

Молекулярно-генетические особенности *Klebsiella pneumoniae* и продукция микроцинов

М.А.Евсеева¹, В.А.Авдеева¹, И.А.Ларионова², Л.В.Коломбет¹, О.Е.Хохлова¹

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

Klebsiella pneumoniae – грамотрицательные бактерии, которые могут как бессимптомно колонизировать слизистые оболочки человека, в частности кишечного тракта, так и являться причиной развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Популяция бактерий *K. pneumoniae* характеризуется генетическим разнообразием, выделяют классические (сКр) и гипервирулентные (hvКр) штаммы *K. pneumoniae*, а также варианты с сочетанием свойств классических и гипервирулентных штаммов. Представители вида *K. pneumoniae* постоянно эволюционируют, приобретая новые детерминанты вирулентности и антибиотикорезистентности. Это бросает вызов мировому научному и медицинскому сообществам для решения проблемы поиска и разработки новых средств и препаратов для лечения инфекций, вызванных данным видом микроорганизмов. Штаммы *K. pneumoniae* продуцируют несколько видов антимикробных пептидов, известных как бактериоцины, которые обладают антибактериальной активностью в отношении близкородственных видов. Изучение бактериоцинов и, в частности, их низкомолекулярных вариантов – микроцинов – создает основу для их потенциального практического использования, в т.ч. для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, гипервирулентные штаммы, антибиотикорезистентность, молекулярно-генетические особенности, микроцины

Для цитирования: Евсеева М.А., Авдеева В.А., Ларионова И.А., Коломбет Л.В., Хохлова О.Е. Молекулярно-генетические особенности *Klebsiella pneumoniae* и продукция микроцинов. Бактериология. 2024; 9(2): 58–66. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-58-66

Molecular genetic features of *Klebsiella pneumoniae* and production of microcins

М.А.Евсеева¹, В.А.Авдеева¹, И.А.Ларионова², Л.В.Коломбет¹, О.Е.Хохлова¹

¹State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation;

²V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation

Klebsiella pneumoniae strains are Gram-negative commensal bacteria that asymptotically colonize human mucous membranes, such as the intestinal tract, but are a leading cause of healthcare-associated infections. Strains of *K. pneumoniae* are characterized by genetic diversity; classic *K. pneumoniae* (сКр), hypervirulent *K. pneumoniae* (hvКр) and a combination of both are distinguished. *K. pneumoniae* strains are constantly evolving in virulence and antibiotic resistance, challenging available drugs to treat such infections. Strains of *K. pneumoniae* produce several types of antimicrobial peptides known as bacteriocins, which have antibacterial activity against closely related species, which may provide the basis for research into the potential use of bacteriocins, namely microcins, for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, hypervirulent strains, antibiotic resistance, molecular genetic features, microcins

For citation: Evseeva M.A., Avdeeva V.A., Larionova I.A., Colombet L.V., Khokhlova O.E. Molecular genetic features of *Klebsiella pneumoniae* and production of microcins. Bacteriology. 2024; 9(2): 58–66. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-2-58-66

Для корреспонденции:

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

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24

Статья поступила 12.04.2024, принята к печати 28.06.2024

For correspondence:

Mariya A. Evseeva, Junior Researcher, Laboratory of Antimicrobial Drugs, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребnadzo

Address: 24 "Quarter A" Territory, Obolensk, City District Serpukhov, 142279, Russian Federation

The article was received 12.04.2024, accepted for publication 28.06.2024

Вид *Klebsiella pneumoniae* является широко распространенным в природе и в условиях госпитальной среды представителем семейства *Enterobacteriaceae*. Бактерии данного вида встречаются в поверхностных водах, на растениях, в почве, а также колонизируют слизистые оболочки толстого кишечника, урогенитальный тракт и др. [1]. Среди клинических штаммов выделяют два основных патотипа: классические (сКр) и гипервирулентные (hvКр) *K. pneumoniae* [2].

В Российской Федерации, как и во всем мире, резистентные к антимикробным препаратам штаммы *K. pneumoniae* являются актуальными госпитальными патогенами и вызывают широкий спектр инфекционных осложнений: инфекции кровотока, респираторного тракта, мочевыводящих путей, центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта, глаз, кожные инфекции, первичные абсцессы печени и др. [3, 4]. *K. pneumoniae* входит в группу ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), объединяющую нозокомиальные патогены с высоким уровнем резистентности к различным антибиотикам [5]. Глобальное распространение гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant/MDR), а также с экстремальной антибиотикоустойчивостью стало признанной угрозой для систем здравоохранения во всем мире [6].

До недавнего времени клинические штаммы *K. pneumoniae* проявляли либо фенотип MDR, либо фенотип гипервирулентности. Однако в настоящее время причиной инфекционных осложнений все чаще становятся конвергентные клоны – MDR-hvКр, которые одновременно являются высокопатогенными и устойчивыми к большинству доступных антибиотиков. В основе формирования таких клонов с фенотипом MDR-hvКр лежат три основных плазмид-ассоциированных механизма: приобретение сКр с фенотипом MDR плазмид с детерминантами гипервирулентности; приобретение hvКр плазмид с детерминантами MDR; приобретение штаммами *K. pneumoniae* гибридных плазмид, несущих детерминанты как вирулентности, так и MDR [7].

Штаммы *K. pneumoniae* продуцируют широкий спектр веществ, необходимых для их конкурентного преимущества, ярким примером которых являются бактериоцины, включающие пептиды с низкой молекулярной массой (<10 кДа), называемые микроцинами [8].

В настоящем обзоре представлен анализ данных литературы о молекулярно-генетических особенностях клинических штаммов *K. pneumoniae*, а также о возможности продукции данными штаммами микроцинов.

Эпидемиология клинических штаммов *K. pneumoniae*. Распространение основных клонов и линий в мире и России

У здоровых людей из западных стран частота колонизации слизистой оболочки толстой кишки штаммами сКр варьировала от 5 до 35% [9]. В азиатских странах уровень колонизации *K. pneumoniae* у здоровых взрослых людей составил 87,7; 61,1; 75; 58,8; 57,9; 18,8; 52,9 и 41,3% в Малайзии, Сингапуре, Тайване, Гонконге, Китае, Японии, Таиланде и Вьетнаме соответственно [10]. Получение точных данных о степени колонизации слизистой оболочки кишечника штам-

мами hvКр осложнено тем, что специфические для данных штаммов маркеры не всегда определяли в исследованиях, в отличие от маркеров, ассоциированных с сКр. Однако в ряде работ отмечено, что колонизация толстой кишки штаммами hvКр у здоровых корейцев составила 4,6% (на основании выявления бактерий *K. pneumoniae*, относящихся к капсульному типу K1) [11]. У здоровых лиц из Малайзии, Сингапура, Тайваня, Гонконга, Китая, Японии, Таиланда и Вьетнама штаммы hvКр, относящиеся к капсульным типам K1 и K2, были выявлены в 14,1; 14,9; 11,3; 12; 11,7; 16,7; 2,7 и 0% случаев соответственно [11].

Одним из инструментов субвидового молекулярно-генетического типирования штаммов *K. pneumoniae* является метод MLST-типирования (multilocus sequence typing – мультилокусное секвенирование-типирование) по семи генам «домашнего хозяйства». Сравнивая аллельные варианты таких генов, можно структурировать популяцию штаммов *K. pneumoniae* в генетические линии, которые связаны с конкретными сиквенс-типами (ST) [7]. Множественно-резистентные к антимикробным препаратам штаммы *K. pneumoniae* являются представителями определенных клональных комплексов (CC), или групп, объединяющих генетически близкие штаммы, таких как CC258, включающих сиквенс-типы ST258, ST11, ST512, ST340, ST437 и др., а также CC15 и CC14. Кроме того, по всему миру широко распространены ассоциированные с внутрибольничными вспышками сиквенс-типы *K. pneumoniae* ST15, ST101, ST147 и ST307 [12, 13]. Штаммы hvКр, относящиеся к капсульному типу K1, в основном принадлежат к ST23, а hvКр, относящиеся к капсульному типу K2, – к ST86, ST65, ST25 [14].

Штаммы *K. pneumoniae*, в т.ч. hvКр, как и другие представители грамотрицательных бактерий, имеют дополнительную наружную мембрану, состоящую из липидного бислоя со связанными с ним белками, липопroteинами и липополисахаридом. Капсульный полисахарид окружает бактериальную клетку, выполняя различные функции. Среди hvКр наиболее распространенными являются штаммы, относящиеся к капсульным типам K1, K2, K5, K20, K54 и K57, при этом ~70% всех выделенных изолятов hvКр являются представителями K1- и K2-типов [16]. Однако тенденция приобретения штаммами сКр плазмид с детерминантами, определяющими формирование фенотипа гипервирулентности, отмечена также и для штаммов, относящихся к другим капсульным типам, например, к K47 и K64 [15].

Множественно-резистентные гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae* относятся к различным сиквенс-типам, среди которых наиболее распространенными являются ST11, объединяющий KPC-продуцирующие карбапенем-резистентные штаммы, а также доминирующая линия hvКр ST23 [14]. Кроме того, установлены региональные различия в распространении различных ST. Так, в Китае преобладают два генетических варианта hvКр, по результатам различных исследований доля hvКр, относящихся к ST23, составила 69,6%, доля hvКр MDR, относящихся к ST11, – 77,3% [16]. В последние годы в Европе и Америке, за исключением Индии и Бразилии, среди hvКр преобладают генетические варианты ST23, ST25 и ST86 [16].

На сегодняшний день отмечено появление новой международной клональной линии высокого риска – ST395, ассо-

цированной с MDR. Данная линия объединяет штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы [17]. Согласно данным MLST-типирования, ST395 отличается от ST11 (относится к CC258) по трем из семи анализируемых локусов и, следовательно, не принадлежит к CC258. Однако анализ данных полногеномного секвенирования показал, что ST395 эволюционировал из ST11 посредством генетической рекомбинации и приобретения больших геномных областей от представителей других ST [18]. ST395 впервые был выявлен во Франции в 2010 г., во время нозокомиальной вспышки, вызванной штаммами *K. pneumoniae*, продуцирующими карбапенемазу OXA-48. Штаммы, относящиеся к ST39, несущие плазмиды с генами *bla_{OXA-48}*, широко распространены в мире и обнаружены во многих странах Европы (Чехия, Дания, Франция, Германия, Венгрия, Ирландия, Италия, Румыния, Россия, Швеция, Великобритания), Северной Африки (Египет, Алжир), Юго-Восточной Азии (Малайзия) и Ближнего Востока (Израиль, Кувейт) [13]. Помимо OXA-48, изоляты этого генотипа продуцируют различные карбапенемазы, такие как KPC-2 (штаммы, выделенные в Китае), KPC-3 (в Италии), NDM-1 (в России), а также NDM-1 и NDM-5 (в Германии) [13, 19].

Вирулентность *K. pneumoniae*, генетические детерминанты. Гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae*

До определенного времени штаммы сКр являлись основной причиной развития пневмоний у лиц, страдающих алкоголизмом и диабетом, а также входили в число значимых уропатогенов и патогенов, вызывающих инфекционные заболевания желчевыводящих путей. Кроме того, данные штаммы вызывали такие инфекционные осложнения, как остеомиелиты и инфекции кровотока. В последние десятилетия лечение инфекций, вызванных штаммами сКр, крайне осложнено благодаря их способности аккумулировать детерминанты, ассоциированные с формированием резистентности к антибактериальным препаратам [20]. Наибольшую клиническую значимость приобрели штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазу NDM и обладающие также резистентностью к фторхинолонам, аминогликозидам и другим антимикробным препаратам.

Варианты hvКр появились в 1980-х гг. и получили распространение в условиях как госпитальной, так и негоспитальной среды. Клебсиеллы этого патотипа характеризуются наличием более широкого спектра вирулентных свойств по сравнению с сКр. Несмотря на изучение вопросов, связанных с эпидемиологией штаммов hvКр, на сегодняшний день до сих пор не установлен первичный источник возникновения этих штаммов, а также не выяснены механизмы их распространения из Азиатско-Тихоокеанского региона, где они впервые были обнаружены. Так, штаммы данного патотипа были выделены в США, Канаде, Европе, Израиле, Южной Африке, Австралии и других регионах [21]. Повышенное внимание клиницистов к hvКр обусловлено тем, что данные штаммы могут вызывать такие опасные формы инфекций, как эндофтальмит и инфекции ЦНС с уровнем смертности до 42% и более [20].

Основными клинически значимыми признаками, отличающими штаммы hvКр от сКр, являются их способность вы-

зывать такие инфекционные осложнения, как внебольничные гнойные абсцессы печени у пациентов, не имевших в анамнезе заболеваний печени и желчного пузыря, а также возможность генерализации инфекции с вовлечением в инфекционный процесс в 11–80% случаев других органов и тканей (легкие, плевра, простата, кости, суставы, почки, селезенка, мышцы/фасции, мягкие ткани, кожа, глаза и ЦНС) [21].

Капсула, окружающая бактериальные клетки, является важным фактором вирулентности для штаммов сКр [22]. Однако важнейшей особенностью, ассоциированной с фенотипом гипервирулентности, является способность штаммов hvКр к гиперпродукции капсульного полисахарида. Это опосредовано, по крайней мере частично, экспрессией специфических для hvКр генов *rtmpA* и/или *rtmpA2*, расположенных на плазмиде вирулентности pLVPK, а также генов *rcsB* и *wzy-K1 (magA)*, локализованных в хромосоме [18]. Утрата или инактивация *rtmpA* и/или *rtmpA2* приводит к снижению интенсивности продукции капсульных полисахаридов, и, как следствие, к снижению уровня вирулентности. Продукция и разнообразие структур капсульных полисахаридов определяются хромосомным опероном *cps*, который несет в себе гены *wzi*, *wza*, *wzb*, *wzc*, *gnd*, *wca*, *cpsB*, *cpsG* и *galF* [23]. Секвенирование *wzi* и *wzc* позволяет определять варианты капсульных типов *K. pneumoniae* [24]. В исследованиях, направленных на изучение штаммов hvКр, было показано, что капсульный полисахарид защищает микроорганизм от фагоцитоза и бактерицидной активности, опосредованной дефенсином человека, маскирует бактериальные липополисахариды от взаимодействия с антителами и препятствует активации С3b-компонента комплимента [25].

Штаммы hvКр обладают разной способностью продуцировать четыре различных сидерофора: энтеробактин, сальмохелин, иерсинибактин и аэробактин. Аэробактин кодируется опероном *iucABCD*, а его родственник рецептор – геном *iutA*. Во многих работах отмечено, что системы *iucABCD-iutA* встречаются в штаммах hvКр чаще, чем в штаммах сКр. Исследование, проведенное в Тайване, показало, что гены, ассоциированные с продукцией аэробактина, выявлены в 100% случаев в геномах представителей капсульных типов K1 и K2 и в 86% случаев в изолятах, не относящихся к K1/K2-типам [16]. Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что штаммы hvКр также чаще продуцируют сальмохелин, иерсинибактин и аэробактин, чем штаммы сКр. При этом продукция иерсиниабактина характерна как для штаммов hvКр, так и для сКр, тогда как сальмохелин и аэробактин продуцируют только hvКр. Количественные анализы продукции сидерофоров продемонстрировали, что штаммы hvКр производят больше сидерофоров, чем штаммы сКр [26].

Примечательно, что большая плаزمиды вирулентности pLVPK была обнаружена во всех клональных линиях hvКр. Эта плазмиды кодирует аэробактин, сальмохелин и RtmpA (регулятор гипермукоидного фенотипа), продукция которых характерна исключительно для изолятов hvКр. Было обнаружено, что утрата данной плазмиды значительно снижает вирулентность штаммов *K. pneumoniae*, что указывает на важную роль pLVPK в формировании фенотипа гипервирулентности [17]. Кроме того, сравнение полногеномных по-

следовательностей штаммов *K. pneumoniae* выявило отдельный вариант острова патогенности КРНР1208, ассоциированного с СС23. Большинство изолятов, входящих в данный клональный комплекс содержат в острове патогенности КРНР1208 гены, кодирующие иерсиниабактин, колибактин и микроцин Е492 [27].

В исследовании, проведенном в Тайване, описан штамм сКр, относящийся к ST11, который содержал гибридную плазмиду вирулентности hvKp pVir (297 984 п.н.) [28]. Выявлено, что примерно 38% последовательности pVir на 99% гомологична с 49 и 47% последовательностей плазмид pK2044 и pLVPK соответственно; оставшаяся часть pVir на 99% гомологична 61% последовательности плазмиды устойчивости pMK-NDM, присутствующей в штамме *K. pneumoniae*, продуцирующем NDM. Интересно, что, несмотря на присутствие в плазмиде pVir генов *iroBCDN*, *iucABCD iutA*, *rmpA* и *rmpA2*, штамм, несущий данную плазмиду, не проявлял фенотипических признаков гипервирулентности на модели системной инфекции мышей. Это позволяет предположить, что отсутствующие в гибридной плазмиде pVir части плазмид pK2044 и pLVPK содержат значимые детерминанты вирулентности, механизм действия которых не до конца изучен. Также в геномах таких штаммов обнаружен интегративный конъюгативный генетический элемент (ICE) размером 76 т.п.н. (ICEKp). Помимо участка, гомологичного острову высокой патогенности иерсиний, содержащего гены биосинтеза иерсиниабактина, еще один участок был гомологичен плазмиде вирулентности pK2044 и содержал последовательности генов, кодирующих синтез сидерофора сальмохелина (*iro*) и RmpA6 и в ряде случаев оперон микроцина Е492 [2].

В ходе экспериментов, проведенных с использованием мышиной модели клебсиеллезной инфекции, установлено, что в процессе колонизации штаммами сКр слизистых оболочек важную роль играют такие клеточные структуры и факторы, как капсульный полисахарид, липополисахарид, жирные кислоты и фосфолипиды, белок внешней мембраны, белки фолдинга, элонгационный фактор белкового синтеза, регулятор аэробного-анаэробного метаболизма, высокомолекулярные белки адгезии, О-сиалогликопротеиновая эндопептидаза, фермент метаболизма лактозы, циклогексаденил-дегидратаза, α-глюкан-фосфорилаза, система секреции III типа, ДНК-праймаза, аденин-специфичная метилаза, регуляторы метаболизма азота и др. [29].

У бактерий *K. pneumoniae* обнаружены фимбрии I, III и VI типов. Наибольшее значение в колонизации имеют фимбрии I и III типов, обеспечивающие адгезию к клеткам специфических тканей в пораженном организме, а также к абиотическим поверхностям (например, катетерам). У изолятов *K. pneumoniae* адгезия преимущественно обеспечивается фимбриальными адгезинами типов I и III, но анализ геномов показывает, что они имеют и другие варианты фимбрий. Установлено, что наличие фимбрий I типа, кодируемых геном *fimH*, ассоциировано со штаммами *K. pneumoniae*, вызывающими инфекции мочевыводящих путей [27]. Фимбрии III типа обеспечивают прикрепление бактерий к поверхности эпителия трахеи и к компонентам базальной мембраны мочевыводящих путей, а также играют роль в образовании биопленок. Так, среди клебсиелл, выделенных при циститах,

не менее 80–90% штаммов обладают фимбриями этого типа, а при пиелонефритах – 60–70% штаммов [29].

Для микроорганизмов предпочтительными источниками азота обычно являются определенные азотистые соединения, но, когда эти основные источники отсутствуют или находятся в недостаточной концентрации, могут быть использованы и другие источники азота, такие как пурины, белки или аллантаин. Показано, что штаммы *K. pneumoniae* способны использовать аллантаин в качестве источника углерода, азота и энергии, как в аэробных, так и в анаэробных условиях. За утилизацию аллантаина отвечает хромосомный регион размером 22 т.п.н., включающий в себя 13 генов. Аллантаиновый регулон состоит из трех структурных оперонов, экспрессирующихся с промоторов *allAp*, *gclp* и *allDp*, и двух регуляторов, кодируемых генами *allR* и *allS*. Ген *allR* является репрессором регулона, в то время как ген *allS* – активатором, который взаимодействует только с *allDp* [30].

У штаммов *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* выявлены энтеротоксины LT и ST. Активность энтеротоксинов ST реализуется через активацию гуанилатциклазной системы с последующим выходом из клетки ионов и макромолекул. Энтеротоксины LT кодируются хромосомными генами, они проявляют цитотоксичность в отношении клеток разных типов, вызывая приток жидкости в подслизистую оболочку кишечника [31].

Клебсиеллы продуцируют широкий спектр экзоферментов, проявляющих цитотоксическую активность в отношении различных клеток за счет разрушения РНК, ДНК, гиалуроновой и нейраминовой кислот [31].

Таким образом, в современной научной литературе к основным факторам вирулентности разных штаммов *K. pneumoniae* относят достаточно широкий круг признаков, детерминированных генами, локализованными в хромосоме и на плаزمиде.

Клиническое значение штаммов *K. pneumoniae*

Клебсиеллы вызывают широкий спектр заболеваний у человека. Основные клинические формы – инфекции кровотока, поражения респираторного тракта, инфекции мочевыводящих путей, инфекции ЦНС, поражения желудочно-кишечного тракта. Инфекции кровотока, вызванные *K. pneumoniae*, наиболее характерны для детей, лиц пожилого возраста и пациентов с ослабленной иммунной системой, а также пациентов, которым проводили инвазивные процедуры – катетеризацию кровеносных сосудов, цистоскопию, хирургические вмешательства или назначали нерациональную антибиотикотерапию. Такие инфекции кровотока часто носят характер моноинфекций, летальность при этом достигает 50–60% [26].

Поражения респираторного тракта, вызываемые *K. pneumoniae*, достаточно разнообразны в зависимости от подвида возбудителя. *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* – один из основных возбудителей воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (бронхитов и бронхопневмоний), как госпитальных, так и внебольничных. Инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии) часто развиваются у лиц с хроническими поражениями респираторного тракта либо на фоне общего ослабления организма. Показано, что у лиц пожилого возраста (61–88 лет) штам-

мы *K. pneumoniae* вызывает воспаление легких достаточно часто – в 42% случаев. *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* известна как возбудитель хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, например хронического атрофического ринита с поражением подлежащих костей и образованием корок, который может распространяться на глотку, гортань и трахею и приводить к потере обоняния. Описаны случаи инфекций кровотока, вызванных *K. ozaenae*, у лиц пожилого возраста или ослабленных пациентов, например после пересадки почки. Также описан уникальный случай, когда *K. ozaenae* явилась причиной тяжелого сепсиса у молодого практически здорового человека. *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* выступает возбудителем риносклеромы – хронического заболевания дыхательных путей, характеризующегося их обструкцией вследствие прогрессирующего кислородного голодания и инфекционной интоксикации [32].

Инфекции мочевыводящих путей, вызываемые *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (14–20% от общего количества), чаще носят госпитальный характер, обычно связаны с катетеризацией мочевых путей, их клиника варьирует от бессимптомной бактериурии до циститов, пиелонефритов и абсцессов почек.

Инфекции ЦНС, вызываемые *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, наблюдаются сравнительно редко, чаще у детей младшего возраста и мужчин после операций на ЦНС, гемодиализа или на фоне цирроза печени, сахарного диабета, онкологических и гематологических заболеваний, иммунодефицита и др.; ~30% этих инфекций носят госпитальный характер [31].

Некротические энтероколиты – одно из наиболее серьезных желудочно-кишечных заболеваний у новорожденных детей, особенно родившихся с недостаточным весом или недоношенных. Данное заболевание описано как в виде спорадических случаев, так и в виде вспышек. Уровень смертности составляет 6% (с разбросом от 0 до 88%) [33].

Описанные в ряде случаев поражения кожи, вызванные клебсиеллами, связаны с определенными локальными факторами, иммунодефицитом пациента и повышенной способностью к адгезии и вирулентностью возбудителя [31].

Эндогенные эндофтальмиты – достаточно редкий инфекционный процесс, который может приводить к вторичной диссеминации патогена во внутриглазную полость из очага, находящегося вне глаза. *K. pneumoniae* является возбудителем данного заболевания в Азии в 10–15 раз чаще, чем другие патогены. Установлено, что эндогенные эндофтальмиты чаще всего вызывают клебсиеллы типов K1 и K2 [31].

Абсцессы печени – инвазивный инфекционный процесс, вызываемый *hV*Kp, описанный как эмерджентное заболевание в странах Азии, а затем регистрируемый по всему миру. Данный процесс характеризуется тем, что возбудитель может быстро диссеминировать по организму и вызвать дополнительные инфекционные осложнения, такие как септический тромбоз и др. Для выживания пациентов с этим инвазивным синдромом очень важны быстрая постановка диагноза и выбор адекватной антибиотикотерапии в сочетании с хирургическим вмешательством [31].

Клебсиеллы могут вызвать у ослабленных лиц такие вторичные инфекции, как эндокардит, васкулит, острый

холецистит, абсцесс средостения, перитонит, мионекроз, остеомиелит, ретрофарингеальный абсцесс, отит, периодонтит и др. [31].

Резистентность *K. pneumoniae* к антимикробным химиопрепаратам, генетические детерминанты

Главным механизмом резистентности штаммов *K. pneumoniae* к антибактериальным химиопрепаратам является продукция БЛРС. Среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в России в 2015–2016 гг., 75,6% изолятов были продуцентами БЛРС, 90,2% изолятов – устойчивы к цефотаксиму, 51,2% – к фосфомицину, 26,5% – к карбапенемам, 9,4% – к колистину [34]. У штаммов *K. pneumoniae* выявлены БЛРС класса А (SHV, TEM, CTX-M, PER, KPS, GES), класса В (IMP, VIM, NDM, GIM, SIM), класса С (CMY, FOX, MOX, DHA) и класса D (OXA) [35]. Устойчивость к β-лактамам антибиотикам может быть также связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков, активацией эффлюкс-насосов (AcrAB-ToiC, KpnGH, KpnEF), а также изменением поринов (OmpK35, OmpK36, LamB, PhoE, KpnO), обеспечивающих транспорт β-лактамов внутрь бактериальной клетки [36]. Резистентность к фторхинолонам может быть связана с мутациями в генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA*), топоизомеразу IV (*parC*); с потерей порина OmpK35; инактивацией фторхинолонов аминогликозид-ацетилтрансферазой AAC(6′)-Ib; с белками, экранирующими мишени фторхинолонов (*qnr*), гены которых локализованы на плазмидах; гиперфункцией эффлюкс-насосов AcrAB-ToiC, KmrA, KpnGH, эффлюкс-насосов цитоплазматической мембраны (гены *oxqAB* и *qepA*) и др. [36]. Резистентность к аминогликозидам связана с инактивацией аминогликозидов аминогликозид-ацетилтрансферазой AAC(6′)-Ib и аминогликозид-фосфотрансферазой (APH); метилированием 16S рРНК метилтрансферазами, включая метилтрансферазы ArgA, RmtB, RmtC и др.; мутациями в гене *rrs*, кодирующем 16S РНК; гиперфункцией эффлюкс-насоса AcrAD и др. [37, 38]. Резистентность к колистину связана с мутациями в гене *mgrB*, ответственном за регуляцию синтеза липополисахарида; наличием плазмидных генов *mcr* типа, кодирующих фосфатидилэтаноламинотрансферазу и др. [35, 39].

Штаммы *hV*Kp в первые несколько десятилетий после их выявления характеризовались чувствительностью ко многим антибиотикам. Так, уровень распространенности штаммов, продуцирующих БЛРС среди *hV*Kp, вызывающих бактериомию, составлял <5%, при этом уровень штаммов, устойчивых дополнительно к любому другому антибиотику, составлял ≤2% [40]. Однако спустя почти четыре десятилетия появились устойчивые к антибиотикам изоляты *hV*Kp, представляющие большую клиническую значимость. В исследовании 2016 г., проведенном в Китае, отмечено, что 57% штаммов *hV*Kp, вызывающих инфекции кровотока, продуцировали карбапенемазы [41]. При этом наблюдались два типа конвергенции: приобретение изолятами *sKp* генов или целых плазмид вирулентности и приобретение изолятами *hV*Kp генов устойчивости к антибиотикам, хромосомной или плазмидной локализации. Среди клинических штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, доля *hV*Kp была близка к 10% [42]. Это связано с тем, что гены, кодирующие вирулентность и устойчивость к антибиотикам, часто распо-

лагаются на мобильных генетических элементах, таких как плазмиды и интегративные конъюгативные элементы [43].

Исследования штаммов *K. pneumoniae*, проводимые мировым научным сообществом, позволили выявить гены устойчивости к противомикробным препаратам во многих изолятах, относящихся к ST43 и K2-типу, а также ST23 и K1-типу и др. Обнаружены штаммы, несущие две и более плазмид, которые представляли собой большие гибридные плазмиды вирулентности и антибиотикоустойчивости и несли гены резистентности к карбапенемам *bla*_{KPC-2} и др. [44]. Например, штамм hvKp с множественной лекарственной устойчивостью, выделенный в Китае, относится к ST23 и K1-типу, имеет большинство генов вирулентности hvKp, но также содержит гибридную плазмиду вирулентности/резистентности к антибиотикам, которая кодирует сальмохелин, *rmpA/rmpA2* и *bla*_{CTX-M-24}. В хромосоме данного штамма выявлены дополнительные гены устойчивости к антибиотикам: *bla*_{SHV-36}, *oqxA/oqxB* и *fosA* [45].

В Российской Федерации карбапенемрезистентные штаммы *K. pneumoniae* hvKp выявлены среди генетических линий сиквенса-типов ST15, ST147, ST395 и ST874. Например, были описаны штаммы *K. pneumoniae*, выделенные от нейрохирургических больных, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии г. Москвы, которые одновременно несли три гена карбапенемаз – *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC-2} и *bla*_{OXA-48}, а также ген цефалоспоринызы *bla*_{CTX-M-15} и два интегрона класса 1 [46]. Описаны близкородственные штаммы *K. pneumoniae* ST39, капсульного типа K23, выделенные от нейрохирургических больных, несущих одновременно три крупные плазмиды групп IncHI1B, IncC и IncFIB, имеющих в своем составе гены карбапенемаз трех типов: *bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM-1} и *bla*_{KPC-2} соответственно. Первая из них представляла собой гибридную плазмиду, объединяющую два участка генов устойчивости (*bla*_{OXA-48} и *bla*_{TEM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{OXA-1}, *catB*, *qnrS1*, *int1*) и участок генов вирулентности (*iucABCD*, *iutA*, *terC* и *rmpA2*::IS110) и обладала высокой степенью гомологии для всех изученных в работе штаммов [47].

Микроцины, продуцируемые штаммами *K. pneumoniae*

Микроцины представляют собой не-SOS-индуцируемые низкомолекулярные (<10 кДа) пептиды, участвующие в конкурентных взаимодействиях между представителями семейства *Enterobacteriaceae* в кишечной микрофлоре [48]. Сообщалось, что они регулируют микробные сообщества, влияя на бактериальные взаимодействия внутри микробных экосистем. Их разделяют на две категории в зависимости от молекулярной массы, наличия дисульфидных связей и посттрансляционных модификаций [49].

Микроцины класса I представляют собой посттрансляционно модифицированные пептиды с низкой молекулярной массой (<5 кДа), такие как микроцины B17, C7/C51 и J25, продуцируемые *Escherichia coli*; микроцины класса II представляют собой более крупные пептиды (от 5 до 10 кДа) [50]. Класс II делится на два подкласса: подкласс IIa, объединяющий микроцины, некоторые из которых имеют дисульфидные связи, но не имеют дальнейших посттрансляционных модификаций, и подкласс IIb, представители которого являются линейными пептидами с посттрансляционными модификациями на C-конце. Пептиды подкласса IIa включают микроцины MccL, MccV и Mcc24, продуцируемые *E. coli*, а

подкласса IIb – микроцин MccE492, продуцируемый *K. pneumoniae*, и микроцины MccM и MccH47, продуцируемые *E. coli*. Механизмы их действия связаны с образованием пор, нуклеазной активностью (ДНКазы и РНКазы) и ингибированием синтеза белка или репликации ДНК [48].

Установлено, что 32,8% штаммов *K. pneumoniae* продуцируют по крайней мере один тип бактериоцина. У разных генетических вариантов отмечена продукция различных типов бактериоцинов; при этом у представителей некоторых ST бактериоцины не обнаружены. В геномах штаммов *K. pneumoniae* наиболее часто закодирован микроцин E492 (14,4%), который выявлен преимущественно у изолятов ST23. Штаммы *K. pneumoniae* – продуценты микроцина E492 проявляли промежуточную активность в отношении штаммов рода *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter bayly*, *Stenotropomonas maltophilia* и др. Кроме того, они также имели активность против *Streptococcus mutans*. Клоацин-подобный бактериоцин обнаружен у 7,2% штаммов *K. pneumoniae*, причем все они были изолятами, не относящимися к ST23, и проявляли ингибирующую активность в отношении близкородственных видов, главным образом *Klebsiella* spp. Клебицин B-подобный бактериоцин обнаружен в 9,4% случаев. Другие бактериоцины, такие как микроцин S-подобный, микроцин B17 и клебицин C-подобный, были выявлены с более низкой частотой и имели ограниченную ингибирующую активность [50].

Оперон микроцина E492 размером ~13 т.п.н. объединяет не менее 10 генов, в т.ч. гены, роль которых в синтезе данного микроцина не установлена. Фрагмент хромосомной ДНК *K. pneumoniae* штамма RYC492, ответственный за продукцию микроцина E492 и иммунитет к нему, был клонирован, кластер генов охарактеризован [51]. Сравнение аминокислотных последовательностей микроцина E492, полученных из очищенного пептида или из последовательности гена методом обратной транскрипции, позволило выявить молекулу-предшественника, состоящую из 103 аминокислотных остатков, которая в дальнейшем расщепляется на гидрофобную часть и зрелый пептид из 84 анионных остатков с молекулярной массой 7886 Да. Микроцин E492 способен образовывать ионные каналы в плоских бислоях бактериальной мембраны, что, однако, не вызывает значительного увеличения ее проницаемости [52]. Предшественник микроцина подвергается посттрансляционной модификации, в процессе гликозилирования C-концевой серин связывается с линейным тримером N-2,3-(дигидроксибензоил)-L-серина, который представляет собой сидерофор катехола. Данные молекулы связываются с железом и импортируют его в клетки через высокоаффинные рецепторы. Комплекс сидерофор-микроцин связывает трехвалентное железо через катехолатный рецептор и выступает как сидерофор. Микроцин E492 распознает FerA, Fiu и/или Cir как рецепторы внешней мембраны, при этом основным рецептором является FerA. Комплекс белков внутренней мембраны TonB-ExbB-ExbD через движущую силу протонов мембраны передает энергию внешней мембране, что приводит к попаданию микроцина внутрь. В периплазматическом пространстве микроцин E492 взаимодействует с белками внутренней мембраны ManY/ManZ, маннозной пермеазы, что индуцирует пороо-

бразование, а также деполяризацию внутренней мембраны, опосредованную TopB, вызывая гибель бактериальных клеток [50]. В дальнейшем предстоит выяснить, имеет ли микроцин другие мишени в цитоплазме клетки.

Заключение

Широкое распространение гипервирулентных штаммов *K. pneumoniae* (hvKp), обладающих детерминантами множественной лекарственной устойчивости, – серьезная причина для беспокойства ученых и медицинских работников во всем мире. Важнейшим клинически значимым признаком данных штаммов, который должен учитываться при эпидемиологическом надзоре, лечении, а также при разработке диагностических тест-систем и новых антимикробных препаратов, является сочетание фенотипов вирулентности и устойчивости к противомикробным препаратам. Бактериоцины – вещества, продуцируемые бактериями, в т.ч. *K. pneumoniae*, которые обладают антибактериальной активностью. Изучение бактериоцинов, а именно микроцинов, создает основу для их потенциального применения в качестве препаратов для лечения инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was supported by the Sectoral Scientific Program of Rospotrebnadzor.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2014;9(9):1071-81. DOI: 10.2217/fmb.14.48
- Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev.* 2019 May 15;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19
- Starkova P, Lazareva I, Avdeeva A, Sulian O, Likholetova D, Ageevets V, et al. Emergence of Hybrid Resistance and Virulence Plasmids Harboring New Delhi Metallo- β -Lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jun 9;10(6):691. DOI: 10.3390/antibiotics10060691
- Hennequin C, Robin F. Correlation between antimicrobial resistance and virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(3):333-41. DOI: 10.1007/s10096-015-2559-7
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067
- Kochan TJ, Nozick SH, Valdes A, Mitra SD, Cheung BH, Lebrun-Corbin M, et al. *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with features of both multidrug-resistance and hypervirulence have unexpectedly low virulence. *Nat Commun.* 2023 Dec 2;14(1):7962. DOI: 10.1038/s41467-023-43802-1
- Tang M, Kong X, Hao J, Liu J. Epidemiological Characteristics and Formation Mechanisms of Multidrug-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2020 Nov 20;11:581543. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581543
- Arranz R, Mercado G, Martín-Benito J, Giraldo R, Monasterio O, Lagos R, et al. Structural characterization of microcin E492 amyloid formation: Identification of the precursors. *J Struct Biol.* 2012 Apr;178(1):54-60. DOI: 10.1016/j.jsb.2012.02.015
- Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2017 Jul 15;65(2):208-215. DOI: 10.1093/cid/cix270
- Lin YT, Siu LK, Lin JC, Chen TL, Tseng CP, Yeh KM, et al. Seroepidemiology of *Klebsiella pneumoniae* colonizing the intestinal tract of healthy Chinese and overseas Chinese adults in Asian countries. *BMC Microbiol.* 2012 Jan 19;12:13. DOI: 10.1186/1471-2180-12-13
- Chung DR, Lee H, Park MH, Jung SI, Chang HH, Kim YS, et al. Fecal carriage of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strains closely related to liver abscess isolates in Koreans living in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Apr;31(4):481-6. DOI: 10.1007/s10096-011-1334-7
- Schweizer C, Bischoff P, Bender J, Kola A, Gastmeier P, Hummel M, et al. Plasmid-Mediated Transmission of KPC-2 Carbapenemase in *Enterobacteriaceae* in Critically Ill Patients. *Front Microbiol.* 2019 Feb 19;10:276. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00276
- Shaidullina ER, Schwabe M, Rohde T, Shapovalova VV, Dyachkova MS, Matsvay AD, et al. Genomic analysis of the international high-risk clonal lineage *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395. *Genome Med.* 2023 Feb 13;15(1):9. DOI: 10.1186/s13073-023-01159-6
- Bialek-Davenet S, Criscuolo A, Ailloud F, Passet V, Jones L, Delannoy-Vieillard AS, et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg Infect Dis.* 2014 Nov;20(11):1812-20. DOI: 10.3201/eid2011.140206
- Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018 Aug 27;56(9):e00776-18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18
- Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Nov 21;7:483. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00483
- Arca-Suárez J, Rodiño-Janeiro BK, Pérez A, Guijarro-Sánchez P, Vázquez-Ucha JC, Cruz F, et al.; GEMARA-SEIMC/REIPI Enterobacterales Study Group. Emergence of 16S rRNA methyltransferases among carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Spain studied by whole-genome sequencing. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Jan;59(1):106456. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106456
- Loucif L, Kassah-Laouar A, Saidi M, Messala A, Chelaghma W, Rolain JM. Outbreak of OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* Involving a Sequence Type 101 Clone in Batna University Hospital, Algeria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Nov 21;60(12):7494-7497. DOI: 10.1128/AAC.00525-16
- Low YM, Yap PS, Abdul Jabar K, Ponnampalavanar S, Karunakaran R, Velayuthan R, et al. The emergence of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* in Malaysia: correlation between microbiological trends with host characteristics and clinical factors. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017 Jan 7;6:5. DOI: 10.1186/s13756-016-0164-x
- Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Mar;11(3):297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12
- Kong Q, Beanan JM, Olson R, Macdonald U, Shon AS, Metzger DJ, et al. Biofilm formed by a hypervirulent (hypermucoviscous) variant of *Klebsiella pneumoniae* does not enhance serum resistance or survival in an *in vivo* abscess model. *Virulence.* 2012 May 1;3(3):309-18. DOI: 10.4161/viru.20383
- Cano V, March C, Insua JL, Aguiló N, Llobet E, Moranta D, et al. *Klebsiella pneumoniae* survives within macrophages by avoiding delivery to lysosomes. *Cell Microbiol.* 2015 Nov;17(11):1537-60. DOI: 10.1111/cmi.12466
- Dai P, Hu D. The making of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Lab Anal.* 2022 Dec;36(12):e24743. DOI: 10.1002/jcla.24743

24. Wei DD, Wan LG, Deng Q, Liu Y. Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent clone of capsular serotype K1 that belongs to sequence type 11 in Mainland China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Jun;85(2):192-4. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.012
25. March C, Cano V, Moranta D, Llobet E, Pérez-Gutiérrez C, Tomás JM, et al. Role of bacterial surface structures on the interaction of *Klebsiella pneumoniae* with phagocytes. *PLoS One*. 2013;8(2):e56847. DOI: 10.1371/journal.pone.0056847
26. Russo TA, Shon AS, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Pomakov AO, et al. Hypervirulent *K. pneumoniae* secretes more and more active iron-acquisition molecules than "classical" *K. pneumoniae* thereby enhancing its virulence. *PLoS One*. 2011;6(10):e26734. DOI: 10.1371/journal.pone.0026734
27. Struve C, Roe CC, Stegger M, Stahlhut SG, Hansen DS, Engelthaler DM, et al. Mapping the Evolution of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *mBio*. 2015 Jul 21;6(4):e00630. DOI: 10.1128/mBio.00630-15
28. Lepuschitz S, Schill S, Stoeger A, Pekard-Amenitsch S, Huhulescu S, Inreiter N, et al. Whole genome sequencing reveals resemblance between ESBL-producing and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Austrian rivers and clinical isolates from hospitals. *Sci Total Environ*. 2019 Apr 20;662:227-235. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.179
29. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):107-18. DOI: 10.4161/viru.22718
30. Chou HC, Lee CZ, Ma LC, Fang CT, Chang SC, Wang JT. Isolation of a chromosomal region of *Klebsiella pneumoniae* associated with allantoin metabolism and liver infection. *Infect Immun*. 2004 Jul;72(7):3783-92. DOI: 10.1128/IAI.72.7.3783-3792.2004
31. Поздеев ОК, Федоров ПВ. Энтеробактерии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;322-349. / Pozdeev OK, Fedorov RV. Enterobakterii: rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media Publ., 2007;322-349. (In Russian).
32. Ahmed SM, Jakribettu RP, Meletath SK, B A, Vpa S. Lower Respiratory Tract Infections (LTRIs): An Insight into the Prevalence and the Antibiogram of the Gram Negative, Respiratory, Bacterial Agents. *J Clin Diagn Res*. 2013 Feb;7(2):253-6. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5308.2740
33. Zhang S, Yang G, Ye Q, Wu Q, Zhang J, Huang Y. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Retail Foods in China. *Front Microbiol*. 2018 Mar 1;9:289. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00289
34. Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Склеенова ЕЮ, Шайдуллина ЭР, Азизов ИС, и др.; исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. 2019;21(2):147-159. / Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shajdullina ER, Azizov IS, et al.; issledovatel'skaya grupa «MARAFON». Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2):147-159. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.147-159 (In Russian).
35. Чеботарь ИВ, Бочарова ЮА, Подопригора ИВ, Шагин ДА. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(1):4-19. / Chebotar IV, Bocharova YuA, Podoprigrora IV, Shagin DA. The reasons why *Klebsiella pneumoniae* becomes a leading opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(1):4-19. DOI: 10.36488/cmasc.2020.1.4-19 (In Russian).
36. Pulzova L, Navratilova L, Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drug-resistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbi Drug Resist*. 2017;23(4):413-420. DOI: 10.1089/mdr.2016.0017
37. Heidary M, Bahramian A, Hashemi A, Goudarzi M, Omrani VF, Eslami G, et al. Detection of *acrA*, *acrB*, *aac* (β)-*lb-cr*, and *qepA* genes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017;64(1):63-69. DOI: 10.1556/030.63.2016.011
38. Xiaoliang W, Huiming H, Chunlei C, Beiwen Z. Genomic characterisation of a colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 strain co-producing KPC-2, FloR, CTX-M-55, SHV-12, FosA and RmtB causing a lethal infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;19:78-80. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.08.023
39. Nishida S, Ono Y. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105854. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.011
40. Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45(3):284-93. DOI: 10.1086/519262
41. Li J, Ren J, Wang W, Wang G, Gu G, Wu X, et al. Risk factors and clinical outcomes of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* induced bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Apr;37(4):679-689. DOI: 10.1007/s10096-017-3160-z
42. Zhan L, Wang S, Guo Y, Jin Y, Duan J, Hao Z, et al. Outbreak by Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 Isolates with Carbapenem Resistance in a Tertiary Hospital in China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 May 16;7:182. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00182
43. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020 Mar;287(3):283-300. DOI: 10.1111/joim.13007
44. Karlsson M, Stanton RA, Ansari U, McAllister G, Chan MY, Sula E, et al. Identification of a Carbapenemase-Producing Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolate in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Jun 24;63(7):e00519-19. DOI: 10.1128/AAC.00519-19
45. Shen D, Ma G, Li C, Jia X, Qin C, Yang T, et al. Emergence of a Multidrug-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 23 Strain with a Rare *bla*_{CTX-M-24}-Harboring Virulence Plasmid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02273-18. DOI: 10.1128/AAC.02273-18
46. Kuzina ES, Novikova TS, Astashkin EI, Fedyukina GN, Kislichkina AA, Kurdyumova NV, et al. Rectal and Tracheal Carriage of Carbapenemase Genes and Class 1 and 2 Integrons in Patients in Neurosurgery Intensive Care Unit. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 3;11(7):886. DOI: 10.3390/antibiotics11070886
47. Kuzina ES, Kislichkina AA, Sizova AA, Skryabin YP, Novikova TS, Ershova ON, et al. High-Molecular-Weight Plasmids Carrying Carbapenemase Genes *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC-2}, and *bla*_{OXA-48} Coexisting in Clinical *Klebsiella pneumoniae* Strains of ST39. *Microorganisms*. 2023 Feb 11;11(2):459. DOI: 10.3390/microorganisms11020459
48. Baquero F, Lanza VF, Baquero MR, Del Campo R, Bravo-Vázquez DA. Microcins in *Enterobacteriaceae*: Peptide Antimicrobials in the Eco-Active Intestinal Chemosphere. *Front Microbiol*. 2019 Oct 9;10:2261. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02261
49. Yang SC, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Front Microbiol*. 2014 May 26;5:241. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00241
50. Le MN, Nguyen TH, Trinh VM, Nguyen TP, Kawada-Matsuo M, Kayama S, et al. Comprehensive Analysis of Bacteriocins Produced by the Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Species Complex. *Microbiol Spectr*. 2023 Jun 15;11(3):e0086323. DOI: 10.1128/spectrum.00863-23
51. Wilkens M, Villanueva JE, Cofré J, Chnaiderman J, Lagos R. Cloning and expression in *Escherichia coli* of genetic determinants for production of and immunity to microcin E492 from *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*. 1997 Aug;179(15):4789-94. DOI: 10.1128/jb.179.15.4789-4794.1997
52. Destoumieux-Garçon D, Thomas X, Santamaria M, Goulard C, Barthélémy M, Boscher B, et al. Microcin E492 antibacterial activity: evidence for a TonB-dependent inner membrane permeabilization on *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*. 2003 Aug;49(4):1031-41. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03610.x

Информация о соавторах:

Авдеева Виктория Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Ларионова Ирина Андреевна, заместитель декана, главный специалист педиатрического факультета, старший преподаватель кафедры микробиологии им. доцента Б.М.Зельмановича ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Коломбет Любовь Васильевна, доктор биологических наук, заведующая научной частью ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Хохлова Ольга Евгеньевна, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Victoria A. Avdeeva, junior researcher at the laboratory of antimicrobial drugs, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Irina A. Larionova, Deputy Dean, Chief Specialist of the Pediatric Faculty, Senior Lecturer at the Associate prof. B.M.Zelmanovich Department of Microbiology, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Lyubov V. Kolombet, PhD, DSc (Biological Sciences), head of the scientific department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Olga E. Khokhlova, PhD, DSc (Biological Sciences), Associate Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Antimicrobial Drugs, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

НОВОСТИ НАУКИ

Борьба с туберкулезом

Исследователи выявили новые молекулы антибиотиков, которые направлены на *Mycobacterium tuberculosis* и делают ее менее патогенной для человека. Кроме того, некоторые из обнаруженных веществ могут позволить возобновить лечение туберкулеза имеющимися препаратами – в том числе штаммов бактерии, которые уже выработали устойчивость к лекарствам.

Разработана альтернативная стратегия лечения заболевания. Были использованы высокопроизводительные методы на основе клеток-хозяев, чтобы проверить способность молекул останавливать размножение бактерий в иммунных клетках человека: Из 10 000 молекул эта процедура позволила выделить несколько, свойства которых они более тщательно изучили в ходе исследования.

В итоге исследователи выявили блокаторы вирулентности, использующие структуры-мишени, принципиально отличные от тех, на которые нацелены классические антибиотики. Эти молекулы, вероятно, приводят к значительно меньшему селективному давлению на бактерию, а значит, и к меньшей резистентности.

Обнаружили, что некоторые из вновь выявленных химических веществ являются молекулами двойного действия. Они не только воздействуют на факторы вирулентности патогена, но и усиливают активность монооксигеназ – ферментов, необходимых для активации обычного антибиотика этионамида. Этионамид – препарат, который уже много десятилетий используется для лечения туберкулеза. Это так называемое пролекарство – вещество, которое должно быть ферментативно активировано в бактерии, чтобы убить ее. Таким образом, открытые молекулы действуют как пролекарства, обеспечивая еще один альтернативный подход к разработке традиционных антибиотиков. Был расшифрован точный молекулярный механизм этого бустерного эффекта. Таким образом, в сочетании с этими новыми активными веществами лекарства, которые уже используются против туберкулеза, могут эффективно применяться и в будущем.

Это открытие предлагает несколько привлекательных отправных точек для разработки новых и крайне необходимых средств против туберкулеза.



Gries R, Chhen J, van Gumpel E, Theobald SJ, Sonnenkalb L, Utpatel C, et al.
Discovery of dual-active ethionamide boosters inhibiting the *Mycobacterium tuberculosis* ESX-1 secretion system.
Cell Chem Biol. 2023 Dec 27;S2451-9456(23)00436-1. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.12.007