

Металло-бета-лактамазы грамотрицательных бактерий: растущая проблема в мире и в Беларуси

Осипов В.А.¹, Тапальский Д.В.¹, Склеенова Е.Ю.², Эйдельштейн М.В.²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия

Osipov V.A.¹, Tapalsky D.V.¹, Skleenova E.U.², Eidelstein M.V.²

¹Gomel State Medical University, Belarus

²Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy, Russia

Metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacterial pathogens: accruing problem in the world and in Belarus

Резюме. Металло-β-лактамазы (МБЛ) являются важными детерминантами устойчивости к карбапенемам у грамотрицательных бактерий. В связи с широким спектром субстратной специфичности, мощной карбапенемазной активностью и устойчивостью к ингибиторам эти ферменты обуславливают устойчивость практически ко всем β-лактамам. Гены, кодирующие карбапенемазы, входят в состав мобильных генетических элементов, что способствует их быстрому распространению среди клинически значимых грамотрицательных патогенов (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Обзор содержит данные о распространенности МБЛ-продуцирующих грамотрицательных бактерий в мире и в Беларуси и методах их обнаружения. Показано клональное распространение МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa* на территории республики.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, карбапенемы, металло-β-лактамазы.

Summary. Metallo-β-lactamases (MBL) are important resistance determinants to carbapenems in Gram-negative bacteria. Because of their broad range, potent carbapenemase activity and resistance to inhibitors, these enzymes can confer resistance to almost all β-lactams. Carbapenemases encoding genes are associated with mobile genetic elements that allow their rapid dissemination among important Gram-negative pathogens (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Review contains data about prevalence MBL-producing Gram-negative bacteria in the world and in Belarus, and methods of their detection. The clonal spreading of MBL-producing strains of *P. aeruginosa* in territory of republic was shown.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, carbapenems, metallo-β-lactamases.

В ряде исследований, проведенных в лечебно-профилактических учреждениях России и Беларуси, показано, что основная роль в этиологической структуре внутрибольничных инфекций принадлежит грамотрицательным микроорганизмам. При этом в большинстве стационаров преобладающим возбудителем является *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка). Широкое распространение устойчивости *P. aeruginosa*

к антибактериальным препаратам и связанные с этим изменения в этиотропной терапии представляют серьезную проблему для здравоохранения.

К одним из наиболее эффективных препаратов для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, относятся карбапенемы, которые традиционно рассматриваются как самые надежные средства эмпирической стартовой тера-

пии. Антибиотики этой группы обладают широким спектром активности и высокой стабильностью к расщеплению большинством известных β-лактамаз. Вместе с тем приобретенная устойчивость к карбапенемам становится все более распространенной среди грамотрицательных неферментирующих бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций. Формирование устойчивости к карбапенемам у них может быть связано с различными

механизмами, однако наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных металло-β-лактамаз (МБЛ). МБЛ являются металлодержащими гидролазами, в активном центре которых содержатся атомы цинка. Опасность ферментов данного класса обусловлена их высокой каталитической активностью и способностью к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях. Отдельные эпидемиологически значимые клоны полиантибиотикорезистентных МБЛ-продуцентов способны быстро распространяться на обширных географических территориях и вызывать серьезные инфекции, с трудом поддающиеся терапии [22].

МБЛ гидролизуют не только карбапенемы, но и большинство других бета-лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, однако не активны в отношении монобактамов (азтреонама). Кроме того, МБЛ не чувствительны к ингибиторам сериновых β-лактамаз (клавулат, сульбактам, тазобактам). Активность МБЛ подавляется этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и другими металлохелатами, однако использование этих соединений в качестве ингибиторов МБЛ невозможно в антибактериальной терапии вследствие их высокой токсичности для макроорганизма. Хелатирующие агенты используются в микробиологической диагностике для фенотипического скрининга МБЛ-продуцентов [1, 6].

Большинство генов, кодирующих продукцию приобретенных МБЛ, входят в состав интегронов, которые обладают высокой мобильностью и быстро распространяются между микроорганизмами с помощью плазмид и транспозонов. Кроме генов МБЛ, такие интегроны содержат дополнительные генные кассеты, несущие детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам других классов (например, аминогликозидам и хлорамфениколу) и дезинфектантам. Также в составе интегронов могут присутствовать гены других β-лактамаз, поэтому передача интегронов приводит к одномоментной передаче сложного фенотипа множественной лекарственной устойчивости [19].

У некоторых видов бактерий (например, *Bacillus cereus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium meningosepticum*), принадлежащих к различным таксономическим группам, продукция МБЛ является видоспецифическим свойством. Большинство таких бактерий сапрофитные и, за исключением *S.maltophilia*, не способны вызывать се-

рьезных внутрибольничных инфекций. Гены МБЛ имеют у них хромосомную локализацию и не способны быстро передаваться микроорганизмам других видов [19].

В отличие от хромосомных МБЛ, присутствие которых является видоспецифичным признаком, продукция приобретенных МБЛ грамотрицательными бактериями имеет огромное медицинское значение. Наиболее часто приобретенные МБЛ обнаруживаются у *P.aeruginosa*, реже у других грамотрицательных неферментирующих бактерий, например *Acinetobacter spp.* Описаны отдельные случаи продукции МБЛ представителями семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Shigella flexneri* [11, 18]. Внимание заслуживает МБЛ NDM-1, которая с 2008 г. стремительно распространяется среди энтеробактерий.

Существует по меньшей мере девять различных типов приобретенных металло-β-лактамаз: IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, TMB. Важнейшие по распространенности и клинической значимости – МБЛ типов IMP, VIM и NDM. Данные зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности МБЛ в Японии, странах Юго-Восточной Азии (в Гонконге, Сингапуре, Тайване, Таиланде, Корее), Европе (в Италии, Испании, Греции, Франции, Португалии, Англии, Польше, Хорватии и Германии) и Латинской Америки (в Бразилии). Описаны отдельные случаи обнаружения МБЛ в США и Канаде [13, 19].

В России, по данным многоцентровых исследований «РЕЗОРТ» и «Металл», в период с 2002 по 2007 г. МБЛ-продуцирующие штаммы *P.aeruginosa* выявлены в 23 стационарах 9 городов (Воронеж, Краснодар, Липецк, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Смоленск и Тюмень) [1].

МБЛ типа IMP. Впервые МБЛ IMP-типа была обнаружена у штамма *P.aeruginosa* в Японии в 1988 г. [20]. Ген резистентности располагался на конъюгативной плазмиде, которая могла легко передаваться другим штаммам. Тремя годами позже такой же ген был выявлен у штамма *S.marcescens*, выделенного в Окадзаки, Япония [12]. Этот ген bla_{IMP-1} входил в состав интегрона 3-го класса, расположенного на крупной (120 т.п.н.) плазмиде. В 1996–1997 гг. уже 1,3% штаммов *P.aeruginosa* и 4,4% штаммов *S.marcescens*, выделяемых в Японии, были продуцентами МБЛ типа IMP в результате горизонтального переноса плаз-

мид. Позже продуценты МБЛ IMP-типа стали обнаруживаться и среди других грамотрицательных бактерий – *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *P.putida*, *P.fluorescens*, *B.cepacia*, *Alcaligenes xyloxidans* и *Acinetobacter spp.* [9]. Описано 26 аллотипов этих ферментов (IMP-1–IMP-26), большинство из которых привязаны к определенным географическим регионам. Однако отдельные аллотипы (IMP-1, IMP-4, IMP-7) обнаруживались на обширных географических территориях, что демонстрирует их высокий потенциал для дальнейшего межконтинентального распространения. Имеются многочисленные сообщения о выделении карбапенемрезистентных IMP-продуцирующих бактерий во многих странах Европы, Юго-Восточной Азии, Южной Америки, США [3].

МБЛ типа VIM. Несмотря на то что аминокислотная последовательность МБЛ типа VIM подобна структуре МБЛ типа IMP менее чем на 40%, каталитическая активность этих ферментов в отношении бета-лактамовых антибиотиков практически полностью идентична. МБЛ VIM (*Verona Miprelapase*) впервые была идентифицирована у штамма *P.aeruginosa* в Италии в генетической кассете в интегоне 1-го класса. Позже гены bla_{VIM-1} были обнаружены у штаммов *Achromobacter xyloxidans* в той же самой больнице в Вероне [14]. Эта МБЛ позже была обнаружена у *E.coli* в Греции и *K.pneumoniae* во Франции [5, 15]. МБЛ VIM-2 впервые была идентифицирована у штамма *P.aeruginosa* из южной Франции в 1996 г. VIM-2 имеет высокую степень гомологии с VIM-1 и кодируется генетической кассетой, расположенной на неконъюгативной плазмиде размером 45 т.п.н. О выделении штаммов *P.aeruginosa*, продуцирующих МБЛ VIM-2, в последующем сообщалось во многих странах со всего мира, что свидетельствует о глобальном распространении этого фермента [3, 22]. К настоящему времени описано 25 ферментов, относящихся к группе VIM, большинство из них являются эндемичными для определенных географических территорий. Исключение составляют VIM-1 и VIM-2, которые получили международное трансконтинентальное распространение, значительно более широкое, чем ферменты IMP-типа.

МБЛ типа NDM. Новый тип МБЛ обозначен как NDM-1 от «New Delhi Metallo-beta-lactamase-1», поскольку первый штамм, продуцирующий этот фермент,

был выделен у гражданина Швеции индийского происхождения, поступившего в больницу Нью-Дели в 2008 г. с инфекцией мочевого тракта [8]. Карбапенемаза NDM-1, кодируемая плазмидным геном, подвержена активному горизонтальному переносу и очень быстро распространяется между разными видами грамотрицательных бактерий. Впервые описанная у *K.pneumoniae*, позже она была обнаружена и у других энтеробактерий – *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, а также у неферментирующих бактерий – *Acinetobacter baumannii* и *P.aeruginosa* [7]. NDM-1 вышел за пределы Индии, Пакистана, Великобритании и Северной Ирландии, где первоначально был описан, и уже зарегистрирован в США, Канаде, Австралии, Бельгии, Японии, Швеции, Вьетнаме, Южной Корее, Тайване, Китае, Словении [1].

**Методы детекции
металло-β-лактамаз**

В связи с высокой клинической значимостью продукции МБЛ и опасностью широкого распространения ферментов данной группы среди штаммов *P.aeruginosa* разработан ряд фенотипических методов, пригодных для рутинного использования в микробиологических лабораториях. Поскольку наиболее значимым маркером продукции МБЛ является устойчивость к карбапенемам, необходимо проводить тестирование на наличие приобретенных МБЛ у всех штаммов *P.aeruginosa*, имеющих сниженную чувствительность или резистентность к карбапенемам [11].

Фенотипические методы детекции МБЛ основаны на обнаружении синергического действия соединений (ЭДТА, β-меркаптопропионовая кислота, дипиколиновая кислота), хелатирующих ионы цинка в активном центре фермента, с карбапенемами или цефалоспоридами. Универсального сочетания бета-лактаманного антибиотика и хелатирующего агента, с помощью которых можно было бы выявить все многообразие МБЛ, пока не существует. Для повышения чувствительности фенотипических методов рекомендуется выполнять определение синергизма Zn²⁺-хелатирующего агента одновременно с несколькими антибактериальными препаратами (например, имипенемом, меропенемом и цефтазидимом). Наиболее простой, эффективный и доступный метод выявления МБЛ, пригодный для использования в практических микробиологических лабораториях – метод двойных дисков с ЭДТА [1, 13]. Существуют и другие методы, осно-

Рисунок 1 География распространения МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* в Беларуси



Таблица MLVA-паттерны МБЛ-продуцирующих *P.aeruginosa*, выделенных в лечебных учреждениях Беларуси

Город, центр (число изолятов)	MLVA паттерн (ms061-ms127-ms077-ms172- ms142-ms010)	Тип интегона / МБЛ
Минск		
центр 1 (n=1)	109-225-392-826-180-191	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=7)	109-225-392-826-180-191	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=1)	115-225-392-826-180-191	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=2)	109-225-392-826-180-197	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=1)	109-225-392-826-180-203	DQ52233 / VIM-2
центр 3 (n=2)	109-225-392-826-180-191	DQ52233 / VIM-2
Гомель		
центр 1 (n=1)	109-225-392-826-180-185	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=1)	109-225-392-826-180-185	DQ52233 / VIM-2
Могилев		
центр 1 (n=1)	115-225-392-826-180-185	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=1)	109-225-392-826-180-185	DQ52233 / VIM-2
центр 2 (n=1)	139-210-392-826-961-233	DQ52233 / VIM-2

ванные на выявлении подавления активности МБЛ в присутствии хелатирующих агентов, – метод комбинированных дисков, метод E-тестов и метод микроразведений в бульоне [23]. Надежным методом обнаружения МБЛ-продуцентов является ПЦР, основанная на амплификации генов металло-β-лактамаз известных типов. В современных условиях метод неприменим в рутинной практике микробиологических лабораторий, но может использовать-

ся как дополнительный подтверждающий тест для изолятов с установленной или сомнительной МБЛ-активностью [11].

**Мониторинг за распространением
продуцентов металло-β-лактамаз**

Создание систем наблюдения за появлением и распространением устойчивых к антибактериальным препаратам микроорганизмов – основа для сдерживания антибиотикорезистентности. Имеются многочисленные национальные и

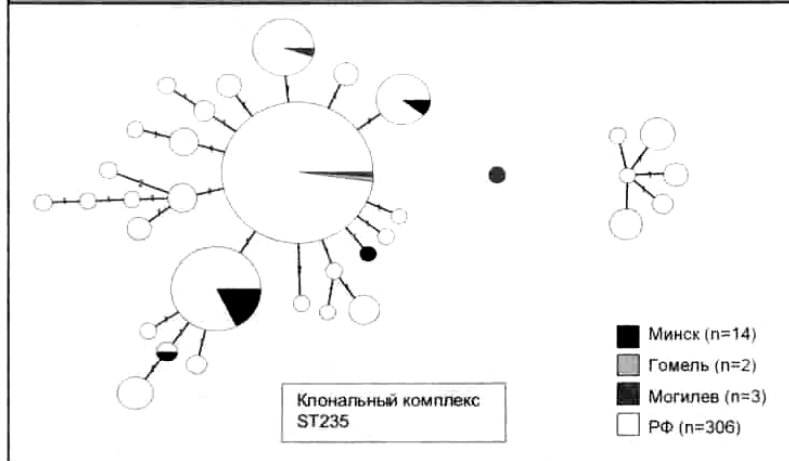
международные системы микробиологического мониторинга за штаммами – продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), однако устойчивость микроорганизмов к карбапенемам в этих системах, как правило, просто фиксируется без проведения дополнительной расшифровки механизмов устойчивости. Системы наблюдения особенно необходимы для раннего обнаружения карбапенемрезистентных МБЛ-положительных бактерий на территориях, на которых они ранее не встречались [11].

Микробиологический мониторинг должен включать не только фенотипические и генотипические методы детекции МБЛ, но и молекулярные методы субвидового типирования, позволяющие оценивать родственность отдельных изолятов и изучать популяционную структуру карбапенемрезистентных микроорганизмов. Молекулярные методы эпидемиологического маркирования микроорганизмов, такие как пульс-электрофорез (PFGE), мультилокусное секвенирование-типирование (MLST), анализ множественных tandemных повторов (MLVA), могут использоваться для выявления в популяционной структуре бактерий эпидемиологически значимых клонов, способных быстро распространяться и вызывать серьезные инфекции, трудно поддающиеся терапии [4, 21].

Для краткосрочной характеристики распространения МБЛ-продуцирующих штаммов *P.aeruginosa* на ограниченных географических связанных территориях наиболее приемлемо проведение анализа множественных tandemных повторов (MLVA) [17]. Метод MLVA основан на определении количества tandemных повторов в 6–15 различных VNTR-локусах. Полученные паттерны (количество повторов в каждом из локусов) используются в качестве эпидемиологических меток штаммов. Показана высокая разрешающая способность и хорошая воспроизводимость этого метода типирования [10, 16].

В различных регионах Беларуси нами собрана коллекция из 107 полиантибиотикорезистентных карбапенемрезистентных клинических изолятов *P.aeruginosa*, выделенных из клинического материала госпитализированных в 2007–2010 гг. больных в 16 стационарах четырех областных центров Беларуси и города Минска. Выполнена реидентификация штаммов и определена чувствительность к 15 антибактериальным препаратам методом пограничных концентраций с использованием автоматического бактериологического анализатора ATB Expression (bioMérieux, Франция). Для всех карба-

Рисунок 2 Объединенная дендрограмма минимальных дистанций по данным MLVA-типирования МБЛ-продуцирующих *P.aeruginosa*, выделенных на территории Российской Федерации и Беларуси



пенемрезистентных штаммов выполнен фенотипический скрининг продукции металло-бета-лактамаз (МБЛ) методом двойных дисков с ЭДТА. Для обнаружения генов МБЛ VIM и IMP-типов использована мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Для тестирования отобраны 19 МБЛ-положительных изолятов и 11 карбапенемрезистентных изолятов *P.aeruginosa*, у которых фенотипический скрининговый тест с ЭДТА выявил отрицательный или сомнительный результат. Идентификация амплификационных фрагментов bla_{VIM} и bla_{IMP} генов проводилась путем определения температуры их плавления (-80°C для bla_{IMP} и -85°C для bla_{VIM}) в присутствии интеркалирующего флуоресцентного красителя SYBR Green I. Дополнительно сравнивались кривые плавления опытных образцов с кривыми плавления позитивных контрольных штаммов.

Для оценки структуры интегров, несущих гены МБЛ, использовался метод ПЦР-рестрикционного картирования. Варибельные участки интегров I класса амплифицированы с помощью праймеров к 5' (*intI1*) и 3' (*qacEΔ1* или *tniC/Tn5090*) консервативным последовательностям интегров в парах с внутренними праймерами к генам bla_{VIM} и подвергнуты рестрикции эндонуклеазой *TaqI*. Полученные рестрикционные профили ПЦР-фрагментов сопоставлены с соответствующими профилями известных МБЛ-кодирующих интегров, использованных в качестве контролей.

Выполнено эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов *P.aeruginosa* с использованием

мультилокусного анализа tandemных повторов (multiple-locus variable number tandem repeat analysis, MLVA) согласно схеме L. Onteniente et al. Проведена оценка количества tandemных повторов в шести VNTR-локусах (VNTR – Variable Number Tandem Repeat, tandemные повторы с переменным числом звеньев). Амплификация шести VNTR-локусов выполнена с помощью мультиплексной ПЦР (по две отдельные реакции для каждого изолята). Анализ размеров продуктов амплификации шести VNTR-локусов выполнен методом капиллярного электрофореза с флуоресцентной детекцией (фрагментный анализ) на автоматическом секвенаторе ABI-310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Кластерный анализ MLVA профилей проведен с помощью программного пакета Bionumerics v.6.01 (Applied Maths) с использованием категориальных значений длин VNTR-локусов и алгоритма построения дендрограмм минимальных дистанций (Minimum Spanning Tree).

Для всех штаммов подтверждена устойчивость к карбапенемам, сочетающаяся с устойчивостью к большинству исследованных антибактериальных препаратов, за исключением колистина.

С помощью метода двойных дисков с ЭДТА продукция МБЛ выявлена у 19 из 107 карбапенемрезистентных штаммов *P.aeruginosa* из 7 лечебных учреждений трех городов (рис. 1).

Проанализирована ассоциированная устойчивость МБЛ-продуцирующих карбапенемрезистентных штаммов. Все они имели общий фенотип резистентности (устойчивость к тикарциллину, тикарциллин/клавуланату,

пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, имипенему, меропенему, амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, котримоксазолу; чувствительность к колистину).

У всех 19 изолятов по данным ПЦР анализа подтверждено наличие МБЛ VIM-типа. Методом ПЦР-рестриктоного картирования установлена идентичность структуры интегров, несущих ген МБЛ, у данных изолятов и VIM-2-кодирующего интегрона с набором генетических кассет: *aacA7-bla_{VIM2}-dhfrB5-aacC-A5* (GenBank Acc. N DQ52233), ранее описанного у штаммов *P.aeruginosa* из США, России и Норвегии.

По результатам MLVA-типирования обнаружена принадлежность 18 из 19 МБЛ-позитивных штаммов к единому клональному комплексу, о чем свидетельствует соответствие количества tandemных повторов по 5–6 анализируемым VNTR-локусам (таблица). Сопоставление MLVA-паттернов МБЛ-позитивных изолятов *P.aeruginosa*, выделенных в Беларуси, с MLVA-паттернами 306 МБЛ-позитивных *P.aeruginosa*, выделенных в ходе многоцентрового исследования на территории Российской Федерации, показало принадлежность 18 МБЛ-позитивных белорусских изолятов *P.aeruginosa* к большому единому клональному комплексу (кластер ST235 по результатам мультилокусного секвенирования), также широко представленному в России (рис. 2).

В результате исследования обнаружено 19 МБЛ-продуцирующих изолятов, выделенных в семи лечебных уч-

реждениях трех регионов республики и определено наличие у них *bla_{VIM}*-генов. Показано клональное распространение МБЛ-продуцирующих штаммов синегнойной палочки на территории республики. Все выявленные МБЛ-продуцирующие штаммы полиантибиотикорезистентны, сохраняют устойчивость только к полимиксинам (полимиксину и колистину). Общий для всех МБЛ-продуцентов резистентный тип также подтверждает их единое клональное происхождение. При проведении эпидемиологического маркирования МБЛ-продуцентов показано, что большинство из них являются представителями единого клонального комплекса ST235, широко распространенного на территории России.

Для ограничения циркуляции МБЛ-продуцирующих изолятов *P.aeruginosa* в лечебных учреждениях республики необходимо создание системы микробиологического мониторинга, направленного на выявление «колонизированных пациентов». Для своевременного выявления эпидемически значимых клонов и разработки мероприятий инфекционного контроля по ограничению их циркуляции необходимо проведение многоцентровых исследований, включающих определение механизмов карбапенемрезистентности и эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Степанова М.Н. // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – Т.9, №3. – С.211–218.
2. Antimicrobial resistance: revisiting the «tragedy of the commons» // Bull. WHO. – 2010. – Vol.88. – P.805–806.

3. Cornaglia G., Giamarellou H., Rossolini G.M. // Lancet Infect. Dis. – 2011. – Vol.11. – P.381–393.
4. Curran B., Jonas H., Grundmann T. // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol.42. – P.5644–5649.
5. Giakkoupi P., Xanthaki A., Kanelopoulou M. et al. // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol.41. – P.3893–3896.
6. Gupta V. // Exp. Opin. Invest. Drugs. – 2008. – Vol.17. – P.131–143.
7. Kumarasamy K., Thirunavaran M.A., Krishnan P. // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol.65. – P.2253–2254.
8. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., et al. // Lancet Infectious Diseases. – 2010. – Vol.10. – P.597–602.
9. Kurokawa H., Yagi T., Shibata N. et al. // Lancet. – 1999. – Vol.354. – P.955.
10. Mansfeld R., Bonten M.J.M., Willem R. // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol.15, suppl.4. – P.109–110.
11. Minagou I.V., Cornaglia G., Edelstein M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol.16. – P.112–122.
12. Osano E., Arakawa Y., Wacharotayankun R. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – Vol.8. – P.71–78.
13. Queenan A.M., Bush K. // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol.20. – P.440–458.
14. Riccio M.L., Pallesi L., Fontana R., Rossolini G.M. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol.45. – P.1249–1253.
15. Scoulica E.V., Neonakis I.K., Gikas A.I., Tselentis Y.J. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol.48. – P.167–172.
16. Vatcheva-Dobrevski R., Ivanov I., Dobrova E., Kantardjiev T. // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol.15. – Suppl.4. – P.405.
17. Vu-Thien H., Corbineau G., Hormigos K. et al. // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol.45. – P.3175–3183.
18. Walsh T.R. // Cur. Opin. Infect. Dis. – 2008. – Vol.21. – P.367–371.
19. Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol.18. – P.306–325.
20. Watanabe M., Iyobe S., Inoue M., Mitsuhashi S. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1991. – Vol.35. – P.147–151.
21. Wiehlmann L., Wagner G., Cramer N. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2007. – Vol.104. – P.8101–8106.
22. Woodford N., Turtton J.E., Livermore D.M. // FEMS Microbiol. Rev. – 2011. – Vol.35. – P.736–755.
23. Yan J.J., Wu J.J., Tsai S.H., Chuang C.L. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol.49. – P.5–11.

Поступила 09.04.2012 г.

Авторы выражают благодарность Н.Н. Левшиной, В.К. Окуличу, А.Н. Копычко, О.Е. Кузнецову за предоставленные для исследования штаммы.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

«Медицинские новости» № 2 (221) 2013 г.
Рецензируемый научно-практический информационно-аналитический журнал. Свидетельство о регистрации № 965 выдано Министерством информации Республики Беларусь 9 июля 2010 года. Периодичность – 1 раз в месяц

Учредитель

Частное издательское унитарное предприятие «ЮпокомИнфоМед». Юридический адрес: 220018, г. Минск, ул. Якубовского, 70-5. УНП 191350993

Редакция

Шарабчиев Юрий Талетович (гл. редактор, директор)
Третьякова Ирина Георгиевна (отв. секретарь, реклама)
Марковка С.Н., Пручковская О.Н. (редакторы)
Колоницкая О.М. (дизайн, верстка)
Вашкевич С.В. (зам. директора)

Адрес для переписки:

220030, Минск, пл. Свободы, 23-35.

Тел.: (+375-17) 226-03-95,
(+375-17) 327-07-54 (гл. редактор),
моб. (029) 695-94-19 (Velcom).
Факс: (+375-17) 226-00-31.

E-mail: redakcia@tut.by
www.mednovosti.by

Для сведения

Рукописи рецензируются независимыми специалистами

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.mednovosti.by

Ответственность за достоверность и интерпретацию предоставленной информации несут авторы. Редакция оставляет за собой право по своему усмотрению размещать полные тексты публикуемых статей на сайте редакции www.mednovosti.by и в электронных базах данных (на сайтах) своих партнеров

Перелачка материалов только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются

Электронная версия журнала доступна на сайте научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru (Москва) www.eLIBRARY.ru, а также на сайте журнала www.mednovosti.by (выборочные статьи)

Подписано в печать 22.02.2013 г.
Формат 60x84 1/8.
Гарнитура Helvetica Narrow.
Уч.-изд. л. 12,92. Заказ 0499.
Тираж 1100 экз.

Тираж распространения, включая электронную подписку, 1610 экз.

Посещаемость журнала на сайте mednovosti.by в феврале 2013 г. составила 198 000

Цена свободная.

Подписка: по каталогу РУП «Белпочта» индексы: 74954 (инд.), 749542 (вед.); по каталогу ОАО «Агентство Роспечать» индекс: 74954

Типография ООО «Полиграфт»

Лицензия №02330/0494199 от 03.04.09
Минск, ул. Кнорина, 50