

Колотова Ольга Николаевна

**ПОПУЛЯЦИИ МИКРОБНЫХ ПАТОГЕНОВ В ОТДЕЛЯЕМОМ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ПНЕВМОНИИ**

1.5.11. - микробиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Катаева Любовь Владимировна

Официальные оппоненты:

Заславская Майя Исааковна - доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, профессор

Ермолова Екатерина Ивановна - кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория анализа геномов, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «__»_____2026 г. в__ часов на заседании диссертационного совета 64.1.004.0 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, <http://www.gabrich.ru>

Автореферат разослан «__»_____2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Пименова Алена Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Широкая распространенность и высокая частота заболевания пневмонией, считается серьезной медико-социальной проблемой (Захаренков И.А. и др., 2020; Torres, A. et al., 2021). Анализ результатов бактериологических исследований отделяемого нижних дыхательных путей пациентов с диагнозом пневмония в период 2020 - 2022 гг., включая пандемию COVID-19, выявил доминирование грамотрицательных бактерий среди значимых (Носков А.К. и др., 2021; Pourajam S. et al., 2022). Приоритетными патогенами были *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida* (Левченко К.В. и др., 2023; Лисовская С.А. и др., 2023). В этиологическую структуру лабораторно подтвержденных случаев внебольничной пневмонии в постковидный период наибольший вклад вносили такие бактериальные агенты как *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (Государственный доклад, 2024).

Формирование резистентности бактерий происходит как в процессе лечения антибиотиками, так и посредством переноса генов устойчивости (Sharifipour E. et al., 2020; Rawson T.M. et al., 2021). Широкое применение антибиотиков в схемах лечения пневмоний в период повышенной заболеваемости коронавирусной инфекцией в 2020 - 2021 гг. способствовало увеличению уровня резистентности патогенов к основным группам антибиотиков (Белобородова Н.В. и др., 2021; Тапальский Д.В. и др., 2021; Cohen R. et al., 2022). Изучение бактериальных популяций возбудителей пневмоний, фенотипических и генотипических свойств циркулирующих патогенов является актуальным для оценки определения рисков возникновения осложнений течения пневмоний и их неблагоприятных исходов.

Исследования патологического материала легких выявили преобладание грамотрицательных патогенов с множественной устойчивостью к антибиотикам - *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (Попова А.Ю. и др., 2021; Aldarhami A. et al., 2024). Бактериологическое исследование посмертного материала при пневмониях является важным направлением микробиологического мониторинга, который позволяет оценить этиологическую значимость патогенов и уровень их резистентности, определить длительность циркуляции устойчивых штаммов и смену приоритетных возбудителей.

Степень разработанности темы исследования

В литературных источниках имеется достаточно информации о бактериальных копатогенах возбудителей пневмоний в период пандемии новой коронавирусной инфекции (Портенко С.А. и др., 2022; Aldarhami A. et al., 2024). Сравнительный анализ структуры микробных популяций, изолированных от ковидпозитивных и ковиднегативных пациентов при пневмониях, выявил их региональные особенности, включая различия чувствительности к антибиотикам (Троценко О.Е. и др., 2022; Gaudet A. et al., 2023). Изменения структуры патогенов при пневмониях, их генотипических и фенотипических характеристик в постковидный период описаны в немногочисленных отечественных и зарубежных источниках литературы и представлены описанием

отдельных видов бактерий (Сомова М.Н. и др., 2022; Białka S. et al., 2024); резистентности к антибиотикам основных бактериальных патогенов (Sathyakamala R. et al., 2022; Lee Y-M. et al., 2023).

Исследования структуры возбудителей пневмоний и их ассоциаций, анализ наличия генетических детерминант резистентности к антибиотикам основных патогенов при пневмониях в период 2020 - 2025 гг. в Тюменской области изучены недостаточно. Анализ основных бактериальных патогенов, циркулирующих в стационарах региона, позволит определить их биофиль с целью обоснования антибиотикотерапии при пневмониях и оценить динамику трансформации факторов патогенности возбудителей.

Цель исследования

Изучить фенотипические и молекулярно-генетические характеристики популяций микробных агентов, изолированных от пациентов с пневмониями (период 2020 - 2025 гг.).

Задачи исследования:

1. Изучить динамику изменения структуры патогенов (бактерий и грибов), изолированных из дыхательных путей пациентов, в ковидный (2020 - 2022 гг.) и постковидный периоды (2023 - 2025 гг.) в Тюменской области.

2. Проанализировать биологические свойства бактериальных патогенов при пневмониях, их антибиотикорезистентность и вирулентность в динамике за период 2020 - 2025 гг.

3. Оценить молекулярные механизмы резистентности и вирулентности бактериальных агентов, значимых в этиологии пневмонии.

4. Исследовать структуру ассоциантов бактерий *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii* в общей популяции микробных патогенов при пневмониях и провести сравнительную оценку наличия детерминант резистентности к бета-лактамам антибиотикам *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, находящихся в монокультуре и популяциях.

5. Исследовать частоту обнаружения различных видов бактериальных патогенов, выделенных из аутопсийного материала ткани легкого, определить маркеры антибиотикорезистентности и вирулентности изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, как наиболее значимых в развитии пневмоний с летальным исходом в период 2020 - 2025 гг.

Научная новизна исследования

Проведен анализ структуры популяций микробных патогенов и микст-патогенов - возбудителей пневмоний у пациентов вне зависимости от статуса ковидпринадлежности в период 2020 - 2025 гг. Показано, что наиболее значимыми возбудителями пневмоний являлись грамотрицательные бактерии *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам. Антибиотикорезистентность *K. pneumoniae* в консорциуме с *A. baumannii* достоверно превалировала в сравнении с резистентностью в монокультуре к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином III поколения, ингибиторозащищенным пенициллинам, карбапенемам.

Доля генов *ctx-M*, *tem*, *shv*, характеризующих резистентность к бета лактамам, в изолятах *K. pneumoniae*, находящихся в сочетании с другими бактериальными

патогенами, превышала их долю вне ассоциации.

Сравнительный анализ наличия детерминант резистентности показал, что, гены оксациллиназ *oxa-23-like*, *oxa-40-like* и *ndm* регистрировалось только у *K. pneumoniae*, находящихся в бактериальных ассоциациях.

Отмечено, что у пациентов со сроком госпитализации до 5 дней в штаммах *K. pneumoniae* детектировались гены бета-лактамаз молекулярного класса А (*kpc*, *shv*, *tem* и *ctx*). При более длительных сроках госпитализации дополнительно обнаруживались гены оксациллиназ.

В период 2023 - 2025 гг. прослеживается тенденция к увеличению резистентных штаммов *K. pneumoniae* в ассоциации с *Candida* spp. к цефотаксиму, цефтазидиму и амоксициллин/клавулановой кислоте, и достоверно значимо в отношении имипенема и меропенема.

Выявлена циркуляция штаммов ST512 и ST395, обладающих комплексами генов вирулентности и резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов. В постковидный период показана тенденция к увеличению частоты обнаружения в штаммах генов гипервирулентности в различных сочетаниях. В штаммах *K. pneumoniae* ST512 зафиксировано появление репликонов плазмид вирулентности герВ, чего не наблюдалось в период 2020 - 2022 гг. Показано, что изоляты *A. baumannii* в исследованный период накапливают гены устойчивости (разнообразие генов устойчивости к аминогликозидам и бета-лактамам) и комплексы генов вирулентности (ацинетобактеринов, экзотоксинов).

Идентифицирован панрезистентный штамм *A. baumannii*, обладающий сочетанием генов вирулентности и резистентности к лекарственным препаратам. Получен патент РФ на изобретение № 2711922 от 23.01.2020 г.

Выявлена корреляционная зависимость между протеинограммами штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из отделяемого нижних дыхательных путей и ткани легкого, полученных в период с 2020 г. по 2022 г., свидетельствующая о длительной циркуляции в стационаре пула бактерий, отнесенных к ST512 и обладающих высоким патогенным потенциалом.

Отмечено, достоверно значимое превалирование частоты обнаружения *K. pneumoniae* ($p < 0,003$) и *A. baumannii* ($p = 0,01$) устойчивых к амикацину, цефотаксиму, цефтазидиму, цiproфлоксацину, имипенему и меропенему, изолированных из аутопсийного материала в сравнении с устойчивостью изолятов из образцов нижних дыхательных путей. Доля детектированных генов вирулентности изолятов *A. baumannii*, выделенных из ткани легкого преобладала в 1,7 раза для *bauABCDEFGF*, *basABCDFGJ*, *ompA* и в 2 раза - *plcD*, *lpsB*, при сравнении с данными характеристиками изолятов из нижних дыхательных путей.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в расширении данных о структуре и генотипических профилях популяций бактериальных патогенов, которые могут быть использованы для оценки динамики формирования патогенного потенциала

госпитальных клонов и мониторинга их циркуляции. Проявление множественной антибиотикорезистентности, наличие генов вирулентности и резистентности позволило определить изоляты *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecium*, как этиологически значимые возбудители пневмоний в ковидный и постковидный периоды.

Данные о значимом увеличении частоты проявления фенотипической резистентности *K. pneumoniae* в консорциуме с *A. baumannii* к амоксициллин/клавулановой кислоте, ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефтазидиму, амикацину, имипенему, меропенему могут быть использованы для коррекции антибиотикотерапии.

Полученные нуклеотидные последовательности 110 изолятов внесены в «Национальный интерактивный каталог патогенных микроорганизмов и биотоксинов» в процессе реализации федерального проекта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Санитарный щит - безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)».

Для изучения генетического потенциала бактерий, способных вызывать вспышки инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, построения их филогенетических деревьев и оценки эволюционных связей, нуклеотидные последовательности 59 штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, с различными спектрами антибиотикорезистентности, внесены в Национальную базу данных геномных последовательностей VGARus; 3 штамма *A. baumannii*, обладающих множественной фенотипической резистентностью к антибиотикам, маркерами резистентности и вирулентности депонированы в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» (номера штаммов: В-8564, В-8561, В-8568) их нуклеотидные последовательности внесены в GenBank базы NCBI с открытым доступом (VBXL00000000.1, VBXJ00000000.1, VBXP00000000.1).

Для изучения эффективности разрабатываемых антибактериальных, антисептических и дезинфицирующих средств предлагается штамм *A. baumannii* 5720, характеризующийся сочетанием генов устойчивости: к бета-лактамам (*oxa*, *tem*, *adc*), MLS-антибиотикам (*mph*, *msr*), сульфаниламидам (*sul2*), тетрациклам *tet*, ферментов, обуславливающих резистентность к аминогликозидам (*aph(3')*, *aph(6)*, *armA*), об, и генов вирулентности - ацинетобактеринов (*bauABCDEFG*, *basABCDEFGH*); белков наружной мембраны *ompA*; адгезинов (*fimTUV*, *pilBCEFGHIJKLMNOPQRSUVN*); белков, связанных с образованием биопленки (*csuABCDE*, *pgaABCD*, *ABBFA_RS17110*, *ABSDF_RS00340*, *ABTJ_RS18515*), белков поверхностного антигена (*surA1*) и экзотоксина (*plc1/2/D*). Получен патент РФ на изобретение № 2711922 от 23.01.2020 г.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во включении результатов исследований видовой структуры популяций патогенов, выделенных из образцов мокроты пациентов с диагнозом пневмония, и их антибиотикорезистентности в монографию: «COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» (Саратов: Амирит, 2021).

Результаты диссертационного исследования включены в учебно-методические материалы учебного процесса в рамках программы дополнительного профессионального образования по специальности «Бактериология» в Федеральном бюджетном учреждении науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (акт внедрения от 01.09.2025 г.) и цикл лекций кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 24.10.2025 г.).

Методология и методы исследования

Методология научной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам. В основе научного исследования положен принцип изучения и анализа таксономической структуры и биопрофиля резистентности микробных популяций патогенов, изолированных от пациентов с диагнозом пневмония. Для достижения поставленной цели диссертации и решения задач исследования использовали классические бактериологические, молекулярно-генетические, биоинформатические и статистические методы. Исследования проводились в соответствии с Письмом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 02/7045-2020-26 от 15.04.2020 г.

В основу диссертационной работы положены классические бактериологические, масс-спектрометрические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Материалы исследования

В исследование включены образцы отделяемого нижних дыхательных путей 2642 пациентов с диагнозом пневмония, госпитализированных в стационары Тюменской области, и 1863 - из ткани легкого за период 2020 - 2025 гг. Выделено 6160 изолятов бактерий и грибов. Проведено 15911 тестов по определению фенотипической резистентности. Подтверждение наличия ДНК *S. pneumoniae* методом ПЦР выполнено в 308 образцах биоматериала. Детерминанты резистентности к бета-лактамам методом ПЦР определены для 217 изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Методом полногеномного секвенирования исследованы 160 бактериальных штаммов, полученные из образцов НДП и аутопсийного материала, определены их гены вирулентности и резистентности к антимикробным препаратам.

Методы исследования

Бактериологические методы исследования

Исследование биологического материала выполнено в соответствии с МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии», МУ 3.1.2/4.2.3973-23 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями».

Питательные среды. Культивирование микроорганизмов выполняли на питательных средах: 5,0% кровяном агаре с дефибринированной кровью барана (БиоХолд, Россия); шоколадном агаре для выделения *H. influenza* (HiMedia, Индия);

желточно-солевом агаре - стафилококков, Эндо - энтеробактерий, Сабуро - грибов, энтерококкагаре - энтерококков (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия).

Выделение культур бактерий и грибов с последующей идентификацией. Посев на плотные питательные среды осуществляли из разведений: для бронхоальвеолярного лаважа - 10^{-1} , 10^{-3} ; мокроты - 10^{-1} , 10^{-4} , 10^{-5} . Фрагменты ткани легкого растирали пестиком с 0,9% физиологическим раствором, суспензию засеивали по 0,1 мл на питательные среды: 5,0% кровяной агар с дефибринированной кровью барана (БиоХолд, Россия), желточно-солевой агар и Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия), инкубировали при температуре (37 ± 1) °С. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью настольного времяпролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией MALDI-TOF MS (Bruker, Германия).

Определение факторов патогенности бактериальных культур. Мукоидный фенотип штаммов *K. pneumoniae* определяли методом string-теста. Для определения каталазной активности *Staphylococcus* spp. использовали 3,0% раствор перекиси водорода (Самарамедпром, Россия), лецитиназу выявляли на желточно-солевом агаре (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия), плазмокоагулазу - с помощью цитратной кроличьей плазмы (Эколаб, Россия).

Выявление антибиотикорезистентности бактериальных изолятов выполняли диско-диффузионным методом на среде Мюллер-Хинтон (HiMedia, Индия) в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02. Использовали коммерческие диски (ООО «НИЦФ», Россия): для *Streptococcus* spp. - с оксациллином 1 мкг, ампициллином 2 мкг, бензилпенициллин 1 ЕД (скрининг), эритромицином 15 мкг, клиндамицином 2 мкг, цефотаксимом 5 мкг; для *Enterococcus* spp. - с ампициллином 2 мкг (скрининг), ципрофлоксацином 5 мкг, гентамицином 30 мкг (скрининг), ванкомицином 5 мкг; для *Staphylococcus* spp. - с эритромицином 15 мкг (скрининг), клиндамицином 2 мкг, амикацином 30 мкг, ципрофлоксацином 5 мкг, цефокситином 30 мкг (скрининг); для грамотрицательных бактерий - с ципрофлоксацином 5 мкг, амикацином 30 мкг, амоксициллин/клавулановой кислотой 20/10 мкг, ампициллин/сульбактамом 10/10 мкг, цефтазидимом 10 мкг, цефотаксимом 5 мкг, цефепимом 30 мкг, имипенемом 10 мкг, меропенемом 10 мкг.

Молекулярно-генетические методы исследования культур бактерий

Идентификация бактерий и определение детерминант резистентности к антимикробным препаратам методом ПЦР. Наличие ДНК бактерий *S. pneumoniae* осуществляли «Набором для выявления ДНК *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *S. pneumoniae*» «АмплиСенс» (ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, Россия). Обнаружение генов резистентности к бета-лактамам проводили набором «БакРезиста» (ООО «ДНК-технология», Россия).

Полногеномное секвенирование (WGS). WGS 9 штаммов *A. baumannii* выполнено на платформе Illumina MiSeq. Картирование сборок геномов проводили в программе MAUVE (<http://darlinglab.org/mauve/mauve.html>). Мультилокусное сиквенс-типирование

(MLST) - с использованием сервера 2.0 MLST (<https://github.com/tseemann/mlst>). Для поиска генов, связанных с вирулентностью и антибиотикорезистентностью, штаммов *A. baumannii* использовали сервер ResFinder 3.0 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>). Верификацию полученных результатов проводили в программе Mauve (<http://gel.ahabs.wisc.edu/mauve/>) и BLAST Nucleotide collection (nr/nt) (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>).

На приборе FASTASeq выполнено WGS бактериальных штаммов (n=151). На платформе DNBseq G50/G400 MGI выполнена сборка нуклеотидных последовательностей. Первичный контроль качества сырых ридов проводился при помощи программы FastQC (<https://github.com/icaoberg/singularity-fastqc>). Таксономия ридов проводилась при помощи Kraken2 (<https://github.com/DerrickWood/kraken2>) и GTDBTk (<https://github.com/EcoGenomics/GTDBTk>). Поиск генов резистентности и вирулентности осуществляли в программе «prokka» (<https://github.com/tseemann/prokka>). Определение сиквенс-типов *K. pneumoniae* и *A. baumannii* осуществляли с помощью базы данных института Пастера (<https://bigsd.pasteur.fr/>). Наличие репликонов плазмид определяли в программе «Klebsiella Analyzer» (<https://antiplague.ru/scientific-activity/publication/klebsiella-analyzer-programma-dlya-analiza-dannykh-polnogenomnogo-sekvenirovaniya-klebsiella-pneumon/>).

Статистическая обработка данных

Для визуализации данных использовалось программное обеспечение: Microsoft Excel 2010, программа SPSS версия 22 (медиана, коэффициент корреляции Пирсона и точного критерия Фишера, непараметрический критерий Краскела-Уолсона). Для описания абсолютных значений и процентных долей с указанием 95% доверительных интервалов применяли метод Клоппера-Пирсона. Корреляционный анализ белковых спектров штаммов осуществлен в программе Biotyper 3 MALDI-TOF (Bruker, Германия).

Личный вклад автора в получение результатов

Автором проведен аналитический обзор научной литературы, исследования по идентификации микроорганизмов, изолированных из отделяемого НДП и аутопсийного материала ткани легкого классическим бактериологическим и масс-спектрометрическим методами, оценка чувствительности к АМП, обобщение и анализ результатов исследования. Выполнены ПЦР-исследования по обнаружению бактерий *S. pneumoniae* в отделяемом НДП, поиску генов резистентности к бета-лактамам антибиотикам. Проведена пробоподготовка, секвенирование и биоинформатический анализ 151 штамма бактерий. Автор самостоятельно провел статистическую обработку результатов исследований, проанализировал полученные данные, сформулировал выводы, практические рекомендации и дальнейшие перспективы разработки темы. Совместно со старшим научным сотрудником отдела коллекционных культур Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, к.б.н. А.А. Кисличкиной выполнено полногеномное секвенирование и анализ данных 9 штаммов бактерий.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре бактериальных популяций - потенциальных возбудителей пневмоний, изолированных из нижних дыхательных путей, преобладали патогены с высоким эпидемиологическим потенциалом - *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, *E. faecium*.

2. Уровень фенотипической антибиотикорезистентности и спектр детерминант устойчивости к бета-лактамам *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, находящихся в ассоциациях с другими бактериальными патогенами, значительно выше в сравнении с устойчивостью указанных изолятов в монокультуре.

3. Популяции бактерий, изолированных из патологоанатомического материала ткани легкого представлены преимущественно грамотрицательными патогенами с высоким уровнем фенотипической резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов и наличием детерминант резистентности и комплексов генов вирулентности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Проведенный анализ достаточного объема выборки исследуемых образцов при помощи - классического бактериологического, масс-спектрометрического и молекулярно-генетических (ПЦР, WGS, MLST) методов в соответствии с требованиями нормативных документов РФ и соблюдением инструкций производителей реактивов и наборов тест-систем, свидетельствует о достоверной оценке полученных результатов. Исследования проведены с использованием аттестованного, поверенного оборудования с регистрационными удостоверениями Росздравнадзора.

Кандидатская диссертация выполнена в соответствии с планом научных работ ФБУН ТНИИКИП Роспотребнадзора в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021 - 2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней» (п.1.3.1.8) по теме научно-исследовательской работы «Изучение циркуляции клинически значимых (патогенных, антибиотико- и фагорезистентных) штаммов в микробиоценозе человека при инфекционных заболеваниях, в организмах окончательных и промежуточных хозяев возбудителей паразитозов» на 2021 - 2025 гг.», рег. № 121031500361-1.

Диссертация апробирована на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 10 от 29.10.2025 г.).

Данные результатов диссертационной работы были представлены на Российских и международных конгрессах и конференциях: Международная научно-практическая конференция по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 2020 г.), Международная конференция «Эпидемиологическое благополучие» (Москва, 2021 г.), Общероссийская межведомственная научно-практическая конференция «Диагностика и лечение COVID-19» (Балашиха, 2021 г.), VI Национальный конгресс бактериологов (Казань, 2021 г.), III Международная научно-практическая конференция по вопросам противодействия новой

коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 2022 г.), Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024» (Москва, 2024 г.), Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 105-летию создания ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (Нижний Новгород, 2024 г.), IV Ежегодная конференция по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2024 г.), Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на юге России. Ермольевские чтения» (Ростов-на-Дону, 2025 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 6 статей - в рецензируемых изданиях, 1 статья - в другом издании, 5 тезисов - в сборниках материалов конференций, 1 публикация - в сборнике научных трудов, 1 монография в соавторстве, 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Текст работы изложен на 180 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы (глава 1), четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, 1 приложения, списка научных публикаций. Диссертация иллюстрирована 55 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 266 источников, из которых 90 - отечественные и 176 - зарубежные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структура популяций микробных патогенов отделяемого НДП

Популяции микроорганизмов, изолированные из НДП пациентов в период 2020 - 2022 гг.

В структуре микробных популяций патогенов, выделенных из образцов мокроты и промывных вод бронхов, определены микроорганизмы, относящиеся к 13 порядкам (*Bacillales*, *Lactobacillales*, *Mycobacteriales*, *Enterobacterales*, *Pseudomonadales*, *Moraxellales*, *Lysobacterales*, *Flavobacteriales*, *Burkholderiales*, *Pasteurellales*, *Eurotiales*, *Trichosporonales*, *Serinales*), 20 семействам (*Staphylococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Yersiniaceae*, *Hafniaceae*, *Erwiniaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Lysobacteraceae*, *Blattabacteriaceae*, *Weeksellaceae*, *Comamonadaceae*, *Alcaligenaceae*, *Pasteurellaceae*, *Aspergillaceae*, *Trichosporonaceae*, *Debaryomycetaceae*) и 30 родам.

Микробиологическое исследование отделяемого НДП в период 2020 - 2022 гг., характеризующийся пиком заболеваемости пневмониями, выявило 1307 (44,2%) изолятов грамположительных кокков, 545 (18,4%) - грамотрицательных бактерий, плесневые грибы и *Candida* spp. были выделены в количестве 1108 (37,4%).

В структуре кокков преобладали представители рода *Streptococcus* и составляли 73,2% (951) от числа всех грамположительных бактерий. Из клинически значимых патогенов этого рода выявлены только *S. pneumoniae*, составившие 1,9%. При этом

методом ПЦР *S. pneumoniae* идентифицированы значимо чаще ($p=0,0001$). Изоляты *Staphylococcus* spp. составляли 16,6% (216), наиболее часто идентифицированы *S. aureus* - 40,7%, *S. haemolyticus* - 32,9% и другие виды коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. - 26,4%. Бактерии *Enterococcus* spp. составляли 10,2% (133).

Среди грамотрицательных патогенов преобладали *K. pneumoniae* - 43,6%, *E. cloacae* - 12,7% и *E. coli* - 11,7%. Основную долю среди неферментирующих грамотрицательных бактерий занимали *A. baumannii* - 41,2%, почти четверть составляли *P. aeruginosa*. Более чем 60,0% всех исследованных образцов биоматериала содержали грибы рода *Candida*, преимущественно *C. albicans* - 90,0%.

Грамотрицательные патогены ковидпозитивных пациентов характеризовались большим видовым разнообразием с преимущественным преобладанием *K. pneumoniae* - 35,7%, *A. baumannii* - 34,8%, *P. aeruginosa* - 24,6%, *S. maltophilia* - 18,1%, *E. cloacae* - 14,0%, *E. coli* - 11,9%. При этом *P. aeruginosa* выделялись в 1,3 раза чаще, в сравнении с частотой их выделения у ковиднегативных пациентов.

В структуре бактериальных популяций отделяемого НДП ковиднегативных пациентов достоверно чаще, чем у ковидпозитивных, изолированы *S. aureus* ($p=0,003$), в целом грамотрицательные патогены ($p=0,0001$) и, в частности, *K. pneumoniae* ($p=0,0001$) и *A. baumannii* ($p=0,009$).

Таким образом, выделенные из отделяемого НДП при пневмониях изоляты *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecium*, относятся к числу возбудителей с высоким эпидемическим потенциалом формирования госпитальных штаммов в медицинских организациях.

Сравнительная характеристика частоты выявления основных бактериальных патогенов в инфекционных моногоспиталях Тюменской области

Анализ основных бактериальных патогенов проведен в трех инфекционных госпиталях Тюменской области: г. Тюмени (МО-1), г. Тобольска (МО-2), рабочего поселка Гольшманово (МО-3). За основной стационар принят моногоспиталь г. Тюмени (МО-1), в котором находились пациенты в крайне тяжелом состоянии (Таблица 1).

Таблица 1 - Частота обнаружения основных патогенов при пневмонии в различных МО, абс. ч. / %

Изоляты	МО-1	МО-2		МО-3	
	COVID (+)				
	n=759	n=502		n=185	
<i>K. pneumoniae</i>	157/20,8	28/5,6	0,0001*	13/7,0	0,0001*
<i>A. baumannii</i>	95/12,1	12/2,2	0,0001*	6/3,2	0,0001*
<i>E. faecium</i>	54/7,1	8/1,6	0,0001*	3/1,6	0,003*
<i>S. aureus</i>	47/6,2	9/1,8	> 0,05	28/15,1	> 0,05
	COVID (-)				
	n=357	n=159		n=69	
<i>K. pneumoniae</i>	78/21,8	13/8,2	0,0001*	7/10,1	0,03*
<i>A. baumannii</i>	53/14,8	8/5,0	0,001*	8/11,6	> 0,05
<i>E. faecium</i>	15/4,2	9/5,7	> 0,05	2/2,9	> 0,05
<i>S. aureus</i>	17/4,8	3/1,9	> 0,05	9/13,0	> 0,05

Примечание: * - статистически достоверные различия

Таким образом, в образцах отделяемого НДП пациентов МО-1 с крайне тяжелой степенью заболевания достоверно чаще изолированы патогены, относящиеся к значимым в формировании устойчивых к АМП госпитальных штаммов, в сравнении с контрольными стационарами.

Микробные популяции отделяемого НДП в постковидный период

Таксономическая структура патогенов в постковидный период (2023 - 2025 гг.) характеризовалась меньшим разнообразием по количеству семейств (в 1,4 раза) и родов (в 1,8 раза). Бактерии и грибы были отнесены к 10 порядкам, 14 семействам и 17 родам.

Анализ частоты выделения бактериальных и грибковых патогенов в исследуемые периоды выявил достоверное снижение обнаружения грамположительных и грибковых патогенов в 2023 - 2024 гг. Вместе с тем, в период 2023 - 2025 гг. отмечался статистически значимый прирост грамотрицательных бактерий (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика популяций патогенов, абс. ч. / %

Патогены	Период наблюдения						
	2020 - 2022 гг.	2023 г.	p	2024 г.	p	2025 г.	p
Грам (+) бактерии	1307/44,2	37/21,1	0,0001*	45/23,8	0,0001*	42/37,5	> 0,05
Грам (-) бактерии	545/18,4	88/50,3	0,0001*	88/46,6	0,0001*	38/33,9	0,0001*
Грибы, плесени	1108/37,4	50/28,6	0,018*	56/29,6	0,031*	32/28,6	> 0,05

Примечание: * - статистически достоверные различия, в сравнении с 2020 - 2022 гг., по таблицам сопряженности

Изолированные *Streptococcus* spp. принадлежали к комменсальной микрофлоре. Установлено увеличение частоты изолированных *S. aureus*, причем, в 2023 г. с достоверной разницей (p=0,013). В сравнении с периодом 2020 - 2022 гг. значимо преобладали бактерии: в 2023 г. *K. pneumoniae* (p=0,006), *S. maltophilia* (p=0,046); в 2024 г. - *E. coli* (p=0,0001), *A. baumannii* (p=0,007), *S. maltophilia* (p=0,004); в 2025 г. - *E. coli* (p=0,0001), *P. aeruginosa* (p=0,008). В 2023 г. и 2024 г., в сравнении с ковидным периодом, показано сокращение грибов *C. albicans* (p=0,0001) и увеличение числа *C. glabrata* (p=0,0001).

Фенотипический профиль резистентности возбудителей пневмоний

В период 2020 - 2022 гг. изоляты *S. aureus* характеризовались устойчивостью к макролидам не более, чем в 14,5%, к фторхинолонам - 15,1%, карбапенемам и ингибиторозащищенным пенициллинам - 9,1%, вне зависимости от ковидпринадлежности пациентов. Отмечено, что штаммы MRSA в 1,5 раза чаще идентифицировали у ковиднегативных пациентов. *S. haemolyticus* проявляли множественную устойчивость к АМП более чем в 70,0% случаев.

У ковидпозитивных пациентов отмечен высокий уровень резистентности к АМП штаммов: *E. faecium* к гентамицину 83,0% (p=0,032), ампициллину 90,9% (p=0,017); *K. pneumoniae* к амоксициллин/клавулановой кислоте 92,0% (p=0,004), ципрофлоксацину - 87,0% (p=0,008), что статистически значимо выше в сравнении с резистентностью штаммов ковиднегативных пациентов. Устойчивость *K. pneumoniae* к амикацину и карбапенемам отмечалась более чем у половины всех штаммов. Все исследованные изоляты *A. baumannii* характеризовались резистентностью к амикацину,

ампициллин/сульбактаму, цефепиму, ципрофлоксацину, имипенему и меропенему в 83,3% - 100,0% случаев.

Таким образом, бактериальные патогены, изолированные из НДП в ковидный период, обладали высоким уровнем множественной антибиотикорезистентности.

В постковидный период отмечалось: значительное увеличение штаммов *S. aureus*, устойчивых к ципрофлоксацину ($p=0,0001$); *E. faecium*, резистентных к ампициллину, ингибиторозащищенным пенициллинам и ципрофлоксацину, выявлены ванкомицин-резистентные штаммы; отмечено значимое сокращение количества резистентных к амикацину *K. pneumoniae* ($p<0,020$), вместе с тем в 2024 г. зафиксировано значимое увеличение карбапенем-резистентных изолятов ($p=0,01$). Выявлено незначительное снижение доли резистентных к исследованным АМП штаммов *A. baumannii* до 75,0%.

Молекулярно-генетические исследования возбудителей пневмоний

Генетические особенности штаммов *K. pneumoniae*

Исследованные методом ПЦР изоляты *K. pneumoniae* более чем в 80,0% случаев являлись носителями генов бета-лактамаз молекулярного класса А в различных сочетаниях. В штаммах ковидпозитивных пациентов значимо чаще обнаруживались гены *ndm* ($p=0,001$), отмечено незначительно большее содержание генов *оха* (44,4%). Одновременное сочетание генов классов А, В, и D выявлено в 16,7% (9) изолятах ковидпозитивных пациентов и 7,3% (3) в изолятах ковиднегативных.

MLST 29 штаммов *K. pneumoniae*, полученных в период 2020 - 2022 гг., позволило отнести их к 13 сиквенс-типам. Из них 10 штаммов (34,5%) принадлежали к ST512, 4 (13,8%) - ST395, 3 (10,3%) - ST307, 2 (6,9%) - ST35, 2 (6,9%) - ST268, единичными (по 3,4%) представлены ST16, ST23, ST86, ST163, ST218, ST380, ST504, ST1623. В структуре мобилома 18 штаммов *K. pneumoniae*, относящихся к ST16, ST163, ST23, ST307, ST504, ST512, ST1623, обнаружены репликоны плазмид резистентности - IncFII, IncK, IncR, Col440I. В 4 штаммах ST395 обнаружены репликоны IncFII, IncK, IncR, IncHI1B, Col440I.

Установлено, что все исследованные штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в период 2020 - 2022 гг., обладали комплексами генов резистентности в различных сочетаниях к: аминогликозидам *ant3-d prime*, *aac3*, *aph6*, *aph3-dprime*, *rpsL*, *rrsH*, *a16S*, *rmtB*; сульфаниламидам *folP*, *sullI*, *sullI*; бета-лактамам *shv*, *ctx*, *tem*, *omp37*, *ampH*; колистину *eptB*, *arnT*; фторхинолонам *gyrA*, *parC*, *gyrB*. Гены *kpc* и *оха* детектированы в 34,5% и 13,8% случаев соответственно.

Штаммы *K. pneumoniae* ($n=14$) постковидного периода отнесены к 9 сиквенс-типам - ST1536, ST16, ST20, ST23 (4), ST395, ST472, ST5081, ST512 (2), ST908 (2). Все изоляты обладали генами плазмид резистентности, из них 71,4% (10) имели репликоны плазмид вирулентности *герВ*. Обращают внимание 2 штамма, отнесенные к ST512, обладающие генами 5 различных репликонов IncHI1B, IncFIB, IncFII, ColRNAI, включая *герВ* ассоциированного с вирулентностью.

Изоляты постковидного периода характеризовались отсутствием генов: цефалоспориноаз *tem* и *окр*, карбапенемаз *kpc*, аминогликозидных О-фосфотрансфераз и

метилтрансфераз 16s рРНК. Показана тенденция к сокращению количества изолятов, несущих гены устойчивости к сульфаниламидам и фторхинолонам. Среди генов резистентности к бета-лактамам отмечено сокращение в 2 раза частоты обнаружения гена *ampH*, кодирующего устойчивость к пенициллинам и группы генов *oxa*.

На протяжении всего периода исследования в штаммах *K. pneumoniae* детектированы гены эффлюксных насосов, причем в ковидный период практически в 100,0% случаев. Насосы семейства RND представлены генами *hns*, *muxB*, *acrA*, *ramR*, *asmA*, *срхAR*, *acrR*, *срр*; семейства SMR - *qacEΔ1*, *kpnE*, *kpnF*, *kpnO*, *phoR*; семейства ABC - *lptD*, *phoB*; семейства MFS - *kdeA*, *kmrA*, *kpn*. Кроме того, около 100,0% исследованных штаммов *K. pneumoniae* обладали генами вирулентности *fim* и *mrk*, отвечающими за адгезию и образование биопленок. Более четверти штаммов несли гены *ompA*, способные влиять на иммунный ответ у клеток дыхательных путей. Среди сидерофоров детектированы энтеробактины, аэробактины, сальмохелины. В штаммах периода 2023 - 2025 гг. показано незначительное увеличение частоты обнаружения генов вирулентности (*iutA*, *iroN*), а также увеличение доли комплексов данных генов (Таблица 3).

Таблица 3 - Гены вирулентности изолятов *K. pneumoniae*, n / %

Гены вирулентности	2020 - 2022 гг. (n=29)	2023 - 2025 гг. (n=14)
<i>fimABCDEI</i>	29/100,0	14/100,0
<i>mrkABCD</i>	28/96,6	14/100,0
<i>ompA</i>	10/34,5	6/42,9
<i>entB</i>	15/51,7	6/42,9
<i>iutA</i>	16/55,2	13/92,9
<i>iroN</i>	11/37,9	9/64,3
<i>mrkD+entB+iutA+iroN+ompA</i>	8/27,6	4/28,6
<i>mrkD+iutA+iroN+ompA</i>	-	3/21,4

Изоляты ST512 (n=10), проявляющие множественную устойчивость к АМП, отличались наличием генов резистентности *kpc*, *ampH*, *ompA*, *ompK*, *omp37*, *shv*, генов эффлюксных помп SMR, RND, ABC и генов вирулентности: *mrkD* - 90,0%, *entB* - 90,0%, *iutA* - 80,0%, *iroN* - 70,0%, *ybtS* - 11,1%. При этом все изоляты несли гены фимбрий 1-го типа *fimABCDEI*, 3-го типа *mrkABCFHIJ* и иерсинеабактины *ybtAFPTU* в различных сочетаниях.

Исследованные *K. pneumoniae* ST395 (n=4), проявляли множественную антибиотикорезистентность и имели гены: *oxa*, *ampH*, *ompA*, *ompK*, *omp37*, бета-лактамаз класса A *shv* и *ctx*, а также гены эффлюксных помп SMR, RND, ABC и различные сочетания генов вирулентности: *mrkD*, *entB*, *iutA*, *iroN*, *ompA*, *fimABCDEI*, *mrkABCFHIJ* и *ybtAFPTU*.

В 13 изолятах, не проявляющих фенотипическую устойчивость к АМП, в 92,3% выявлены гены *mrkD*, в трех случаях они находились в комбинации с *entB* или *iutA*, в единичных с *entB*, *iutA*, *iroN*.

Таким образом, результаты полногеномного исследования *K. pneumoniae* свидетельствуют о сокращении частоты выявления генов устойчивости к бета-лактамам, аминогликозидам, карбапенемам в постковидный период. При этом

отмечено нарастание генов вирулентности (аэробактеринов, сальмохелинов) и обнаружение репликонов плазмид вирулентности в штаммах с множественной антибиотикорезистентностью.

Генетические особенности штаммов *A. baumannii*

Проведенное нами WGS изолятов *A. baumannii* (n=9), выделенных из образцов мокроты пациентов в доковидный период, показало наличие в их геноме различных комбинаций детерминант резистентности к АМП и вирулентности. Взятый в основу изобретения штамм *A. baumannii* 5720 (Патент РФ на изобретение № 2711922 от 23.01.2020 г.) характеризовался панрезистентностью, разнообразием генов вирулентности, связанных с выработкой ацинетобактеринов, экзотоксинов, поверхностных антигенов, с биоуплохообразованием, капсулообразованием (Таблица 4).

Таблица 4 - Маркеры резистентности и вирулентности изолята *A. baumannii* 5720

Гены вирулентности	Гены резистентности			
	бета-лактамазы	аминогликозиды	макролиды, линкозамиды, стрептограмин В	тетрациклины
<i>bauABCDEF, basABCDFGHIJ, omp33-36, csuABCDE, pgaABCD, fimTUV,</i>	<i>blaOXA-23, blaOXA-66, blaADC-73,</i>	<i>aph(3'')-Ib, aph(6)-Id, armA,</i>	<i>msr, mph</i>	<i>tet(B)</i>
<i>pilBCEFGHIJMNOPQRSUVN, surAI, plc1/2D, ABBFA_RS17110, ABSDF_RS00340, ABTJ_RS18515</i>	<i>blaTEM-1D</i>	<i>aph(3')-Ia, aph(3')-VIa</i>		

По данным MLST штаммы *A. baumannii*, изолированные из НДП в период пандемии COVID-19, отнесены к ST2 в 95,5% (21/22) случаев и 4,5% (1/22) к ST78; постковидный период характеризовался разнообразием сиквенс-типов: 50,0% (4/8) - ST2, 37,5% (3/8) - ST126, 12,5% (1/8) - ST143.

Анализ полных геномов *A. baumannii* (22 штамма в период 2020 - 2022 гг. и 8 штаммов в период 2023 - 2024 гг.) выявил разнообразие маркеров устойчивости к АМП. В каждом штамме детектированы гены, кодирующие насосы для откачки лекарственных средств и биоцидов группы MFS - *amvA, abeS*, группы RND - *adeB, adeT1, adeF, adeG, adeH, adeI, adeJ, adeK, adeA, mexE*, группы MATE - *abeM*, регуляторы оттока лекарственных средств и биоцидов группы RND - *mexT, adeR, adeS, adeN, adeL*. В постковидном периоде отмечено увеличение числа генов бета-лактамаз *blaA* с 63,6% до 100,0%, *tem* с 0% до 25,0%, *adc* с 63,6% до 100,0%, *oxa* с 63,6% до 87,5%. В трети изолятов выявлены гены устойчивости к аминогликозидам *ant3-dprime, aph3-prime, a16S, armA*, отсутствующие в геномах штаммов ковидного периода.

Анализ маркеров вирулентности изолятов *A. baumannii* (n=22) в период 2020 - 2022 гг. свидетельствует о наличии генов ацинетобактеринов *bauBCDEF* в 54,5% и *basABCDFGJ* - 59,1%, экзотоксинов *plc1/2* - 27,3% и *plcD* - 39,1%, фимбрий *fimTU* - 31,8%, генов внешней мембраны клеток *ompA* - 13,6%. Маркеры биосинтеза липидов *lpsABDL* детектированы в 50,0% изолятов, биоуплохообразования *csuABCD* - 31,8%.

Изоляты *A. baumannii*, полученные в период 2023 - 2024 гг. (n=8), отличались незначительным сокращением доли генов ацинетобактеринов *bauBCDEF* в 50,0%, *basABCDFGJ* - 37,5% и биосинтеза липидов *lpsBC* - 37,5%. При этом увеличилась доля

экзотоксинов *plcI/2* - 75,0% и *plcD* - 37,5%, фимбрий *fimTU* - 87,5%, генов внешней мембраны *ompA* - 37,5% (3/8), биопленкообразования - *csuCD* - 50,0%.

Характеристика детерминант резистентности прочих бактериальных патогенов

Бактерии *S. haemolyticus* (n=11) характеризовались наличием генов, отвечающих за устойчивость к бета-лактамам антибиотикам *mecA* в 72,7%, пенициллин связывающего белка *pbp2* и *pbp4* в сочетании с *blaZ* - в 9,1%. Фенотипическая резистентность к клиндамицину ассоциируется с наличием гена *lnuA* – в 45,5%. Гены резистентности к макролидам - *mphC* определены в 72,7% штаммов. Детерминанты устойчивости к аминогликозидам *ant6*, *aph2-dprime*, *aph3-dprime*, *aph3-prime* зарегистрированы в 36,4% изолятов. Кроме того, одним из генов *aac6-prime*, *aac3*, *ant4-prime*, связанных с резистентностью к гентамицину, неомицину, канамицину, тобромицину, обладали 54,5% изолятов. В 45,5% исследованных *S. haemolyticus* обнаружен ген *msrA*, отвечающий за выведение из клетки макролидов, линкозамидов и стрептограмина В. Гены эффлюксных насосов *qacAB*, *qacR*, *qacC* детектированы в 100,0% изолятов.

Изоляты *E. coli*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp. (n=18) обладали детерминантами резистентности к цефалоспорином *gyrA*, *gyrB*, *parC* в 72,2% случаев. Гены устойчивости к аминогликозидам *albs*, *rpsL* обнаружены в 94,4% изолятов, к бета-лактамам *ctx* - в 22,2% изолятов. В единичных случаях обнаружены гены мутантных пориновых белков *omp37*, *ompA* и белок, связывающий пенициллин *pbp2*. При этом 55,6% изолятов проявляли фенотипическую устойчивость к амоксициллин/клавулановой кислоте. Возможно, данная устойчивость связана и с наличием генов эффлюксных насосов семейства RND *hms*, *crpAR*, *crp*, *acrB*, *oqxA*, *oqxB*, обнаруженных в 66,7% изолятов.

Таким образом, *S. haemolyticus*, *E. coli*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., обладающие комплексом генов резистентности АМП, можно отнести к потенциальным донорам детерминант при горизонтальном переносе генов.

Фенотипы и генотипы резистентности ассоциаций популяций возбудителей пневмоний, изолированных из отделяемого НДП

Копатогены *K. pneumoniae*

В монокультуре *K. pneumoniae* изолированы в 23,6% (85) образцах. Ассоциации преимущественно представлены двумя, тремя, реже - четырьмя и пятью видами микроорганизмов. Ассоциации из двух патогенов составили 61,2% и наиболее часто представлены сочетаниями с *Candida* spp. (33,5%), *A. baumannii* (11,0%), *E. coli* (8,7%).

Установлено, что резистентность *K. pneumoniae* в ассоциации с *A. baumannii* статистически значимо выше по сравнению с устойчивостью в монокультуре к: амоксициллин/клавулановой кислоте, ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефтазидиму, амикацину, имипенему, меропенему ($p < 0,013$). Резистентность изолятов *K. pneumoniae* в консорциуме с *Candida* spp. достоверно ниже уровня их резистентности в монокультуре к амоксициллин/клавулановой кислоте ($p = 0,013$), ципрофлоксацину ($p = 0,0001$), цефотаксиму ($p = 0,0001$), цефтазидиму ($p = 0,014$) и амикацину ($p = 0,014$).

Незначительно чаще бета-лактамазы *ctx-m*, *tem*, *shv*, *kpc* определены в штаммах *K.*

pneumoniae, находящихся в ассоциациях с другими микробными патогенами. Кроме того, отмечен более широкий спектр оксациллиназ *oxa-23-like*, *oxa-40-like*, *oxa-48-like*, *oxa-51-like*, в то время как в монокультуре детектированы только *oxa-48*, *oxa-51*. Генами металло-бета-лактамаз *vim* и *ndm* обладали изоляты, находящиеся в ассоциациях с другими микроорганизмами.

Исследование изолятов *K. pneumoniae*, устойчивых к ципрофлоксацину, амоксициллин/клавулановой кислоте, цефотаксиму, цефтазидиму, имипенему и меропенему, установило, что изоляты в 100,0% случаев обладали генами *kpc* и *shv*. Повторные исследования через 2 и 5 суток выявили расширение спектра сериновых бета-лактамаз класса А, в частности *tem* и *ctx*. При более длительном сроке пребывания пациентов в стационаре в геномах штаммов обнаруживались гены оксациллиназ. Вместе с тем, в структуре популяций патогенов содержимого НДП регистрировались новые виды микроорганизмов (Таблица 5).

Таблица 5 - Детерминанты резистентности бета-лактамаз *K. pneumoniae* при повторных исследованиях в период с 2020 г. по 2022 г.

Пациент	Дата отбора	Наличие генов резистентности	Ассоцианты <i>K. pneumoniae</i>
1	25.05.2020	<i>kpc, shv</i>	<i>E. faecium</i> + <i>Candida</i> spp.
	27.05.2020	<i>kpc, shv, tem, ctx</i>	<i>Candida</i> spp.
2	22.05.2020	<i>kpc, shv</i>	<i>A. baumannii</i> + <i>E.coli</i> + <i>Candida</i> spp.
	27.05.2020	<i>kpc, shv, tem</i>	–
	05.06.2020	<i>kpc, shv, tem, ctx</i>	<i>Candida</i> spp.
3	21.05.2020	<i>kpc, shv</i>	<i>A. baumannii</i>
	29.05.2020	<i>kpc, shv, tem, oxa-23-like</i>	<i>A. baumannii</i>
	05.06.2020	<i>kpc, shv, tem, oxa-23-like</i>	<i>A. baumannii</i> + <i>Candida</i> spp.
4	24.01.2022	<i>kpc, shv, ctx, oxa-51-like, ndm</i>	–
	08.02.2022	<i>kpc, shv, ctx, oxa-51-like, ndm, tem, oxa-40-like, oxa-48-like</i>	<i>A. baumannii</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Candida</i> spp.
5	02.06.2020	<i>kpc, shv, tem, ctx, oxa-48-like</i>	<i>A. baumannii</i> + <i>Candida</i> spp.
	04.06.2020	<i>kpc, shv, tem, ctx, oxa-48-like</i>	<i>A. baumannii</i>
6	10.08.2021	<i>kpc, shv, tem</i>	<i>E. faecium</i> + <i>Candida</i> spp.
	24.08.2021	<i>kpc, shv, tem</i>	<i>S. haemolyticus</i>

Таким образом, по мере пребывания пациента в стационаре микробные популяции отделяемого НДП претерпевают изменения - меняется генотипический профиль резистентности патогенов.

В постковидный период установлено статистически достоверное нарастание резистентных к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae* в монокультуре и в ассоциациях с грибами рода *Candida* в сравнении с 2020 - 2022 гг. и значительное сокращение количества устойчивых к амикацину изолятов в монокультуре (Таблица 6).

Таблица 6 - Резистентность изолятов *K. pneumoniae* в зависимости от наличия ассоциантов в период 2020 - 2025 гг., n / %

Изоляты	АМП						
	CIP	AMI	CTX	CAZ	AMC	IMI	MERO
<i>K. pneumoniae</i> (моно) n=85, 2020 - 2022 гг.	57 67,1	49 57,6	64 75,3	49 57,6	51 60,0	36 42,4	36 42,4
<i>K. pneumoniae</i> (моно) n=25, 2023 - 2025 гг.	18 72,0	6 24,0	18 72,0	18 72,0	18 72,0	18 72,0	18 72,0
p	> 0,05	0,006*	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,012*	0,012*

Продолжение таблицы 6

Изоляты	АМП						
	CIP	AMI	CTX	CAZ	AMC	IMI	MERO
<i>K. pneumoniae</i> (<i>Candida</i> spp.) n=92, 2020 - 2022 гг.	37 40,2	36 39,1	37 40,2	36 39,1	38 14,3	27 29,3	27 29,3
<i>K. pneumoniae</i> (<i>Candida</i> spp.) n=16, 2023 - 2025 гг.	11 68,8	4 25,0	11 68,8	11 68,8	11 68,8	11 68,8	11 68,8
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,004*	0,004*

Примечание: * - статистически достоверные различия, в сравнении с 2020 - 2022 гг., по таблицам сопряженности; CIP - ципрофлоксацин, AMI - амикацин, CTX - цефотаксим, CAZ - цефтазидим, AMC - амоксициллин/клавулановая кислота, IMI - имипенем, MERO - меропенем

Копатогены *A. baumannii*

В монокультуре изоляты *A. baumannii* были обнаружены в 53 пробах биоматериала, что составило 24,7% (период 2020 - 2022 гг.). Преимущественно бактерии *A. baumannii* находились в ассоциациях с *Candida* spp. - 60,9%; в консорциуме с грамотрицательными бактериями встречались в 3 раза чаще, чем с грамположительными. В структуре ассоциантов *A. baumannii* преобладала группа из двух изолятов, что составило 70,8%. Основными ко-патогенами *A. baumannii* являлись *Candida* spp., *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Определение чувствительности к антибиотикам установило экстремально высокие уровни резистентности штаммов *A. baumannii* как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими микроорганизмами 92,2% - 100,0% во все периоды наблюдения.

Показано, что *A. baumannii* в монокультуре и в ассоциациях с другими микробными патогенами в 100% случаев обнаружены *oxa-51-like*. Гены MBL были детектированы только у штаммов в ассоциациях.

Анализ бактериальной структуры патологоанатомического материала (легкое) пациентов с диагнозом пневмония

Микробные популяции ткани легкого

В структуре популяций идентифицированы микроорганизмы, принадлежащие к 9 порядкам, 14 семействам и 21 роду. Во все периоды наблюдения грамотрицательные патогены являлись преобладающими и составляли не более 80,0% среди исследованных микробных популяций, на грамположительные кокки приходилось не более 28,0%, грибы рода *Candida* и плесневые идентифицировались не более чем в 2,8% исследованных образцов.

В постковидный период зарегистрировано достоверное снижение частоты встречаемости *A. baumannii* ($p < 0,007$), при этом, увеличилась частота их ассоциаций с *E. coli* и *P. mirabilis* ($p = 0,03$). Бактерии *K. pneumoniae*, выделенные из ткани легкого, в монокультуре во все периоды наблюдения составляли около 50,0%. Основными ассоциантами являлись *Enterococcus* spp. и *A. baumannii*. В постковидный период показан прирост количества ассоциаций с *P. aeruginosa* ($p < 0,003$).

Биопротипы *K. pneumoniae* и *A. baumannii*

Методом ПЦР установлено, что в постковидный период в изолятах *K. pneumoniae* отмечена тенденция к сокращению доли генов *shv* (с 73,3% до 48,0%), *ctx-M* (с 60,0% до 52,0%), *kps* (с 40,0% до 24,0%). Вместе с тем регистрировалось увеличение доли *oxa-48-*

like (с 36,7% до 60,0%) и *tem* (с 56,7% до 100,0%). Полученные данные сопоставимы с проявлением фенотипической резистентности.

K. pneumoniae, находясь в сочетаниях с *A. baumannii* и *E. faecium*, в 100,0 % случаев проявляли фенотипическую устойчивость к ингибиторозащищенным пенициллинам, цефалоспорином III поколения, и статистически значимо чаще к карбапенемам ($p=0,04$) в сравнении с резистентностью изолятов *K. pneumoniae* в монокультуре.

По данным MLST штаммы *K. pneumoniae* ($n=10$), полученные в период 2020 - 2022 гг. и резистентные к исследованным антимикробным препаратам, отнесены к ST512 - 40,0% случаев, ST395 - 20,0%, по одному штамму представлены сиквенс-типы ST86, ST218, ST1799, ST268. У 8 штаммов, относящихся к сиквенс-типам ST512, ST395, ST1799, выявлены репликоны плазмид IncFII, IncK, IncR, Col440I. Исследованные штаммы постковидного периода ($n=14$) отнесены к шести сиквенс-типам: ST17 - 7,1%, ST395 - 57,1%, ST512 - 14,3%, ST584 - 7,1%, ST65 - 7,1%, ST86 - 7,1%. Следует отметить, что в штаммах ST512, ST584, ST65, ST86 обнаружены репликоны, ассоциированные с резистентностью и вирулентностью *gerB*.

По результатам WGS во всех штаммах установлено наличие детерминант устойчивости к аминогликозидам с различными механизмами действия *ant3-dprime*, *ant2-dprime*, *aac3*, *rpsL*, *rrsH*, *a16s*, *aph6*, *aph3-dprime*, *aph3-prime*. В 100,0% изолятов выявлены гены *ampH*, *ompA*, *omp37* (белок связывающий пенициллин и пориновые белки наружной мембраны); *eptB*, *arnT* (устойчивость к колистину); *gyrC*, *parC* (устойчивость к фторхинолонам). Ген *folP* (устойчивость к сульфаниламиду) детектирован в 90,0% изолятах. Не менее чем в 50,0% штаммов периода 2023 - 2025 гг. детектированы гены бета-лактамаз *ctx*, *tem* и *oxa*, в том числе в 7,1% изолятов обнаружены гены металло-бета-лактамаз *ndm*. Кроме того, все изоляты *K. pneumoniae* обладали генами эффлюксных насосов различных семейств RND, MDR, SMR, MFS, ABC, отвечающих за множественную лекарственную устойчивость и резистентность к биоцидам. Следует отметить, что все исследованные штаммы обладали генами вирулентности - фимбриями 1-го типа *fimABCDEIHK*, 3-го типа *mrkABCFLJ*, иерсинеабактеринов *ybtAFPTU* и О-антигенов *rfbAB*. Во все периоды исследования изоляты характеризовались наличием генов *ompA*, *mrkD*, *entB*, *iroN* более чем в 60,0% случаев. В постковидный период отмечалось увеличение доли генов *iutA* с 60,0% до 85,7%.

Изоляты *A. baumannii*, выделенные из ткани легкого в период 2020 - 2022 гг., характеризовались резистентностью к ципрофлоксацину и цефепиму в 98,6% (363/368) случаев, к имипенему и меропенему по 98,1% (361/368), к амикацину 97,0% (357/368), к ампициллин/сульбактаму 76,1% (280/368).

Поиск детерминант резистентности к бета-лактамам методом ПЦР показал наличие у изолятов *A. baumannii* ($n=20$) генов *tem* в 55,0% случаев, *oxa-51-like* - 95,0%, *oxa-23-like* - 80,0%, *ndm* - 10,0%.

WGS 13 изолятов *A. baumannii*, выделенных в период 2020 - 2022 гг., выявило

наличие генов резистентности в 100,0% к: аминогликозидам *ant3-dprime*, колистину *lpxA*, *lpxC* и *lpsB*, сульфаниламидам *folP*, фторхинолонам *parC*, *gyrA*. Изоляты постковидного периода (n=12) отличались широким спектром генов устойчивости к аминогликозидам *aph6*, *a16S*, *armA* - не менее, чем в 50% случаев, *aph3-dprime* - 41,7%, *ant2-dprime* - 16,7%, *aph3-prime* - 25,0%; генов бета-лактамаз *blaA*, *tem*, *ctx*, *ges*, *adc*, *oxa*. Вместе с тем, во всех исследованных изолятах обнаружены гены насосов для откачки лекарственных и биоцидных средств групп MATE, MFS, RND и регуляторов оттока группы RND.

Результаты анализа наличия генов вирулентности в штаммах *A. baumannii*, изолированных из ткани легкого в период 2020 - 2022 гг., показали, что 61,5% обладали *bauABCDE*, 53,8% - *basABCDFGJ*, 30,8% - *plc1/2/D*, 23,1% - *plc2/D* и 7,7% - *plcD*, 76,9% - фимбрий *fimTUV*, 53,8% - *ompA*, 38,5% - *lpsB*, 53,8% - *csuABCD*. В постковидный период прослеживается тенденция к возрастанию частоты обнаружения ацинетобактеринов *bauABCDEF* и *basABCDFGJ* с 53,8% до 83,3%, экзотоксинов *plcD* с 7,7% до 75,0%.

Факторы патогенности *K. pneumoniae* и *A. baumannii*

Частота устойчивости изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, полученных из аутопсийного материала, достоверно преобладала по сравнению с резистентностью изолятов из образцов НДП к цефалоспорином, фторхинолонам, карбапенемам (p<0,01). Кроме того, доля детектированных генов вирулентности изолятов *A. baumannii* незначительно выше в ткани легкого, при сравнении с данными характеристиками изолятов из НДП, что подтверждает их этиологическое значение (Рисунок 1).

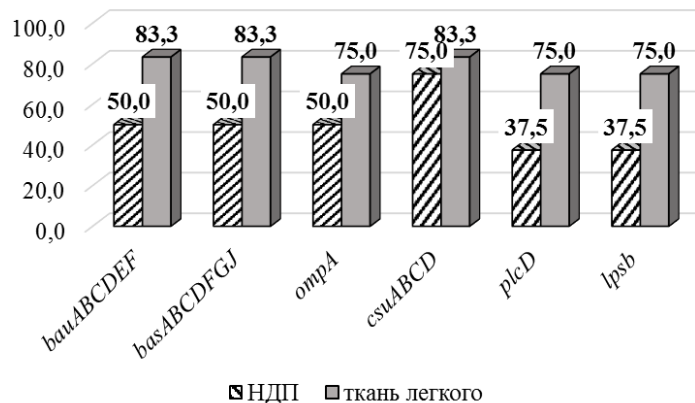


Рисунок 1 - Гены вирулентности изолятов *A. baumannii*, %

Подобие штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из отделяемого НДП и ткани легкого

Методом масс-спектрометрии проведен корреляционный анализ 40 протеинограмм штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из отделяемого НДП пациентов одного моноинфекционного госпиталя в период с 2020 г. по 2022 г. Установлена высокая корреляционная зависимость (r) $0,95 \pm 0,17$, указывающая на их высокое подобие, что свидетельствует о циркуляции на протяжении длительного времени родственных изолятов. Сравнительный анализ протеинограмм штаммов *K. pneumoniae*, изолированных из мокроты и ткани легкого в период 2020 - 2022 гг., подтвердил их высокое подобие, среднее значение коэффициента корреляции составило $0,88 \pm 0,003$, что указывает на их длительную циркуляцию.

Корреляционный анализ протеинограмм штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в ковидный период и постковидный период, показал умеренную корреляционную зависимость в периоды 2020 г. и 2024 - 2025 гг. - $r=0,63$, в периоды 2021 - 2022 гг. и 2024 - 2025 гг. - $r=0,66$, что может свидетельствовать о смене циркулирующих штаммов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при пневмониях основными бактериальными возбудителями с высоким эпидемическим потенциалом являлись - *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecium*, *S. aureus*. В структуре микробных популяций (бактерий и грибов) отделяемого нижних дыхательных путей при пневмониях в постковидный период выявлено достоверное превалирование грамотрицательных бактерий ($p=0,0001$).

2. Отмечена высокая доля изолятов *K. pneumoniae*, проявляющих резистентность к карбапенемам (66,7%) и обладающих комплексами генов гипервирулентности (сальмохелина *iroN* в 1,5 раза, аэробактина *iutA* в 1,2 раза); появление ванкомицин-резистентных *E. faecium*; рост количества устойчивых *S. aureus* к макролидам (33,3%), ингибитор-защищенным пенициллинам (22,2%), карбапенемам (22,2%) и фторхинолонам (88,9%). На протяжении всего периода наблюдения антибиотикорезистентность изолятов *A. baumannii* оставалась на высоком уровне.

3. На протяжении всего периода наблюдения среди циркулирующих штаммов преобладали *A. baumannii* ST2, *K. pneumoniae* ST512 и ST395. Патогены характеризовались наличием комплексов генов вирулентности, резистентности к аминогликозидам, фторхинолонам, бета-лактамам, сульфаниламидам и насосов эффлюксных помп семейств RND, SMR, ABC, MFS. В постковидный период штаммы *A. baumannii* отличались накоплением детерминант резистентности к аминогликозидам, бета-лактамам и вирулентности (экзотоксинов *plc1/2*, фимбрилярной адгезии *fimTU* и биопленкообразования *csuCD*); *K. pneumoniae* характеризовались снижением частоты обнаружения генов резистентности к бета-лактамам, аминогликозидам, нарастанием комплексов гипервирулентности, наличием репликонов плазмид вирулентности и резистентности (*repB*, *IncFIB*, *IncHI1B*, *IncK*, *IncR*, *Col440I*, *ColRNAI*).

4. Наиболее частыми копатогенами *K. pneumoniae* и *A. baumannii* являлись *E. coli*, *S. aureus* и грибы рода *Candida*. Штаммы *K. pneumoniae* и *A. baumannii* в микст-ассоциациях отличались более высокой антибиотикорезистентностью, частотой обнаружения генов устойчивости к бета-лактамам антибиотикам - *ctx-M*, *shv*, *oxa-51-like*, *ndm* и *vim*, в сравнении с характеристиками монокультур.

5. Структура бактериальных популяций ткани легкого в 70,5% случаев представлена грамотрицательными патогенами, преимущественно *K. pneumoniae* и *A. baumannii* в монокультуре, консорциуме между собой и с *Enterococcus* spp. ($p=0,0001$) в сравнении с другими бактериями. Штаммы *K. pneumoniae*, отнесенные к ST512 и ST395, обладали комплексом генов устойчивости к основным группам антибиотиков и генов гипервирулентности (*mrkD*, *entB*, *iutA*, *iroN*). Среди изолятов *A. baumannii* ведущее значение имели штаммы ST2, с тенденцией к накоплению

маркеров патогенности в постковидном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оценки динамики формирования патогенности изолятов, выделенных из отделяемого нижних дыхательных путей, целесообразно проводить углубленное изучение их биопрофиля, в том числе генотипического. Предложенный панрезистентный штамм *A. baumannii* может быть использован в качестве эталонного штамма при разработке новых антимикробных препаратов и средств, используемых для антисептики и дезинфекции, в отношении резистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий.

2. Результаты молекулярно-генетического бактериологического мониторинга циркулирующих патогенов, изолированных от пациентов с диагнозом пневмония, могут быть положены в основу алгоритма по выявлению госпитальных клонов и проведению мероприятий, направленных на предупреждение распространения штаммов возможных возбудителей пневмоний.

3. Определение этиологической значимости бактериальных патогенов при пневмониях, как в монокультуре, так и в ассоциациях, должно основываться на результатах исследования их молекулярных характеристик, включая резистентность к антибиотикам и вирулентность, что важно учитывать при подборе терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Определение антибиотикорезистентности, чувствительности к действию дезинфицирующих и антисептических препаратов целесообразно для выявления наличия факторов патогенности бактериальных возбудителей пневмоний, в том числе относящихся к группе ESKAPE.

2. С целью снижения рисков распространения штаммов с высоким эпидемиологическим потенциалом необходимо дальнейшее изучение и анализ результатов молекулярно-генетического мониторинга геномов и мобиломов бактериальных популяций различных локусов организма человека.

3. Продолжить мониторинг циркулирующих штаммов *K. pneumoniae* ST512, ST395 и *A. baumannii* ST2 с установлением их уровня вирулентности с применением биопробы на мышах (средней летальной дозой LD50).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Колотова, О.Н.** *Klebsiella pneumoniae* - этиологический фактор внебольничных пневмоний в период пандемии COVID-19 / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, К.Б. Степанова, Т.Ф. Степанова // Диагностика и лечение COVID-19: сборник трудов Общероссийской межведомственной научно-практической конференции с международным участием (Балашиха, 29 апреля 2021 года). - Москва: Редакция журнала «На боевом посту», 2021. - С. 52-55.

2. **Колотова, О.Н.** Видовой состав бактерий рода *Streptococcus* - потенциальных возбудителей внебольничных пневмоний / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова // Эпидемиологическое благополучие: сборник тезисов международной конференции (Москва, 20-21 апреля 2021 года). - Москва: Федеральная служба по

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. - С. 98-100.

3. Колотова, О.Н. Потенциальные возбудители внебольничной пневмонии в период пандемии COVID-19 / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, А.А. Вакарина, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова // Материалы VI Национального конгресса бактериологов, Казань, 14-16 сентября 2021 года / Журнал Бактериология. - 2021. - Т. 6, № 3. - С. 40-41.

4. Колотова, О.Н. Структура грамположительных бактерий, изолированных от пациентов с диагнозом внебольничной пневмонии / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, И.В. Бакштановская, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова. - 2021. - Т. 17, № 4. - С. 41-47.

5. Степанова, Т.Ф. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 / Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова, И.В. Бакштановская, Л.В. Катаева, О.Н. Колотова // COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации: монография / под ред. доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Поповой. - Саратов: Амирит, 2021. - Гл. 6.6. - С. 245-293.

6. Колотова, О.Н. Факторы резистентности бактерий *Klebsiella pneumoniae* в период пандемии COVID-19 / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, И.В. Бакштановская, К.Б. Степанова, Т.Ф. Степанова // Инфекция и иммунитет. - 2022. - Т. 12, № 3. - С. 563-568.

7. Катаева, Л.В. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области / Л.В. Катаева, О.Н. Колотова, Т.Ф. Степанова, А.А. Кисличкина, Л.А. Шишкина, Т.Н. Мухина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2022. - Т. 99, № 3. - С. 343-352.

8. Павлович, Н.В. Сравнительный анализ структуры возбудителей внебольничных и внутрибольничных пневмоний у пациентов в медицинских организациях Ростовской, Тюменской областей и Хабаровского края в современный период пандемии новой коронавирусной инфекции / Н.В. Павлович, О.С. Чемисова, Н.В. Аронова, М.В. Цимбалистова, А.С. Анисимова, Е.Н. Гудуева, О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, К.Б. Степанова, А.П. Бондаренко, Е.Д. Теплякова, О.Е. Троценко, Т.Ф. Степанова, А.К. Носков // Проблемы особо опасных инфекций. - 2023. - Вып. 3. - С. 108-117.

9. Колотова, О.Н. Микробные ассоциации возбудителей пневмоний и уровень их резистентности к антимикробным препаратам в период пандемии новой коронавирусной инфекции / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, А.А. Вакарина, Т.Ф. Степанова, К.Б. Степанова // Инфекция и иммунитет. - 2023. - Т. 13, № 6. - С. 1069-1078.

10. Колотова, О.Н. Гены резистентности *Klebsiella pneumoniae* / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, Т.Ф. Степанова // Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2024: сборник тезисов конгресса с международным участием (Москва, 16-17 апреля 2024 года). - Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. - С. 156-157.

11. Катаева, Л.В. Структура патогенов, изолированных из ткани легкого при аутопсиях, во время пандемии COVID-19 / Л.В. Катаева, О.Н. Колотова, Ю.Н. Калашникова, Т.Ф. Степанова // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: одиннадцатый сборник научных работ. - Тюмень: Принт, 2023. - С. 59-64.

12. Колотова, О.Н. Гены резистентности к бета-лактамам антибиотикам бактерий *Klebsiella pneumoniae* / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, Т.Ф. Степанова // Бактериология. - 2025. - Т. 10, № 1. - С. 44-49.

13. Колотова, О.Н. Патогенный потенциал клинических изолятов *Acinetobacter baumannii* / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, А.А. Вакарина, С.А. Рыкалина, К.Б. Степанова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2025. - № 50. - С. 149-151.

14. Колотова, О.Н. Сравнительный анализ бактериальных возбудителей пневмоний в период COVID-19 и постковидный период / О.Н. Колотова, Л.В. Катаева, К.Б. Степанова // Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на юге России. Ермольевские чтения: сборник материалов научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 25 сентября 2025 года). - Ростов-на-Дону: Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, 2025. - С. 171-175.

ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Патент 2711922 Российская Федерация, МПК C12N 1/20 (2006.01); C12Q 1/18 (2006.01); C12R 1/01 (2006.01). Мультирезистентный штамм бактерий *Acinetobacter baumannii* для стандартизации оценки эффективности разрабатываемых антимикробных препаратов и дезинфицирующих средств / Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Богун А.Г., Кисличкина А.А., заявитель и патентообладатель: Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (RU). - № 2019119531; заявл. 21.06.2019; опубл. 23.01.2020, Бюл. № 3. - 7 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМП - антимикробный препарат

НДП - нижние дыхательные пути

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ABC - суперсемейство АТФ-связывающих бактериальных кассетных транспортеров

MATE - суперсемейство оттока лекарственных и токсичных веществ

MBL - металло-бета-лактамазы

MFS - суперсемейство мембранных транспортеров

MLST - мультилокусное сиквенс-типирование

RND - суперсемейство связывающе-транспортирующих поринов

SMR - суперсемейство малых транспортеров множественной лекарственной устойчивости

ST - сиквенс-тип