

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК [579.841.11:57.088.7]:[614.2:617-089-072.5]
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-7-16>

Поступила в редакцию 25.03.2023
Received 25.03.2023

О. О. Янович, Л. П. Титов

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь*

**АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ИЗОЛЯТОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ХИРУРГИИ
И РЕАНИМАЦИИ МЕДУЧРЕЖДЕНИЙ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Аннотация. Бактерии *Acinetobacter baumannii* вызывают широкий спектр локальных и системных гнойно-воспалительных процессов. Наибольшее клиническое значение приобрели высокорезистентные к антибиотикам генетические варианты бактерий, вызывающие заболевания, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, что представляет существенную проблему здравоохранения.

Исследовано 53 изолята *A. baumannii*, выделенных от пациентов, которые проходили лечение в отделениях хирургии и интенсивной терапии учреждений здравоохранения страны. Молекулярно-генетическими методами – мультилокусным сиквенс-типированием и ПЦР реального времени – установлены спектр сиквенс-типов (ST) и клональных комплексов (CC), а также носительство генов резистентности бета-лактамаз расширенного типа, металло-бета-лактамаз и сериновых карбапенемаз.

Исследованные методом мультилокусного сиквенс-типирования изоляты *A. baumannii* принадлежали к 4 клональным комплексам – CC109, CC92, CC944 и CC110. Генетическая структура доминирующего CC109 была представлена сиквенс-типами ST2550, ST231, ST441, а структура CC92 – ST2168, ST450 и ST195. К минорным CC относились CC944 и CC110.

С помощью филогенетического анализа установлено, что предковым сиквенс-типом кластера 1 является ST229, который эволюционирует с образованием сиквенс-типов ST195, ST450, ST2563 и ST1103. Кластер 2 формируется на основе ST2182, эволюционирующего с образованием двух ветвей – ST2564 и ST441.

Анализ взаимосвязей ST и CC *A. baumannii* в зависимости от региона страны показал, что чаще всего изоляты, относящиеся к ST2550 (CC109), распространены в Гомельской, Могилевской, Минской и Гродненской областях, а изоляты ST231 (CC109) – в Витебской, Гродненской и Могилевской областях.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, типирование, сиквенс-типы, бета-лактамазы

Для цитирования: Янович, О. О. Анализ генетической структуры изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов отделений хирургии и реанимации медучреждений разных регионов Республики Беларусь / О. О. Янович, Л. П. Титов // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 7–16. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-7-16>

Olga O. Yanovich, Leonid P. Titov

Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

**ANALYSIS OF THE GENETIC STRUCTURE OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATES,
ISOLATED FROM PATIENTS OF THE SURGERY AND RESUSCITATION DEPARTMENTS
OF MEDICAL INSTITUTIONS IN DIFFERENT REGIONS OF THE REPUBLIC OF BELARUS**

Abstract. *A. baumannii* bacteria are gram-negative, catalase-positive, oxidase-negative, non-fermenting coccobacilli that cause a wide range of local and systemic purulent-inflammatory processes. Genetic variants of bacteria that are highly resistant to antibiotics and cause healthcare-associated infections have acquired the greatest clinical significance. Multidrug-resistant bacteria are widespread in medical institutions in different countries and pose a significant public health problem.

We studied 53 isolates of *A. baumannii* isolated from patients in intensive care wards and surgical departments. Molecular genetic methods – multilocus sequencing-typing and real-time PCR – established the spectrum of sequence types (ST) and clonal complexes (CC), as well as carriers of extended type beta-lactamase resistance genes, metallo-beta-lactamases and serine carbapenemase.

The isolates studied by the MLST method belonged to 4 clonal complexes: CC109, CC92, CC944 and CC110. The genetic structure of the dominant CC109 is represented by the following sequence types – ST2550, ST231, ST441. CC92 united ST168, ST450 and ST195. The minor CCs included CC944 and CC110.

The phylogenetic analysis has established that the ancestral ST of cluster I is ST229, evolving to form sequence types ST195, ST450, as well as ST2563 and ST1103. Cluster 2 is formed on the basis of ST2182 evolving with the formation of two branches ST2564 and ST441.

The analysis of the relationships between STs and CCs depending on the region of the country showed that isolates related to ST2550 (CC109) are more common in the Gomel, Mogilev, Minsk and Grodno regions, and ST231 (CC109) isolates are more common in the Vitebsk, Grodno and Mogilev regions.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, typing, sequence types, beta-lactamase

For citation: Yanovich O. O., Titov L. P. Analysis of the genetic structure of *Acinetobacter baumannii* isolates, isolated from patients of the surgery and resuscitation departments of medical institutions in different regions of the Republic of Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 7–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-7-16>

Введение. Род *Acinetobacter* относится к семейству *Moraxellaceae*. Видовое название *A. baumannii* было впервые принято после публикации статьи Paul Baumann в 1968 г. о выделении ацинетобактера из почвы и воды [1]. Представители рода характеризуются как грамотрицательные, аэробные, индолотрицательные, каталазоположительные, оксидазоотрицательные и цитратоположительные, неподвижные и непривередливые бактерии. Род *Acinetobacter* насчитывает более 70 видов микроорганизмов. На видовом уровне *A. baumannii* являются грамотрицательными, каталазоположительными, оксидазоотрицательными, неферментирующими и неподвижными коккобациллами. Они с трудом обесцвечиваются, что часто приводит к ошибочной идентификации их как грамположительных [2, 3].

В больничных условиях *A. baumannii* обитает в основном в отделениях интенсивной терапии взрослых и новорожденных пациентов, а также в ожоговых, хирургических, терапевтических и онкологических отделениях. Бактерия относится к широко распространенным возбудителям нозокомиальных инфекций группы ESKAPE [4], ассоциирована с оказанием медицинской помощи [5], обладает высокой устойчивостью к антибиотикам [6, 7]. Штаммы ацинетобактер, обладающие множественной резистентностью к антибиотикам, включая карбапенемы, широко распространены в медучреждениях разных стран [3], что представляет существенную угрозу их здравоохранению.

Результаты микробиологического мониторинга за возбудителями раневой инфекции в Беларуси в период с 2012 по 2020 г. показали, что доля резистентных штаммов *A. baumannii* выросла с 74 до 89 % [8], а среди штаммов, выделенных из крови, – до 92,0 % [9].

Генетическая структура популяции *A. baumannii* весьма гетерогенна. В целях изучения и оценки генетической структуры, молекулярной эволюции и филогенетических связей в клинической микробиологии используют два основных метода: мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) [10] и полногеномное секвенирование [11]. MLST штаммов возбудителя позволяет выявить спектр доминирующих и минорных сиквенс-типов (ST), которые могут представлять определенные клональные комплексы (CC), относящиеся к генетическим линиям глобального либо локального распространения. CC, в свою очередь, может включать подмножество близкородственных ST и формировать определенные генетические линии [12–14].

Некоторые генетические линии *A. baumannii*, вызывавшие множественные вспышки в лечебных учреждениях разных стран, приобрели статус эпидемических [15, 16]. Два паневропейских эпидемических клона *A. baumannii* (I и II) первоначально получили распространение в странах Северо-Западной Европы (1982 г.) и с 1991 по 2001 г. преобладали в Чехии [17]. Со временем клон I интенсивно распространился и был обнаружен у пациентов в Испании, Польше, Англии и Италии. Клон II, который, вероятно, сохранял циркуляцию в европейских больницах, недавно был обнаружен во Франции, Нидерландах, Италии и Испании. В Российской Федерации выделено 14 генотипов трех основных клональных групп *A. baumannii*, обладающих генами OXA-58-подобных

карбапенемаз. Большинство изолятов в России относятся к генетическим линиям CC92/208, CC109/231, CC944. Исследованные штаммы CC92/208 и CC109/231 были резистентны к карбапенемам и в ряде случаев чувствительны к некоторым антибиотикам, не являющимся бета-лактамами. Штаммы CC944 характеризовались резистентностью ко всем антибиотикам и продукцией карбапенемаз группы ОХА-24/40 [18].

В Республике Беларусь молекулярно-генетические исследования *A. baumannii* на популяционном уровне не проводились.

Цель исследования – изучение генетической структуры популяции *A. baumannii*, распространенности сиквенса-типов и клональных комплексов в отделениях хирургического профиля и реанимации, установление филогенетических связей и распространенности генов бета-лактамаз.

Материалы и методы исследования. Изучено 53 штамма *A. baumannii*, выделенных в 2020–2021 гг. от пациентов отделений реанимации и хирургии медучреждений страны: в Минске и Минской области – 14, в Гомеле и Гомельской области – 12, в Гродно и Гродненской области – 8, в Могилеве и Могилевской области – 10, в Витебской области – 6, в Бресте – 3. Наибольшее количество изолятов было получено из отделяемого ран – 38 (71,7 %), а также из мокроты – 8 (15,1 %), крови – 2 (3,8 %), спинно-мозговой жидкости – 1 (1,8 %), отделяемого брюшной полости – 1 (1,8 %) и в смывах с катетеров – 3 (5,8 %).

Первичный посев полученных культур осуществляли из транспортной среды на мясо-пептонный агар. Заключительная идентификация полученных чистых культур микроорганизмов проводилась методом ПЦР в режиме реального времени и с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK2 (bioMérieux, Франция).

Чувствительность микроорганизмов к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона. Результаты интерпретировали в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, 2021).

ДНК выделяли из суточной культуры, выращенной на мясо-пептонном агаре, с помощью набора «РИБО-преп» (AmpliSens, РФ), согласно инструкции по его применению.

Наличие генов сериновых бета-лактамаз (групп оксациллин-гидролизующих ферментов (ОХА) – ОХА-23, ОХА-24/40 и ОХА-48), генов металло-бета-лактамаз (NDM, VIM, IMP), бета-лактамаз расширенного спектра действия (SHV, TEM, CTX-M, GES, VEB) определяли методами ПЦР и ПЦР в режиме реального времени со специфическими праймерами.

Мультилокусное сиквенса-типирование было выполнено в соответствии с оксфордской схемой [19]. Для определения аллельных профилей генов «домашнего хозяйства» проводили амплификацию их фрагментов с использованием праймеров следующих генов: *getA*, *gyrB*, *gdhB*, *recA*, *cpn60*, *gpi*, *rpoD*. Секвенирование фрагментов ДНК генов «домашнего хозяйства» проводили с помощью прибора ABI Prism 3500 и набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США), руководствуясь протоколами производителя. Полученные в результате секвенирования нуклеотидные последовательности генов «домашнего хозяйства» представляли в международную базу данных pubmlst.org для установления их принадлежности к ST и CC. Для филогенетического анализа использовали программу Mega 6. На основании аллельных профилей эволюционное родство между изолятами оценивали с помощью алгоритма минимального связующего дерева, используя программу PHYLONiZ. Алгоритм включал ST с наибольшим количеством вариантов одного локуса в качестве корневого узла. Группы ST, отличающихся от ST-родоначальника одним геном, были объединены в CC [20].

Результаты и их обсуждение. Для изучения генетической структуры популяции ацинетобактера и распространенности ST и CC в Республике Беларусь и их родственных взаимосвязей использовали 53 штамма, выделенных от пациентов хирургического профиля и отделений реанимации медучреждений районного, городского и областного уровня. Все исследованные штаммы обладали резистентностью к карбапенемам.

В таблице представлена молекулярно-генетическая характеристика 53 изолятов *A. baumannii*, включая аллельные профили 7 генов «домашнего хозяйства», принадлежность к ST и CC, носительство генов бета-лактамаз в зависимости от типа медицинского отделения и территориального распространения этих изолятов.

Характеристика 53 изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов медицинских учреждений страны
Characteristics of 53 *A. baumannii* isolates collected from patients in healthcare facilities across the country

Город	Отделение	Аллельный профиль генов «домашнего хозяйства»							ST	CC	Носительство генов бета-лактамаз
		glt	gyrB	gdh	rec	cpn60	gpi	groD			
Минск	ОХ	1	3	3	2	2	96	3	195	CC92	ОХА-23 + БЛРС
Минск	ОХ	1	3	3	2	2	96	3	195	CC92	ОХА-23
Могилев	ОР	1	15	2	28	1	107	32	229	CC110	ОХА-23
Гомель	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-23, 24
Гродно	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Гродно	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Минск	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Минск	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Могилев	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Могилев	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Орша	ОР	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-23,24
Орша	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Орша	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-24
Орша	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-23,24 + МБЛ
Солигорск	ОХ	10	12	4	11	4	98	5	231	CC109	ОХА-23,24
Бобруйск	ОР	10	12	4	11	4	100	5	441	CC109	ОХА-24
Гродно	ОХ	10	12	4	11	4	100	5	441	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Гродно	ОР	10	12	4	11	4	100	5	441	CC109	ОХА-24
Брест	ОР	1	17	3	2	2	102	3	450	CC92	ОХА-24
Брест	ОР	2	21	3	32	26	100	5	1103	CC944	ОХА-24 + БЛРС
Орша	ОП	2	21	3	32	26	100	5	1103	CC944	ОХА-24
Гродно	ОХ	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА-23
Гродно	ОР	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА-23 + БЛРС
Минск	ОР	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА-23 + БЛРС
Могилев	ОР	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА-23,24 + БЛРС
Могилев	ОР	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА
Орша	ОР	1	17	3	2	2	98	3	2182	CC92	ОХА-24
Минск	ОР	10	15	4	11	1	98	3	2549	CC109	ОХА + БЛРС
Бобруйск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА + БЛРС + МБЛ
Бобруйск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + БЛРС + МБЛ
Бобруйск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + БЛРС + МБЛ
Гомель	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24
Гомель	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + МБЛ
Гомель	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + МБЛ
Гомель	ПА	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА + БЛРС
Гродно	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Гродно	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Гродно	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	0
Минск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + БЛРС + МБЛ
Могилев	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА
Светлогорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24
Светлогорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + МБЛ
Светлогорск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + МБЛ
Светлогорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + МБЛ
Светлогорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + МБЛ
Светлогорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + БЛРС + МБЛ
Солигорск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-23,24 + БЛРС

Окончание таблицы

Город	Отделение	Аллельный профиль генов «домашнего хозяйства»							ST	CC	Носительство генов бета-лактамаз
		glt	gyrB	gdh	rec	crp60	gpi	groD			
Солигорск	ОР	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24
Солигорск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24 + БЛРС
Солигорск	ОХ	10	12	4	11	2	98	5	2550	CC109	ОХА-24
Гомель	ОР	2	21	4	32	26	67	5	2563	CC944	ОХА-24
Брест	ОР	2	21	4	32	26	100	5	2564	CC944	ОХА-24 + БЛРС
Минск	ОР	10	12	4	11	26	98	5	2565	CC109	ОХА-24 + МБЛ

Примечание. ОР – отделение реанимации, ОХ – отделение хирургии, ПА – патологоанатомическое отделение, ОП – отделение пульмонологии, БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия, МБЛ – металло-бета-лактамазы.

Как видно из таблицы и рис. 1, исследованные штаммы принадлежали к 4 клональным комплексам: CC109 (39 (73,59 %) изолятов), CC92 (9 (16,99 %) изолятов), CC944 (4 (7,54 %) изолята) и CC110 (1 (1,88 %) изолят). CC109 представлен ST2550 (22 (41,5 %) изолята), ST231 (11 (20,7 %) изолятов), ST441 (3 (5,7 %) изолята); ST2549 и ST2565 – единичными изолятами; CC92 – ST2168 (6 изолятов), ST450 (1 изолят) и ST195 (2 изолята); CC944 – ST1103 (2 изолята), ST2563 (1 изолят), ST2564 (1 изолят); CC110 – только одним ST229 (1 изолят).

На рис. 2 представлено филогенетическое корневое бифуркационное дерево, характеризующее родственные взаимосвязи между отдельными ST штаммов *A. baumannii*, выделенных от пациентов отделений хирургии и реанимации. Филограмма отражает не только расположение ветвей дерева, но и их длину, которая дает дополнительную информацию о генетическом происхождении изолята. В масштабированных филогенетических деревьях длина ветвей отражает количество эволюционных изменений (обозначены цифрами). Как свидетельствуют представленные результаты, на дендрограмме можно выделить две эволюционные генетические линии (кластера) патогена. Штаммы кластера 2 формируются на основе изолята ацинетобактера, принадлежащего к ST2182, который со временем эволюционирует с образованием двух ветвей – ST2564, обнаруженного в Бресте, и ST441, обнаруженного в Гродно, которые далее дивергируют с образованием ST2549, ST2565, ST250 и ST231 (недавно выявлены на территории Беларуси). Последние два ST являются наиболее эпидемически значимыми (распространенными) в Республике Беларусь. К ST2550 относятся 22 изолята, а к ST231 – 10. ST231, ST2550, ST2565, ST2549, ST441, ST2182, образующие кластер 2, относятся к CC109 и только ST2564 – к CC944.

Предковым ST изолята, относящегося к кластеру 1 (выделен от пациента отделения реанимации Могилева), является ST229, который эволюционирует во времени с образованием ST195, ST450, ST2563 и ST1103 (выделены от пациентов Минска, Бреста, Гомеля и Орши соответственно). ST изолятов кластера 1 менее распространены на территории Республики Беларусь, встречаются с небольшой частотой и относятся к иным CC – ST229 (CC110), ST450 (CC92), ST195 (CC92), ST1103 (CC944), ST2563 (CC944).

На рис. 3 представлены результаты филогенетического анализа взаимосвязей ST и CC штаммов *A. baumannii*, распространенных в лечебных учреждениях страны. Размер изображенных кругов пропорционален количеству изолятов, относящихся к определенному ST или CC. Наиболее распространенными являются изоляты, относящиеся к ST2550 (CC109). На их долю приходится

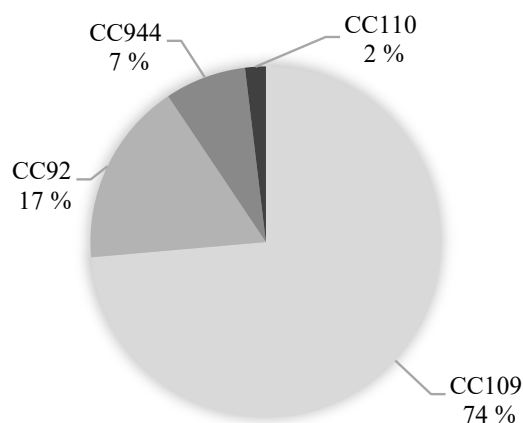


Рис. 1. Распределение клональных комплексов изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов медучреждений страны
Fig. 1. Distribution of *A. baumannii* clonal complexes isolates isolated from patients in medical institutions across the country

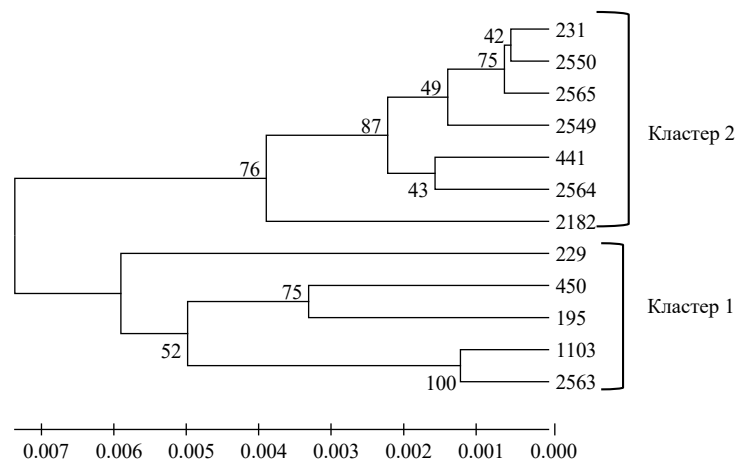


Рис. 2. Филогенетическая дендрограмма изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов отделений хирургии и реанимации медучреждений республики

Fig. 2. Phylogenetic dendrogram of *A. baumannii* isolates obtained from patients in the surgical and intensive care departments of medical institutions of the republic

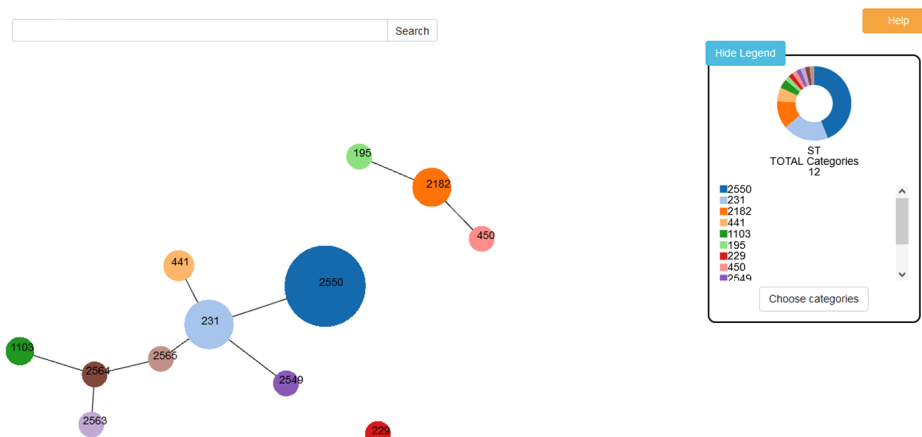


Рис. 3. Характер филогенетических взаимосвязей ST и клональных комплексов изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов отделений хирургии и реанимации республики

Fig. 3. Nature of phylogenetic relationships between ST and clonal complexes of *A. baumannii* isolates isolated from patients in the surgical and intensive care departments of the republic

44 % от исследованных штаммов. Они имеют родственные связи со штаммом ST231 (CC109), на долю которого приходится 22 % от всех генотипов. С этим ST связаны штаммы, относящиеся к ST2563, ST2564, ST2563 и ST1103. Отдельную группу составляют штаммы, принадлежащие к ST2182 (CC92), на долю которого приходится 10 %. Родственные ему ST195 (CC92) и ST450 (CC92) представлены единичными изолятами.

На рис. 4 представлены результаты распространения ST и CC *A. baumannii* в медучреждениях страны в зависимости от региона. Как видно из рис. 4, изоляты *A. baumannii*, относящиеся к ST2550 (CC109), больше всего были распространены в Гомельской, Могилевской, Минской и Гродненской областях. Изоляты ацинетобактера, относящиеся к ST231 (CC109), наиболее часто обнаруживались в медучреждениях Витебской, Гродненской и Могилевской областей. Единичные штаммы этой группы выявлялись в Гродненской (ST441), Минской (ST2540, ST2565), Могилевской (ST441), Брестской (ST2564, ST1103), Гомельской (ST2563) и Витебской (ST1103) областях.

Изоляты, относящиеся к ST2182 (CC92), обнаружены в медучреждениях Могилевской, Гродненской, Витебской областей и г. Минска. Родственные этому ST штаммы, относящиеся к ST195 (CC92), выявлены в Минской области, а изолят, относящийся к ST450 (CC92), обнаружен в Брестской области.

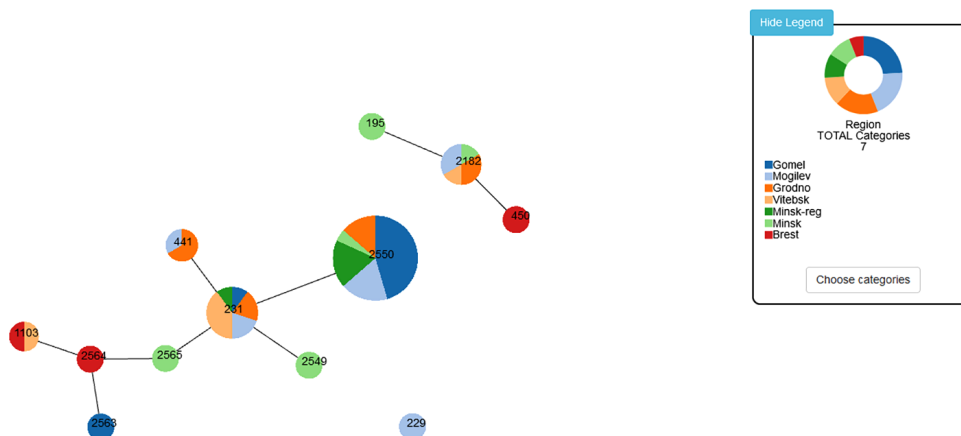


Рис. 4. Характер взаимосвязей и регионального распространения ST и клональных комплексов изолятов *A. baumannii*, выделенных от пациентов отделений хирургии и реанимации

Fig. 4. Nature of the relationships and regional distribution of ST and clonal complexes of *A. baumannii* isolates isolated from patients in the surgical and intensive care units

Анализ распространения генов бета-лактамаз среди исследованных изолятов ацинетобактера показал (таблица), что исследованные изоляты в 98,2 % случаев являлись носителями генов ОХА. Только 1 изолят из 53 не являлся носителем генов бета-лактамаз. Носителями трех генов разных классов резистентности (ОХА + БЛРС + МБЛ) являлись 25 % изолятов. Сочетание генов ОХА и МБЛ бета-лактамаз выявлено у 8 (15 %) изолятов, а сочетание ОХА + БЛРС – у 15 (28,3 %).

Вывод. Среди множества методов молекулярного типирования особенно следует выделить MLST, который имеет явные преимущества и является надежной схемой для определения генетической структуры популяции клинически значимых микроорганизмов, выявления эпидемиологически важных тенденций и филогенетических взаимосвязей. Вместе с тем метод требует значимых затрат времени и финансов. MLST-типирование представляет собой адекватный и эффективный метод, пригодный как для глобальных эпидемиологических исследований, так и для мониторинга распространения клинических штаммов бактерий не только в регионах, но и в республике в целом.

A. baumannii может проникать в больничную палату путем его передачи от колонизированного ранее пациента и способен длительно сохраняться и размножаться на сухих поверхностях при ограниченных питательных условиях, что угрожает вспышкой инфекции. В условиях больничного стационара микроб может быть обнаружен в непосредственной близости от пациента, например на покрывале, мебели, раковине для умывания, больничном оборудовании (на трубках для искусственной вентиляции, датчиках артериального давления, увлажнителях), что требует значительных усилий по поддержанию эффективного инфекционного контроля. Пути передачи *A. baumannii*, как правило, включают воздушно-капельный и/или контактный (через кожу колонизированных пациентов) [21]. Бактерии ассоциируются с инфекциями кожи и тканей в местах хирургического вмешательства, катетер-ассоциированными процессами мочевыводящих путей, заболеваниями нижних дыхательных путей [22].

По состоянию на 2018 г. инфекции, вызванные *A. baumannii*, составляли примерно 2 % от всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Их частота в США и Европе примерно в 2 раза больше, чем в странах Азии и Ближнего Востока [22]. В структуре внутрибольничных инфекций на долю вентилятор-ассоциированной пневмонии приходится 8,4 %; на инфекции кровотока, связанные с центральным катетером, – 2,2; на инфекции мочевыводящих путей, также связанных с катетерами, – 1,2; на инфекции области хирургического вмешательства – 6 % [23].

Клинические штаммы *A. baumannii* обладают рядом факторов патогенности – устойчивостью к высыханию, окислительному стрессу и дезинфектантам, способностью к формированию биопленок [24].

Механизмы устойчивости к противомикробным препаратам связаны в основном с регуляцией транспорта антибиотика через бактериальные мембраны, изменением сайта-мишени антибио-

тика и ферментативными модификациями, приводящими к нейтрализации препаратов. Можно выделить три группы механизмов, позволяющих достичь резистентности: а) снижение проницаемости мембраны или выведения антибиотика и, таким образом, предотвращение его доступа к мишени; б) защита мишени антибиотика посредством генетической мутации или посттрансляционной модификации; в) инактивация антибиотика путем гидролиза молекулы или ее модификации [25].

Проведенный молекулярно-генетический анализ резистентных изолятов *A. baumannii*, выделенных в Республике Беларусь, показал, что подавляющее большинство изолятов относится к клональной линии CC109, представленной 5 различными сиквенс-типами и относящейся к IC1. Вторым по встречаемости является клон CC92, который также имеет глобальное распространение и принадлежит к международному клону IC2.

Клон CC944, включающий 4 изолята, является сравнительно редким. В 2010 г. в нескольких стационарах Италии он впервые был описан как синглетон CT78 Pas, в связи с чем получил название «итальянский клон» [26].

Таким образом, отдельные клоны *A. baumannii*, например гены резистентности, могут возникать и независимо эволюционировать на разных территориях, в медучреждениях разного типа, приобретая дополнительные конкурентные преимущества. Очевидно, что такие клоны могут распространяться как внутри страны, так и между странами. Для выявления изменений в эпидемиологии *A. baumannii* и для улучшения контроля за распространением этой бактерии необходим дальнейший молекулярно-эпидемиологический мониторинг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Baumann, P. Isolation of *Acinetobacter* from soil and water / P. Baumann // Journal of Bacteriology. – 1968. – Vol. 96, N 1. – P. 39–42. <https://doi.org/10.1128/jb.96.1.39-42.1968>
2. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen / A. Howard, M. O'Donoghue, A. Feeney, R. D. Sleator // Virulence. – 2012. – Vol. 3, N 3. – P. 243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
3. Nguyen, M. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review / M. Nguyen, S. G. Joshi // Journal of Applied Microbiology. – 2021. – Vol. 131, N 6. – P. 2715–2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>
4. Economic burden of antibiotic resistance in ESKPE organisms: A systematic review / X. Zhen, C. S. Lundborg, X. Sun [et al.] // Antimicrobial Resistance and Infection Control. – 2019. – Vol. 8. – Art. 137. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>
5. Clinical and pathophysiological overview *Acinetobacter* infections: a century of challenges / D. Wong, T. B. Nielsen, R. A. Bonomo [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2017. – Vol. 30, N 1. – P. 409–417. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>
6. Genomic characterization of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from COVID-19 patients in Russia / A. Shelencov, Y. Mikhaylova, L. Petrova [et al.] // Antibiotics. – 2022. – Vol. 11, N 3. – Art. 346. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030346>
7. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 42–48.
8. Характер раневой микрофлоры и резистентность к антибиотикам: результаты мониторинга 2012–2020 гг. / Л. П. Титов, В. А. Горбунов, А. Н. Хархаль [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 58–70.
9. Тренды резистентности к антибиотикам возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний: микробиологический мониторинг 2012–2017 / Л. П. Титов, В. А. Горбунов, А. Н. Хархаль [и др.] // Здравоохранение. – 2019. – № 7. – С. 5–16.
10. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics / M. C. Maiden, M. J. Jansen van Rensburg, J. E. Bray [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2013. – Vol. 11, N 10. – P. 728–736. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3093>
11. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria / M. V. Larsen S. Cosentino, S. Rasmussen [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – Vol. 50, N 4. – P. 1355–1361. <https://doi.org/10.1128/JCM.06094-11>
12. Фенотипический профиль актуальных полирезистентных сиквенс-типов (ST1167, ST944, ST208) *Acinetobacter baumannii* / О. С. Федотова, Ю. А. Захарова, А. В. Остапчук [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 6. – С. 639–647.
13. *Acinetobacter baumannii* при инфекциях кровотока и центральной нервной системы у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии: молекулярно-генетическая характеристика и клиническая значимость / З. 3. Садеева, И. Е. Новикова, Н. М. Алабьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 289–301.

14. Молекулярно-генетическое типирование *A. baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови методом ПЦР случайных полиморфных фрагментов ДНК / С. А. Хрульнова, А. В. Федорова, И. Н. Фролова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 38–47.
15. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *A. baumannii* in a university hospital in Italy / R. Zarrilli, R. Casillo, A. Di Popolo [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 481–489. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01675.x>
16. Global evolution of multidrug-resistant *A. baumannii* clonal lineages / R. Zarrilli, S. Pournaras, M. Giannouli, A. Tsakris // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2023. – Vol. 41, N 1. – P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008>
17. The population structure of *A. baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool / L. Diancourt, V. Passet, A. Nemec [et al.] // Plos One. – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. e10034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010034>
18. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016» / Е. А. Шек, М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 171–180.
19. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* / S. G. Bartual, H. Seifert, C. Hippler [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2005. – Vol. 43, N 9. – P. 4382–4390. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4382-4390.2005>
20. PHYLOViZ 2.0: providing scalable data integration and visualization from multiple phylogenetic inference methods / M. Nascimeto, A. Sousa, M. Ramirez [et al.] // Bioinformatics. – 2017. – Vol. 33, N 1. – P. 128–129. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw582>
21. Giamarellou, H. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? / H. Giamarellou, A. Antaoniadou, K. Kanellakopoulou // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2008. – Vol. 32, N 2. – P. 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.013>
22. Harding, C. M. Uncovering the mechanisms of *A. baumannii* virulence / C. M. Harding, S. W. Hennon, M. F. Feldman // Nature Reviews Microbiology. – 2017. – Vol. 16, N 2. – P. 91–102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>
23. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, surveillance and management / J. M. Pogue, T. Mann, K. E. Barber, K. S. Kaye // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2014. – Vol. 11, N 4. – P. 383–393. <https://doi.org/10.1586/eri.13.14>
24. Dijkshoorn, L. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *A. baumannii* / L. Dijkshoorn, A. Nemec, H. Seifert // Nature Reviews Microbiology. – 2007. – Vol. 5, N 12. – P. 939–951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
25. Molecular mechanisms of antibiotic resistance / J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay [et al.] // Nature Reviews Microbiology. – 2015. – Vol. 13, N 1. – P. 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
26. Widespread carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clones in Italian hospitals revealed by a multicenter study / E. Carretto, D. Barbarini, L. Dijkshoorn [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2011. – Vol. 11, N 6. – P. 1319–1326. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.04.024>

References

1. Baumann P. Isolation of *Acinetobacter* from soil and water. *Journal of Bacteriology*, 1968, vol. 96, no. 1, pp. 39–42. <https://doi.org/10.1128/jb.96.1.39-42.1968>
2. Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R. D. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 243–250. <https://doi.org/10.4161/viru.19700>
3. Nguyen M., Joshi S. G. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of Applied Microbiology*, 2021, vol. 131, no. 6, pp. 2715–2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>
4. Zhen X., Lundborg C. S., Sun X., Hu X., Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2019, vol. 8, art. 137. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>
5. Wong D., Nielsen T. B., Bonomo R. A., Pantapalangkoor P., Luna B., Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 409–417. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>
6. Shelenvov A., Mikhaylova Y., Petrova L., Gaidukova I., Zamyatin M., Akimkin V. Genomic characterization of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from COVID-19 patients in Russia. *Antibiotics*, 2022, vol. 11, no. 3, art. 346. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030346>
7. Sukhorukova M. V., Eidel'shtein M. V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N. V., Shek E. A., Dekhnich A. V. [et al.]. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2017, vol. 19, no. 1, pp. 42–48 (in Russian).
8. Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal' A. N., Yanovich O. O., Levshina N. N., Blyga E. G., Sudak S. Yu., Bukhantsova A. N., Bonda N. V., Tkach L. M., Voitik S. B., Botina T. N. Character of wound microflora and resistance to antibiotics: monitoring results 2012–2020. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 58–70 (in Russian).
9. Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal' A. N., Davydov A. V., Levshina N. N. Trends in invasive bacterial diseases pathogens resistance to antibiotics: microbiologic monitoring, 2012–2017. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2019, no. 7, pp. 5–16 (in Russian).

10. Maiden M. C., Jansen van Rensburg M. J., Bray J. E., Earle S. G., Ford S. A., Jolley K. A., McCarthy N. D. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, vol. 11, no. 11, pp. 728–736. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3093>
11. Larsen M. V., Cosentino S., Rasmussen S., Friis C., Hasman H., Marvig R. L., Jelsbak L., Sicheritz-Pontén T., Ussery D. W., Aarestrup F. M., Lund O. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, vol. 50, no. 4, pp. 1355–1361. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.06094-11>
12. Fedotova O. S., Zakharova Yu. A., Ostapchuk A. V., Bazhanova U. A., Zakharov A. A. Phenotypic profile of priority multiresistant *Acinetobacter baumannii* sequence types (ST1167, ST944, ST208). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2021, vol. 98, pp. 639–647 (in Russian).
13. Sadeeva Z. Z., Novikova I. E., Alyab'eva N. M., Lazareva A. V., Komyagina T. M., Karaseva O. V., Vershinina M. G., Fisenko A. P. *Acinetobacter baumannii* in blood-borne and central nervous system infections in intensive care unit children: molecular and genetic characteristics and clinical significance. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity], 2023, vol. 13, no. 2, pp. 289–301 (in Russian).
14. Khrul'nova S. A., Fedorova A. V., Frolova I. N., Klyasova G. A. Genotyping by random amplified polymorphic DNA assay of *Acinetobacter baumannii* isolated from blood culture of patients with hematological malignancies. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccinal prevention], 2020, vol. 19, no. 4, pp. 38–47 (in Russian).
15. Zarrilli R., Casillo R., Di Popolo A., Tripodi M. F., Bagattini M., Cuccurullo S., Crivaro V., Ragone E., Mattei A., Galdieri N., Triassi M., Utili R. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *A. baumannii* in a university hospital in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 481–489. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01675.x>
16. Zarrilli R., Pournaras S., Giannouli M., Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *A. baumannii* clonal lineages. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2023, vol. 41, no. 1, pp. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008>
17. Diancourt L., Passet V., Nemec A., Dijkshoorn L., Brisse S. The population structure of *A. baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PloS One*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. e10034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010034>
18. Shek E. A., Sukhorukova M. V., Eidel'shtein M. V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N. V., Shaidullina E. R. [et al.]. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2019, vol. 21, no. 2, pp. 171–180 (in Russian).
19. Bartual S. G., Seifert H., Hippler C., Luzon M. A., Wisplinghoff H., Rodríguez-Valera F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, vol. 43, no. 9, pp. 4382–4390. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4382-4390.2005>
20. Nascimento M., Sousa A., Ramirez M., Francisco A. P., Carriço J. A., Vaz C. PHYLOViZ 2.0: providing scalable data integration and visualization from multiple phylogenetic inference methods. *Bioinformatics*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 128–129. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw582>
21. Giamarellou H., Antoniadou A., Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2008, vol. 32, no. 2, pp. 106–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.013>
22. Harding C. M., Hennon S. W., Feldman M. F. Uncovering the mechanisms of *A. baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 91–102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>
23. Pogue J. M., Mann T., Barber K. E., Kaye K. S. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, surveillance and management. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2014, vol. 11, no. 4, pp. 383–393. <https://doi.org/10.1586/eri.13.14>
24. Dijkshoorn L., Nemec A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *A. baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, vol. 5, no. 12, pp. 939–951. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
25. Blair J. M. A., Webber M. A., Baylay A. J., Ogbolu D. O., Piddock L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
26. Carretto E., Barbarini D., Dijkshoorn L., van der Reijden T. J., Brisse S., Passet V., Farina C. APSI *Acinetobacter* Study Group. Widespread carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clones in Italian hospitals revealed by a multicenter study. *Infection, Genetics and Evolution*, 2011, vol. 11, no. 6, pp. 1319–1326. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.04.024>

Информация об авторах

Янович Ольга Олеговна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филімонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-1726-1031>. E-mail: oyanov74@mail.ru

Титов Леонид Петрович – академик, д-р мед. наук, профессор.

Information about the authors

Olga O. Yanovich – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-1726-1031>. E-mail: oyanov74@mail.ru

Leonid P. Titov – Academician, D. Sc. (Med.), Professor.