Invasive Nontyphoidal *Salmonella* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2021. - №65(11). – P.e0155221.
130. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A., Schwaber M.J. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases // *The Lancet Infectious Diseases.* - 2013. - № 9 (13). - P. 785–796.
131. Ramirez M.S., Iriarte A., Reyes-Lamothe R. et al. Small *Klebsiella pneumoniae* Plasmids: Neglected Contributors to Antibiotic Resistance // *Front Microbiol.* – 2019. - № 10. – P.2182.
132. Ramirez M., Xie G, German M. et al. Whole-Genome Comparative Analysis of Two Carbapenem-Resistant ST-258 *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated during a North-Eastern Ohio Outbreak: Differences within the High Heterogeneity Zones // *Genome Biology and Evolution.* - 2016. - № 6 (8). - H. 2036–2043.
133. AlAmri A.M., AlQurayan A.M., Sebastian T. et al. Molecular Surveillance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* // *Current Microbiology.* - 2020. - № 3 (77). - P. 335–342.
134. Lima W.G., Silva Alves G.C., Sanches C. Antunes Fernandes SO Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis // *Burns.* - 2019. - №7(45).- P. 1495–1508.
135. Ribeiro P.C., Monteiro A.S., Marques S.G., Monteiro S.G., Phenotypic

and molecular detection of the blaKPC gene in clinical isolates from inpatients at hospitals in São Luis, MA, Brazil // BMC Infectious Diseases. - 2016. - № 1(16). - P. 737.

136. Carpenter J., Neidig N., Campbell A. et al. Activity of imipenem/relebactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae with high colistin resistance // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2019. - №11 (74).- P. 3260–3263.

137. Haidar G., Clancy C.J., Shields R.K. et al. Mutations in *bla*_{KPC-3} That Confer Ceftazidime-Avibactam Resistance Encode Novel KPC-3 Variants That Function as Extended-Spectrum β -Lactamases // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2017. - № 5 (61). – P. e02534-16.

138. Ju L.C., Cheng Z., Fast W. et al. The Continuing Challenge of Metallo- β -Lactamase Inhibition: Mechanism Matters // Trends in Pharmacological Sciences. - 2018. - № 7 (39). - P. 635–647.

139. Porreca A.M., Sullivan K.V., Gallagher J.C. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms // Current Infectious Disease Reports. - 2018. - № 6 (20). - P. 13.

140. Rizk S.S., Elwakil W.H., Attia A.S. Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Low-Income Countries (2000-2020): Twenty-One Years and Still below the Radar, Is It Not There or Can They Not Afford to Look for It? // Antibiotics (Basel). – 2021. - №10(7). – P. 764.

141. Kumar S., Anwer R., Azzi A. Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* // Microorganisms. – 2021. - № 9(10). – P.2104.

142. Girija S.A., Jayaseelan V.P., Arumugam P. Prevalence of VIM- and GIM-producing *Acinetobacter baumannii* from patients with severe urinary tract infection // Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. - 2018. - № 4 (65). - P. 539–550.

143. Qiao J., Ge H., Xu H. et al. Detection of IMP-4 and SFO-1 co-producing ST51 *Enterobacter hormaechei* clinical isolates // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. - №12. – P.998578.

144. Yamamoto K., Tanaka H., Kurisu G. et al. Structural insights into the substrate specificity of IMP-6 and IMP-1 metallo- β -lactamases // J Biochem. – 2022. - №173(1). – P.21-30.

145. Ramirez M.S., Bonomo R.A., Tolmasky M.E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace// Biomolecules. – 2020. - №10(5). – P. 720.

146. CDC Website. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.

147. Azizi O., Shakibaie M.R., Badmasti F., Modarresi F. Class 1 integrons in non-clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from Iran, description of the new bla IMP-55 allele in In1243 // Journal of Medical Microbiology. - 2016. - № 9 (65). - P. 928–936.

148. Khalid S., Ahmad N., Ali S.M., Khan A.U. Outbreak of Efficiently Transferred Carbapenem-Resistant *bla*_{NDM}-Producing Gram-Negative Bacilli

Isolated from Neonatal Intensive Care Unit of an Indian Hospital. *Microb Drug Resist.* – 2020. - № 26(3). – P. 284-289.

149. Wu W., Feng Y., Tang G. et al. NDM Metallo- β -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clin Microbiol Rev.* – 2019. - № 32 (2). – P. e00115-18.

150. Li S., Jiang X., Li C. et al. A *bla*_{SIM-1} and *mcr-9.2* harboring *Klebsiella michiganensis* strain reported and genomic characteristics of *Klebsiella michiganensis* // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. - №12. – P.973901.

151. Kaderabkova N., Bharathwaj M., Furniss R.C.D. et al. The biogenesis of β -lactamase enzymes // *Microbiology (Reading).* – 2022. - №168(8). – P.001217.

152. Philippon A., Arlet G., Labia R., Iorga B.I. Class C β -Lactamases: Molecular Characteristics // *Clin Microbiol Rev.* – 2022. - №35(3). – P.e0015021.

153. Noel H.R., Petrey J.R., Palmer L.D. Mobile genetic elements in *Acinetobacter* antibiotic-resistance acquisition and dissemination // *Ann N Y Acad Sci.* – 2022. - №1518(1). – P.166-182.

154. Lin M.F., Chang K.C., Lan C.Y. et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in five proximal hospitals in Taiwan. // *Japanese journal of infectious diseases.* - 2011. - № 3 (64). - P. 222–229.

155. Kaderabkova N., Bharathwaj M., Furniss R.C.D. et al. The biogenesis of β -lactamase enzymes // *Microbiology (Reading).* – 2022. - №168(8). – P.001217.

156. Cavallo I., Oliva A., Pages R. et al. *Acinetobacter baumannii* in the critically ill: complex infections get complicated // *Front Microbiol.* – 2023. - №14. – P. 1196774.

157. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives // *Ther Adv Infect Dis.* – 2016. - №3(1). – P.15-21.

158. Antunes N.T., Fisher J.F. Acquired Class D β -Lactamases // *Antibiotics (Basel).* – 2014. - № 3(3). – P. 398-434.

159. Jain M., Sharma A., Sen M.K. et al. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients // *Microb Pathog.* – 2019. - № 128. – P. 75-81.

160. Gandham N., Gupta N., Vyawahare C. et al. Molecular Characterization Identifies Upstream Presence of IS *Abal* to *OXA* Carbapenemase Genes in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* // *J Lab Physicians.* – 2021. - №14(1). – P. 6-10.

161. Mugnier P.D., Poirel L., Naas T., Nordmann P. Worldwide dissemination of the *bla*_{OXA-23} carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii* // *Emerg Infect Dis.* – 2010. - №16(1). – P. 35-40.

162. Wang Z., Li H., Zhang J., Wang H. Co-Occurrence of *bla*_{OXA-23} in the Chromosome and Plasmid: Increased Fitness in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* // *Antibiotics.* - 2021. - №10(10). - P. 1196.

163. Ayobami O., Willrich N., Suwono B. et al. The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017 // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2020. - №9(1). –

P.89.

164. Grisold A.J., Luxner J., Bedenić B. et al. Diversity of Oxacillinases and Sequence Types in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from Austria // Int J Environ Res Public Health. – 2021. - №18(4). – P.2171.

165. Bonnin R.A., Poirel L., Licker M., Nordmann P. Genetic diversity of carbapenem-hydrolysing β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* from Romanian hospitals // Clinical Microbiology and Infection. - 2011. - №10(17). - P. 1524–1528.

166. Chapartegui-González I., Lázaro-Díez M., Redondo-Salvo S. et al. Antimicrobial Resistance Determinants in Genomes and Plasmids from *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates // Antibiotics (Basel). – 2021. - №10(7). – P. 753.

167. Chagas T.P., Carvalho K.R., de Oliveira Santos I.C., Carvalho-Assef A.P. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): countrywide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79) // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. - 2014. - №4 (79). - P. 468–472.

168. Ruekit S., Srijan A., Serichantalergs O. et al. Molecular characterization of multidrug-resistant ESKAPEE pathogens from clinical samples in Chonburi, Thailand (2017-2018) // BMC Infect Dis. – 2022. - №22(1). -P. 695.

169. Kuo S.C., Chang S.C., Wang H.Y. et al. TSAR Hospitals. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program // BMC Infect Dis. – 2012. - №12. – P.200.

170. Pagano M., Martins A.F., Barth A.L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* // Braz J Microbiol. – 2016. - №47(4). -P. 785-792.

171. Koh T.H., Tan T.T., Khoo C.T., Ng S.Y., *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* complex species in clinical specimens in Singapore // Epidemiology and Infection. - 2012. - №3(140). - P. 535–538.

172. Principe L., Piazza A., Giani T. et al. Epidemic Diffusion of OXA-23-Producing *Acinetobacter baumannii* Isolates in Italy: Results of the First Cross-Sectional Countrywide Survey // Journal of Clinical Microbiology. - 2014. - №8 (52). - P. 3004–3010.

173. Mosqueda N., Espinal P., Cosgaya C. et al. Expanding Carbapenemase Finally Appears in Spain: Nosocomial Outbreak of *Acinetobacter baumannii* Producing Plasmid-Encoded OXA-23 in Barcelona, Spain // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2013. - №10 (57). - P. 5155–5157.

174. Sheck E.A., Edelstein M.V., Sukhorukova M.V. et al. Epidemiology and Genetic Diversity of Colistin Nonsusceptible Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Strains from Russia for 2013-2014 // Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. - 2017. - P. 1–5.

175. Lin M.F., Lan C.Y. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside // World J Clin Cases. – 2014. - №2(12). – P.787-814.

176. Diekema D.J., Hsueh P.R., Mendes R.E. et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial

Surveillance Program // Antimicrob Agents Chemother. – 2019. - №63(7). - :e00355-19.

177. Kafshnouchi M., Safari M., Khodavirdipour A. et al. Molecular Detection of *blaOXA* -type Carbapenemase Genes and Antimicrobial Resistance Patterns among Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* // Glob Med Genet. - 2022. - №9(2). – P. 118-123.

178. Godeux A.S., Svedholm E., Lupo A. et al. Scarless Removal of Large Resistance Island AbaR Results in Antibiotic Susceptibility and Increased Natural Transformability in *Acinetobacter baumannii* // Antimicrob Agents Chemother. – 2020. - №64(10). -e00951-20.

179. Javkar K., Rand H., Hoffmann M. et al. Whole-Genome Assessment of Clinical *Acinetobacter baumannii* Isolates Uncovers Potentially Novel Factors Influencing Carbapenem Resistance // Front Microbiol. – 2021. - №12. – P.714284.

180. Rahimzadeh G., Rezai M.S., Farshidi F. Genotypic Patterns of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Systematic Review // Adv Biomed Res. – 2023. - №12. – P.56.

181. Wareth G., Linde J., Hammer P. et al. Characterization of German *Acinetobacter baumannii* Isolates and Multilocus Sequence Typing (MLST) Analysis Based on WGS Reveals Novel STs // Pathogens. – 2021. - №10(6). – P.690.

182. Kizny Gordon A., Phan H.T.T., Lipworth S.I. et al. Genomic dynamics of species and mobile genetic elements in a prolonged blaIMP-4-associated carbapenemase outbreak in an Australian hospital // J Antimicrob Chemother. – 2020. - №75(4). – P.873-882.

183. Sarikhani Z., Nazari R., Nateghi R.M. First report of OXA-143-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in Qom, Iran // Iran J Basic Med Sci.-2017. - №20(11). – P.1282-1286.

184. Bhattacharya M., Toth M., Antunes N.T. et al. Structure of the extended-spectrum class C β -lactamase ADC-1 from *Acinetobacter baumannii* // Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. – 2014. - №70(3). – P.760-771.

185. Hamouda A. Identification of *Acinetobacter baumannii* of Human and Animal Origins by a Gene-Specific PCR // Curr Microbiol. - 2017. - №74(9). – P.1118-1122.

186. Alfei S., Schito A.M. β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Enzymes Inhibitors, Part 2: Our Limited Resources // Pharmaceuticals (Basel). – 2022. - №15(4). – P.476.

187. VanPelt J., Stoffel S., Staude M.W. et al. Arginine Modulates Carbapenem Deactivation by OXA-24/40 in *Acinetobacter baumannii* // J Mol Biol. – 2021. - №433(19). – P.167150.

188. Sen B., Joshi S.G. Studies on *Acinetobacter baumannii* involving multiple mechanisms of carbapenem resistance // J Appl Microbiol. – 2016. - №120(3). – P.619-29.

189. Lasarte-Monterrubio C., Guijarro-Sánchez P., Bellés A. et al. Spanish National Study *Acinetobacter* spp. 2020 Group. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter junii* Conferred by Acquisition

of *bla*_{OXA-24/40} and Genetic Characterization of the Transmission Mechanism between *Acinetobacter* Genomic Species // *Microbiol Spectr.* – 2022. - №10(1). - :e0273421.

190. Zong G., Zhong C., Fu J. et al. The carbapenem resistance gene *bla*_{OXA-23} is disseminated by a conjugative plasmid containing the novel transposon Tn6681 in *Acinetobacter johnsonii* M19 // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2020. - №9(1). – P.182.

191. Koirala J., Tyagi I., Guntupalli L. et al. OXA-23 and OXA-40 producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Illinois // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2020. -№97(1). – P.114999..

192. Merino M., Acosta J., Poza M., Sanz F. OXA-24 Carbapenemase Gene Flanked by XerC/XerD-Like Recombination Sites in Different Plasmids from Different *Acinetobacter* Species Isolated during a Nosocomial Outbreak // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* - 2010. - №6(54). - P. 2724–2727.

193. Kamolvit W., Sidjabat H.E., Paterson D.L. Molecular Epidemiology and Mechanisms of Carbapenem Resistance of *Acinetobacter* spp. in Asia and Oceania // *Microb Drug Resist.* – 2015. - №21(4). – P.424-34.

194. Ji S., Chen Y., Ruan Z. et al. Prevalence of carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase genes in *Acinetobacter* spp. isolates in China // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2014. - №33(6). – P. 989-997.

195. Wang J., Wang Y., Wu H. et al. Coexistence of *bla*_{OXA-58} and *tet(X)* on a Novel Plasmid in *Acinetobacter* sp. From Pig in Shanghai, China // *Front Microbiol.* – 2020. - №11. – P.578020.

196. Gogou V., Pournaras S., Giannouli M. et al. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09) // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* - 2011. - № 12 (66). - P. 2767–2772.

197. Chen Y., Guo P., Huang H. et al. Detection of co-harboring OXA-58 and NDM-1 carbapenemase producing genes resided on a same plasmid from an *Acinetobacter pittii* clinical isolate in China // *Iran J Basic Med Sci.* – 2019. - № 22(1). – P.106-111.

198. Xiong J., Déraspe M., Iqbal N. et al. Genome and Plasmid Analysis of blaIMP-4-Carrying *Citrobacter freundii* B38 // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2016. - № 60(11). – P.6719-6725.

199. Gales A.C., Seifert H., Gur D. et al. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016) // *Open Forum Infect Dis.* – 2019. - №6(1). – P.34-46.

200. Fu Y., Jiang J., Zhou H. et al. Characterization of a Novel Plasmid Type and Various Genetic Contexts of *bla*_{OXA-58} in *Acinetobacter* spp. from Multiple Cities in China // *PLoS ONE.* - 2014. - №1(9). - P. e84680.

201. Matos A.P., Cayô R., Almeida L.G.P. et al. Genetic Characterization of Plasmid-Borne *bla*_{OXA-58} in Distinct *Acinetobacter* Species // *mSphere.* – 2019. - №4(5). - :e00376-00393.

202. Gonzalez-Villoria A.M., Valverde-Garduno V. Antibiotic-Resistant

Acinetobacter baumannii Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen // J Pathog. – 2016.- №1. – P. 7318075.

203. Hamidian M., Nigro S.J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* // Microb Genom. – 2019. - №5(10). – P.e000306.

204. Najar Peerayeh S., Karmostaji A. Molecular Identification of Resistance Determinants, Integrons and Genetic Relatedness of Extensively Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated From Hospitals in Tehran, Iran. // Jundishapur J Microbiol. – 2015. - №8(7). -:e27021..

205. Leungtongkam U., Thummeepak R., Wongprachan S. et al. Dissemination of bla_{OXA-23}, bla_{OXA-24}, bla_{OXA-58}, and bla_{NDM-1} Genes of *Acinetobacter baumannii* Isolates from Four Tertiary Hospitals in Thailand // Microb Drug Resist. – 2018. - №24(1). – P. 55-62.

206. Higgins P.G., Kniel M., Rojak S. et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated at the German Military Field Laboratory in Mazar-e Sharif, Afghanistan // Microorganisms. – 2021. - №9(11). – P.2229.

207. Liao Y.T., Kuo S.C., Chiang M.H. et al. *Acinetobacter baumannii* Extracellular OXA-58 Is Primarily and Selectively Released via Outer Membrane Vesicles after Sec-Dependent Periplasmic Translocation. Antimicrob Agents Chemother. – 2015. - №59(12). – P.7346-7400.

208. Ravasi P., Limansky A.S., Rodriguez R.E. et al. ISAb825, a Functional Insertion Sequence Modulating Genomic Plasticity and bla_{OXA-58} Expression in *Acinetobacter baumannii* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2011. - № 2 (55). - P. 917–920.

209. Dziri O., Dziri R., Ali E.I. Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacteria in Tunisia: History of Thirteen Years of Challenge // Infect Drug Resist. – 2020. - №13. – P.4177-4191.

210. Kim C.K., Lee Y., Lee H. et al. Prevalence and diversity of carbapenemases among imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter* isolates in Korea: emergence of a novel OXA-182 // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. - 2010. - №4(68). - P. 432–438.

211. Higgins P.G., Pérez-Llarena F.J., Zander E., Fernández A. OXA-235, a Novel Class D β -Lactamase Involved in Resistance to Carbapenems in *Acinetobacter baumannii* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2013. - № 5 (57). - P. 2121–2126.

212. Deng M., Zhu M.H., Li J.J. et al. Molecular Epidemiology and Mechanisms of Tigecycline Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Chinese University Hospital // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2014. - №1(58). - P. 297–303.

213. Roy S., Chowdhury G., Mukhopadhyay A.K. et al. Convergence of Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infection // Front Med (Lausanne). – 2022. -№9. – P.793615.

214. Hujer A.M., Higgins P.G., Rudin S.D. et al. Nosocomial Outbreak of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates Containing bla_{OXA-237}

Carried on a Plasmid // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2017. - № 11 (61). – P. e00797-17.

215. Zaki M.E.S., Abou ElKheir N., Mofreh M. Molecular Study of Quinolone Resistance Determining Regions of *gyrA* Gene and *parC* Genes in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* Resistant to Fluoroquinolone // Open Microbiol J. – 2018. - №12. – P.116-122.

216. Maleki M.H., Jalilian F.A., Khayat H. et al. Detection of highly ciprofloxacin resistance acinetobacter baumannii isolated from patients with burn wound infections in presence and absence of efflux pump inhibitor // Maedica (Bucur). – 2014. - №9(2). – P.162-169.

217. AlQumaizi K.I., Kumar S., Anwer R., Mustafa S. Differential Gene Expression of Efflux Pumps and Porins in Clinical Isolates of MDR *Acinetobacter baumannii* // Life (Basel). – 2022. №12(3). – P.419.

218. Doi Y., Murray G., Peleg A. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance—Treatment Options // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. - 2015. - № 01 (36). - P. 085–098.

219. Cho Y.J., Moon D.C., Jin J.S. et al. Genetic basis of resistance to aminoglycosides in *Acinetobacter* spp. and spread of *armA* in *Acinetobacter baumannii* sequence group 1 in Korean hospitals // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. - 2009. - № 2 (64). - P. 185–190.

220. Traglia GM, Place K, Dotto C, Fernandez JS, Montaña S, Bahiense CDS, Soler-Bistue A, Iriarte A, Perez F, Tolmasky ME, Bonomo RA, Melano RG, Ramírez MS Interspecies DNA acquisition by a naturally competent *Acinetobacter baumannii* strain // International Journal of Antimicrobial Agents. 2019. № 4 (53). C. 483–490.

221. Weber B.S., Harding C.M., Feldman M.F. Pathogenic *Acinetobacter*: from the Cell Surface to Infinity and Beyond // Journal of Bacteriology. 2016. № 6 (198). C. 880–887.

222. Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R.D. *Acinetobacter baumannii* // Virulence. - 2012. - № 3 (3). - P. 243–250.

223. Riddles T., Judge D. Community-Acquired, Bacteraemic *Acinetobacter Baumannii* Pneumonia: A Retrospective Review of Cases in Tropical Queensland, Australia // Trop Med Infect Dis. – 2023. - № 8(8). – P.419.

224. Tabah A., Koulenti D., Laupland K. et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROACT International Cohort Study // Intensive Care Medicine. - 2012. - № 12 (38). - P. 1930–1945.

225. Chen C.Y., Yang K.Y., Peng C.K. et al. T-CARE (Taiwan Critical Care and Infection) Group. Clinical outcome of nosocomial pneumonia caused by Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter retrospective observational study // Sci Rep. – 2022. - №12(1). – P.7501.

226. Lake J.G., Weiner L.M., Milstone A.M. et al. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011-2014 // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2018. - №39(1). – P.1-11.

227. Freire M.P., de Oliveira Garcia D., Garcia C.P. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2016. - № 4 (22). - P. 352–358.
228. Fu Q., Ye H., Liu S. Risk factors for extensive drug-resistance and mortality in geriatric inpatients with bacteremia caused by *Acinetobacter baumannii* // *American Journal of Infection Control*. - 2015. - № 8 (43). - P. 857–860.
229. Karakonstantis S., Kritsotakis E.I. Systematic review and meta-analysis of the proportion and associated mortality of polymicrobial (vs monomicrobial) pulmonary and bloodstream infections by *Acinetobacter baumannii* complex // *Infection*. – 2021. - № 49(6). – P.1149-1161.
230. Rice L.B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE // *The Journal of Infectious Diseases*. - 2008. - № 8 (197). - P. 1079–1081.
231. Rodríguez-Baño J., García L., Ramírez E., Martínez-Martínez L. Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach // *American Journal of Infection Control*. - 2009. - № 9 (37). - P. 715–722.
232. Saavedra-Lozano J., Garrido C., Catalán P., González F. Niños con cáncer e infección viral respiratoria: epidemiología, diagnóstico y posibles tratamientos // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. - 2011. - № 1 (29). - P. 40–51.
233. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2014.- (20). - P. 1–55.
234. Fitzpatrick M.A., Ozer E.A., Hauser A.R. Utility of Whole-Genome Sequencing in Characterizing *Acinetobacter* Epidemiology and Analyzing Hospital Outbreaks // *Journal of Clinical Microbiology*. - 2016. - № 3 (54). - P. 593–612.
235. Rosero J.A., Killer J., Sechovcová H. et al. Reclassification of *Eubacterium rectale* (Hauduroy et al. 1937) Prévot 1938 in a new genus *Agathobacter* gen. nov. as *Agathobacter rectalis* comb. nov., and description of *Agathobacter ruminis* sp. nov., isolated from the rumen contents of sheep and cows // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. - 2016. - № 2 (66). - P. 768–773.
236. Blot S., Ruppé E., Harbarth S. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies // *Intensive and Critical Care Nursing*. - 2022. - №70. – P. 103227.
237. Kollef M.H., Torres A., Shorr A.F. et al. Nosocomial Infection // *Critical Care Medicine*. - 2021. - № 2 (49). - P. 169–187.
238. Monegro A.F., Muppidi V., Regunath H. Hospital-Acquired Infections // *StatPearls*. – 2023. - PMID: 28722887.
239. Азизов И.С. Основы клинической микробиологии. Методическое пособие / Караганда, 2006. - 280 с.

240. О биологической безопасности Республики Казахстан. Закон Республики Казахстан от 21 мая 2022 года № 122-VII ЗРК.
241. Tsuchida S., Umemura H., Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology // *Molecules*. - 2020. - № 20 (25). - P. 4775.
242. Sousa C., Botelho J., Grosso F. et al. Unsuitability of MALDI-TOF MS to discriminate *Acinetobacter baumannii* clones under routine experimental conditions. *Front Microbiol.* – 2015. - №19 (6). – P. 481.
243. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoints–Breakpoints and Guidance. Ver. 11.0.
244. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Vinogradova A.G., Avramenko A.A. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia // *Frontiers in Microbiology*. - 2021. -№12. – P. 620002.
245. Manolitsis I., Feretzakis G., Katsimperis S. et al. A 2-Year Audit on Antibiotic Resistance Patterns from a Urology Department in Greece // *J Clin Med.* – 2023. - №12(9). - P3180.
246. Попов Д.А.. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2019. - № 2 (21). С. 125–133.
247. Myakishev M.V., Khripin Y., Hu S., Hamer D.H. High-throughput SNP genotyping by allele-specific PCR with universal energy-transfer-labeled primers // *Genome Research*. - 2001. - № 1 (11). - P. 163–169.
248. (<http://pubmlst.org/organisms/acinetobacter-baumannii>, последний доступ к 12 марта 2023 года):
249. Fedintsev A., Sheck E., Trushin I., Avramenko A. Development of an Online Database and Web Application for Analysis of SNP Typing Data of *Acinetobacter Baumannii* // 26th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016.
250. Hahm C., Chung H.S., Lee M. Whole-genome sequencing for the characterization of resistance mechanisms and epidemiology of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* // *PLoS One*. – 2022. - №17(3). - P.0264335.
251. <https://whonet.org/>, последний доступ к 30 декабря 2022 года
252. Nascimento M., Sousa A., Ramirez M. et al. PHYLOViZ 2.0: Providing scalable data integration and visualization for multiple phylogenetic inference methods // *Bioinformatics*. - 2017. - № 1 (33). - P. 128–129.
253. <http://snptab.antibiotic.ru>, последний доступ к 30 марта 2023 года
254. Lavrinenko A., Sheck E., Kolesnichenko S. et al. Antibiotic Resistance and Genotypes of Nosocomial Strains of *Acinetobacter baumannii* in Kazakhstan // *Antibiotics*. - 2021. - № 4 (10). - P. 382.
255. Evans B.A., Amyes S.G.B. OXA β -Lactamases // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2014. - № 2 (27). - P. 241–263.
256. Bissenova N., Yergaliyeva A. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Isolates in an Intensive Care Unit in Kazakhstan // *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. - 2018. - P. 83–88.

257. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C. et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. - 2018. - № 4 (29). - P. 441–453.
258. Luna C.M., Rodriguez-Noriega E., Bavestrello L. et al. Gram-Negative Infections in Adult Intensive Care Units of Latin America and the Caribbean // *Critical Care Research and Practice*. - 2014. - P. 1–12.
259. Н.М. Бисенова, Ергалиева А.С. Динамика резистентности грамотрицательных бактерий в отделении реанимации. // *Астана медициналық журналы*. - 2020. - №2. - P. 44–50.
260. Benaissa E., Belouad E., Maleb A., Elouennass M. Risk factors for acquiring *Acinetobacter baumannii* infection in the intensive care unit: experience from a Moroccan hospital // *Access Microbiol.* – 2023. - №5(8). - acmi000637.v3.
261. Djordjevic Z.M., Folic M.M., Folic N.D. et al. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* // *The Journal of Infection in Developing Countries*. - 2016. - № 10 (10). - P. 1073–1080.
262. Lee H.Y., Hsu S.Y., Hsu J.F. et al. Risk factors and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. - 2018. - № 3 (51). - P. 367–376.
263. Jaruratanasirikul S., Nitchot W., Wongpoowarak W. et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2019. – №136. - P. 104940.
264. Kanafani Z.A., Zahreddine N., Tayyar R. et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* species: a seven-year experience from a tertiary care center in Lebanon // *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. - 2018. - № 1 (7). - P. 9.
265. Dexter C., Murray G.L., Paulsen I.T., Peleg A.Y. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. - 2015. - № 5 (13). - P. 567–573.
266. Salimizand H., Zomorodi A.R., Mansury D. et al. Diversity of aminoglycoside modifying enzymes and 16S rRNA methylases in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* species in Iran; wide distribution of *aadA1* and *armA* // *Infection, Genetics and Evolution*. - 2018. - № 66. - P. 195–199.
267. Wisplinghoff H., Paulus T., Lugenheim M. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States // *Journal of Infection*. - 2012. - № 3 (64). - P. 282–290.
268. Muntean D., Licker M., Horhat F et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Proteaeae* association in a Romanian intensive care unit: risk factors for acquisition. *Infect Drug Resist.* – 2018. - № 8 (11). – P. 2187-2197.
269. Bartal C., Rolston K., Neshler L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. *Infect Dis Ther.* – 2022. - № 11 (2). – P. 683-694.

270. Casarotta E., Bottari E., Vannicola S. et al. Antibiotic Treatment of *Acinetobacter baumannii* Superinfection in Patients With SARS-CoV-2 Infection Admitted to Intensive Care Unit: An Observational Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. – 2022. - № 3 (9). – P. 910031
271. Karakonstantis S. A systematic review of implications, mechanisms, and stability of in vivo emergent resistance to colistin and tigecycline in *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother.* – 2021. - № 33 (1). – P. 1-11.
272. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* – 2016. - № 16 (2). – P. 161-169.
273. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M. V. et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016" // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* - 2019. - № 2 (21). - P. 171–180.
274. Hamidian M., Nigro S.J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Microbial Genomics.* - 2019. - №. 5. – P. 10.
275. Kurihara M., Sales R.O., Silva K., Maciel W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* - 2020. - (53). – P. e20200248.
276. Gupta N., Angadi K., Jadhav S. Molecular Characterization of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* with Special Reference to Carbapenemases: A Systematic Review // *Infection and Drug Resistance.* - 2022. – Vol.15. - P. 7631–7650.
277. Higgins P.G., Dammhayn C., Hackel M. et al. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* – 2010. - № 65 (2). – P. 233-241.
278. Hawkey J., Ascher D.B., Judd L.M. Evolution of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* during a prolonged infection. *Microb Genom.* – 2018. - №4 (3). – P. e000165.
279. Nowak J., Zander E., Stefanik D. et al. MagicBullet Working Group WP4. High incidence of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* – 2017. - № 72 (12). – P. 3277-3282
280. Karah N., Sundsfjord A., Towner K. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii* // *Drug Resistance Updates.* - 2012. - № 4 (15). - P. 237–247.
281. Mendes R.E., Spanu T., Deshpande L. et al. Clonal dissemination of two clusters of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 or OXA-58 in Rome, Italy // *Clinical Microbiology and Infection.* - 2009. - № 6 (15). - P. 588–592.
282. Poirel L., Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter*

baumannii: Mechanisms and epidemiology // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2006. - № 9.- P 826–836.

283. Bokhary H., Pangesti K.N.A., Rashid H. et al. Travel-Related Antimicrobial Resistance: A Systematic Review // *Trop Med Infect Dis*. – 2021. - №6(1). – P.11.

284. Huang X.Z., Chahine M.A., Frye J.G. et al. Molecular analysis of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from US service members wounded in Iraq, 2003–2008 // *Epidemiology and Infection*. - 2012. - № 12 (140). - P. 2302–2307.

285. Lopes B.S., Al-Hassan L., Amyes S.G.B. ISAb825 controls the expression of the chromosomal blaOXA-51-like and the plasmid borne blaOXA-58 gene in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* isolated from the USA // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2012. - № 11(18). – P. 446-51.

286. Merkier A.K., Catalano M., Ramírez M.S. et al. Polyclonal spread of blaOXA-23 and blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolates from Argentina // *The Journal of Infection in Developing Countries*. - 2008. - № 3 (2). – P. 235-240.

287. Chen L., Tan P., Zeng J. et al. Impact of an Intervention to Control Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Its Resistance Mechanisms: An 8-Year Survey // *Frontiers in Microbiology*. - 2021. - №11. – P. 610109

288. Li L.H., Yang Y.S., Sun J.R. et al. ACTION study group. Clinical and molecular characterization of *Acinetobacter seifertii* in Taiwan // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. - №76(2). – P.312-321.

289. Reinheimer C., Kempf V.A., Jozsa K. et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms in refugee patients, medical tourists and domestic patients admitted to a German university hospital. *BMC Infect Dis*. – 2017. - №17 (1). – P.17.

290. Grisold A.J., Luxner J., Bedenić B., Diab-Elschahawi M. Diversity of oxacillinases and sequence types in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from Austria // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. - 2021.- № 4 (18). - P. 1–10.

291. Li S., Duan X., Peng Y. Molecular characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. From clinical infection samples and fecal survey samples in Southern China // *BMC Infectious Diseases*. - 2019. - № 1 (19). – P. 900.

292. Tafreshi N., Babaeekhou L., Ghane M. Antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* from burns patients: increase in prevalence of bla OXA-24-like and bla OXA-58-like genes. // *Iranian journal of microbiology*. - 2019. - № 6 (11). - P. 502–509.

293. Silva L., Grosso F., Rodrigues C. et al. The success of particular *Acinetobacter baumannii* clones: accumulating resistance and virulence inside a sugary shield // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. - 2021. - № 2 (76). - P. 305–311.

294. Zarrilli R., Bagattini M., Migliaccio A. et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Italy. // *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunità*. - 2021. - № 33 (5). – P. 401-409.