

Elizabethkingia meningoseptica как значимый клинический патоген

М.Е.Канашенко, Н.Н.Карцев, И.П.Мицевич, М.В.Храмов, Э.А.Светоч

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
Оболенск, Московская область, Российская Федерация

Elizabethkingia meningoseptica является редкой, но общепризнанной причиной неонатального менингита. К сожалению, в нашей стране клинической роли данного микроорганизма уделяется мало внимания и не ведется учет выявления данного возбудителя. В связи со сложившейся ситуацией подробное освещение проблемы данного возбудителя является актуальным и необходимым для практикующих врачей-бактериологов и исследователей. Хотя роль *E. meningoseptica* в общей доле заболеваемости на данный момент остается незначительной, точная диагностика и идентификация микроорганизма имеют первостепенное значение для клинических бактериологов. Это связано с тем, что течение заболеваний, вызываемых данным видом, ассоциировано с тяжелым и часто летальным исходом, а также ввиду общей множественной лекарственной устойчивости микроорганизма, включая такие препараты, как ампициллин, цефотаксим и гентамицин, широко используемые в эмпирическом лечении менингитов.

Статья содержит анализ литературных данных, посвященных клиническому значению *Elizabethkingia meningoseptica*.
Ключевые слова: *Elizabethkingia meningoseptica*, менингит новорожденных, нозокомиальные инфекции

Для цитирования: Канашенко М.Е., Карцев Н.Н., Мицевич И.П., Храмов М.В., Светоч Э.А. *Elizabethkingia meningoseptica* как значимый клинический патоген. Бактериология. 2019; 4(1): 58–63. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-1-58-63

Elizabethkingia meningoseptica as a significant clinical pathogene

М.Е.Kanashenko, N.N.Kartsev, I.P.Mitsevich, M.V.Khramov, E.A.Svetoch

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

Elizabethkingia meningoseptica is a rare but generally recognized cause of neonatal meningitis. Unfortunately, in our country little attention is paid to the clinical role of this microorganism and there is no record of detection of the pathogen. For this reason, detailed coverage of the problem of this pathogen is considered to be relevant and necessary for practicing bacteriologists and researchers. Although at the moment the role of *E. meningoseptica* in the overall proportion of morbidity remains insignificant, accurate diagnostics and identification of the microorganism is of paramount importance for clinical bacteriologists. This is due to the fact that the course of diseases caused by this species is associated with severe and often fatal outcome, as well as due to the general multidrug resistance of the microorganism, including such drugs as ampicillin, cefotaxime and gentamicin, widely used in the empirical treatment of meningitis.

The article contains a review of literature on the clinical value of *Elizabethkingia meningoseptica*.

Keywords: *Elizabethkingia meningoseptica*, neonatal meningitis, nosocomial infections

For citation: Kanashenko M.E., Kartsev N.N., Mitsevich I.P., Khramov M.V., Svetoch E.A. *Elizabethkingia meningoseptica* as a significant clinical pathogene. Bacteriology. 2019; 4(1): 58–63. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2019-1-58-63

Elizabethkingia названа в честь Элизабет О. Кинг, которая впервые описала бактерии, ставшие причиной менингита у новорожденных, и назвала их [*Flavobacterium meningosepticum*] в 1959 г. В 1994 г. была произведена реклассификация, и возбудитель отнесли к семейству *Flavobacteriaceae*, роду *Chryseobacterium* и переименовали в *Chryseobacterium meningosepticum*. В 2005 г. на основании анализа 16S rRNA было принято решение выделить новый

род *Elizabethkingia*, к которому на данный момент принадлежат четыре вида возбудителя: *E. meningoseptica*, *E. miricola*, *E. anopheles* и *E. endophytica*.

Общая микробиологическая характеристика

Морфологически *E. meningoseptica* представляет собой тонкие, слегка изогнутые одиночные палочки с закругленными концами, грамотрицательные и неподвижные. Они не

Для корреспонденции:

Канашенко Мария Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов, отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ

Телефон: (4967) 36-0003

E-mail: Kanashenko@obolensk.org

Статья поступила 20.02.2019 г., принята к печати 25.03.2019 г.

For correspondence:

Maria E. Kanashenko, junior researcher of the antimicrobial agents laboratory, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology

Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation

Phone: (4967) 36-0003

E-mail: Kanashenko@obolensk.org

The article was received 20.02.2019, accepted for publication 25.03.2019

образуют эндоспоры и являются облигатными аэробами [1]. О наличии капсулы сообщалось у некоторых штаммов *E. meningoseptica* после постановки биопробы на мышах [2].

Экология и эпидемиология

E. meningoseptica встречается повсеместно в почве и воде. Внутрибольничные вспышки могут возникать в результате воздействия загрязненного источника воды или медицинских устройств. Так, в ходе различных обследований возбудитель был изолирован от источников водоснабжения, раковин, кранов, солевого раствора, используемого для процедур промывки, дезинфицирующих средств и медицинских устройств, включая трубки для кормления, артериальные катетеры и респираторы.

Экологические исследования показали, что организм может выживать в обработанных хлором муниципальных системах водоснабжения, часто колонизируя раковины и краны, трубки для интубации, увлажнители, инкубаторы для новорожденных, и становится потенциальным резервуаром для инфекций в больничной среде. Помимо этого, заражение данным видом микроорганизма может происходить от работников медицинского учреждения, являющихся бессимптомными носителями возбудителя [3–6].

Культуральные свойства

E. meningoseptica хорошо растет на обычных питательных средах и не требует дополнительных факторов роста. Колонии обычно гладкие, блестящие, беловатые или бледно-желтые, выпуклые, округлой формы с ровными краями, диаметром до 2 мм. Подобно колониям многих штаммов *Chryseobacterium*, их маслянистая консистенция переходит в слизистую после нескольких дней инкубации [7].

По некоторым данным, на кровяном агаре гемолиз отсутствует, но у некоторых штаммов среда может иметь зеленое или сероватое обесцвечивание вокруг колоний из-за протеаз и желатиназы. Однако более поздние исследования сообщают о наличии альфа-гемолиза, подтверждаемого обнаружением генов, кодирующих гемолизины [8].

Отличительной чертой является медленный и слабый рост или его отсутствие на агаре МакКонки. Аэробные условия культивирования при температуре 22–37°C являются наиболее оптимальными, однако, по некоторым данным, штаммы *E. meningoseptica*, включающие изоляты неонатального менингита и бактериемии, могут расти при 40°C [9].

Виды *Elizabethkingia* являются галотолерантными – особенность, наблюдаемая у представителей большинства видов семейства *Chryseobacterium*. Штаммы *E. meningoseptica* способны расти на морском агаре 2216E (Difco) [10].

Способность расти в присутствии 3% NaCl в бульонной культуре варьирует среди штаммов [11].

Биохимическая активность

Данный возбудитель относится к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), однако его биохимические свойства весьма переменчивы, что делает идентификацию микроорганизма на основании биохимических реакций ненадежной. В связи с этим результаты, полученные на автоматических системах идентификации бактерий, следует оценивать с осторожностью. Так, по некоторым ли-

тературным данным, подтвержденным нашим практическим опытом, при постановке теста на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek 2 – Compact (BioMérieux, Франция) *E. meningoseptica* ошибочно принималась за *Sphingobacterium spp.* (микроорганизм, так же принадлежащий к семейству *Flavobacteriaceae*) [12]. Типичные штаммы рода *Elizabethkingia* являются хемоорганотрофами со строго аэробным типом метаболизма [13, 14].

Большинство штаммов проявляют каталазную, оксидазную и фосфатазную активность, а также синтезируют b-галактозидазу. Представители вида *Elizabethkingia meningoseptica* демонстрируют выраженную протеолитическую активность, гидролизуют казеин и желатин и продуцируют индол из триптофана [11, 10, 14]. Все 149 штаммов *E. meningoseptica*, изученных CDC [15], и все 52 штамма, изученных Bruun и Ursing (1987), продуцировали индол. В последнем исследовании штаммы не продуцировали уреазу, в отличие от исследования 49 штаммов *E. meningoseptica*, проведенного Holmes и соавт. [2], и исследования CDC [15], где этот признак варьировал среди штаммов. Авторы объясняют несоответствия результатов методологическими различиями в постановке теста.

Некоторые углеводы, включая d-глюкозу, d-фруктозу, d-маннит, маннозу, лактозу и мальтозу, окисляются штаммами *E. meningoseptica* без образования газа, однако целлюлоза, рамноза, рафиноза, галактоза, сахароза, мелезито-за, салицин, адонит, дульцит, сорбит и инозитол окислению не подвергаются [2, 10–12]. Гидролизу подвергаются эскулин и желатин, в то время как тесты на гидролиз агара и крахмала отрицательны.

В целом они отрицательны по тесту на нитратредуктазу, хотя некоторые штаммы являются положительными [16].

Диагностика

Межвидовая дифференциация представителей рода *Elizabethkingia* с использованием рутинных морфологических и биохимических тестов в клинических лабораториях затруднена [17]. Сравнение идентичности 16S рPHK не дает достаточного разрешения для идентификации и разделения этих тесно связанных видов [18, 19]. На настоящее время единственным достоверным методом идентификации является масс-спектрометрия MALDI-TOF [18]. Ограничением данного метода является то, что оборудование для проведения вышеупомянутого анализа недоступно во многих клинических микробиологических лабораториях. Также существует коммерческий набор MIKROLATEST NEFERMtest24 (Erba Lachema, Чехия), где заявлена возможность проведения идентификации *E. meningoseptica*. В будущем необходима разработка инструментов молекулярной диагностики, которые могли бы быть потенциально доступными для всех лабораторий.

Патология

Elizabethkingia являются типичными условно-патогенными микроорганизмами, которые вызывают инфекционный процесс только на фоне иммуносупрессии. Факторами риска служат тяжелые травмы, обширные ожоги, злокачественные новообразования, большие хирургические вмешательства, лучевая, гормональная и цитостатическая тера-

пия, патология новорожденных, синдром приобретенного иммунодефицита, пожилой возраст. Искусственная вентиляция легких, диализ, наличие имплантированных медицинских устройств (катетеры, дренажные трубки и т.д.) в значительной степени усиливают риск присоединения инфекции [19–22]. Так, согласно исследованию 118 случаев бактериемии *E. meningoseptica* в одном из медицинских центров Тайваня, заболеваемость (на 100 000 госпитализаций) бактериемией *E. meningoseptica* увеличилась с 7,5 в 1996 г. до 35,6 в 2006 г., а наиболее распространенными предрасполагающими факторами среди взрослых пациентов были злокачественные новообразования (36%) и сахарный диабет (25%) [19].

Согласно тому же исследованию, у 78% пациентов первичная бактериемия сопровождалась пневмонией (9%), инфекцией мягких тканей и катетер-ассоциированной бактериемией (6%). Сорок пять пациентов (38%) страдали полимикробной бактериемией. В целом 14-дневная смертность составила 23,4%.

Кроме того, у взрослых *E. meningoseptica* может вызывать эндокардит, целлюлит, абдоминальную инфекцию, раневую инфекцию, синусит, эпидидимит, диализный перитонит, септический артрит и глазные инфекции [23, 24]. Также отмечается возможность колонизации раневых поверхностей, мочеполового тракта и слизистых оболочек без признаков инфекции [25].

У новорожденных менингит является наиболее распространенной клинической формой заболевания, вызываемого этим микроорганизмом. Бактериемия и пневмония – другие частые проявления у новорожденных. Инфекции обычно возникают у недоношенных детей и часто проходят в виде вспышек болезни [25, 26].

В медицинской литературе особенно отмечается, что неонатальный менингит, ассоциированный с *E. meningoseptica*, связан с плохим исходом и тяжелым осложненным течением заболевания. По данным одного из обзоров, уровень смертности среди новорожденных составил 33%, в то время как по другим данным эта цифра достигла 57%, а гидроцефалия развилась у 69% выживших [27, 28]. Глухота и задержка развития также отмечались в 8 и 6% случаев соответственно [26].

Так, например, во время вспышки заболеваемости в одном из перинатальных центров на Маврикии с августа 2002 г. по декабрь 2003 г. было зарегистрировано восемь случаев менингита, вызванного *E. meningoseptica*, среди детей, поступивших в отделение для недоношенных новорожденных. Во всех случаях микроорганизм был изолирован из спинномозговой жидкости. Всего было зарегистрировано два летальных исхода: первый – вскоре после поступления и второй – от развившейся гидроцефалии в ходе патогенетического лечения комбинацией пиперациллина и рифампицина. Также в двух случаях развились осложнения: гидроцефалия и тяжелые неврологические нарушения. В четырех случаях из восьми наблюдалось полное выздоровление [27].

В Российской Федерации в ходе эпидемиологического исследования в одном из перинатальных центров в 2016 г. в течение одного месяца были зарегистрированы 3 случая сепсиса, ассоциированного с *E. meningoseptica* у недоно-

шенных новорожденных, имевшие летальный исход (неопубликованные данные, ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск).

В настоящее время доступна лишь скудная информация о механизмах вирулентности *E. meningoseptica*. В исследовании 2006 г. дикie штаммы и клинические изоляты от заболевших людей были отобраны и испытаны на инвазивность, цитотоксичность на клеточных культурах, чувствительность к антибактериальному действию человеческой сыворотки и на модели легочной инфекции у мышей с интратрахеальным путем заражения. Все штаммы были устойчивы к бактерицидной активности нормальной сыворотки человека, не проявляли инвазивность на культуре клеток и были лишены цитотоксической активности. По результатам электронно-микроскопических исследований образцов зараженного легкого было показано, что, в отличие от дикого штамма, изолят микроорганизма от заболевшего человека смог проникнуть в эпителиальные клетки дыхательных путей. Однако спустя 7 дней от момента заражения наблюдалась полная эрадикация возбудителя из легочной ткани. Ни один штамм не был обнаружен ни в печени, ни в селезенке и не привел к гибели животного [29].

В 2017 г., при анализе генома штамма, выделенного из образца мокроты у пациента, были обнаружены гены, кодирующие тиол-активированный холестеринзависимый белок (связанный с метаболизмом цитолизина и потенциально отвечающий за лизис иммунных клеток хозяина), гемолизин, гемм и белок, участвующий в образовании биопленок, а также адгезии бактерий к клеточным поверхностям-мишеням. Анализ биопленки *in vitro* показал, что по сравнению с изолятами *E. anophelis* и *E. miricola* клинические изоляты *E. meningoseptica* обладали лучшей способностью образовывать биопленку [30, 31]. Кроме того, обнаружены гены, кодирующие перфринголизин, цитотоксический токсин и токсин лейкостаза, который позволяет избежать фагоцитарной активности иммунной системы хозяина [32, 33].

Антибиотикорезистентность

Штаммы *Elizabethkingia meningoseptica* являются природно устойчивыми к полимиксидам, аминогликозидам (например, гентамицину, стрептомицину), хлорамфениколу и большинству β-лактамов антибиотиков, включая пенициллин и ампициллин [34].

Штаммы *Elizabethkingia meningoseptica* продуцируют по меньшей мере три типа β-лактамаз, две карбапенемгидролизующие металло-β-лактамазы класса В (MBL) [35], ассоциированные с резистентностью к азтреонаму и карбапенемам (в том числе имипенему), причем последние являются основными лекарственными средствами для лечения грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [36], а также неиндуцируемую β-лактамазу с расширенным спектром класса А (ESBL), исключаящие и цефалоспорины с расширенным спектром действия (цефотаксим, цефтазидим, цефепим) [37–39].

Было проведено множество исследований спектра генов резистентности к антимикробным препаратам. Парадоксально, *E. meningoseptica* часто восприимчив к антибактериальным препаратам, традиционно используемым для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями.

Штаммы *E. meningoseptica* в основном устойчивы к тетрациклам, эритромицину и линезолиду, а также устойчивы или промежуточно чувствительны к клиндамицину и ванкомицину. Чувствительность к триметоприму/сульфаметоксазолу варьирует от 33 до 80% штаммов. Антибиотиками, которые наиболее активны в отношении *Elizabethkingia meningoseptica*, являются миноциклин, рифампицин и хинолоны новых поколений (левофлоксацин, гатифлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин), в то время как восприимчивость к ципрофлоксацину варьирует [40].

Кроме того, *E. meningoseptica* является единственным в своем роде микроорганизмом, имеющим два хромосомно кодируемых гена *MBL*. ПЦР в реальном времени и биохимический анализ демонстрируют, что три гена *bla* активно экспрессируются *in vivo* в виде функциональных β-лактамаз. Согласно исследованиям, наиболее часто выявлялись различные аллели *bla*V и *bla*GOB, отвечающие за синтез металло-β-лактамаз класса B [39].

Помимо этого, были идентифицированы так называемые *bla*CME (*C. meningosepticum* ESBL), кодирующие CME серин-β-лактамазы (SBL) класса D, связанные с устойчивостью к цефалоспорином [40, 41].

В другом исследовании выявили детерминанты устойчивости к триметоприму/сульфаметоксазолу с помощью ПЦР; шесть изолятов обладали геном *sull* и четыре геном *sull*, тогда как ген *dfrA12* был обнаружен только в одном из них [42].

Анализ генов устойчивости к аминогликозидам показал, что изучаемый штамм содержал несколько генов-кандидатов на устойчивость к аминогликозидам, включая одну 16S рРНК метилазу, две аминогликозидфосфотрансферазы и одну аминогликозидную нуклеотидилтрансферазу [43].

В связи с подобной картиной множественной антибактериальной устойчивости трудно определить наиболее подходящий спектр эффективных антимикробных препаратов для лечения менингита, вызванного *E. meningoseptica*. Обзор медицинской литературы подтверждает частое неправильное применение антибиотиков при инфекциях *Elizabethkingia meningoseptica* и его последующее влияние на риск смертности [44–46].

Ранее исследователи рекомендовали ванкомицин, особенно в случаях инфантильного менингита, но впоследствии его эффективность была поставлена под сомнение многими исследователями ввиду противоречивых результатов с высокими значениями МИК [46–48]. В связи с этим нередко сообщения о сочетанном применении ванкомицина и рифампицина для усиления синергизма и достижения положительных клинических результатов [27].

Также важно отметить, что, согласно некоторым исследованиям, были отмечены несоответствия в паттернах чувствительности при постановке тестов диско-диффузионным методом и методом серийных разведений в бульоне. Таким образом, определение чувствительности диско-диффузионным методом, как правило, не рекомендуется [49, 50].

Заключение

Elizabethkingia meningoseptica является относительно новой и малоизученной инфекцией и представляет собой внутрибольничную угрозу с высоким риском осложнений и смер-

ности у недоношенных новорожденных и иммунокомпрометированных больных. Клиническим микробиологам следует рассматривать этот микроорганизм как потенциальный патоген и в обязательном порядке проводить тесты на чувствительность к антибиотикам ввиду уникального характера его восприимчивости к АМП и не допускать эмпирического назначения препаратов против грамотрицательных бактерий, которое, как показывает опыт, может привести к неблагоприятному результату. Также стоит принимать во внимание, что в условиях стационарного лечения нельзя исключить возникновение сочетанных инфекций с участием возбудителей, полнорезистентных к антибактериальной терапии.

В перспективе необходимо установить активные меры инфекционного контроля за данным возбудителем, такие как регулярная проверка водных резервуаров в больницах, а также поверхностей и оборудования для парентеральных манипуляций. Наравне с этим хотелось бы, чтобы велась и публиковалась статистика выявления данного возбудителя на базе клинических лабораторий стационаров, в особенности перинатальных центров, с указанием спектра применяемых антимикробных препаратов и клинических исходов. И наконец, повышение точности идентификации бактерий и стандартизация тестов на чувствительность к антибиотикам имеют ключевое значение для ранней диагностики и этиологического лечения инфекций, ассоциированных с *Elizabethkingia meningoseptica* с целью снижения смертности и неврологических осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Литература/References

1. Krieg NR, Ludwig W, Whitman W, Hedlund BP, Paster BJ, Staley JT, Ward N, Brown D, Parte A. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Volume 4: The Bacteroidetes, Spirochaetes, Tenericutes (Mollicutes), Acidobacteria, Fibrobacteres, Fusobacteria, Dictyoglomi, Gemmatimonadetes, Lentisphaerae, Verrucomicrobia, Chlamydiae, and Planctomycetes, Second edition, 202-210. 2010, 1984–1989 Bergey's Manual Trust.
2. Holmes B, Owen RJ, McMeekin TA. Genus *Flavobacterium* Bergey, Harrison, Breed, Hammer and Huntoon 1923, 97AL. Edited by N.R.Krieg, J.G.Holt. In Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1983a; 1: 353–361.
3. Ceyhan M, Yildirim I, Tekeli A, Yurdakok M, Us E, Altun B, et al. A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. Am J Infect Control. 2008 Aug;36(6):453-7. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.09.008
4. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: An emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. Medicine (Baltimore). 1997 Jan;76(1):30-41. DOI: 10.1097/00005792-199701000-00003
5. Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, Tabaqchali S. *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect. 2001 Mar;47(3):188-92. DOI: 10.1053/jhin.2000.0908

6. Martin K, Crisp C, Jurgensen JH. San Diego, Calif, USA: Abstract M52 in Proceedings of the Program and Abstracts of the 5th Annual meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); 1995. Outbreak of *Flavobacterium meningosepticum* in a surgical intensive care unit (SICU) [Google Scholar].
7. Kim KK, Bae HS, Schumann P, Lee ST. *Chryseobacterium daecheongense* sp. nov., isolated from freshwater lake sediment. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005 Jan;55(Pt 1):133-8. DOI: 10.1099/ijs.0.02931-0
8. Chen S, Soehnlén M, Downes FP, Walker ED. Insights from the draft genome into the pathogenicity of a clinical isolate of *Elizabethkingia meningoseptica* Em3. *Stand Genomic Sci*. 2017 Sep 16;12:56. DOI: 10.1186/s40793-017-0269-8
9. Phenotypic characterisation of *Flavobacterium meningosepticum* strains identified by DNA-DNA hybridisation, Brita Bruun, Jan Ursing, September 1987.
10. Bernardet JF, Vancanneyt M, Matte-Tailliez O, Grisez L, Tailliez P, Bizet C, et al. Polyphasic study of *Chryseobacterium* strains isolated from diseased aquatic animals. *Syst Appl Microbiol*. 2005 Sep;28(7):640-60. DOI: 10.1016/j.syapm.2005.03.016
11. Li Y, Kawamura Y, Fujiwara N, Naka T, Liu H, Huang X, Kobayashi K, Ezaki T. *Chryseobacterium miricola* sp. nov., a novel species isolated from condensation water of space station Mir. *Syst Appl Microbiol*. 2003 Nov;26(4):523-8. DOI: 10.1078/072320203770865828
12. Tuon FF, Campos L, Duboc de Almeida G, Grysczek RC. *Chryseobacterium meningosepticum* as a cause of cellulitis and sepsis in an immunocompetent patient. *J Med Microbiol*. 2007 Aug;56(Pt 8):1116-7.
13. Bernardet J-F, Hugo CJ, Bruun B. The genera *Chryseobacterium* and *Elizabethkingia*. In *The Prokaryotes*, 7th edn, Ch. 6.12, pp. 638–676. Edited by M.Dworkin, S.Falkow, E.Rosenberg, K.-H.Schleifer & E. Stackebrandt. New York: Springer; 2006.
14. Vandamme P, Bernardet J-F, Segers P, Kersters K, Holmes B. New perspectives in the classification of the flavobacteria: Description of *Chryseobacterium* gen. nov., *Bergeyella* gen. nov., and *Empedobacter* nom. rev. *Int J Syst Evol Microbiol*. 1994;44(4):827-31.
15. Weyant et al., Williams & Wilkins, 1996 Identification of unusual pathogenic gram-negative aerobic and facultatively anaerobic bacteria, 2nd ed., CDC, Atlanta, GA.
16. Chiu CH, Waddington M, Greenberg D, Schreckenberger PC, Carnahan AM. Atypical *Chryseobacterium meningosepticum* and meningitis and sepsis in newborns and the immunocompromised, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2000 Sep-Oct;6(5):481-6. DOI: 10.3201/eid0605.000506
17. Lau SK, Chow WN, Foo CH, Curreem SO, Lo GC, Teng JL, et al. *Elizabethkingia anopheles* bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. *Sci Rep*. 2016 May 17;6:26045. DOI: 10.1038/srep26045.
18. Kim KK, Kim MK, Lim JH, Park HY, Lee ST. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2005 May;55(Pt 3):1287-93. DOI: 10.1099/ijs.0.63541-0
19. Hsu MS, Liao CH, Huang YT, Liu CY, Yang CJ, Kao KL, Hsueh PR.. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of *Elizabethkingia meningoseptica* (*Chryseobacterium meningosepticum*) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999–2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;30(10):1271-8. DOI: 10.1007/s10096-011-1223-0
20. Adachi A, Mori T, Simizu T, Yokoyama A, Takayama N, Ikeda Y, et al *Chryseobacterium meningosepticum* septicemia in a recipient of allogeneic cord blood transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):539-40.
21. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *J Clin Microbiol*. 2004 Jan;42(1):445-8. DOI: 10.1128/jcm.42.1.445-448.2004
22. Güngör S, Ozen M, Akinci A, Durmaz R. A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak in a neonatal ward. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Aug;24(8):613-7. DOI: 10.1086/502261
23. du Moulin GC. Airway colonization by *Flavobacterium* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 1979 Aug;10(2):155-60.
24. Nulens E, Bussels B, Bols A, Gordts B, van Landuyt HW. Recurrent bacteremia by *Elizabethkingia eindologenes* in an oncology patient with a totally implanted intravenous device. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Jul;7(7):391-3.
25. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Jan;76(1):30-41. DOI: 10.1097/00005792-199701000-00003
26. Hawley HB, Gump DW. Vancomycin therapy of bacterial meningitis. *Am J Dis Child*. 1973 Aug;126(2):261-4.
27. Mohammad II, Yaseen N. An outbreak of *Elizabethkingia meningoseptica* neonatal meningitis in Mauritius Central Health Laboratory, Victoria Hospital, Candos, Mauritius. Paediatric Unit, Jawarharlal Nehru Hospital, Rose-Belle, Mauritius.
28. Lin PY, Chiu CH, Chu C, Tang P, Su LH. Invasion of murine respiratory tract epithelial cells by *Chryseobacterium meningosepticum* and identification of genes present specifically in an invasive strain. *New Microbiol*. 2006 Jan; 29(1):55-62.
29. Kline KA, Fälker S, Dahlberg S, Normark S, Henriques-Normark B. Bacterial adhesins in host-microbe interactions. *Cell Host Microbe*. 2009 Jun 18;5(6):580-92. DOI: 10.1016/j.chom.2009.05.011.
30. Yaron S, Römling U. Biofilm formation by enteric pathogens and its role in plant colonization and persistence. *Microb Biotechnol*. 2014 Nov;7(6):496-516. DOI: 10.1111/1751-7915.12186.
31. Chen S, Soehnlén M, Walker ED. Genome Sequence of *Elizabethkingia meningoseptica* EM1, Isolated from a Patient with a Bloodstream Infection. *Genome Announc*. 2016 Oct 27;4(5). pii: e01137-16. DOI: 10.1128/genomeA.01137-16.
32. Chen S, Soehnlén M, Downes FP, Walker ED. Insights from the draft genome into the pathogenicity of a clinical isolate of *Elizabethkingia meningoseptica* Em3. *Stand Genomic Sci*. 2017 Sep 16;12:56. DOI: 10.1186/s40793-017-0269-8.
33. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol*. 2004 Jan;42(1):445-8. DOI: 10.1128/jcm.42.1.445-448.2004
34. Rossolini GM, Franceschini N, Riccio ML, Mercuri PS, Perilli M, Galleni M, Frere JM, Amicosante G. Characterization and sequence of the *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* carbapenemase: a new molecular class B beta-lactamase showing a broad substrate profile. *Biochem J*. 1998 May 15;332 (Pt 1):145-52. DOI: 10.1042/bj3320145
35. Ceyhan M, Celik M. *Elizabethkingia meningosepticum* (*Chryseobacterium meningosepticum*) infections in Children. *Int J Pediatr*. 2011;2011:215237. DOI: 10.1155/2011/215237
36. Bellais S, Poire L, Naas T, Girlich D, Nordmann P. Genetic biochemical analysis and distribution of the Ambler class A-lactamase CME-2, responsible for extended spectrum cephalosporin resistance in *Elizabethkingiae* (*Flavobacterium*) *meningosepticum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan;44(1):1-9.
37. Chen GX, Zhang RH, Zhou W. Heterogeneity of metallo-β-lactamases in clinical isolates of *Elizabethkingiae meningosepticum* from Hangzhou China. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):750-2. DOI: 10.1093/jac/dkl019
38. González LJ, Vila AJ. Carbapenem Resistance in *Elizabethkingia meningoseptica* Is Mediated by Metallo-β-Lactamase BlaB. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):1686-92. DOI: 10.1128/AAC.05835-11
39. Chen GX, Zhang R, Zhou HW. Heterogeneity of metallo-β-lactamases in clinical isolates of *Chryseobacterium meningosepticum* from Hangzhou, China. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):750-2. DOI: 10.1093/jac/dkl019

40. Bellais S, Poirel L, Naas T, Girlich D, Nordmann P. Genetic-biochemical analysis and distribution of the Ambler class A β -lactamase CME-2, responsible for extended-spectrum cephalosporin resistance in *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jan;44(1):1-9.
41. Rossolini GM, Franceschini N, Lauretti L, Caravelli B, Riccio ML, Galleni M, et al. Cloning of a *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* chromosomal gene (*bla*ACME) encoding an extended-spectrum class A β -lactamase related to the *Bacteroides* cephalosporinases and the VEB-1 and PER β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Sep;43(9):2193-9.
42. Jiang X, Wang D, Wang Y, Yan H, Shi L, Zhou L. Occurrence of antimicrobial resistance genes *sul* and *dfra12* in hospital environmental isolates of *Elizabethkingia meningoseptica*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2012 Nov;28(11):3097-102. DOI: 10.1007/s11274-012-1119-x
43. Sun G, Wang L, Bao C, Li T, Ma L, Chen L. Complete Genome Sequence of *Elizabethkingia meningoseptica*, Isolated from a T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Patient. *Genome Announc*. 2015 Jun 25;3(3). pii: e00673-15. DOI: 10.1128/genomeA.00673-15.
44. Fraser SL, Jorgensen JH. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Dec;41(12):2738-41.
45. Hsu MS, Liao CH, Huang YT, Liu CY, Yang CJ, Kao KL, Hsueh PR. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of *Elizabethkingia meningoseptica (Chryseobacterium meningosepticum)* bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999–2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Oct;30(10):1271-8. DOI: 10.1007/s10096-011-1223-0
46. Lin PY, Chen HL, Huang CT, Su LH, Chiu CH. Biofilm production, use of intravascular indwelling catheters and inappropriate antimicrobial therapy as predictors of fatality in *Chryseobacterium meningosepticum* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov;36(5):436-40. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.033.
47. Fraser SL, Jorgensen JH. Reappraisal of the antimicrobial susceptibilities of *Chryseobacterium* and *Flavobacterium* species and methods for reliable susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Dec;41(12):2738-41.
48. Chang JC, Hsueh PR, Wu JJ, Ho SW, Hsieh WC, Luh KT. Antimicrobial susceptibility of *Flavobacteria* as determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jun;41(6):1301-6.
49. Aber RC, Wennersten C, Moellering RC Jr. Antimicrobial susceptibility of *Flavobacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978 Sep;14(3):483-7. DOI: 10.1128/aac.14.3.483
50. Johnny M, Khuffash FA, Elhag KM. Antimicrobial treatment of *Flavobacterium meningosepticum* infection. *Ann Trop Paediatr*. 1983 Sep;3(3):125-8.

Информация об авторах:

Карцев Николай Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0003
E-mail: kartsev@obolensk.org

Мицевич Ирина Петровна, старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0003
E-mail: mitzevich_i_p@obolensk.org

Храмов Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель директора по качеству и развитию ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0003

Светоч Эдуард Арсеньевич, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0003

Information about authors:

Nikolay N. Kartsev, MD, PhD, researcher of the antimicrobial agents laboratory, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0003
E-mail: kartsev@obolensk.org

Irina P. Mitzevich, researcher of the antimicrobial agents laboratory, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0003

Mikhail V. Khranov, MD, PhD, deputy director for quality and development, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0003

Edward A. Svetoch, Dr. Sci. (Vet.), professor, chief researcher of the antimicrobial agents laboratory, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology
Address: SRCAMB, 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0079

НОВОСТИ НАУКИ

Точная геномная инженерия

Редактирование генома через системы CRISPR-Cas – перспективный подход для исправления генетических мутаций, которые происходят в больных клетках, таких как раковые клетки. Однако способность избирательно активировать системы CRISPR-Cas в пораженных клетках важна для обеспечения того, чтобы редактирование генов происходило только там, где это необходимо. Разработана система, с помощью которой редактирование генов может активироваться магнитным полем, что позволяет осуществлять пространственный контроль. Использование наноманитов в системе также улучшило трансдукцию в клетки-мишени в моделях мышей с опухолями. Этот подход может потенциально позволить использовать систему CRISPR-Cas в терапевтических целях.

Spatial control of in vivo CRISPR–Cas9 genome editing via nanomagnets
Haibao Zhu, Linlin Zhang, Sheng Tong, Ciaran M. Lee, Harshavardhan Deshmukh & Gang Bao
Nature Biomedical Engineering. 2018. DOI: 10.1038/s41551-018-0318-7