

БЕТА-ЛАКТАМАЗИ ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ: ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕХАНІЗМИ ТА РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ

Перетятко О. Г., Ягнюк Ю. А., Скляр Н. І.,
Большакова Г. М., Холодна Т.В.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України

Проблема формування та розповсюдження стійкості до β -лактамних антибіотиків у клінічно значущих видів мікроорганізмів є надзвичайно важливою, оскільки β -лактами традиційно складають основу лікування бактеріальних інфекцій [1, 2, 3]. Особлива увага дослідників антибіотикорезистентності спрямована на мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, а саме – на таких збудників, як *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, які здатні до продукування широкого спектру β -лактамаз [4, 5, 6].

Відомо, що основні механізми дії бета-лактамних антибіотиків на бактеріальну клітину пов'язані, по-перше, з пригніченням активності ферменту транспептидази, що приймає участь у заключному етапі побудови клітинної стінки бактерій, по-друге – з блокуванням пеніцилінзв'язуючих білків, які в нормі пригнічують бактеріальні гідролази та попереджують лізис бактеріальної стінки. Для боротьби з зазначеними властивостями бета-лактамів мікроорганізми набули здатність виробляти бета-лактамази – спеціальні ферменти, які гідролізують ендодіциклічні пептидні зв'язки в β -лактамних антибіотиках [1, 2, 4, 7].

На сьогодні багаточисельними дослідженнями встановлено, що мікроорганізми можуть мати як природну здатність до продукції бета-лактамаз завдяки наявності відповідних генів в хромосомах, так і набувати вказану властивість після успішної трансдукції ДНК, зазвичай плазмідної, від інших мікроорганізмів. Можливо, гени антибіотикорезистентності існували у обмеженої кількості бактерій і до ери антибіотиків, але широке впровадження антибактеріальних препаратів в клінічну практику призвело до селекції великої кількості стійких штамів. Рівень продукції бета-лактамаз може бути стабільним, неіндукованим (конституціональна продукція ферменту), або може підсилюватися під дією бета-лактамних антибіотиків (індуцибельна продукція фермента). Формування нових бета-лактамаз із зміненими структурою та механізмом дії є найбільш розповсюдженим шляхом адаптації мікроорганізмів щодо введення в клінічну практику сучасних бета-лактамних антибіотиків. Це фактично відповідь бактерій на еволюційний тиск, спричинений застосуванням відповідних схем антибіотикотерапії. Таким чином, виникнення та поширення стійкості до бета-лактамів серед бактерій, ймовірно за все, може бути пов'язане з випадковими

мутаціями та горизонтальним переносом генів резистентності з їх подальшою ампліфікацією [8].

З моменту виявлення в 60-і роки минулого століття першої бета-лактамази ці ферменти еволюціонували, і на сьогодні встановлено вже декілька сотень типів бета-лактамаз, але постійно з'являються нові їх різновиди та відбувається зміна домінуючих груп зазначених ферментів [9, 10]. Для систематизації бета-лактамаз загальноновизнаними є дві класифікації: функціональна та молекулярна. Молекулярна класифікація ґрунтується на первинній амінокислотній структурі та структурі активного центру ферментів. Всі відомі бета-лактамази розподілено на чотири основних класи – А, В, С і D у залежності від ступеня гомології амінокислотних послідовностей. Класи А, С, D є протеазами серинового типу (містять боковий радикал серин, який є донором електронів у механізмах каталізу), ферменти класу В в активному центрі містять один або два атоми цинку (Zn^{2+}) у зв'язку з чим їх ще називають метало- β -лактамазами. Але найчастіше використовується функціональна класифікація (К. Bush, G. Jacoby, 2010 р.) [11], яка базується на субстратній специфічності ферментів (пеніцилінази, цефалоспоринази вузького спектру активності, цефалоспоринази розширеного спектру активності, карбапенемази), на їх чутливості до інгібіторів β -лактамаз (клавуланой кислоти, сульбактаму, тазобактаму), а також на локалізації кодуючих їх генів. Згідно функціональної класифікації, бета-лактамази розподіляються на декілька груп та підгруп. Бета-лактамази групи I відповідають молекулярному класу С, пріоритетним субстратом для них є цефалоспорини, причому клавуланова кислота, сульбактам і тазобактам створюють незначну інгібуючу дію щодо бета-лактамаз даного типу. Зазначені цефалоспоринази кодуються геном (*ampC*), локалізованим на хромосомах більшості представників родини *Enterobacteriaceae*. Продукція бета-лактамаз I групи має індукцибельний характер – при відсутності антибіотика експресія гену *ampC* низька, однак, при бета-лактамному навантаженні відбувається активація зазначеного гену та швидке зростання синтезу цефалоспориназ даної групи. Тобто, чутливість «індуцибельних» штамів до тих чи інших бета-лактамів залежить не стільки від вихідної кількості бета-лактамаз, скільки від здатності антибіотиків підсилювати експресію генів резистентності. Ампіцилін та цефалоспорини першого покоління є сильними індукторами експресії гену *ampC*, тому швидко руйнуються цефалоспориназами та не виявляють активність щодо ентеробактерій.

Набута резистентність ентеробактерій до карбокси- та уреїдопеніцилінів, цефалоспоринів II-III поколінь та монобактамів пов'язана з мутаціями у локусі гену *ampD*, що забезпечує стабільно високі концентрації хромосомних цефалоспориназ. Карбапенемами та цефалоспорини IV покоління завдяки своїй стабільності залишаються ефективними як по відношенню до «індуцибельних» так і гіперпродукуючих штамів. Причому, для штамів *E.*

coli та *Shigella spp.* характерний низький рівень продукції хромосомних цефалоспориноз, а стійкість до цефалоспориноз та пеніциліноз забезпечується експресією інших генів.

Бета-лактамази групи 2 є найбільш розповсюдженими серед ентеробактерій, належать до молекулярних класів А і D та включають в себе пеніцилінази, цефалоспоринози та бета-лактамази розширеного спектру (БЛРС), які є високочутливими до інгібіторів бета-лактамаз. Ферменти даної групи на підставі субстратних відмінностей розподілено на дев'ять функціональних підгруп – 2a, 2b, 2be, 2br, 2ber, 2c, 2ce, 2d, 2de [2].

Підгрупа 2a складається переважно з плазмідних пеніциліноз грамполозитивних коків включаючи *Staphylococcus spp.* Стафілококові бета-лактамази ефективно руйнують природні та напівсинтетичні пеніциліни крім групи оксациліну. Гени, що кодуєть їх продукцію, локалізуютьсь переважно на хромосомах.

До підгрупи 2b належать найбільш розповсюджені серед штамів *E. coli*, *P. mirabilis* та *K. pneumoniae* плазмідні бета-лактамази TEM-1, TEM-2, SHV-1, для яких пріоритетними субстратами є пеніциліни, включаючи ампіцилін, амоксицилін, тікарцилін і карбеніцилін. Ферменти даної групи є малоефективними щодо уреїдопеніциліноз, (піперацилін) та цефалоспориноз, тому TEM-1, TEM-2, SHV-1 визначаютьсь як пеніцилінази широкого спектру.

Підгрупа 2be об'єднує більш ніж 80 похідних TEM-1, TEM-2, SHV-1 відомих як БЛРС, що здатні руйнувати не тільки ранні цефалоспоринози та пеніциліни, але й цефалоспоринози III –IV поколінь – оксіміноцефалоспоринози (цефотаксим, цефтазидим, цефтріаксон, цефуросим, цефепім) та монобактами (азтреонам), але не гідролізують цефаміцини (цефокситин, цефотетан) та карбапенеми (іміпенем, меропенем, доріпенем, ертапенем). Проте представники даної підгрупи, як і всі ферменти групи 2, швидко руйнуютьсь класичними інгібіторами бета-лактамаз. Гени БЛРС зазвичай локалізуютьсь на великих за розміром плазмідах де нерідко розташовуютьсь також гени резистентності до інших класів антибіотиків – аміноглікозидів і котримоксазолу [12]. До цієї ж групи належать численні бета-лактамази типу CTX-M, які руйнують цефотаксим та кодуєтьсь генами мобільних генетичних елементів [13].

Бета-лактамази підгрупи 2br співставимі за активністю з ферментами підгрупи 2e, але не руйнуютьсь клавулановою кислотою. Дана підгрупа представлена похідними TEM і SHV β-лактамаз.

В підгрупу 2ber об'єднано БЛРС з різною вираженістю стійкості до клавуланової кислоти.

Пеніцилінази підгрупи 2c гідролізують переважно карбеніцилін та тікарцилін та швидко інгібуютьсь клавулановою кислотою та тазобактамом [11,12].

Підгрупа 2ce представлена карбеніциліназою розширеного спектру дії (CARB10) з підвищеною активністю щодо цефепіму та цефпірому [14].

В підгрупу 2d віднесено бета-лактамази, що гідролізують оксацилін зі швидкістю, що перевищує у 1,5 рази гідроліз бензилпеніциліну у зв'язку з чим вони отримали назву «ОХА-ферменти». На сьогодні зазначені ферменти є другими за чисельністю серед бета-лактамаз та складаютьсь з ферментів підгрупи 2de, які гідролізують оксімінобета-лактами крім карбапенемів, та підгрупи 2df, які гідролізують також карбапенеми [15, 16].

Цефалоспоринози підгрупи 2e відносятьсь до індукцибельних бета-лактамаз хромосомної локалізації та руйнують цефалоспоринози широкого спектру дії й інгібуютьсь клавулановою кислотою та тазобактамом [15].

Метало-бета-лактамази (МБЛ) групи 3 гідролізують всі бета-лактами за виключенням азтреонаму. На сьогодні відомо понад десятка генетичних груп набутих метало-бета-лактамаз. Їх активність інгібуєтьсь не клавулановою кислотою, а етилендіамінтетрауксуною кислотою (ЕДТА). Спочатку були ідентифіковані метало-бета-лактамази хромосомної локалізації у грамполозитивних бактерій, у подальшому набуті метало-бета-лактамази було виявлено у багатьох видів НФГОБ, частіше за все у *P. aeruginosa* та у представників родини *Enterobacteriaceae* [17].

Таким чином, здатність до продукції різних типів бета-лактамаз виявлена у значній кількості грамполозитивних та грамнегативних бактерій, причому для різних видів мікроорганізмів характерні особливості генетичних механізмів формування стійкості до бета-лактамноз антибіотиків. Встановлено, що деяким представникам родини *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*), притаманна здатність до продукції хромосомних цефалоспориноз, що характеризуютьсь високою спорідненістю до цефалоспориноз 3 –го покоління. Проте, найчастіше у ентеробактерій (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp. ma in.*) виявляютьсь бета-лактамази генетичних груп TEM та SHV, які асоційовані з плазмідами та відповідають за формування резистентності до пеніциліноз та ранніх цефалоспориноз, а також групи CTX-M, що відповідають за резистентність до цефалоспориноз широкого спектру та монобактамів [18, 19].

За даними ряду дослідників, основні групи родини β-лактамаз, що представлені плазмідопосередкованими бета-лактамазами вузького (NSBL) та розширеного (ESBL) спектру, а також цефалоспоринозами AmpC та карбапенемазами, розповсюджені в усьому світі, проте, встановлено переважання конкретних бета-лактамаз у тих чи інших географічних регіонах. Так, наприклад, якщо ферменти CTX-M розповсюджені в усіх регіонах світу без виключення, то серинові карбапенемази найчастіше виявляютьсь у Китаї, у країнах Північної,

Південної Америки та Середземномор'я, а металобеталактамази – в Індонезійському регіоні та у країнах Східної Європи [20-23].

Найбільшу стурбованість в усьому світі викликає розповсюдження серед ентеробактерій похідних TEM та SHV бета-лактамаз, які внаслідок окремих мутацій обумовлюють стійкість до оксिमіно-бета-лактамаз та інгібіторозахищених пеніцилінів. Так, аналіз фенотипів стійкості та генів, кодуєчих виробку бета-лактамаз у *E. coli*, вилучених за 18-річний період (1992-2010 рр.) у Північній Африці, показав, що досліджені штами фенотипово характеризувались високою стійкістю (70,0 %) до цефалоспоринів 3-4 поколінь та до піперациліну-тазобакаму, хоча всі штами зберігали чутливість до тіенаму. Причому у 30,0 % штамів резистентність до бета-лактамних антибіотиків була обумовлена експресією генів бета-лактамаз вузького спектру (NSBL) – *blaTEM* та *blaSHV*. Фенотип бета-лактамаз широкого спектру (ESBL) був обумовлений переважно експресією генів *blaCTX-M* [24].

Дослідженнями, проведеними у Єгипті, встановлено, що переважна більшість генів, що кодуєють виробку бета-лактамаз розширеного спектру у уропатогенних штамів *E. coli* представлена генами типу *blaTEM*, які було виявлено в геномі 75,0 % досліджених кишкових паличок. Широке розповсюдження генів резистентності, які кодуєють виробку бета-лактамаз типу TEM в даному регіоні підтверджується також дослідженнями, проведеними на штаммах *E. coli*, вилучених від хворих з діареями. В геномі 83,6 % досліджених штамів виявлено гени *blaTEM-1* або *blaTEM-2* [25].

Останніми роками все частіше з'являються повідомлення про високу розповсюдженість ентеробактерій – продуцентів ESBL, з якими пов'язано фенотип множинної антибіотикорезистентності, в азійських країнах. Підтвердженням цього є багатоцентрове дослідження розподілу ключових генетичних детермінант, що кодуєють бета-лактамази розширеного спектру, проведене в Пакистані у період з 2014 по 2017 роки. Було встановлено домінуючу роль генів *blaCTX-M* (76,0 %) у ентеробактерій (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) з фенотипом ESBL, у той час як частка генів *blaOXA*, *blaTEM* та *blaSHV* складала 52,0 %, 28,0 % та 21,0 % відповідно [26]. Співставимі з наведеними вище даними є результати досліджень індійських вчених щодо перевірки молекулярної епідеміології генів *blaCTX-M*, *blaOXA*, *blaTEM* та *blaSHV* у *E. coli* та *K. pneumoniae* – продуцентів бета-лактамаз розширеного спектру [27].

Результати досліджень іракських вчених, отриманих за допомогою мультиплексного ПЛР-аналізу показали наявність генів *blaTEM* у 81,0 % кишкових паличок, продукуєчих ESBL, генів *blaCTX-M* – у 32,4 %, генів *blaSHV* – у 16,2 % штамів [28].

У країнах Латинської Америки також виявляється висока розповсюдженість кишкової палички з множинною антибіотикорезистентністю. Дослідженнями, проведеними у Венісуелі, серед полірезистентних штамів *E. coli* продукування ESBL

виявлено у 20,4 % вивчених ізолятів. Встановлено, що молекулярним субстратом продукції бета-лактамаз у 65,4 % резистентних ізолятів виступали гени *blaTEM*, у 34,6% – гени *blaCTX-M*, у 23,1 % – гени *blaSHV* [29]. При молекулярно-генетичних дослідженнях штамів кишкової палички з фенотипом ESBL, вилучених у відділеннях інтенсивної терапії та хірургічних стаціонарах Куби, встановлено превалювання генів *blaCTX-M* (53,1 %), у той час як гени *blaTEM* виявлялись у 43,7 % штамів, а гени *blaSHV* – у 12,5 % досліджених ізолятів [30].

Розповсюдженість бета-лактамаз розширеного спектру (ESBL) у країнах балтійського регіону підтверджено багатоцентровим дослідженням, проведеним у Латвії, Литві, Естонії та Санкт-Петербурзі з січня по грудень 2012 року. Було показано, що, провідним механізмом резистентності кишкової палички до цефалоспоринів у зазначеному регіоні була продукція бета-лактамаз класу CTX-M [22].

Схожі закономірності розподілу генів бета-лактамаз серед клінічних штамів кишкових паличок, резистентних до цефотаксиму та цефтазидиму виявлено іспанськими дослідниками у 2019 році. Частка штамів – носіїв гену *blaCTX-M* складала 93,3 %, гену *blaTEM* – 40,0 %, гену *blaSHV* – 4,4 %. Проте, дослідженнями, спрямованими на вивчення генетичних детермінант антибіотикорезистентності серед 124 стійких до ампіциліну ізолятів *E. coli*, проведеними в Іспанії у 2002 році, у переважній більшості штамів виявлялись гени *blaTEM* (83,1 %), а гени *blaOXA* та *blaSHV* – лише у 2,4 % та 0,8 % штамів відповідно [31].

Дослідженнями російських вчених встановлено домінуючу роль бета-лактамаз типу TEM-1 (26,6 %), типу CTX-M-1 (21,7 %) та їх комбінацій (26,6 %) у штамів *E. coli* – збудників внутрішньолікарняних інфекцій в московському регіоні. [32]. Подібні результати щодо розповсюдженості генів ESBL отримано при проведенні молекулярно-генетичних досліджень штамів *E. coli*, вилучених від пацієнтів Національного дослідницького центру гематології [33]. За даними інших авторів, при проведенні скринінгу бактеріальних генів, що відповідають за резистентність до бета-лактамних антибіотиків у ентеробактерій у зазначеному регіоні, встановлено широке розповсюдження серед госпітальних штамів генів *blaCTX-M* (87,2 %) та *blaTEM* (72,0 %), гени *blaSHV* виявлено у 53,6 % досліджених штамів [13].

В Україні також проводяться дослідження по визначенню рівня розповсюдженості резистентності мікроорганізмів до бета-лактамних антибіотиків. При проведенні у 2012 році моніторингу антибіотикочутливості збудників гнійно-запальних інфекцій у Тернополі встановлено, що від 50,0 % до 83,8 % досліджених ентеробактерій були резистентними до бета-лактамаз [34]. Важливо відзначити, що в Україні в останнє десятиріччя реєструється значне зростання етіологічної ролі ESBL-продукуєчих ентеробактерій у виникненні гнійно-

запальних ускладнень, особливо у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Так, за результатами досліджень, проведених у київському регіоні у 2014-2015 рр., продукцію бета-лактамаз розширеного спектру виявлено у 60,0 % бактерій родини *Enterobacteriaceae*, вилучених у ВАІТ, причому серед них домінували *E. coli*. [35]. Чітка динаміка зростання резистентності кишкової палички до бета-лактамних антибіотиків виявлена при моніторингу антибіотикочутливості клінічних штамів *E. coli*, проведеному у харківському регіоні з 2013 по 2018 роки. За шість років спостереження частка резистентних до ампіциліну та амоксицилаву штамів кишкової палички зростає з 60,0 % до 85,0 %, до цефалоспоринів 1-2 поколінь – з 27 % до 50 %, до цефалоспоринів 3 покоління – з 8 % до 50 % [36]. За повідомленнями Більченко А.В. зі співавт., серед досліджених ізолятів *E. coli*, вилучених від пацієнтів нефрологічних відділень Харкова, продуцентами бета-лактамаз розширеного спектру були 37,7 % штамів. Слід зазначити, що авторами вивчено механізми розвитку бета-лактамазної резистентності у досліджених штамів. Молекулярно-генетичними методами встановлено, що виробка ESBL у 50 % зазначених штамів *E. coli* була обумовлена експресією гену *blaTEM*, у 30 % – гену *blaCTX-M* та у 20 % – гену *blaSHV* [37]. Нажаль, в Україні мало проводиться досліджень з генотипування штамів-продуцентів бета-лактамаз розширеного спектру, що ускладнює порівняння рівня розповсюдження в нашій країні генів, кодуючих експресію ESBL, з даними, отриманими в інших регіонах світу.

Таким чином, значне розповсюдження клінічних штамів, резистентних до бета-лактамних антибіотиків, особливо штамів – продуцентів ESBL, обумовлює необхідність проведення постійного моніторингу бета-лактамною резистентності та проведення заходів епідеміологічного контролю. Подальше вивчення шляхів формування та поширення резистентності клінічних штамів до бета-лактамних антибіотиків потребує використання сучасних методів досліджень, у тому числі – молекулярно-генетичних.

Beta-lactamases of enterobacteria: general characteristics, mechanisms and regional features of distribution

Peretyatko O. G., Yagnyuk Yu. A., Sklyar N. I., Bolshakova G. M., Kholodna T. V.

The problem of the formation and spread of resistance to β -lactam antibiotics in clinically significant types of microorganisms is extremely important, since β -lactams traditionally form the basis of the treatment of bacterial infections. Special attention of antibiotic resistance researchers is directed to the microorganisms of the Enterobacteriaceae family, namely, to pathogens such as *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, which are capable of producing a wide range of β -lactamases. Since the discovery of the first beta-lactamase in the 1960s, these enzymes have evolved, and today several hundred types of beta-lactamases have been discovered, but new varieties of

them are constantly emerging and the dominant groups of these enzymes are changing. It has been discovered that some members of the Enterobacteriaceae family (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*) have the ability to produce chromosomal cephalosporinases characterized by high affinity to 3rd generation cephalosporins. However, enterobacteria (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, etc.) most often contain beta-lactamases of the TEM and SHV genetic groups, which are associated with plasmids and are responsible for the formation of resistance to penicillins and early cephalosporins, as well as the STX-M group responsible for resistance to broad-spectrum cephalosporins and monobactams.

According to a number of researchers, the main groups of the β -lactamase family, represented by plasmid-mediated narrow-spectrum (NSBL) and extended-spectrum (ESBL) beta-lactamases, as well as AmpC cephalosporinases and carbapenemases, are spread throughout the world, however, predominance of specific beta-lactamases in certain geographical regions is observed. For example, while CTX-M enzymes are spread in all regions, serine carbapenemases are most often found in China, in the countries of North and South America and the Mediterranean, and metallo-beta-lactamases - in the Indonesian region and in the countries of Eastern Europe. In the countries of the Baltic region, the leading mechanism of resistance of enterobacteria to cephalosporins is the prevalence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) of the CTX-M class. Similar patterns of beta-lactamase genes distribution among clinical strains of enterobacteria were found in Spain, where the share of strains carrying the *blaCTX-M* gene was 93,3%.

Significant spread of clinical strains of enterobacteria with resistance to beta-lactam antibiotics, especially ESBL-producing strains, necessitates constant monitoring of beta-lactam resistance and investigation of regional features of its distribution.

Key words: Enterobacteriaceae family, Enterobacteria, antibiotic resistance, formation mechanisms, beta-lactamases.

References

1. Sawa T., Kooguchi K., Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. J intensive care, 2020, 8(13). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
2. Bisekenova A. L., Ramazanova B. A., Adambekov D. A., Bekbolatova K. A. Molecular mechanisms of resistance of gram-negative microorganisms - infectious agents to beta-lactam antibiotics. Bulletin of KazNMU, 2015, № 3, C. 223–227.
3. Lazareva I. V., Ageevets V. A., Sidorenko S. V. Antibiotic resistance; the role of carbaenemases. Medicine of extreme situations, 2018, № 2 (3), P. 322–328.
4. Grigorenko V. G., Rubtsova M. Yu., Uporov I. V., Ishtubaev I. V., Andreeva I. P., Shcherbinin D. S.,

- Veselovsky A. V., & Egorov A. M. Bacterial TEM-type serine beta-lactamases: structure and analysis of mutations. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2017, 63(6), 499-507. <https://doi.org/10.18097/pbmc20176306499>
5. Niu S., Chavda K. D., Wei J., Zou C., & Marshall S. H. et al. A ceftazidime-avibactam-resistant and carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain harboring blaKPC-14 isolated in New York City. *ASM Journals*, 2020, 5(4), e00775-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00775-20>
6. Brouwer M. M., Tehrani K. M., Rapallini M., et al. Novel carbapenemases FLC-1 and IMI-2 encoded by an *Enterobacter cloacae* complex isolated from food products. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2019, 63(6), P. 1–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.02338-18>
7. Yakovlev S. V., Suvorova M. P. Cefotaxime/sulbactam; an important addition to the arsenal of inhibitor-protected beta-lactam antibiotics. *Antibiotics and chemotherapy*, 2019, 64 (3-4). P. 7–8. DOI : 1/24411/235-299-219-119
8. Ulyashova M. M., Presnova G. V., Poboilelova Yu. I., Filippova A. A., Egorov A. M., Rubtsova M. Yu. Screening of bacterial genes responsible for resistance to beta-lactam antibiotics, using microchips with enzymatic detection. *Vestn. Moscow University. Ser. 2, Chemistry*, 2016, 57(4), P.245–252.
9. Pimenta A. C., Fernandes R., Moreira I. S. Bacterial TEM-Type Serine Beta-Lactamases: Structure and Analysis of Mutations. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2014, Vol. 14, P. 111–122.
10. Salverda M. L., De Visser J. A., Barlow M. Natural evolution of TEM-1 beta-lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *FEMS Microbiol.*, 2010, Rev.3, P.1015–1036.
11. Bush K, Jacoby G. A, Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, Vol. 39, P. 1211–1233.
12. Pitout J. D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*, 2010, Vol. 70, P. 313–333.
13. Stepanova M. N. Mutational variability of CTX-M beta-lactamases and the formation of resistance to ceftazidime in clinical and laboratory strains of *Escherichia coli* : author. dis. for the sake of science. degree of candidate of biol. Sciences: 03.02.03. Moscow, 2011, 23 p.
14. Potron A., Poirel L., Croizé J., Chantepredrix V., Nordmann P. Genetic and Biochemical Characterization of the First Extended-Spectrum CARB-Type beta-Lactamase, RTG-4, from *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, P. 3010–3016.
15. Bush K., Jacoby G. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, P. 969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09
16. Walther-Rasmussen J., Høiby N. OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, Vol. 57, P. 373–383.
17. Miriagou V., Cornaglia G., Edelstein M., Galani I. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin. Microbiol.*, 2010, Vol. 16, P. 112–122.
18. Lagun L. V. Extended-spectrum beta-lactamases and their significance in the formation of resistance of pathogens of urinary tract infections to antibacterial drugs. *Problems of health and ecology*, 2012, № 3 (33), P. 82–88.
19. Duda O. K., Horbal N. B., Masalitina O. V. The role of beta-lactamases in the formation of antibiotic resistance. *Medicines of Ukraine*, 2015, № 5(191), P. 4–8.
20. Polishko T. M., Sklyar T. V., Krysenko O. V., Vinnikov A. I., Kudryavtseva V. E. beta-lactamases of clinical isolates of the Enterobacteriaceae family. *Microbiol. Journal*, 2011, T. 73, № 2. P. 20–25.
21. Moskalenko V. F. Current issues of the global spread of resistance to antimicrobial drugs. *East European Journal of Public Health*, 2011, № 1, P. 10–14.
22. Egorova S. A., Kaftyreva L. A., Lipskaya L. V. Enterobacteria strains producing extended-spectrum beta-lactamase and metallo-beta-lactamase NDM-1 isolated in hospitals in the countries of the Baltic region. *Infection and immunity*, 2013, T. 3, № 1, P. 29–36.
23. Bush K., Bradford P. A. Epidemiology of beta-lactamase-producing pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020. Vol 33. doi.org/10.1128/CMR.00047-19
24. Kiiru J., Kariuki S., Goddeeris B., Butaye P. Analysis of beta-lactamase phenotypes and carriage of selected beta-lactamase genes among *Escherichia coli* strains obtained from Kenyan patients during an 18-year period. *BMC Microbiology*, 2012, Vol. 12. doi: 10.1186/1471-2180-12-155
25. Amany E., Raghdaa A. Molecular detection of TEM-Type beta-lactamase producing *Escherichia coli* from diarrheic Egyptian children. *Archives of Clinical Microbiology*, 2012, Vol. 3(5). DOI: 10.3823/261
26. Samyia Abrar, Noor Ul Ain, Huma Liaqat, Shahida Hussain, Farhan Rasheed, Saba Riaz. Distribution of blaCTX-M, blaTEM, blaSHV and blaOXA genes in Extended-spectrum-beta-lactamase-producing Clinical isolates: A three-year multi-center study from Lahore. *Pakistan Antimicrob Resist Infect Control.*, 2019, Vol. 8(80). doi: 10.1186/s13756-019-0536-0.
27. Arijit Bora, Naba Kumar Hazarika, Sanket Kumar Shukla, Kashi N. Prasad, Jayanta Biswa Sarma, Giasuddin Ahmed. Prevalence of blaTEM, blaSHV and blaCTX-M genes in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Northeast India. *Indian J Pathol Microbiol.*, 2014, Vol. 57(2), P. 249–54. doi: 10.4103/0377-4929.134698.
28. Radvan Ali M., Mehlef Qahdim M. Detection of bla SHV, bla TEM and bla CTX-M among urinary tract infection *Escherichia coli* isolates. *Journal of the University of Babylon*, 2017, Vol. 25, No. 5, P. 1700–1707.
29. Guzmán M., Salaza E., Cordero V., Castro A., Villanueva A, Rodulfo H., Marcos De Donato. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica*, 2019, Vol. 39, P. 96–107. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4030>.
30. González-Mesa L., González-Leyva M., Zayas-Tamayo A., Curbelo -Álvarez M., Garrido- Nicot Y.

- Relación genética de aislados clínicos de *Escherichia coli* productores de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un hospital de la Habana, Cuba. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2017, Vol. 48, No. 3, P. 107–111.
31. Brinas L., Zarazaga M., Sáenz Y., Ruiz-Larrea F., Torres C. β -Lactamases in Ampicillin-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Foods, Humans, and Healthy Animals. Antimicrob. Agents Chemother., 2002, Vol. 46, No. 10. P. 3156–3163. DOI: 10.1128/AAC.46.10.3156-3163.2002
32. Mironov A. Yu., Krapivina I. V., Mudrak D. E., Ivanov D. V. Molecular mechanisms of resistance to β -lactams in pathogens of nosocomial infections. Clinical laboratory diagnostics, 2012, № 1, P. 39–43.
33. Khrulnova S. A., Korobova A. G., Fedorova A. V., Frolova I. N., Klyasova G. A. Molecular characteristics of Enterobacterales isolates with the production of extended-spectrum beta-lactamases isolated from the blood culture of patients with tumors of the blood system. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2018, Vol. 20, № 4, P. 375–380.
34. Krasny N. I. Klymnyuk S. I., Oliynyk O. V., Pokryshko O. V. Antibiotic sensitivity monitoring of microorganisms isolated from patients at the Ternopil University Hospital in 2012. Hospital surgery, 2013, № 3, P. 25–28.
35. Shevchenko L. V., Stokan A. M., Lytvyn B. S., Azymtseva O. A. Resistance of gram-negative bacteria producing extended-spectrum β -lactamases, the role of "antimicrobial stewardship" in the fight against resistance. Actual problems of clinical and preventive medicine, 2015, Vol. 3, № 3–4, P. 68–72.
36. Zhoraeva S. K., Goncharenko V. V., Shchogoleva O. V., Ivantsova O. K., Sobol N. V., Babuta A. R., Pugacheva O. V. Microbiological monitoring of the dynamics of antibiotic resistance of clinical isolates of *E. coli*. Dermatology and venereology, 2019, № 2, P. 40–45.
37. Bylchenko A. V., Chub O. I. Prevalence of BLRS types TEM, SHV, CTX-M among causative agents of chronic pyelonephritis. Antibiotics and chemotherapy, 2014, Vol. 59, № 11-12, P. 24–26.