

Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам

Невежина А.В.

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за корреспонденцию: Невежина Анна Владимировна, e-mail hannanevezhina@gmail.com

Резюме

Антибиотические препараты используются для лечения и профилактики бактериальных инфекций во всём мире. Появление и распространение бактериальной устойчивости к карбапенемам является в настоящее время реальной угрозой, определяющей необходимость её своевременного обнаружения и подавления. В глобальном списке приоритетных патогенов ВОЗ 2017 года к категории наивысшего приоритета отнесены устойчивые к карбапенемам *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Количество известных карбапенемаз постоянно увеличивается, но наиболее распространены IMP-тип, VIM-тип, NDM-тип, KPC-тип и OXA-тип. Карбапенемазы принадлежат к молекулярному классу В (металло-β-лактамазы) или молекулярным классам А и D (сериновые карбапенемазы). Гены, кодирующие карбапенемазы, входят в состав мобильных генетических элементов, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому переносу. В связи с этим целью данного обзора является ознакомление с актуальной информацией о классификации и характеристике карбапенемаз, способах преодоления распространения резистентности к карбапенемам. При этом в статье уделено внимание не только возбудителям инфекций, но и тем переносчикам карбапенемаз, которые не были замечены в качестве инфекционных агентов, поскольку они так же могут влиять на эволюцию генов резистентности.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, карбапенемы, карбапенемазы

Для цитирования: Невежина А.В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 95-105. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.11.

Carbapenemases as Factors of Resistance to Antibacterial Drugs

Nevezhina A.V.

Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Anna V. Nevezhina, e-mail hannanevezhina@gmail.com

Abstract

Antibiotic drugs are used to treat and prevent bacterial infections around the world. The emergence and spread of bacterial resistance to carbapenems is currently a real threat that determines the need for its timely detection and suppression. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are ranked as the highest priority in the 2017 WHO Global Priority Pathogens List. The number of known carbapenemases is constantly increasing, but the most common are IMP-type, VIM-type, NDM-type, KPC-type, and OXA-type. Carbapenemases belong to molecular class B (metallo-β-lactamases) or molecular classes A and D (serine carbapenemases). The genes encoding carbapenemases are part of the mobile genetic elements, which contributes to their rapid intra- and interspecific transfer. In this regard, the purpose of this review is to get acquainted with the current information on the classification and characteristics of carbapenemases, ways to overcome the spread of resistance to carbapenems. At the same time, the article pays attention not only to infectious agents, but also to those carriers of carbapenemases that have not been seen as infectious agents, since they can also influence the evolution of resistance genes.

Key words: carbapenemase, beta-lactamase, antibiotic

For citation: Nevezhina A.V. Carbapenemases as Factors of Resistance to Antibacterial Drugs. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(6): 95-105. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.11

ВВЕДЕНИЕ

Карбапенемы – класс β-лактамов антибиотиков широкого спектра действия, используемых при лечении внутри- и внегоспитальных инфекций. Все β-лактамы антибиотики имеют общее β-лактамовое кольцо и действуют одинаково, связываясь с пенициллин-связывающими белками (PBP), которые ответственны за формирование клеточной стенки бактерий, и инактивируют их [1]. Основной ферментной мишенью карбапенемов является транспептидаза (фермент, активным центром которого является серин), которая катализирует процесс синтеза пептидогликана. Карбапенемы ингибируют фермент транспептидазу, связываясь с активным центром фермента, что приводит к образованию стабильного про-

межуточного ацильного фермента. В результате этого процесса фермент не может катализировать сшивание гликановых цепей, нарушается синтез клеточной стенки, гликановый каркас нарушается из-за аутолитических процессов, и в итоге бактериальная клетка разрушается под действием осмотического давления [2].

Карбапенемы обладают выраженной устойчивостью к действию большинства β-лактамаз, поэтому обычно используются при лечении инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и цефалоспорины *AmpC*. К карбапенемам чувствительно большинство грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий. Эти препараты относят к так называемой «группе резерва», их при-

меняют, когда к антибиотикам основного ряда развивается резистентность. Поэтому рост устойчивости к карбапенемам вызывает обеспокоенность ввиду сужения спектра применения эффективных антибиотиков. По данным ВОЗ на 2019 г., не менее 700 000 человек ежегодно умирают из-за лекарственно-устойчивых заболеваний. Устойчивость к антибиотикам ставит под угрозу способность иммунной системы человека бороться с инфекционными заболеваниями, а также способствует возникновению различных осложнений у уязвимой группы пациентов, проходящих химиотерапию, диализ, оперативное лечение, у людей с хроническими заболеваниями, такими как диабет, астма и ревматоидный артрит [3].

В настоящее время карбапенемы представлены такими препаратами, как имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем, биапенем и др. Имипенем представляет собой производное тиенамицина, который является естественным продуктом почвенного организма *S. cattleya*. Доказано, что карбапенемазы присутствовали в бактериях задолго до клинического использования имипенема [2]. По-видимому, наличие ферментов, гидролизующих карбапенем, полезно для почвенных бактерий. В результате этого естественного селективного отбора организмы могли первоначально развить ферменты с карбапенемазной активностью [4]. Но основным движущим фактором появления карбапенемаз было широкое использование карбапенемов для лечения инфекций, вызванных патогенами, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра [5]. Помимо этого, чрезмерное использование антибиотиков в сельском хозяйстве, аквакультуре и медицине может быть причиной распространения патогенов, которые приобрели механизмы устойчивости к антибиотикам из естественной экологической среды [6]. Продукты питания, употребляющиеся в сыром виде, являются потенциальными источниками устойчивых к противомикробным препаратам бактерий, включая микроорганизмы, продуцирующие карбапенемазу [7]. К примеру, исследование местного рынка в Янголе (Мьянма) выявило широкое разнообразие карбапенемаза-продуцирующих энтеробактерий в пищевых продуктах, некоторые из которых обладают фенотипами с высокой лекарственной устойчивостью [8].

Хотя устойчивость к карбапенемам опосредована различными факторами, такими как потеря поринов внешней мембраны, синтез карбапенемаз и активным выведением антибактериального препарата из бактериальной клетки (эффлюкс), самым распространённым является выработка карбапенемаз [9].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ КАРБАПЕНЕМАЗ

Карбапенемазы – это ферменты группы β -лактамаз, способные гидролизовать карбапенемы, расщепляя β -лактаманное кольцо. В зависимости от молекулярного строения активного центра β -лактамазы делят на сериновые β -лактамазы (SBL), использующие каталитически активный сериновый остаток для инактивации β -лактаманых препаратов, и цинк-зависимые металло- β -лактамазы (MBL), содержащие цинк в качестве кофактора. Согласно классификации Амблера, к сериновым относятся классы А, С и D, к цинк-зависимым – класс В. Наиболее распространены представители класса В – IMP-тип, VIM-тип и NDM-тип; класса А – KPC-тип и класса D – OXA-тип [10].

Ферменты класса С не считаются карбапенемазами. Хотя описано несколько карбапенемаз класса С, эти ферменты обычно демонстрируют пониженную чувствительность к карбапенемам из-за низкой каталитической эффективности. Было сообщено всего о пяти карбапенемазах класса С (а именно ACT-1, DHA-1, CMY-2, CMY-10 и ADC-68), которые проявляют каталитическую активность в отношении имипенема [11]. Ферменты класса С могут способствовать устойчивости к карбапенему в сочетании со сниженной проницаемостью внешней мембраны или эффлюксом [1].

Общий уровень аминокислотной идентичности между классом D и классом А или классом С β -лактамаз составляет всего около 16 % [12]. Гены, кодирующие карбапенемазы, распространяются в основном через плазмиды, интегроны (как форма генных каскадов) и транспозоны, что способствует их быстрому внутри- и межвидовому переносу. Мобильные элементы, такие как инсерционные последовательности и транспозоны, представляют собой участки ДНК, расположенные в плазмидах или хромосомах, которые могут перемещаться (благодаря транспозазам) в новые места генома [13]. Эти мобильные генетические элементы являются наиболее важными факторами, участвующими в распространении генов карбапенемаз среди различных видов бактерий.

Другие элементы, такие как интегроны, используют сайт-специфическую рекомбинацию для перемещения генов устойчивости между определёнными сайтами. Межклеточные механизмы генетического обмена включают конъюгацию/мобилизацию (опосредованную плазмидами и интегративными конъюгативными элементами), трансдукцию (опосредованную бактериофагами) и трансформацию (поглощение внеклеточной ДНК) [14]. О типах ферментов, кодируемых хромосомами, сообщают реже. Напротив, гены, переносимые плазмидами, широко распространены и чаще обнаруживаются [15]. Бактерии, несущие несколько мобильных генетических элементов, кодирующих различные карбапенемазы, могут иметь высокую вирулентность, что подчёркивает необходимость различных стратегий борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам.

КАРБАПЕНЕМАЗЫ КЛАССА А

К карбапенемазам класса А относятся ферменты GES, SME, SHV, KPC, IMI / NMC-A, SFC и др. За исключением GES-1, большинство карбапенемаз класса А демонстрируют более высокую карбапенемазную активность различной степени по сравнению с β -лактамазами расширенного спектра [16]. Ферменты IMI / NMC-A, SME, KPC и SFC-1 имеют общее происхождение, которое существенно отличается от предков ферментов GES и SHV-38 [2].

GES-1 (Guiana extended-spectrum-1) – это β -лактамаза расширенного спектра действия, первоначально описанная в 2000 г. в изоляте *K. pneumoniae*. К настоящему времени идентифицировано более 30 вариантов, в том числе гидролизующие карбапенемы (GES-2, -4, -5, -6, -14, -14, -15, -16-18, -20 и -24) [17]. Ферменты семейства GES отличаются друг от друга одной-тремя аминокислотными заменами [18]. Гены, кодирующие семейство GES β -лактамаз, расположены как на интегронах, встроенных в плазмиды, с возможностью конъюгированного переноса, так и встроенных в хромосому. В отличие от KPC, ферменты GES нечасто связаны с внутриболь-

ничными вспышками. Карбапенемазы GES-типа были идентифицированы у *P. aeruginosa*, а также у *A. baumannii* и *Enterobacteriaceae* (в основном изолятов *K. pneumoniae*, *S. marcescens* и *Enterobacter* spp.) [19]. Изоляты, продуцирующие ферменты GES с карбапенемазной активностью, собирались преимущественно в Европе, Южной Африке и на Дальнем Востоке [2].

Ферменты SME представляют собой карбапенемазы класса A, обнаруженные на хромосоме *S. marcescens*. Впервые идентифицированы в Великобритании в 1982 г. [20]. Ферменты SME были обнаружены исключительно в *S. marcescens* (*Serratia marcescens* enzyme). Существуют всего пять вариантов SME, которые различаются одной-двумя аминокислотными заменами. Гены *bla_{SME}* по-видимому, не являются повсеместными у *S. marcescens*, но, скорее всего, они присутствуют только в субпопуляции этого вида. Гены SME находятся в хромосомах, но устойчивость к карбапенему у *S. marcescens* может объясняться и наличием плазмид KPC, OXA-48, IMP, NDM и VIM [21]. Инфекции, вызываемые SME-положительными *S. marcescens*, обычно носят спорадический характер и вызывают небольшие вспышки [22].

SHV – β-лактамазы расширенного спектра. Первый ген *bla_{SHV-1}* (sulfhydryl reagent variable) был идентифицирован в 1970-х гг. у *E. coli*, с тех пор был описан (по данным 2016 г.) 1891 аллельный вариант SHV [23]. Карбапенемаза этого семейства SHV-38 отличается одной аминокислотной заменой от β-лактамазы широкого спектра действия, SHV-1. SHV-38 был выделен из изолята *K. pneumoniae*, демонстрирующего пониженную чувствительность к имипенему. Ген этого фермента кодируется хромосомой [24].

KPC впервые была выявлена в 2001 г. в США. Штамм *K. pneumoniae* нес плазмидно-опосредованный ген карбапенемазы, кодирующий белок, позже обозначенный как карбапенемаза *K. pneumoniae* (KPC). Хотя *K. pneumoniae* остаётся наиболее распространённым видом бактерий, несущим KPC, этот фермент был идентифицирован у других грамотрицательных бактерий [25]. На сегодняшний день, хотя описано более 40 различных вариантов KPC, KPC-2 и KPC-3 остаются наиболее распространёнными и хорошо изученными типами [26]. Анализ последовательности *bla_{KPC-1}* показал, что KPC-1 и KPC-2 являются идентичными ферментами. KPC-3 отличается от KPC-2 (бывший KPC-1) заменой одной аминокислоты (H272Y). В-лактамазы KPC слабо ингибируются клавулановой кислотой и тазобактамом и часто объединяются с карбапенемазами В и D классов, что придаёт дополнительную устойчивость к антибиотикотерапии [27]. Все гены, кодирующие карбапенемазы KPC, по-видимому, передаются плазмидами, за исключением *bla_{KPC-2}* у *P. aeruginosa* [18]. Основным переносчиком KPC является эпидемический клон *K. pneumoniae* ST258, который за последние несколько десятилетий распространился по всему миру [28]. Сегодня ферменты KPC широко распространены не только в *K. pneumoniae*, но и во всё большем числе *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Было показано, что всемирное распространение генов KPC у *Enterobacteriaceae* связано с генетическим мобильным элементом (транспозоном Tn4401), который способен к высокой частоте транспозиции и, вероятно, способен к переносу между видами бактерий [15]. Подавляющее большинство продуцентов KPC было выявлено в северо-восточных частях США [2]. В Европе самый высокий

уровень заболеваемости, вызванный устойчивыми к карбапенемам штаммами *Enterobacteriaceae*, зарегистрирован в странах Средиземноморья, особенно в Италии и Греции. Сообщалось о распространении KPC на Ближнем Востоке, в Азии, Южной Америке. Об эпидемиологии KPC в Африке имеется мало данных [29].

Группа ферментов IMI / NMC-A (имипенемаза / неметаллокарбапенемаза-A) образуют две подгруппы – IMI и NMC-A соответственно. NMC-A представляет собой серинкарбапенемазу, первоначально обнаруженную в устойчивом к карбапенемам штамме *Enterobacter* (NOR-1, первоначально идентифицированном как *E. cloacae*, а затем повторно идентифицированном как *E. asburiae*), изолированном при инфекции мягких тканей во Франции в 1990 г. Фермент способен гидролизовать широкий спектр β-лактамных субстратов, предпочитительно пенициллины, цефалоспорины узкого спектра и карбапенемы [30]. Фермент NMC-A отклоняется на восемь аминокислотных замен от двух вариантов IMI, которые отличаются друг от друга двумя заменами. Сообщается, что NMC-A кодируются хромосомами, тогда как IMI – и хромосомами, и плазмидами [12]. Группа NMC-A / IMI содержит небольшое количество вариантов, которые обычно различаются от одной до нескольких аминокислот [31]. Ген *bla_{IMI-1}* был впервые идентифицирован на хромосоме двух изолятов *E. cloacae* из США в 1984 г., впоследствии небольшое количество IMI-положительных изолятов было идентифицировано в Китае, Финляндии, Франции, Ирландии, Норвегии, Сингапуре, Таити и США [32]. Хотя изоляты, продуцирующие IMI, не часто обнаруживаются, они имеют широкое географическое распространение, обнаружены в изолятах из Азии, Европы, Северной и Южной Америки [33]. Идентифицировано 17 вариантов ферментов IMI. Изоляты, которые продуцируют IMI, могут быть редко обнаружены из-за их необычного профиля устойчивости к препаратам, они обычно устойчивы к имипенему, но демонстрируют промежуточную устойчивость к эртапенему и чувствительность к цефалоспорином расширенного спектра [9].

SFC (*Serratia fonticola* carbapenemase) – менее часто описываемый фермент. SFC-1 был описан в изоляте *S. fonticola*, выделенной из окружающей среды в Португалии. SFC-1 гидролизует пенициллины, цефалоспорины, азтреонам и карбапенемы и ингибируется клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом [34]. Ген *bla_{SFC-1}* содержится в хромосоме штамма *S. fonticola* UTAD54 и отсутствует у других штаммов *S. fonticola* [35].

В 1988 г. была описана β-лактамаза комплекса *Burkholderia cepacia* (Bcc), которая обнаружилась у штамма *P. cepacia* 249 (реклассифицированного как *B. multivorans* ATCC 17616), названная PenA (penicillinase from *P. cepacia*). Виды комплекса *B. cepacia*, куда относится *B. multivorans*, вызывают инфекции, трудно поддающиеся лечению у лиц с ослабленным иммунитетом, особенно муковисцидозом [36]. Фермент кодируется хромосомой и гидролизует пенициллины, цефалоспорины, азтреонам и даже имипенем на низких уровнях, но достаточно высоких, чтобы его можно было рассматривать как карбапенемазу [37]. PenA устойчив к действию ингибиторов β-лактамаз сульбактама, тазобактама и клавулановой кислоты. Однако было показано, что PenA ингибировалась авибактамом, образуя стабильный комплекс в течение 24 часов, и затем авибактам рециклировался из PenA, повторно образуя активное соединение [38].

Помимо вышеперечисленных, постоянно выявляются новые представители класса А. Например, в 2015 г. сообщалось о ВКС-1 (Brazilian *Klebsiella* Carbapenemase-1). Ген $bla_{\text{ВКС-1}}$ переносится плазмидой группы IncQ, характеризующейся способностью реплицироваться и мобилизоваться в очень широком диапазоне хозяев. Исследования гидролиза показали, что ВКС-1 гидролизует в большей степени пенициллины, цефалоспорины и монобактамы, чем карбапенемы [39]. Примерно в это же время была идентифицирована новая карбапенемаза класса А, FRI-1, кодируемая плазмидой. Носителем являлась бактерия *E. cloacae*, выявленная у пациента, госпитализированного во Франции. В-лактамаза FRI-1 показала наивысшую аминокислотную идентичность с NMC-A и IMI-1 [40]. Недавно было подтверждено наличие новой карбапенемазы класса А в штамме *P. aeruginosa*. Новый ген был назван $bla_{\text{GPC-1}}$ (German *Pseudomonas* carbapenemase) и обнаружил 77%-ную аминокислотную идентичность с ВКС-1. Ген $bla_{\text{GPC-1}}$ был расположен на хромосоме, окружённой инсерционными последовательностями. При исследовании высоких концентраций очищенного GPC-1 был обнаружен небольшой гидролиз эртапенема и меропенема [41]. Несколько лет назад была описана новая карбапенемаза класса А из бактерии *E. cloacae*, выделенной из морепродуктов. Новое семейство получило название FLC-1. Переносчиком является плазида р3442-FLC-1. Наиболее родственным семейством белков считается семейство французской имипенемазы (FRI), с 82% идентичностью с FRI-1 и 87%-ной – с FRI-5 [16].

Резистентные микроорганизмы широко распространены в окружающей среде в их естественных природных местообитаниях. В настоящее время привлекают внимание не только инфекционные носители карбапенемаз, но и обнаруживаемые в природных микробиомах, так как они могут быть потенциальными переносчиками новых генов устойчивости и влиять на эволюцию карбапенемаз. Примером может служить сериновая карбапенемаза PAD-1, идентифицированная в штамме почвенной бактерии *P. desertii* в 2017 г. Аминокислотная последовательность PAD-1 аналогична последовательности клинически идентифицированных ферментов, таких как ВКС-1 (66 %) и KPC-2 (47 %) [42]. В 2016 г. была идентифицирована новая карбапенемаза класса А, VCC-1, в нетоксигенном штамме холерного вибриона, который был выделен из креветок, импортированных в Канаду в качестве продуктов питания. Вскоре после этого на побережье Германии были обнаружены ещё семь изолятов *V. cholerae*, продуцирующих VCC-1, что позволяет предположить, что $bla_{\text{VCC-1}}$ является мобильным и широко распространённым. Клавуланат и тазобактам оказались неэффективными ингибиторами VCC-1, в отличие от авибактама [6].

КАРБАПЕНЕМАЗЫ КЛАССА В

Карбапенемазы класса В представляют собой самый молекулярно разнообразный класс карбапенемаз и могут инактивировать большинство β-лактамов, за исключением монобактамов [9]. Металло-β-лактамазы класса В включают ферменты IMP, VIM, GIM, SIM и NDM, гены которых в основном обнаруживаются у *Enterobacteriaceae*, но также обнаруживаются у *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [15]. Гены MBL могут находиться на интегрене, транспозоне, в плазмиде, хромосоме или различных других

генетических молекулах [12]. Эти ферменты чувствительны к ингибированию хелатирующими агентами, связывающими цинк, такими как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), дипиколиновая кислота (DPA) и другими двухвалентными катионами [43]. Механизм гидролиза зависит от взаимодействия β-лактамных препаратов с ионами цинка в активном центре фермента [2]. MBL делят на три подкласса (B1, B2, B3) на основе архитектуры их активного центра. Подкласс B1 наиболее клинически значим и включает IMP, VIM, NDM, в составе которых два иона цинка. Подкласс B3 характеризуется наличием двух ионов цинка в ферментативном центре, что обеспечивает более широкий спектр деградируемых субстратов, тогда как подкласс B2 имеет один ион цинка в активном центре и обладает более узким спектром субстратов. Подкласс B2 имеет наименьшее количество членов и включает в том числе ферменты, продуцируемые различными видами *Aeromonas*, такими как *A. hydrophila* CphA (β-лактамаза, гидролизующая карбапенем *Aeromonas*), *A. veronii* ImiS (имипенем-гидролизующая металло-β-лактамаза из *A. veronii* bv. *Sobria*) [44]. Этот класс ферментов эффективно гидролизует только карбапенемы, тогда как все остальные β-лактамы являются плохими субстратами [45]. Карбапенем-устойчивые представители подкласса B3 включают SMB-1, AIM-1, GOB-1, CPS-1 и др. В целом, этот подкласс характеризуется высокой ферментативной активностью и широким спектром субстратов, включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы [45].

IMP или имипенемазы – активные в отношении имипенема металло-β-лактамазы класса В, которые широко распространены во всём мире. Ферменты типа IMP, впервые изолированные в 1991 г. в клиническом изоляте *S. marcescens* в Японии, встречаются в *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [15]. Это разнообразная группа, включающая более 80 различных вариантов. Сообщается, что эти изоляты обладают уникальными профилями чувствительности, в частности, они чувствительны к цефтазидиму и пиперациллин-тазобактаму [46]. Гены bla_{IMP} расположены в интегронах класса 1, переносимых плазмидами, и могут распространяться горизонтально среди разных видов [47].

VIM-тип, веронская интегрон-кодируемая металло-β-лактамаза. Существуют более 60 вариантов VIM [12]. Впервые о VIM-1 было сообщено в 1997 г. в Италии, а вскоре после этого вариант VIM-2 был идентифицирован во Франции и Италии. VIM-4, отличающийся от VIM-1 одним остатком (Ser228Arg), позже был обнаружен в изолятах *P. aeruginosa* в Греции. Впоследствии VIM-5 был идентифицирован в Турции в изолятах *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, а затем был идентифицирован в изолятах *E. cloacae* [48]. В 2011 г. первые бактерии *S. infantis* и *E. coli*, продуцирующие VIM-1, были выделены на немецких свиных и куриных фермах [7]. Гены VIM редко встречаются у *Enterobacteriaceae*, но чаще встречаются у *P. aeruginosa* и *P. putida*. Семейства VIM и IMP имеют некоторое сходство с точки зрения того, какие плазмиды являются переносчиками и что они интегрон-ассоциированы. Подобно bla_{IMP} гены bla_{VIM} находятся в интегронах класса 1 и интегрированы либо в хромосомы, либо в плазмиды, и обладая широким диапазоном хозяев, они могут легко передаваться между бактериями и вносить вклад в межвидовое распределение генов, продуцирующих VIM

[47]. Оба семейства гидролизуют все β -лактамы, кроме монобактамов, и чувствительны ко всем ингибиторам β -лактама [2]. Ферменты VIM широко распространены на всех континентах, и в настоящее время это наиболее распространённый тип MBL, обнаруженный во всём мире.

NDM-тип (металло- β -лактамаза Нью-Дели) был впервые описан в литературе в 2009 г. в изоляте *K. pneumoniae* и получил название NDM-1. Этот изолят был обнаружен в посевах мочи пациента мужского пола из Швеции, который путешествовал и был госпитализирован в Индии. Ген bla_{NDM} обычно обнаруживается в плазмиде или другом мобильном элементе и часто ассоциирован с интегроном класса 1 ISCR1, одним из наиболее часто используемых механизмов распространения устойчивости к антибиотикам между видами [44]. Дальнейшее исследование bla_{NDM-1} обнаруженного в этом изоляте, показало, что NDM-1 связывает и гидролизует все β -лактамы, за исключением азтреонама. В настоящее время описано более 20 вариантов NDM у различных видов из разных географических регионов. Варианты возникают в результате сайт-мутаций в гене, кодирующем β -лактамазу. Расположение мутации в гене, по-видимому, обуславливает скорость гидролиза. Многие из вариантов, такие как NDM-2 и NDM-3, обладают сходной гидролитической активностью с NDM-1, поскольку мутации не расположены в активном центре фермента [49]. В то время как другие клинически важные MBL представляют собой растворимые периплазматические ферменты, NDM представляет собой липопротеины, закреплённые на внешней мембране грамотрицательных бактерий [50]. Клональное распространение NDM-1-позитивных видов было описано в различных частях мира, в основном вызванное *K. pneumoniae* и *E. cloacae* [51]. Инфекции, вызываемые устойчивыми к карбапенемам изолятами *A. baumannii*, связаны с уровнем смертности до 60 % [52].

GIM-1 (German imipenemase), относящийся к подклассу B1, была впервые идентифицирована в пяти клонально родственных клинических изолятах *P. aeruginosa*, обнаруженных в Северном Рейне-Вестфалии (Германия) в 2004 г. Фермент редко описывался и только в пределах Германии в *Pseudomonas* spp., *A. pittii* и ряде *Enterobacteriaceae*. В 2014 г. был идентифицирован ещё один вариант, GIM-2, выделенный из *E. cloacae* [53]. Перенос генов осуществляется плазмидами. GIM имеет два иона цинка в активном центре, но, по-видимому, является слабо гидролизующим карбапенем ферментом [5].

SIM – редкий представитель металло- β -лактамаз, принадлежащий к подклассу B1. Белок SIM-1 на 64–69 % идентичен IMP-типу ферментов, которые являются его ближайшими родственниками. Первыми бактериями, несущими bla_{SIM-1} были бактерии *A. baumannii*, выделенные в Корее в 2005 г. Перенос гена осуществляется плазмидами. Выделенный штамм был устойчив к ампициллину, цефалоспорины и карбапенему, но чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину и колистину [54]. Перенос гена осуществляется плазмидами. На данный момент выявлено всего два варианта этого типа.

Хотя металло- β -лактамазы относительно недавно получили известность, со временем появляется всё больше информации о появлении новых карбапенемаз этого класса. Недавно была идентифицирована новая карбапенемаза подкласса B1, названная *Vibrio* металло- β -лактамазой 1 (VMB-1), которая кодируется геном

(bla_{VMB-1}), расположенным в несущей интегрон высоко-трансмиссивной плазмиде типа IncC. Она была выявлена из штамма *V. alginolyticus*, найденного в пищевых продуктах, который проявляет устойчивость ко всем известным β -лактамам антибиотикам. Сообщается, что VMB-1 демонстрирует 94 % гомологию последовательностей с несколькими недавно зарегистрированными, но плохо охарактеризованными металло- β -лактамазами, продуцируемыми морскими организмами *Alteromonadaceae*, *Glaciecola* и *T. actiniarum* [55]. Совсем недавно в Швейцарии изолят *P. synxantha*, выделенный из куриного мяса, демонстрировавший резистентность к карбапенемам, продуцировал новую карбапенемазу PFM-1. Металло- β -лактамаза подкласса B2 имела 71 % аминокислотную идентичность с β -лактамазой Sfh-1 из *S. fonticola*. Ген bla_{PFM-1} был расположен в хромосоме. Варианты PFM-1 с общей аминокислотной идентичностью от 90 до 92 % были идентифицированы у видов *P. libanensis* (PFM-2) и *P. fluorescens* (PFM-3) [56]. В 2002 г. был описан новый фермент MBL из изолята *P. aeruginosa* в Сан-Паулу (Бразилия). Фермент получил название SPM-1 (Sao Paulo MBL-1). Этот фермент проявляет самую высокую идентичность (35,5 %) с IMP-1 и интересен тем, что представляет собой «гибрид» подклассов B1 и B2 [57]. Ген bla_{SPM} может кодироваться либо хромосомой, либо плазмидой и ассоциирован с инсерционной последовательностью ISCR4 [5]. SPM-1 уникален, поскольку он представлен аллелем, специфичным только для одного хозяина – *P. aeruginosa* [58]. Множество других металло- β -лактамаз были идентифицированы в определённых географических точках, среди которых KHM-1 (Kyorin University Hospital MBL-1) из *C. freundii* в Японии, AIM-1 (Adelaide Imipenemase-1) в Австралии из *P. aeruginosa*, DIM-1 (Dutch imipenemase-1) из *P. stutzeri* в Голландии, FIM-1 (Florence imipenemase-1) из *P. aeruginosa* в Италии [59].

КАРБАПЕНЕМАЗЫ КЛАССА D

Класс D карбапенем-гидролизующих карбапенемаз (CHDL) состоит из β -лактамаз OXA-типа, наиболее часто обнаруживаемых у *A. baumannii*. Ферменты оксациллиназы (OXA) обладают способностью эффективно гидролизовать оксациллин, в честь чего они были названы. Существуют многочисленные варианты этого типа (около 800 вариантов). Классифицировано по крайней мере 16 подсемейств гидролизующих карбапенем β -лактамаз класса D, составляющих 60 % всех известных ферментов OXA. Более того, недавний анализ показал, что некоторые из более ранних β -лактамаз OXA (включая OXA-2 и OXA-10), которые первоначально были охарактеризованы как ферменты узкого и расширенного спектра, обладают способностью в значительной степени гидролизовать карбапенемы [60]. Фермент OXA-163, вариант OXA-48, наоборот, потерял свою карбапенемазную активность, расширив спектр своего гидролиза до цефтазидима. Таким образом, OXA-163 рассматривается и как ESBL, и как карбапенемаза. Вариант OXA-427 так же проявляет активность как ESBL, так и карбапенемазы [61]. Ферменты OXA не ингибируются или слабо ингибируются клавулановой кислотой сульбактамом, тазобактамом, клоксациллином или хелаторами металлов, такими как ЭДТА [2, 5].

Экспрессия генов карбапенемаз типа OXA является наиболее частым механизмом устойчивости к карбапенемам у *Acinetobacter*. Наиболее распространённой карба-

пенемазой *A. baumannii* является OXA-23, карбапенемазы OXA-40, OXA-58 также распространены во всём мире, хотя и с меньшей частотой, чем OXA-23 [62] и OXA-51, причём OXA-51, присущие *A. baumannii*, видоспецифичны [63]. OXA-48 же в основном продуцируется в *Enterobacteriaceae*. Гены ферментов OXA с карбапенем-гидролизующей активностью были обнаружены в основном на хромосомах штаммов *A. baumannii*, но также и в плазидах, выделенных из кишечных бактерий (OXA-23 и OXA-48) [12]. OXA-48-подобные карбапенемазы по отдельности вызывают относительно слабый гидролиз пенициллинов и карбапенемов. В сочетании с другими β -лактамазами, такими как ESBL, или с изменениями порина, ведущими к дефектам проницаемости, эти ферменты имеют высокий уровень резистентности к карбапенему [29]. Ген *bla*_{OXA-23} был впервые обнаружен в 1985 г. в Шотландии и первоначально назван ARI-1 (*Acinetobacter* resistant to imipenem), а в 2004 г. OXA-48, гидролизовавшая имипенем, была выделена в Турции из *K. pneumoniae* [5]. В 2010 г. во Франции была зарегистрирована вспышка, вызванная изолятами *K. pneumoniae*, продуцирующими OXA-48. О вспышках болезни сообщалось в Бельгии, Нидерландах, России, о спорадических случаях изолятов, продуцирующих OXA-48, сообщалось и в странах Африки [9].

СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КАРБАПЕНЕМАМ

Появление и распространение бактериальной устойчивости к карбапенемам является в настоящее время реальной угрозой, определяющей необходимость проведения регулярного мониторинга чувствительности возбудителей инфекций. Своевременное появление новой информации помогает оптимизировать лечение и контроль за инфекциями, а реконструкция цепей передачи имеет важное значение для анализа многовидовых вспышек. В мире существуют такие системы мониторинга антибиотикорезистентности, как EARS-Net, CDDEP ResistanceMap, SGSS, NNIS system, ATLAS, SMART, AMRmap, в которых заложена возможность интерактивного анализа и представления данных [64].

Необходимость поиска эффективных методов обнаружения антибиотикорезистентности усиливается тем, что штаммы, экспрессирующие слабую карбапенемазу, могут остаться нераспознанными рутинной диагностикой из-за низких значений минимальной подавляющей концентрации для бактериальных штаммов, продуцирующих такие ферменты [41]. Обнаружение устойчивости к карбапенемам подразделяют на фенотипические и генетические. Фенотипические анализы, используемые в настоящее время в клинической практике для обнаружения карбапенемаз, состоят из следующих: анализы, основанные на росте, которые измеряют устойчивость к карбапенемам на основе роста организма в присутствии карбапенемного антибиотика (модифицированный метод инактивации карбапенема, Carbapenem Inactivation Method, CIM/eCIM); методы гидролиза, которые обнаруживают продукты распада карбапенема (например, тест Carba NP и масс-спектрометрия с лазерной десорбцией и ионизацией с помощью матрицы), и иммуноанализы, которые обнаруживают ферменты карбапенемазы с использованием специфических антител [43]. Для контроля распространения генов устойчивости к антибиотикам

требуется идентификация потенциальных источников этих генов. ПЦР является эталонным генетическим методом для обнаружения карбапенемаз, но она требует дополнительного оборудования, квалифицированного персонала и недоступна во многих лабораториях [65]. В эпоху международных путешествий и медицинского туризма связь между конкретными механизмами резистентности и данным регионом станет менее важной, что сделает обязательным как рутинное наблюдение, так и дальнейшую оценку устойчивых к карбапенемам клинических изолятов [43].

Поиск методов преодоления устойчивости бактерий к пенициллиновым антибиотикам привёл к открытию ряда ингибиторов ферментов β -лактамаз [66]. В 1981 г. была запущена первая комбинация, амоксициллин-клавуланат, после открытия природного продукта клавулановой кислоты, ингибитора серин- β -лактамаз. Однако продолжают появляться новые β -лактамазы, которые нечувствительны к ингибированию клавулановой кислотой и другими имеющимися на рынке ингибиторами. Эффективность ингибиторов карбапенемаз может сильно варьироваться в зависимости от конкретного фермента-мишени. Ингибиторы β -лактамаз, такие как клавулановая кислота, сульбактам, ваборбактам, тазобактам, могут ингибировать SBL. С другой стороны, такие ингибиторы не влияют на MBL, которые ингибируются хелаторами ионов металлов, такими как дипиколиновая кислота, EDTA или о-фенантролин, но все они не одобрены для клинического использования [9]. Хелатирующие агенты, удаляющие цинк, могут приводить к сильному ингибированию, но их существенным недостатком является то, что их сродство и селективность могут быть получены только в результате взаимодействия с ионом цинка, а не с белком и, таким образом, этот тип ингибиторов с большой вероятностью будет ингибировать другие металлопротеины [44]. Открытие ряда новых ингибиторов даёт возможность разработать новые методы комбинированной терапии для лечения инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к карбапенемам. Недавно полученный из эртапенема лактон подавлял как SBL, так и MBL при тестировании в высоких концентрациях, причём β -лактамазы класса D ингибировались особенно сильно [67]. Наблюдаемое ингибирование некоторых MBL представляет интерес, учитывая отсутствие клинически используемых ингибиторов этих ферментов.

Чрезмерное применение антибиотиков сопряжено с побочными эффектами, ограничением применения у ряда лиц и развитием приобретённой резистентности патогенов, поэтому актуальными исследованиями в настоящее время являются поиски клинически эффективных и безопасных системных и местных антимикробных препаратов для профилактики и лечения. Появляется больше информации о новых антимикробных [68] и антисептических средствах [69], бактериофагов, ведётся поиск молекулярных структур, нацеленных на новые бактериальные мишени [70].

ПРОБЛЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ КАРБАПЕНЕМАЗ В РОССИИ

Наблюдения в течение нескольких лет говорят о факте широкого распространения NDM, KPC, OXA-48 и VIM-типов карбапенемаз в стационарах крупных городов России [71]. Основным продуцентом карбапенемаз среди

энтеробактерий в России на 2016 г., как и в других регионах мира, оказалась *K. pneumoniae*. Также к актуальным проблемам в России относится распространение карбапенем-устойчивых *Acinetobacter* spp., способных образовывать биоплёнки [72]. Доля изолятов *Acinetobacter* spp. среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составила 17,4 % [71]. Гены MBL, такие как NDM и IMP-1, были описаны у *Acinetobacter*, что демонстрирует способность этих генов устойчивости распространяться среди различных видов *Acinetobacter* [73]. Одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций в России является *P. aeruginosa*, уступая по частоте только *K. pneumoniae*. По данным «МАРАФОН», в 2015–2016 гг. отмечается увеличение частоты продукции карбапенемаз *P. aeruginosa*, главным образом MBL группы VIM и сериновых карбапенемаз группы GES-5. [74]. Отмечено, что *P. aeruginosa*, продуцирующие VIM, чаще всего встречаются в России [75]. В России доля изолятов этого микроорганизма среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в 2015–2016 гг. составляла 17,4 %, а доля изолятов *Enterobacterales* достигла 48,2 % [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое использование антимикробных препаратов в медицине, сельском хозяйстве, аквакультуре приводит к селекции и распространению резистентных к карбапенемам штаммов. Существует несколько механизмов развития устойчивости к данным препаратам, но наиболее распространённым является выработка карбапенемаз. Своевременное информирование о распространении резистентности, оперативное оповещение о вспышках госпитальных инфекций, повышение качества микробиологической диагностики и разработка новых антимикробных препаратов являются актуальными мероприятиями по предотвращению антибиотикорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meletis G. Carbapenem resistance: Overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(1): 15-21. doi: 10.1177/2049936115621709
2. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: A review. *Med Sci (Basel)*. 2017; 6(1): 1. doi: 10.3390/medsci6010001
3. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: Implications and costs. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 3903-3910. doi: 10.2147/IDR.S234610
4. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(3): 373-383. doi: 10.1093/jac/dki482
5. Hammoudi HD, Ayoub MC. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(4): 186. doi: 10.3390/antibiotics9040186
6. Mangat CS, Vadlamani G, Holicek V, et al. Molecular basis for the potent inhibition of the emerging carbapenemase VCC-1 by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(4). doi: 10.1128/aac.02112-18
7. Roschanski N, Guenther S, Vu TTT, et al. VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from retail seafood, Germany 2016 [published correction appears in *Euro Surveill*. 2017 Nov;22(45)]. *Euro Surveill*. 2017; 22(43): 17-00032. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.17-00032
8. Sugawara Y, Hagiya H, Akeda Y, et al. Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* harbouring

*bla*_{NDM} or *bla*_{IMI} in local market foods of Yangon, Myanmar. *Sci Rep*. 2019; 9: 14455. doi: 10.1038/s41598-019-51002-5

9. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020; 6: 3. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098
10. Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полухина О.В., Осовских В.В., Евтушенко В.И. Карбапенемаза-продуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре Санкт-Петербурга. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2): 181-192. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192.
11. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 9654-9692. doi: 10.3390/ijms16059654
12. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J intensive care*. 2020; 8(13). doi: 10.1186/s40560-020-0429-6
13. Reyes JA, Melano R, Cardenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American *Enterobacterales*. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(3): 231-238. doi: 10.1016/j.bjid.2020.03.002
14. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4): e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17
15. Diene SM, Rolain J-M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(9): 831-838. doi: 10.1111/1469-0691.12655
16. Brouwer MSM, Tehrani KHME, Rapallini M, et al. Novel carbapenemases FLC-1 and IMI-2 encoded by an *Enterobacter cloacae* complex isolated from food products. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(6): e02338-18. doi: 10.1128/AAC.02338-18
17. Aires-de-Sousa M, Ortiz de la Rosa J, Gonçalves M, Pereira A, Nordmann P, Poirel L. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital, Portugal. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(9): 1632-1638. doi: 10.3201/eid2509.190656
18. Piccirilli A, Mercuri PS, Galleni M, et al. P174E substitution in GES-1 and GES-5 β -lactamases improves catalytic efficiency toward carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(5): e01851-17. doi: 10.1128/AAC.01851-17
19. Chihhi H, Bonnini RA, Bourouis A, Mahrouki S, Besbes S, Moussa MB, et al. GES-11-producing *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Tunisian hospitals: Long-term dissemination of GES-type carbapenemases in North Africa. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016; 5: 47-50. doi: 10.1016/j.jgar.2016.03.005
20. Hopkins KL, Findlay J, Meunier D, Cummins M, Curtis S, Kustos I, et al. *Serratia marcescens* producing SME carbapenemases: An emerging resistance problem in the UK? *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(5): 1535-1537. doi: 10.1093/jac/dkw567
21. Iovene MR, Pota V, Galdiero M, et al. First Italian outbreak of VIM-producing *Serratia marcescens* in an adult polyvalent intensive care unit, August-October 2018: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2019; 7(21): 3535-3548. doi: 10.12998/wjcc.v7.i21.3535
22. Sahuquillo-Arce JM, Hernandez-Cabezas A, Yarad-Aud F, Ibanez-Martinez E, Falomir-Salcedo P, Ruiz-Gaitán A. Carbapenemases: A worldwide threat to antimicrobial therapy. *World J Pharmacol*. 2015; 4(1): 75-95. doi: 10.5497/wjpv.v4.i1.75
23. Liakopoulos A, Mevius D, Ceccarelli D. A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: Neglected yet ubiquitous. *Front Microbiol*. 2016; 7: 1374. doi: 10.3389/fmicb.2016.01374
24. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and functional aspects of class A carbapenemases. *Current Drug Targets*. 2016; 17(9): 1006-1028. doi: 10.2174/1389450117666160310144501
25. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Detection and antimicrobial therapy. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1823. doi: 10.3389/fmicb.2019.01823
26. Niu S, Chavda KD, Wei J, et al. A ceftazidime-avibactam-resistant and carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain

harboring *bla*_{KPC-14} isolated in New York City. *mSphere*. 2020; 5(4): e00775-20. doi: 10.1128/mSphere.00775-20

27. Bonnin RA, Jousset AB, Urvoy N, Gauthier L, Tlili L, Creton E, et al. Detection of GES-5 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a newcomer in France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(3): e02263-16. doi: 10.1128/AAC.02263-16

28. Marsh JW, Mustapha MM, Griffith MP, Evans DR, Ezeonwuka C, Pasculle AW, et al. Evolution of outbreak-causing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 at a tertiary care hospital over 8 years. *MBio*. 2019; 10(5): e01945-19. doi: 10.1128/mBio.01945-19

29. Duin D van, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 2017; 8(4): 460-469. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343

30. Antonelli A, D'Andrea MM, Di Pilato V, et al. Characterization of a novel putative Xer-dependent integrative mobile element carrying the bla(NMC-A) carbapenemase gene, inserted into the chromosome of members of the *Enterobacter cloacae* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(10): 6620-6624. doi: 10.1128/aac.01452-15

31. Boyd DA, Mataseje LF, Davidson R, Delport JA, Fuller J, Hoang L, et al. *Enterobacter cloacae* complex isolates harboring *bla*_{NMC-A} or *bla*_{IMI}-type class A carbapenemase genes on novel chromosomal integrative elements and plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(5): e02578-16. doi: 10.1128/AAC.02578-16

32. Hopkins KL, Findlay J, Doumith M, Mather B, Meunier D, D'Arcy S, et al. IMI-2 carbapenemase in a clinical *Klebsiella variicola* isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(7): 2129-2131. doi: 10.1093/jac/dkx103

33. Huang L, Wang X, Feng Y, Xie Y, Xie L, Zong Z. First identification of an IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015; 14: 51. doi: 10.1186/s12941-015-0112-2

34. Fonseca F, Sarmiento AC, Henriques I, Samyn B, Beuemen J van, Domingues P, et al. Biochemical characterization of SFC-1, a class A carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(12): 4512-4514. doi: 10.1128/AAC.00491-07

35. Henriques I, Moura A, Alves A, Saavedra MJ, Correia A. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(6): 2321-2324; doi: 10.1128/AAC.48.6.2321-2324.2004

36. Becka SA, Zeiser ET, Marshall SH, et al. Sequence heterogeneity of the PenA carbapenemase in clinical isolates of *Burkholderia multivorans*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 92(3): 253-258. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.005

37. Juan C, Torrens G, Gonzalez-Nicolau M, Oliver A. Diversity and regulation of intrinsic β -lactamases from non-fermenting and other Gram-negative opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2017; 41(6): 781-815. doi: 10.1093/femsre/fux043

38. Papp-Wallace KM, Scott AB, Zeiser ET, et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: Avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect Dis*. 2017; 3(7): 502-511. doi: 10.1021/acsinfectdis.7b00020

39. Nicoletti AG, Marcondes MFM, Martins WMBS, Almeida LGP, Nicolás MF, Vasconcelos ATR, et al. Characterization of BKC-1 class A carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(9): 5159-5164. doi: 10.1128/AAC.00158-15

40. Dortet L, Poirel L, Abbas S, Oueslati S, Nordmann P. Genetic and biochemical characterization of FRI-1, a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(12): 7420-7425. doi: 10.1128/AAC.01636-15

41. Schauer J, Gatermann SG, Hoffmann D, Hupfeld L, Pfennigwerth N. GPC-1, a novel class A carbapenemase detected in a clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(4): 911-916. doi: 10.1093/jac/dkz536

42. Lv R, Guo J, Yan Y, et al. Characterization of a novel class A carbapenemase PAD-1 from *Paramesorhizobium desertii* A-3-ET, a strain highly resistant to β -lactam antibiotics. *Sci Rep*. 2017; 7: 8370. doi: 10.1038/s41598-017-07841-1

43. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(11): e01140-18. doi: 10.1128/JCM.01140-18

44. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W. B1-metallo- β -lactamases: Where do we stand? *Curr Drug Targets*. 2016; 17(9): 1029-1050. doi: 10.2174/1389450116666151001105622

45. Mercuri PS, Bouillenne F, Boschi L, et al. Biochemical characterization of the FEZ-1 metallo-beta-lactamase of *Legionella gormanii* ATCC 33297T produced in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(4): 1254-1262. doi: 10.1128/AAC.45.4.1254-1262.2001

46. Lowe CF, Matic N, Champagne S, Romney MG, Leung V, Ritchie G. The brief case: IMP, the uncommonly common carbapenemase. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(4): e01094-19. doi: 10.1128/JCM.01094-19

47. Bonardi S, Pitino R. Carbapenemase-producing bacteria in food-producing animals, wildlife and environment: A challenge for human health. *Ital J Food Saf*. 2019; 8(2): 7956. doi: 10.4081/ijfs.2019.7956

48. Makena A, Duzgun AO, Brem J, McDonough MA, Rydzik AM, Abboud MI, et al. Comparison of Verona integron-Borne metallo- β -lactamase (VIM) variants reveals differences in stability and inhibition profiles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(3): 1377-1384. doi: 10.1128/AAC.01768-15

49. Zmarlicka M, Nailor M, Nicolau D. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics. *Infect Drug Resist*. 2015; 8: 297-309. doi: 10.2147/IDR.S39186

50. Bahr G, Vitor-Horen L, Bethel ChR, Bonomo RA, Gonzalez LJ, Vila AJ. Clinical evolution of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) optimizes resistance under Zn(II) deprivation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 62(1): e01849-17. doi: 10.1128/AAC.01849-17

51. Weber RE, Pietsch M, Frühauf A, Pfeifer Y, Martin M, Luft D, et al. IS26-mediated transfer of blaNDM-1 as the main route of resistance transmission during a polyclonal, multispecies outbreak in a German hospital. *Front Microbiol*. 2019; 10: 2817. doi: 10.3389/fmicb.2019.02817

52. Adams MD, Pasteran F, Traglia GM, Martinez J, Huang F, Liu C, et al. Distinct mechanisms of dissemination of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(5): e00324-20. doi: 10.1128/AAC.00324-20

53. Wendel AF, MacKenzie CR. Characterization of a novel metallo- β -lactamase variant, GIM-2, from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(3): 1824-1825. doi: 10.1128/AAC.05062-14

54. Lu Y, Zhao S, Liang H, Zhang W, Liu J, Hu H. The first report of a novel IncHI1B blaSIM-1-carrying megaplasmid pSIM-1-BJ01 from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 2103-2112. doi: 10.2147/IDR.S212333

55. Zheng Z, Cheng Q, Chan EW-C, Chen S. Genetic and biochemical characterization of VMB-1, a novel metallo- β -lactamase encoded by a conjugative, broad-host range IncC plasmid from *Vibrio* spp. *Adv Biosys*. 2020; 4: 1900221. doi: 10.1002/adbi.201900221

56. Poirel L, Palmieri M, Brillhante M, Masseron A, Perreten V, Nordmann P. PFM-like enzymes are a novel family of subclass B2 metallo- β -lactamases from *Pseudomonas synxantha* belonging to the *Pseudomonas fluorescens* complex Nordmann. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(2): e01700-19. doi: 10.1128/AAC.01700-19

57. Brem J, Struwe WB, Rydzik AM, et al. Studying the active-site loop movement of the São Paulo metallo- β -lactamase-1. *Chem Sci*. 2015; 6(2): 956-963. doi: 10.1039/c4sc01752h

58. Lopez C, Ayala JA, Bonomo RA, et al. Protein determinants of dissemination and host specificity of metallo- β -lactamases. *Nat Commun*. 2019; 10: 3617. doi: 10.1038/s41467-019-11615-w

59. Jabalameli F, Taki E, Emaneini M, Beigverdi R. Prevalence of metallo- β -lactamase-encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Iran. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51(3): 270-276. doi: 10.1590/0037-8682-0044-2018
60. Smith CA, Stewart NK, Toth M, Vakulenko SB. Structural insights into the mechanism of carbapenemase activity of the OXA-48 β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(10): e01202-19. doi: 10.1128/AAC.01202-19
61. Pasteran F, Denorme L, Ote I, et al. Rapid identification of OXA-48 and OXA-163 subfamilies in carbapenem-resistant gram-negative *Bacilli* with a novel immunochromatographic lateral flow assay. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(11): 2832-2836. doi: 10.1128/JCM.01175-16
62. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(7): S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830
63. Joshi PR, Acharya M, Kakshapati T, et al. Co-existence of *bla*_{OXA-23} and *bla*_{NDM-1} genes of *Acinetobacter baumannii* isolated from Nepal: Antimicrobial resistance and clinical significance. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017; 6(21). doi: 10.1186/s13756-017-0180-5
64. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Амгмар: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *KMAX*. 2017. 19(2): 84-90.
65. Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, Gottig S, Saleh A, Stelzer Y, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in *Enterobacteriales* with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(10): 1286.e9-1286.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.003
66. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: Approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *The Microbiology Independent Research (MIR) journal*. 2017; 4(1): 31-51. doi: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51
67. Lohans CT, Groesen E van, Kumar K, Tooke CL, Spencer J, Paton RS, et al. A new mechanism for β -lactamases: Class D enzymes degrade 1 β -methyl carbapenems through lactone formation. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2018; 57: 1282. doi: 10.1002/anie.201711308
68. Shurygina IA, Prozorova GF, Trukhan IS, Korzhova SA, Fadeeva TV, Pozdnyakov AS, et al. NonToxic Silver/Poly-1-Vinyl-1,2,4-Triazole. *Nanomaterials*. 2020; 10(8): 1477. doi: 10.3390/nano10081477/
69. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: Agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(3): 827-860. doi: 10.1128/CMR.00112-16
70. Belete TM. Novel targets to develop new antibacterial agents and novel alternatives to antibacterial agents. *Hum Microb J*. 2019; 11: 100052. doi: 10.1016/j.humic.2019.01.001
71. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами: методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), Общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(1): 52-83.
72. Лазарева И.В., Агеевец В.А., Ершова Т.А., Зуева Л.П., Гончаров А.Е., Дарьина М.Г. и др. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61(11-12): 28-38.
73. Pagano M, Martins AF, Barth AL. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol*. 2016; 47(4): 785-792. doi: 10.1016/j.bjm.2016.06.005
74. Shek EA, Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Shajdullina ER, et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: Results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 160-170. doi: 10.36488/cmac.2019.2.160-170
75. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(8): 1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893

REFERENCES

- Meletis G. Carbapenem resistance: Overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(1): 15-21. doi: 10.1177/2049936115621709
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: A review. *Med Sci (Basel)*. 2017; 6(1): 1. doi: 10.3390/medsci6010001
- Dadgostar P. Antimicrobial resistance: Implications and costs. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 3903-3910. doi: 10.2147/IDR.S234610
- Walther-Rasmussen J, Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(3): 373-383. doi: 10.1093/jac/dki482
- Hammoudi HD, Ayoub MC. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(4): 186. doi: 10.3390/antibiotics9040186
- Mangat CS, Vadlamani G, Holicek V, et al. Molecular basis for the potent inhibition of the emerging carbapenemase VCC-1 by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(4). doi: 10.1128/aac.02112-18
- Roschanski N, Guenther S, Vu TTT, et al. VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from retail seafood, Germany 2016 [published correction appears in *Euro Surveill*. 2017 Nov;22(45):]. *Euro Surveill*. 2017; 22(43): 17-00032. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.17-00032
- Sugawara Y, Hagiya H, Akeda Y, et al. Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* harbouring *bla*_{NDM} or *bla*_{IMI} in local market foods of Yangon, Myanmar. *Sci Rep*. 2019; 9: 14455. doi: 10.1038/s41598-019-51002-5
- Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA*. 2020; 6: 3. doi: 10.2144/fsoa-2019-0098
- Polishchuk AG, Iakubovich EI, Polukhina OV, Osovskikh VV, Evtushenko VI. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a specialized hospital in St. Petersburg. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017; 7(2): 181-192. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-181-192. (In Russ.)
- Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(5): 9654-9692. doi: 10.3390/ijms16059654
- Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care*. 2020; 8(13). doi: 10.1186/s40560-020-0429-6
- Reyes JA, Melano R, Cardenas PA, Trueba G. Mobile genetic elements associated with carbapenemase genes in South American *Enterobacteriales*. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(3): 231-238. doi: 10.1016/j.bjid.2020.03.002
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4): e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17
- Diene SM, Rolain J-M. Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(9): 831-838. doi: 10.1111/1469-0691.12655

16. Brouwer MSM, Tehrani KHME, Rapallini M, et al. Novel carbapenemases FLC-1 and IMI-2 encoded by an *Enterobacter cloacae* complex isolated from food products. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(6): e02338-18. doi: 10.1128/AAC.02338-18
17. Aires-de-Sousa M, Ortiz de la Rosa J, Gonçalves M, Pereira A, Nordmann P, Poirel L. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital, Portugal. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(9): 1632-1638. doi: 10.3201/eid2509.190656
18. Piccirilli A, Mercuri PS, Galleni M, et al. P174E substitution in GES-1 and GES-5 β -lactamases improves catalytic efficiency toward carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(5): e01851-17. doi: 10.1128/AAC.01851-17
19. Chihi H, Bonnin RA, Bourouis A, Mahrouki S, Besbes S, Moussa MB, et al. GES-11-producing *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Tunisian hospitals: Long-term dissemination of GES-type carbapenemases in North Africa. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016; 5: 47-50. doi: 10.1016/j.jgar.2016.03.005
20. Hopkins KL, Findlay J, Meunier D, Cummins M, Curtis S, Kustos I, et al. *Serratia marcescens* producing SME carbapenemases: An emerging resistance problem in the UK? *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(5): 1535-1537. doi: 10.1093/jac/dkw567
21. Iovene MR, Pota V, Galdiero M, et al. First Italian outbreak of VIM-producing *Serratia marcescens* in an adult polyvalent intensive care unit, August-October 2018: A case report and literature review. *World J Clin Cases.* 2019; 7(21): 3535-3548. doi: 10.12998/wjcc.v7.i21.3535
22. Sahuquillo-Arce JM, Hernandez-Cabezas A, Yarad-Auad F, Ibanez-Martínez E, Falomir-Salcedo P, Ruiz-Gaitán A. Carbapenemases: A worldwide threat to antimicrobial therapy. *World J Pharmacol.* 2015; 4(1): 75-95. doi: 10.5497/wjp.v4.i1.75
23. Liakopoulos A, Mevius D, Ceccarelli D. A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: Neglected yet ubiquitous. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1374. doi: 10.3389/fmicb.2016.01374
24. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and functional aspects of class A carbapenemases. *Current Drug Targets.* 2016; 17(9): 1006-1028. doi: 10.2174/1389450117666160310144501
25. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Detection and antimicrobial therapy. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1823. doi: 10.3389/fmicb.2019.01823
26. Niu S, Chavda KD, Wei J, et al. A ceftazidime-avibactam-resistant and carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain harboring bla_{KPC-14} isolated in New York City. *mSphere.* 2020; 5(4): e00775-20. doi: 10.1128/mSphere.00775-20
27. Bonnin RA, Jousset AB, Urvoy N, Gauthier L, Tlili L, Creton E, et al. Detection of GES-5 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a newcomer in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(3): e02263-16. doi: 10.1128/AAC.02263-16
28. Marsh JW, Mustapha MM, Griffith MP, Evans DR, Ezeonwuka C, Pasculle AW, et al. Evolution of outbreak-causing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST258 at a tertiary care hospital over 8 years. *MBio.* 2019; 10(5): e01945-19. doi: 10.1128/mBio.01945-19
29. Duin D van, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence.* 2017; 8(4): 460-469. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343
30. Antonelli A, D'Andrea MM, Di Pilato V, et al. Characterization of a novel putative Xer-dependent integrative mobile element carrying the bla(NMC-A) carbapenemase gene, inserted into the chromosome of members of the *Enterobacter cloacae* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10): 6620-6624. doi: 10.1128/aac.01452-15
31. Boyd DA, Mataseje LF, Davidson R, Delpont JA, Fuller J, Hoang L, et al. *Enterobacter cloacae* complex isolates harboring bla_{NMC-A} or bla_{IMI}-type class A carbapenemase genes on novel chromosomal integrative elements and plasmids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(5): e02578-16. doi: 10.1128/AAC.02578-16
32. Hopkins KL, Findlay J, Doumith M, Mather B, Meunier D, D'Arcy S, et al. IMI-2 carbapenemase in a clinical *Klebsiella variicola* isolated in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(7): 2129-2131. doi: 10.1093/jac/dkx103
33. Huang L, Wang X, Feng Y, Xie Y, Xie L, Zong Z. First identification of an IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015; 14: 51. doi: 10.1186/s12941-015-0112-2
34. Fonseca F, Sarmiento AC, Henriques I, Samyn B, Beumen J van, Domingues P, et al. Biochemical characterization of SFC-1, a class A carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(12): 4512-4514. doi: 10.1128/AAC.00491-07
35. Henriques I, Moura A, Alves A, Saavedra MJ, Correia A. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(6): 2321-2324; doi: 10.1128/AAC.48.6.2321-2324.2004
36. Becka SA, Zeiser ET, Marshall SH, et al. Sequence heterogeneity of the PenA carbapenemase in clinical isolates of *Burkholderia multivorans*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 92(3): 253-258. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.005
37. Juan C, Torrens G, Gonzalez-Nicolau M, Oliver A. Diversity and regulation of intrinsic β -lactamases from non-fermenting and other Gram-negative opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41(6): 781-815. doi: 10.1093/femsre/fux043
38. Papp-Wallace KM, Scott AB, Zeiser ET, et al. Overcoming an extremely drug resistant (XDR) pathogen: Avibactam restores susceptibility to ceftazidime for *Burkholderia cepacia* complex isolates from cystic fibrosis patients. *ACS Infect Dis.* 2017; 3(7): 502-511. doi: 10.1021/acscinfecdis.7b00020
39. Nicoletti AG, Marcondes MFM, Martins WMBS, Almeida LGP, Nicolás MF, Vasconcelos ATR, et al. Characterization of BKC-1 class A carbapenemase from *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(9): 5159-5164. doi: 10.1128/AAC.00158-15
40. Dortet L, Poirel L, Abbas S, Oueslati S, Nordmann P. Genetic and biochemical characterization of FRI-1, a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(12): 7420-7425. doi: 10.1128/AAC.01636-15
41. Schauer J, Gatermann SG, Hoffmann D, Hupfeld L, Pfennigwerth N. GPC-1, a novel class A carbapenemase detected in a clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(4): 911-916. doi: 10.1093/jac/dkz536
42. Lv R, Guo J, Yan Y, et al. Characterization of a novel class A carbapenemase PAD-1 from *Paramesorhizobium desertii* A-3-ET, a strain highly resistant to β -lactam antibiotics. *Sci Rep.* 2017; 7: 8370. doi: 10.1038/s41598-017-07841-1
43. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(11): e01140-18. doi: 10.1128/JCM.01140-18
44. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W. B1-metallo- β -lactamases: Where do we stand? *Curr Drug Targets.* 2016; 17(9): 1029-1050. doi: 10.2174/1389450116666151001105622
45. Mercuri PS, Bouillenne F, Boschi L, et al. Biochemical characterization of the FEZ-1 metallo-beta-lactamase of *Legionella gormanii* ATCC 33297T produced in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(4): 1254-1262. doi: 10.1128/AAC.45.4.1254-1262.2001
46. Lowe CF, Matic N, Champagne S, Romney MG, Leung V, Ritchie G. The brief case: IMP, the uncommonly common carbapenemase. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(4): e01094-19. doi: 10.1128/JCM.01094-19
47. Bonardi S, Pitino R. Carbapenemase-producing bacteria in food-producing animals, wildlife and environment: A challenge for human health. *Ital J Food Saf.* 2019; 8(2): 7956. doi: 10.4081/ijfs.2019.7956
48. Makena A, Duzgun AO, Brem J, McDonough MA, Rydzik AM, Abboud MI, et al. Comparison of Verona integron-Borne metallo- β -lactamase (VIM) variants reveals differences in stability and inhibition profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(3): 1377-1384. doi: 10.1128/AAC.01768-15
49. Zmarlicka M, Nailor M, Nicolau D. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics. *Infect Drug Resist.* 2015; 8: 297-309. doi: 10.2147/IDR.S39186

50. Bahr G, Vitor-Horen L, Bethel ChR, Bonomo RA, Gonzalez LJ, Vila AJ. Clinical evolution of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) optimizes resistance under Zn(II) deprivation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 62(1): e01849-17. doi: 10.1128/AAC.01849-17
51. Weber RE, Pietsch M, Frühauf A, Pfeifer Y, Martin M, Luft D, et al. IS26-mediated transfer of blaNDM-1 as the main route of resistance transmission during a polyclonal, multispecies outbreak in a German hospital. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2817. doi: 10.3389/fmicb.2019.02817
52. Adams MD, Pasteran F, Traglia GM, Martinez J, Huang F, Liu C, et al. Distinct mechanisms of dissemination of NDM-1 metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(5): e00324-20. doi: 10.1128/AAC.00324-20
53. Wendel AF, MacKenzie CR. Characterization of a novel metallo- β -lactamase variant, GIM-2, from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(3): 1824-1825. doi: 10.1128/AAC.05062-14
54. Lu Y, Zhao S, Liang H, Zhang W, Liu J, Hu H. The first report of a novel IncHI1B blaSIM-1-carrying megaplasmid pSIM-1-BJ01 from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 2103-2112. doi: 10.2147/IDR.S212333
55. Zheng Z, Cheng Q, Chan EW-C, Chen S. Genetic and biochemical characterization of VMB-1, a novel metallo- β -lactamase encoded by a conjugative, broad-host range IncC plasmid from *Vibrio* spp. *Adv. Biosys.* 2020; 4: 1900221. doi: 10.1002/adbi.201900221
56. Poirel L, Palmieri M, Brilhante M, Masseron A, Perreten V, Nordmann P. PFM-like enzymes are a novel family of subclass B2 metallo- β -lactamases from *Pseudomonas synxantha* belonging to the *Pseudomonas fluorescens* complex Nordmann. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(2): e01700-19. doi: 10.1128/AAC.01700-19
57. Brem J, Struwe WB, Rydzik AM, et al. Studying the active-site loop movement of the São Paulo metallo- β -lactamase-1. *Chem Sci.* 2015; 6(2): 956-963. doi: 10.1039/c4sc01752h
58. Lopez C, Ayala JA, Bonomo RA, et al. Protein determinants of dissemination and host specificity of metallo- β -lactamases. *Nat Commun.* 2019; 10: 3617. doi: 10.1038/s41467-019-11615-w
59. Jabalameli F, Taki E, Emameini M, Beigverdi R. Prevalence of metallo- β -lactamase-encoding genes among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from burn patients in Iran. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(3): 270-276. doi: 10.1590/0037-8682-0044-2018
60. Smith CA, Stewart NK, Toth M, Vakulenko SB. Structural insights into the mechanism of carbapenemase activity of the OXA-48 β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(10): e01202-19. doi: 10.1128/AAC.01202-19
61. Pasteran F, Denorme L, Ote I, et al. Rapid identification of OXA-48 and OXA-163 subfamilies in carbapenem-resistant gram-negative *Bacilli* with a novel immunochromatographic lateral flow assay. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(11): 2832-2836. doi: 10.1128/JCM.01175-16
62. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(7): S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830
63. Joshi PR, Acharya M, Kakshapati T, et al. Co-existence of bla_{OXA-23} and bla_{NDM-1} genes of *Acinetobacter baumannii* isolated from Nepal: Antimicrobial resistance and clinical significance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6(21). doi: 10.1186/s13756-017-0180-5
64. Kuzmenkov AYu, Trushin IV, Avramenko AA, Eidelshstein MV, Dekhnich AV, Kozlov RS. Amrmap: online platform for monitoring antibiotic resistance. *KMAX.* 2017. 19(2): 84-90. (In Russ.)
65. Baeza LL, Pfenningwerth N, Greissl C, Gottig S, Saleh A, Stelzer Y, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in *Enterobacterales* with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25(10): 1286.e9-1286.e15. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.003
66. Zhivich A. Fighting bacterial resistance: Approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *The Microbiology Independent Research (MIR) journal.* 2017; 4(1): 31-51. doi: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51
67. Lohans CT, Groesen E van, Kumar K, Tooke CL, Spencer J, Paton RS, et al. A new mechanism for β -lactamases: Class D enzymes degrade 1 β -methyl carbapenems through lactone formation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018; 57: 1282. doi: 10.1002/anie.201711308
68. Shurygina IA, Prozorova GF, Trukhan IS, Korzhova SA, Fadeeva TV, Pozdnyakov AS, et al. NonToxic Silver/Poly-1-Vinyl-1,2,4-Triazole. *Nanomaterials.* 2020; 10(8): 1477. doi: 10.3390/nano10081477
69. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: Agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30(3): 827-860. doi: 10.1128/CMR.00112-16
70. Belete TM. Novel targets to develop new antibacterial agents and novel alternatives to antibacterial agents. *Hum Microb J.* 2019; 11: 100052. doi: 10.1016/j.humic.2019.01.001
71. Beloborodov VB, Gusarov VG, Dekhnich AV, Zamiatin MN, Zubareva NA, Zyrianov SK, et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms: Guidelines of the Russian non-profit public organization «Association of Anesthesiologists and Resuscitators», Interregional Public Organization «Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists», Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Organization (MAKMAX) Sepsis Forum». *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020; 17(1): 52-83. (In Russ.)
72. Lazareva IV, Ageevets VA, Ershova TA, Zueva LP, Goncharov AE, Daryina MG, et al. Distribution and antibacterial resistance of gram-negative bacteria, producers of carbapenemases, in St. Petersburg and some other regions of the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2016; 61(11-12): 28-38. (In Russ.)
73. Pagano M, Martins AF, Barth AL. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol.* 2016; 47(4): 785-792. doi: 10.1016/j.bjm.2016.06.005
74. Shek EA, Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Shajdullina ER, et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: Results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21(2): 160-170. doi: 10.36488/cmac.2019.2.160-170
75. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(8): 1290-1297. doi: 10.1093/cid/cix893

Сведения об авторе

Невезжина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail hannanevezhina@gmail.com

Information about the author

Anna V. Nevezhina – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: hannanevezhina@gmail.com

Статья получена: 26.10.2020. Статья принята: 18.11.2020. Статья опубликована: 26.12.2020.

Received: 26.10.2020. Accepted: 18.11.2020. Published: 26.12.2020.