


Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-544>



Сравнительный геномный анализ клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде

Устюжанин А.В. , Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Существует необходимость исследования генетического разнообразия внутрибольничных штаммов, распространённости детерминант устойчивости к антибиотикам, факторов вирулентности и реализации патогенного потенциала оппортунистическими микроорганизмами.

Цель работы — сравнить генетический профиль антибиотикорезистентности и вирулентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде.

Материалы и методы. С помощью полногеномного секвенирования и биоинформационного анализа для поиска детерминант резистентности и вирулентности исследованы 3 штамма *K. pneumoniae*, 2 из которых выделены из крови при генерализованной инфекции, 1 — из фекалий новорождённого ребёнка.

Результаты. *K. pneumoniae* ST23, ST14, ST3559 отличались генетическими детерминантами антибиотикорезистентности и факторов вирулентности. Вместе с тем все они имели гены *fimH*, *mrkA* и *iutA*, ассоциированные с повышенной способностью к адгезии к субстратам и транспортом аэробактина. Штамм ST3559, обладающий наибольшим количеством генов антибиотикорезистентности (9), содержал 8 генов факторов вирулентности; в штамме ST23, в котором детектировано наименьшее количество генов устойчивости к антибактериальным препаратам (3), обнаружено больше всего генов факторов вирулентности (21).

Заключение. Выявление штаммов *K. pneumoniae*, различающихся по генетическому профилю антибиотикорезистентности и вирулентности, у пациентов неонатальных стационаров указывает на сложное взаимодействие между бактериями и организмом новорождённого ребёнка, при котором изоляты с низким патогенным потенциалом могут вызывать серьёзные инфекционные осложнения, и наоборот, когда высоковирулентный штамм не реализует свой патогенный потенциал, как в случаях с *K. pneumoniae* ST14, ST3559 и ST23. Это подчёркивает сложность эффективного прогнозирования и управления инфекционными рисками в деятельности стационаров.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, полногеномное секвенирование, биоинформационный анализ, гены вирулентности, гены антибиотикорезистентности

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ охраны материнства и младенчества (протокол № 15 от 06.12.2022).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Устюжанин А.В., Маханёк А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Сравнительный геномный анализ клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(1):62–71.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-544>

EDN: <https://www.elibrary.ru/zxmnbnq>

Comparative genomic analysis of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated from newborns with different outcomes of the infectious process in the neonatal period

Alexander V. Ustyuzhanin[✉], Anna A. Makhanyok, Guzel N. Chistyakova, Irina I. Remizova

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Some progress has been made in the study of the molecular mechanisms of antibiotic resistance, namely, genes and their variants have been identified that ensure the inactivation of beta-lactam antibiotics. Nevertheless, there is still a necessity for further studies of genetic diversity of nosocomial strains, prevalence of genetic determinants of resistance to other groups of antibiotics, virulence factors and realization of pathogenic potential by opportunistic microorganisms.

Aim of the study was to compare the genetic profile of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated from newborns with different outcomes of the infectious process in the neonatal period.

Materials and methods. Using whole-genome sequencing and bioinformatic analysis to search for determinants of resistance and virulence, 3 strains of *K. pneumoniae* were studied, 2 of which were isolated from the blood of a generalized form of infection, 1 from the feces of a newborn child.

Results. *K. pneumoniae* strains belonged to sequence types (ST) ST23, ST14 and ST3559, and differed in genetic determinants of antibiotic resistance and virulence factors. At the same time, they all had the genetic determinants *fimH*, *mrkA* and *iutA*, which are associated with an increased ability to attach to substrates and transport aerobactin. Strain 222 of ST3559, which has the largest number of antibiotic resistance genes, contained the smallest number of virulence factor genes, and vice versa, strain 144 of ST23, in which the smallest number of antibacterial drug resistance genes was detected, contained the most virulence factor genes.

Conclusions. Identification of *K. pneumoniae* strains that differ in the genetic profile of antibiotic resistance and virulence in neonatal hospital patients indicates a complex interaction between bacteria and the macroorganism, in which isolates with low pathogenic potential can cause serious infectious complications, and vice versa, when a highly virulent strain does not realize its pathogenic potential, as demonstrated in case of *K. pneumoniae* strains ST14, ST3559 and ST23, respectively. This highlights the difficulty of effectively predicting and managing infection risks in hospital operations.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, next-generation sequencing, bioinformatics analysis, virulence genes, antibiotic resistance genes

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent the legal representatives of patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care (protocol No. 15, December 6, 2022).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Ustyuzhanin A.V., Makhanyok A.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Comparative genomic analysis of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated from newborns with different outcomes of the infectious process in the neonatal period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(1):62–71.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-544>

EDN: <https://www.elibrary.ru/zxmnbnq>

Введение

Klebsiella pneumoniae является типичным представителем энтеробактерий, который может быть обнаружен при бессимптомной колонизации слизистых оболочек нестерильных биотопов человеческого организма [1]. Вместе с тем *K. pneumoniae* включена в пятёрку основных этиологических агентов, ассоциированных с инфекционными процессами с летальным исходом во всём мире, вне зависимости от антибиотикочувствительности изолята [2]. По данным результатов многоцентро-

вого эпидемиологического исследования в России, *K. pneumoniae* — наиболее распространённый бактериальный возбудитель внутрибольничных инфекций дыхательной (35,81%) и мочевыделительной (31,94%) систем, сердца и сосудов (26,40%), инфекций центральной нервной системы (ЦНС; 27,78%), занимает 2-е место среди возбудителей нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей (19,10%), брюшной полости (26,26%) и инфекций костей и суставов (15,93%) [3].

Среди энтеробактерий, которые являются этиологическими агентами осложнений инфекционного генеза у новорождённых в отделении реанимации, *K. pneumoniae* регистрируется в 48% случаев [4]. В этиологически значимом титре у детей, находящихся на лечении в условиях стационара Кемеровской области, чаще всего она была обнаружена в образцах фекалий (826,41 на 1000 пациентов) и отделяемого глотки (33,96 на 1000 пациентов) [5]. В педиатрическом стационаре Нижнего Новгорода эпидемиологическое неблагополучие связывают со штаммом *K. pneumoniae* ST3181, первоначально выделенным в Австралии и впервые описанным в России [6].

K. pneumoniae — 3-я по частоте встречаемости среди этиологических агентов инфекций кровотока после *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков в педиатрических отделениях Республики Беларусь, где она регистрируется в 14,6% случаев [7].

В других странах, где показатель смертности от генерализованных инфекций кровотока регистрируется на уровне 18–68%, *K. pneumoniae* является также одним из значимых патогенов, обнаруживаемых у новорождённых, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [8].

При анализе генетических вариантов установлено, что в одном из детских стационаров Москвы штаммы *K. pneumoniae* относились к 4 сублиниям: SL307, SL395, SL29 и SL1198, что свидетельствует о гетерогенности популяции штаммов и возможном присутствии в условиях педиатрического отделения сразу нескольких вариантов одного вида бактерий [9].

Выявление генов устойчивости ко всем категориям антибиотиков, рекомендованных для терапии *Enterobacteriaceae*, в геномах 6 панрезистентных штаммов ещё раз подтверждает актуальность проблемы поиска препаратов для эффективной антибиотикотерапии. В Марокко при активном выявлении ректального носительства у новорождённых установлено, что из 293 собранных изолятов *K. pneumoniae* № 91 (31,05%) продуцировал карбапенемазу. Среди карбапенем-устойчивых *K. pneumoniae* № 37 (40,65%) содержал ген *bla*_{OXA-48}, а *bla*_{NDM}, *bla*_{YIM} и *bla*_{KPC} были обнаружены у 30,76, 9,89 и 2,19% изолятов соответственно [10]. К глобально распространённым сиквенс-типам с множественной лекарственной устойчивостью относятся ST14/15, ST17/20, ST43, ST147, ST258, ST395 [11], при этом последний, часто встречающийся в педиатрических стационарах, ассоциирован с устойчивостью к колистину [12]. Обращает на себя внимание детекция конвергентных типов. Так, в 2 больницах Санкт-Петербурга госпитальные вспышки были вызваны устойчивыми к карбапенемам гипервирулентными штаммами [13]. В Москве детектирован ST395, сочетающий в себе признаки как антибио-

тикорезистентного, так и вирулентного микроорганизма, способного к диссеминации в человеческом организме [9]. Исходя из вышеизложенного, *K. pneumoniae* является актуальным условно-патогенным микроорганизмом, связанным с возникновением как внутри-, так и внебольничных инфекций. Причиной тому является высокая скорость передачи генетических детерминант вирулентности и антибиотикорезистентности на мобильных генетических элементах, формирование патогенных и/или антибиотикоустойчивых эпидемически значимых клональных линий и их распространение среди пациентов всего мира [9].

Перинатальные центры не являются исключением и логично вписываются в систему оказания медицинской помощи на стационарном этапе, концентрируя в своих стенах контингент с ограниченными терапевтическими возможностями и высоким риском развития инфекционно-воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Это связано с морфофункциональной незрелостью различных органов и их систем у детей, рождённых маловесными и/или от ранних и сверхранних преждевременных родов [14].

В изучении молекулярных механизмов антибиотикорезистентности достигнуты успехи: определены гены и их варианты, обеспечивающие инактивацию антибактериальных препаратов, установлена связь с определёнными клональными группами. Тем не менее в настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований генетического разнообразия внутрибольничных штаммов, распространённости генетических детерминант устойчивости к антибиотикам, факторов вирулентности и реализации патогенного потенциала оппортунистическими микроорганизмами.

Цель исследования — сравнить генетический профиль антибиотикорезистентности и вирулентности клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде.

Материал и методы

Исследованы 3 штамма *K. pneumoniae*, 2 из которых выделены из крови при позднем госпитальном неонатальном сепсисе, 1 — из фекалий ребёнка при проведении локального микробиологического мониторинга¹. При этом следует отметить, что в 1 случае инфекция кровотока закончилась летально, в другом — выздоровлением. Штаммы выделе-

¹ Приказ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России № 263-п от 26.06.2016 о порядке микробиологического мониторинга.

ны 05.04.2023, 11.10.2023, 26.02.2024 и сохранены в рабочей коллекции лаборатории микробиологии. Нуклеотидные последовательности депонированы в международной базе генетической информации GenBank (БиоПроект: PRJNA1144786, номера в GenBank: JBGKAX000000000, JBGKAY000000000, JBHLO000000000). Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и одобрено локальным этическим комитетом НИИ охраны материнства и младенчества (протокол № 15 от 06.12.2022).

Сбор крови в объёме до 4 мл из интактной вены осуществляли в педиатрический флакон непосредственно у постели больного с последующим культивированием в анализаторе «ВасТ/ALERT» («bioMérieux»).

Высев положительной гемокультуры и посев фекалий производили на питательные среды: Эндо, дифференциально-диагностическая лактозосодержащая питательная среда (ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии), а также на кровяно-сывороточный агар (основа — «Conda»).

Видовую идентификацию бактерии и определение чувствительности к антибактериальным препаратам (ампициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, эртапенем, меропенем, амикацин, гентамицин, цiproфлоксацин, тайгециклин, фосфомицин, нитрофурантоин, триметоприм сульфаметоксазол, колистин) проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе «VITEK 2 compact» («Bio Mérieux») в Центре коллективного пользования «Инновационный научно-лабораторный центр перинатальной и репродуктивной медицины») с использованием карт «VITEK 2 GN» (идентификация) и «AST-N360» (определение антибиотикочувствительности).

Для оценки плёнкообразующей способности бактерий пользовались методикой, описанной ранее [15].

Тотальную ДНК выделяли из 24-часовой культуры с применением наборов «D-Cells-10» (ООО «Биолабмикс»). Секвенирование штамма 222 и 56 выполняли на платформе «MiSeq» («Illumina»), 144 — на «SURFSeq 5000» («GeneMind»). Качество прочтений оценивали с помощью программного инструмента «FastQC» [16]. Сборку геномов *de novo* проводили с помощью *midsystem* [17]. Мультилокусное сиквенс-типирование осуществляли по методике, предложенной сотрудниками Института Пастера [18]. Анализ нуклеотидных последовательностей ДНК 7 генов домашнего хозяйства: *rpoB*, *gapA*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *infB*, *tonB* и других локусов генома *K. pneumoniae* проводили с использованием базы данных BIGSdb-Pasteur² Института Пастера.

Поиск генетических детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности осуществляли с использованием онлайн-сервисов: VirulenceFinder³ и ResFinder⁴. Типирование капсульных локусов (K-локусы) осуществляли с помощью сайта Kaptive⁵ [19].

Для проведения сравнительного анализа полученных нами последовательностей использовали данные GenBank NCBI.

Гиперпродукцию слизи определяли с помощью методики [20].

Результаты

Краткая характеристика пациентов

Штамм *K. pneumoniae* № 222 был выделен из положительной гемокультуры пациента П. на 49-е сутки жизни. Его выявлению из образца крови при клинически выраженной генерализованной инфекции предшествовала 10-дневная колонизация кишечника *K. pneumoniae*, установленная с помощью локального микробиологического мониторинга.

K. pneumoniae № 56, обнаруженная у пациента М., первоначально была выделена из пробы фекалий на 35-е сутки жизни при проведении локального микробиологического мониторинга. Из соматической патологии следует отметить наличие гипоксии ЦНС при рождении и внутриутробных пороков развития ЦНС и сердечно-сосудистой системы, которые усугубили состояние ребёнка в неонатальном периоде. В возрасте ребенка 43 сут *K. pneumoniae* в монокультуре была выделена уже из содержимого его трахеобронхиального дерева и из положительной гемокультуры при отрицательной динамике клинического состояния новорождённого, что подтверждает транслокацию штамма через стенку кишки и его диссеминацию по организму. На 44-е сутки наступил летальный исход, и при бактериологическом исследовании секционного материала (кровь из полости сердца, ткань кишечника, лёгких, печени) *K. pneumoniae* в монокультуре была выделена из всех образцов перечисленного биологического материала без сопутствующих микроорганизмов.

Штамм *K. pneumoniae* № 144 выделен при локальном микробиологическом мониторинге отделения новорождённых недоношенных детей из фекалий пациента Ш. (дата рождения 21.02.2024) на 6-е сутки его жизни (гестационный возраст 36,5 нед, масса тела 2650 г, оценка по шкале Апгар 5/7 на 1-й и 7-й минутах жизни). В течение всего неонатального периода ребёнка в условиях стационара результаты лабораторных исследований были

² URL: <https://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella>

³ URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/VirulenceFinder>

⁴ URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder>

⁵ URL: <https://kaptive-web.erc.monash.edu>

без признаков воспалительного процесса. После выписки в удовлетворительном состоянии домой на 15-е сутки жизни в течение 3 мес семья не обращалась за медицинской помощью, что свидетельствует об отсутствии инвазивных инфекционных процессов. Их реализация определяется как способностью иммунологических реакций своевременно распознавать антиген и обеспечивать поддержание антигенного гомеостаза, так и морфологической характеристикой и фенотипическими свойствами бактериального агента.

Фенотипическая характеристика штаммов

Показатели оптической плотности, полученные при изучении плёнообразующей способности штаммов, сведения о гиперпродукции слизи, формы и исходы нозологий, другие метаданные отражены в **табл. 1**.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, изучаемые штаммы были выделены из образцов биологического материала с интервалом в несколько месяцев. У всех пациентов отмечена колонизация кишечного биотопа, у 2 из них зарегистрирована генерализация инфекционного процесса. При этом у 1 из них она закончилась летально. Гиперпродукция слизи, отмеченная у 1 из 3 штаммов, ассоциирована с повышенной способностью к плёнообразованию.

Одним из значимых свойств бактериальных штаммов, в том числе для врачей клинических специальностей, является чувствительность к антибиотикам.

Минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов штаммов № 222 и 56 представлены в **табл. 2**. Штамм № 144 был чувстви-

тельным ко всем протестированным антибиотикам, кроме ампициллина.

Штаммы, выделенные из положительной гемокультуры, выработали резистентность к защищённому амоксициллину (табл. 2). Штамм № 222 проявлял множественную лекарственную устойчивость и продуцировал бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Сформировав резистентность к одному из аминогликозидов (гентамицин), ципрофлоксацину и хлорамфениколу, он сохранил чувствительность к колистину, фосфомицину, амикацину и антибиотикам из группы карбапенемов (эртапенем и меропенем).

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности, обуславливающие фенотипическую устойчивость к антибиотикам, наряду с генами факторов вирулентности, внешних и внутренних структур бактериальных клеток, позволяют получить больше информации для проведения глубокого анализа данных о микроорганизмах.

Генетическая характеристика штаммов

Как видно из представленных в **табл. 3** данных, изучаемые штаммы принадлежат трем ST: ST3559, ST14, ST23.

Штамм № 222, ST3559 относится к клональной группе CG429, являясь вариантом сублинии ST429, распространённой на всех континентах [21]. Этот штамм имеет 1 балл при оценке вирулентности за счёт наличия гена *ybt* и 1 балл при оценке его устойчивости к антибактериальным препаратам в связи с генами БЛРС.

Штамм № 56, ST14 регистрируется в качестве этиологического агента неонатального сепсиса в центральной Италии [22], Турции [23], Вьетнаме

Таблица 1. Метаданные и фенотипическая характеристика штаммов *K. pneumoniae*

Table 1. Metadata and phenotypic characterization of *K. pneumoniae* strains

Показатель Parameter	Штамм 222 Strain 222	Штамм 56 Strain 56	Штамм 144 Strain 144
Дата обнаружения Date of discovery	05.04.2023	11.10.2023	26.02.2024
Пациент Patient	П. P.	М. M.	Ш. Sh.
Колонизация кишечника <i>K. pneumoniae</i> , предшествующая инфекционному процессу Colonization of the intestine with <i>K. pneumoniae</i> preceding the infectious process	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Нозологическая форма Nosological form	Генерализованная инфекция Generalized infection	Генерализованная инфекция Generalized infection	Носительство (колонизация кишечного биотопа) Carriage (colonization of the intestinal biotope)
Исход нозологической формы Outcome	Выздоровление Recovery	Летальный исход Death	Носительство (колонизация кишечного биотопа) Carriage (colonization of the intestinal biotope)
Формирование биоплёнки, оптическая плотность, нм Biofilm formation, optical density, nm	0,235	0,045	0,555
Гиперпродукция слизи Hyperproduction of mucus	Нет No	Нет No	Да Yes

Таблица 2. Чувствительность штаммов *K. pneumoniae* № 55 и 222 к антибактериальным препаратам
Table 2. *K. pneumoniae* strains No.56 and 222 sensitivity to antimicrobial drugs

Антибиотик Antibiotic	Штамм 222 Strain 222		Штамм 56 Strain 56	
	минимальная подавляющая концентрация, мг/л minimum inhibitory concentration, mg/L	чувствительность sensitivity	минимальная подавляющая концентрация, мг/л minimum inhibitory concentration, mg/L	чувствительность sensitivity
Ампициллин Ampicillin	≥ 32	–	≥ 32	–
Амоксициллина клавуланат Amoxicillin clavulanate	≥ 32	–	≥ 32	–
Цефотаксим Cefotaxime	≥ 64	–	≤ 0,25	+
Цефтазидим Ceftazidime	32	–	16	–
Цефепим Cefepime	≥ 32	–	≤ 0,12	+
Эртапенем Ertapenem	≤ 0,12	+	≤ 0,12	+
Меропенем Meropenem	≤ 0,25	+	≤ 0,25	+
Амикацин Amikacin	4	+	≤ 2	+
Гентамицин Gentamicin	≥ 16	–	≤ 1	+
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	1	–	≤ 0,25	+
Фосфомицин Fosfomycin	≤ 16	+	≤ 16	+
Триметоприм Trimethoprim	≥ 320	–	≤ 0,20	+
Колистин Colistin	≤ 0,5	+	≤ 0,5	+

[14], Индии [24] и Танзании [25], что подтверждает его широкую распространённость в педиатрических отделениях.

Штамм № 144, ST23 принадлежит к гипервирулентной клональной группе CG23, сублинии SL23. Он охарактеризован на 5 баллов из 5 при оценке вирулентности за счёт наличия генов, кодирующих синтез колибактина (*clb1*), аэробактина (*iuc1*), и иерсиниабактина (*ybt*). Это наиболее вирулентный штамм из сравниваемых нами в настоящем исследовании.

Обсуждение

Штаммы № 56 и 222 фенотипически отличались чувствительностью к антибиотикам. Интересно отметить, что штамм № 56 был резистентным к цефтазидиму, сохраняя чувствительность к цефепиму и цефотаксиму, хотя в ходе предшествующих работ нами было установлено, что все БЛРС-продуцирующие штаммы *K. pneumoniae*, выделенные в период с 01.01.2020 по 31.12.2021, были устойчивыми к цефотаксиму и обладали геном *bla*_{CTX-M} [26].

Штаммы, включённые в настоящее исследование, принадлежали разным сиквенс-типам, капсульным вариантам, имели отличающиеся наборы генов факторов вирулентности и устойчивости к антибактериальным препаратам. Вместе с тем их объединяет наличие генетических детерминант *fimH*, *mrkA* и *iutA*. Гены *fimH*, *mrkA* ассоциированы с повышенной способностью к прикреплению к субстратам, *iutA* — с транспортом аэробактина [1]. Все штаммы имели ген *bla*_{SHV}, свойственный для *K. pneumoniae*

как вида, обеспечивающий природную резистентность к ампициллину. Мутации в указанном гене меняют субстратную специфичность и способствуют инактивации более широкого спектра антибактериальных препаратов. Выявленные в изучаемых штаммах аллели *bla*_{SHV-11}, *bla*_{SHV-1}, *bla*_{SHV-90} широко распространены в России и были обнаружены в штаммах, выделенных в Москве в 2012–2016 гг. [27]. Ген *bla*_{SHV-90}, идентифицированный в штамме ST23, как и гены *fosA*, *oqxA*, *oqxB*, аналогичны генетическим детерминантам, охарактеризованным в подавляющем большинстве штаммов, выделенных в Китае и вызвавших как вне-, так и внутрибольничные инфекции [28].

Штаммы *K. pneumoniae* с гиперпродукцией слизи, обладающие большим патогенным и эпидемиологическим потенциалом, в настоящее время являются актуальной проблемой для системы здравоохранения многих стран, поэтому своевременная детекция таких бактериальных вариантов весьма актуальна для принятия решения по тактике ведения пациента и реализации противоэпидемиологических мероприятий [29].

От новорождённых перинатального центра были выделены как классические штаммы, продуцирующие БЛРС, так и изолят с гипермукоидным фенотипом, принадлежащий эпидемиологически значимому гипервирулентному ST23. *K. pneumoniae* ST23 выделяется преимущественно в Азии, включая Тайвань, Сингапур и материковый Китай [28], и именно с ним связаны первые описания гипервирулентных клебсиелл. Хорошо изучен

Таблица 3. Сравнительная генетическая характеристика штаммов, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса**Table 3.** Comparative genetic characteristics of strains isolated from newborns with different outcomes of the infectious process

Показатель Parameter	Штамм 222 Strain 222	Штамм 56 Strain 56	Штамм 144 Strain 144
Размер генома, п. н. Genome size, bp	5 414 099	5 544 559	5 468 329
GC состав, % GC composition, %	57,3	57,1	57,4
ST	3559	14	23
KL-тип KL type	KL27	KL2	KL1
О-локус O locus	O4	O1/O2v1	O3/O3a
О-тип O type	O4	O1	O3/O3a
Количество генов Number of genes	5299	5311	5176
Количество контигов Number of contigs	101	89	79
Гены антибиотикорезистентности Antibiotic resistance genes	<i>aac (6')-Ib-cr</i> <i>bla</i> _{CTX-M-15} <i>bla</i> _{SHV-11} <i>bla</i> _{TEM-1B} <i>fosA6</i> <i>oqxA,B</i> <i>blaOXA-1</i> <i>catB3</i> <i>dfrA1</i>	<i>bla</i> _{SHV-1} <i>fosA</i> <i>oqxA,B</i> <i>tet(D)</i> <i>catA1</i>	<i>bla</i> _{SHV-190} <i>fosA6</i> <i>oqxA,B</i>
Гены вирулентности Virulence genes	<i>fimH</i> , <i>iutA</i> , <i>traT</i> <i>fyuA</i> <i>irp1, 2</i> <i>kfuA, B</i> <i>mrk A, B, C, D, F, H, I, J</i> <i>ybt A, E, P, Q, S, T, U, X</i>	<i>fimH</i> , <i>iutA</i> <i>traT</i> <i>kfuA, B, C</i> <i>mrkA, B, C, D, F,</i> <i>H, I, J</i>	<i>fimH</i> , <i>iutA</i> <i>mchF</i> <i>allA, B, C, D, R, S</i> <i>arcC</i> <i>clbA, B, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, O, P, Q, R</i> <i>fdxA</i> <i>fyuA</i> <i>gcl</i> <i>glxK, R</i> <i>hyi</i> <i>iroB, C, D, N,</i> <i>irp1, 2</i> <i>iucA, B, C, D, A</i> <i>kfuA, B, C</i> <i>mceA, B, C, D, E, G, H, I, J</i> <i>mrkA, B, C, D, F, H, I, J</i> <i>rmpA, A2, ybbW, Y, A, E, P, Q, S, T, U, X</i> <i>ylbE, ybtA, E, P, Q, S, T, U, X F</i>
Оценка вирулентности Virulence score	1	0	5
Оценка устойчивости к противомикробным препаратам Antimicrobial resistance score	1	0	0
Группы несовместимости плазмид Incompatibility groups of plasmids	IncFIB(K), IncFII(K)	IncFIB(K)	IncHI1B, IncFIB(K)

ные и часто встречающиеся на территории России штаммы *K. pneumoniae*, принадлежащие ST23 [6], продолжают циркулировать среди населения и могут колонизировать кишечник новорождённого ребёнка без клинических проявлений инфекционного процесса. Данный факт свидетельствует о том, в условиях перинатального центра, как и в других лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих медицинскую помощь на стационарном этапе, сохраняется риск реализации конвергенции свойств гипервирулентности и множественной лекарственной устойчивости [30], что является край-

не желательным явлением из-за возникновения сложностей с лечением инвазивных инфекций и необходимостью выбора для эрадикационной терапии антибактериальных препаратов из группы резерва.

На протяжении более чем 6-месячного периода, предшествующего дате обнаружения штамма с гипермукоидным фенотипом и после неё, при проведении производственного микробиологического контроля изоляты с аналогичной фенотипической характеристикой в образцах от пациентов и смывах с объектов внутрибольничной среды не детектировались. Учитывая это, можно сделать вывод о том,

что штамм, выделенный из образца фекалий, был внебольничным. Проводимый локальный микробиологический мониторинг, анализ получаемых с его помощью данных позволяют своевременно выявлять и предупреждать совместное пребывание пациентов, выделяющих штаммы с гиперпродукцией слизи и устойчивых к антибактериальным препаратам, профилируя тем самым перекрёстное инфицирование пациентов и нежелательные события изменчивости микроорганизмов, которые могли бы быть реализованы при их встрече в одном макроорганизме.

В настоящее время не существует единой системы регистрации и наблюдения за циркуляцией штаммов с гипермукоидным фенотипом *K. pneumoniae*. При этом их фенотипическая детекция реализована в широкой диагностической практике микробиологической службы во время работы с колониями бактерий на плотных пластинчатых питательных средах различного назначения, например, среде Эндо и кровяно-сывороточном агаре. Возможно, это связано с тем, что гипервирулентность не следует отождествлять с гиперпродукцией слизи, и до настоящего времени открытым остаётся вопрос о выборе наиболее информативного маркера вирулентности *K. pneumoniae* [20].

Три исследованных в настоящей работе штамма *K. pneumoniae*, два из которых выделены из положительной гемокультуры при генерализованной инфекции, а третий — из пробы фекалий при колонизации кишечника новорождённого ребёнка, фенотипически проявляющий гиперпродукцию слизи и обладающий наиболее широким спектром генов факторов вирулентности, обладали одинаковыми генетическими детерминантами *fimH*, *mrkA*, ассоциированными с плёнкообразующей способностью и синтезом фимбрий I и III типов. Интересно отметить, что ген *traT*, обеспечивающий сывороточную резистентность, был детектирован в штаммах, выделенных из проб крови, и не был обнаружен в изоляте, выделенном из фекалий, что, возможно, и не позволило ему преодолеть подслизистый слой кишечной стенки и предотвратило генерализацию инфекционного процесса.

Таким образом, впервые в России представлены результаты сравнительного геномного анализа клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде, идентифицированы хорошо изученные и давно встречающиеся на всех континентах сиквенс-типы и клональные группы. В ходе настоящего исследования не выявлено конвергентных штаммов или штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Это является благоприятным эпидемиологическим признаком. Вместе с тем установлено, что в ходе локального микробиологического мониторинга в учреждении родовспоможения могут быть

детектированы штаммы с высоким показателем вирулентности.

Выводы

1. Штаммы *K. pneumoniae* с единичными или несколькими детерминантами вирулентности встречаются среди пациентов неонатальных стационаров. Патогенный потенциал *K. pneumoniae* ST23 (индекс вирулентности 5) с фенотипически проявляющейся гиперпродукцией слизи не был реализован в виде инфекционного процесса в организме новорождённого ребёнка.

2. *K. pneumoniae* ST14 с меньшим спектром генов вирулентности, чем ST23, и низкой антибиотикорезистентностью (индекс вирулентности 0, антибиотикорезистентность 0) вызвал осложнение течения неонатального периода недоношенного ребёнка с врождёнными пороками развития ЦНС и сердечно-сосудистой системы в виде позднего сепсиса с летальным исходом. Этот случай демонстрирует сложность прогнозирования инфекционных осложнений на стационарном этапе выхаживания новорождённых недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, исходя только из генетической и фенотипической характеристики микроорганизма и диктует необходимость комплексной оценки как бактериального штамма, так и состояния здоровья пациента.

3. Результаты проведённого исследования дополнили данные о генетическом разнообразии штаммов, ассоциированных с неонатальным периодом развития недоношенных новорождённых детей, и продемонстрировали необходимость дальнейшего изучения закономерностей развития осложнений инфекционного генеза, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, при их колонизации нестерильных локусов человеческого организма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. D'Apollito D., Arena F., Conte V., et al. Phenotypical and molecular assessment of the virulence potential of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* ST392 clinical isolates. *Microbiol. Res.* 2020;240:126551.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126551>
2. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022;400(10369):2221–48.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02185-7)
3. Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024;26(1):67–78. Edelstein M.V., Shaidullina E.R., Ivanchik N.V., et al. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.*

- 2024;26(1):67–78.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>
4. Дубоделов Д.В., Любасовская Л.А., Шубина Е.С. и др. Генетические детерминанты резистентности к β -лактамам антибиотикам госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у новорожденных. *Генетика*. 2016;52(9):1097–102. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675816090046> EDN: <https://elibrary.ru/wlnemr> Dubodelov D.V., Lubasovskaya L.A., Shubina E.S., et al. Genetic determinants of resistance of hospital-associated strains of *Klebsiella pneumoniae* to β -lactam antibiotics isolated in neonates. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(9):993–8. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795416090040> EDN: <https://elibrary.ru/xflhwgb>
 5. Кузьменко С.А., Брежнева Н.И., Гончаров А.Е., Тutelyan А.В. Характеристика свойств внутрибольничной популяции *Klebsiella pneumoniae*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):58–65. Kuzmenko S.A., Brezhneva N.I., Goncharov A.E., Tutelyan A.V. Features of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* population. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):58–65. EDN: <https://elibrary.ru/fwfxlj>
 6. Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В. Характеристика госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, циркулирующих в педиатрическом стационаре. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2019;(8):25–9. Belova I.V., Tochilina A.G., Solov'eva I.V., et al. Characteristic of hospital *Klebsiella pneumoniae* strains circulating in the pediatric hospital. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2019;(8):25–9. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-25-29> EDN: <https://elibrary.ru/bbavei>
 7. Тапальский Д.В., Бонда Н.А., Карпова Е.В., Стома И.О. *Klebsiella pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам в этиологии инфекций кровотока. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2021;10(2):179–86. Tapalski D., Bonda N., Karpova E., Stoma I. Multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* in the etiology of bloodstream infections. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2021;10(2):179–86. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.2.024> EDN: <https://elibrary.ru/belhvf>
 8. Rahmat Ullah S., Irum S., Mahnoor I., et al. Exploring the resistome, virulome, and mobilome of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates: deciphering the molecular basis of carbapenem resistance. *BMC Genomics*. 2024;25(1):408. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10139-y>
 9. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Геномные особенности резистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из кровяного русла и ликвора пациентов детского стационара. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(6):399–409. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., et al. Genomic features of resistant *Klebsiella pneumoniae*, isolated from the bloodstream and cerebrospinal fluid of pediatric hospital patients. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(6):399–409. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-430> EDN: <https://elibrary.ru/ylxbdz>
 10. Moussa B., Hnami F., Arhoun B., et al. Intense intestinal carriage of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* co-harboring OXA-48, KPC, VIM, and NDM among preterm neonates in a Moroccan neonatal intensive care unit. *Cureus*. 2023;15(12):e50095. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.50095>
 11. Шамина О.В., Крыжановская О.А., Лазарева А.В., и др. Устойчивость карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к колистину: молекулярные механизмы и бактериальный фитнес. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;(3):11–8. EDN: <https://elibrary.ru/lvaxwk>
 - Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., et al. Colistin resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains: molecular mechanisms and bacterial fitness. *Bulletin Of Russian State Medical University*. 2020;(3):11–8. DOI: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2020.032> EDN: <https://elibrary.ru/dipfjb>
 12. Садеева З.З., Новикова И.Е., Лазарева А.В. и др. Бактериемии и инфекции ЦНС у детей, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae*: молекулярно-генетическая характеристика и клинические особенности. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(6):1117–28. Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Lazareva A.V., et al. Pediatric bacteremia and CNS infections associated with *Klebsiella pneumoniae*: molecular genetic characteristics and clinical features. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(6):1117–28. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-PBA-14482> EDN: <https://elibrary.ru/hysajo>
 13. Starkova P., Lazareva I., Avdeeva A., et al. Emergence of hybrid resistance and virulence plasmids harboring New Delhi Metallo- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Russia. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(6):691. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060691>
 14. Степанова Т.Ф., Катаева Л.В., Посоюзных О.В. и др. Структура ESKAPE-патогенов, изолированных от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Национального госпиталя педиатрии г. Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(2):168–77. Stepanova T.F., Kataeva L.V., Posoyuznykh O.V., et al. The structure of ESKAPE pathogens isolated from patients of the neonatal intensive care unit at the national hospital of pediatrics in Hanoi, the socialist republic of Vietnam. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(2):168–77. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-329> EDN: <https://elibrary.ru/aamnei>
 15. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биоплёнок штаммов бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024;69(1-2):10–4. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Study of the Wobenzym enzyme preparation effect on the formation of bacterial biofilms. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(1-2):10–4. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14> EDN: <https://elibrary.ru/vrvrao>
 16. Leggett R.M., Ramirez-Gonzalez R.H., Clavijo B.J., et al. Sequencing quality assessment tools to enable data-driven informatics for high throughput genomics. *Front. Genet.* 2013;4:288. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00288>
 17. Lee C.Y., Lee Y.F., Lai L.C., et al. MiDSys: a comprehensive online system for de novo assembly and analysis of microbial genomes. *N. Biotechnol.* 2021;65:42–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2021.08.002>
 18. Diancourt L., Passet V., Verhoef J., et al. Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43(8):4178–82. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.43.8.4178-4182.2005>
 19. Lam M.M.C., Wick R.R., Judd L.M., et al. Kaptive 2.0: updated capsule and lipopolysaccharide locus typing for the *Klebsiella pneumoniae* species complex. *Microb. Genom.* 2022;8(3):000800. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000800>
 20. Kumabe A., Kenzaka T. String test of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *QJM*. 2014;107(12):1053. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu124>
 21. Kopotsa K., Mbelle N.M., Osei Sekyere J. Epigenomics, genomics, resistome, mobilome, virulome and evolutionary phylogenomics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical strains. *Microb. Genom.* 2020;6(12):mgen000474. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000474>

22. Arena F., Giani T., Becucci E., et al. Large oligoclonal outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST26 producing the FOX-7 AmpC β -lactamase in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(12):4067–72. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01982-13>
23. Hosbul T., Guney-Kaya K., Guney M., et al. Carbapenem and colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* ST14 and ST2096 dominated in two hospitals in Turkey. *Clin. Lab.* 2021;67(9). DOI: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2021.201226>
24. Naha S., Sands K., Mukherjee S., et al. OXA-181-Like carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* ST14, ST15, ST23, ST48, and ST231 from septicemic neonates: coexistence with NDM-5, resistome, transmissibility, and genome diversity. *mSphere.* 2021;6(1):e01156–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/msphere.01156-20>
25. Mshana S.E., Hain T., Domann E., et al. Predominance of *Klebsiella pneumoniae* ST14 carrying CTX-M-15 causing neonatal sepsis in Tanzania. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:466. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-466>
26. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханёк А.А. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2022;21(3):44–9. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanyok A.A. Prevalence of antibiotic resistance genes bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM in enterobacteria strains isolated from perinatal center patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(3):44–9. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49> EDN: <https://elibrary.ru/hlwyc>
27. Lev A.I., Astashkin E.I., Kislichkina A.A., et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathog. Glob. Health.* 2018;112(3):142–51. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2018.1460949>
28. Liu Y., Jian Z., Wang Z., et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology of ST23 *Klebsiella pneumoniae* in China. *Infect. Drug Resist.* 2023;16:7597–611. DOI: <https://doi.org/10.2147/idr.s428067>
29. Zhang Q.B., Zhu P., Zhang S., et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* detection methods: a minireview. *Arch. Microbiol.* 2023;205(10):326. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03665-y>
30. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет.* 2022;12(3):450–60. Ageevets V.A., Ageevets I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022;12(3):450–60. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825> EDN: <https://elibrary.ru/ucpmnf>

Информация об авторах

Устюжанин Александр Владимирович[✉] — канд. мед. наук, в. н. с. научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия, ust103@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Маханёк Анна Алексеевна — м. н. с. научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия, makhanechek@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2834-6754>

Чистякова Гузель Нуховна — д-р мед. наук, профессор, рук. научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия, chistyakovagn@niomm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Ремизова Ирина Ивановна — канд. биол. наук, с. н. с. научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, Екатеринбург, Россия, remizovaii@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Участие авторов: Устюжанин А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка образцов, ПЦР, сборка последовательностей, обработка, анализ данных, написание текста, редактирование; Маханёк А.А. — подготовка обзора литературы, обсуждение дизайна исследования; Чистякова Г.Н. — руководство; Ремизова И.И. — концепция и дизайн исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 17.05.2024;
принята к публикации 01.08.2024;
опубликована 30.01.2025

Information about the authors

Alexander V. Ustyuzhanin[✉] — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Department of immunology, microbiology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia, ust103@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8521-7652>

Anna A. Makhanyok — junior researcher, Department of immunology, microbiology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia, makhanechek@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2834-6754>

Guzel N. Chistyakova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of immunology, microbiology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia, chistyakovagn@niomm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-6766>

Irina I. Remizova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of immunology, microbiology, pathomorphology and cytodiagnosics, Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia, remizovaii@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4238-4642>

Authors' contribution: Ustyuzhanin A.V. — research concept and design, sample collection and processing, PCR, sequence assembly, data analysis, writing; Makhanyok A.A. — research concept and design, writing; Chistyakova G.N. — supervision; Remizova I.I. — research concept and design. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 17.05.2024;
accepted for publication 01.08.2024;
published 30.01.2025