

**КОНВЕРГЕНЦИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И
ГИПЕРВИРУЛЕНТНОСТИ У KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

Агеевец В.А.

Агеевец И.В.

Сидоренко С.В.

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

**CONVERGENCE OF MULTIPLE RESISTANCE AND
HYPERVIRULENCE IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE**

Ageevets V.A.

Ageevets I.V.

Sidorenko S.V.

Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg,
Russian Federation

Резюме.

Начиная с 2018 года в России описываются изоляты *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующие конвергенцию гипервирулентных свойств и множественной резистентности к антибиотикам. Проблема гипервирулентного патотипа клебсиелл актуализирована относительно недавно, его начали описывать в восьмидесятых годах в Тихоокеанском регионе. Эти клебсиеллы способны вызвать серьезные внебольничные инфекции у здоровых людей, чем принципиально отличаются от клебсиелл классического патотипа, изначально они сохраняли чувствительность к большинству антибактериальных препаратов. В 2018–2020 годах появились сообщения о выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* в Российской Федерации. Гипервирулентность, так же, как и множественная резистентность, связана с приобретением дополнительного генетического материала и формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти приобретенные детерминанты. Долгое время было принято считать, что конвергенция свойств множественной резистентности и гипервирулентности маловероятна из-за слишком большого генетического груза, а также разных экологических стратегий одного вида. Распространение гипервирулентных штаммов, в первую очередь, в азиатском регионе, связано с консервативными плазмидами «группы» pLVPK. Консервативность как самих первоначально обнаруженных плазмид вирулентности (типа pLVPK и pK2044), так и генетических линий с ними связанных (преимущественно CG23), вероятно, определяется отсутствием у данных плазмид кластера генов, отвечающих за конъюгацию. Драйвером распространения неконъюгативных плазмид с детерминантами гипервирулентности лежит клональное распространение, а не горизонтальный перенос генов. Тем не менее, после достаточного долгого периода циркуляции плазмид с маркерами гипервирулентности, (описываются начиная с 1986 года) у клебсиелл относительно ограниченного числа генетических линий,

произошли события мобилизации детерминант гипервирулентности и как следствие включение в горизонтальный перенос генов в популяции (описанные случаи в 2016 году), что привело к резкому расширению числа генетических линий и вариантов генетических платформ, несущих гены гипервирулентности. Первые случаи в России hv-MDR-Kpn описаны в 2018 году в Москве на основе анализа коллекции клебсиелл, собранных в 2012–2016 годах. В 2020 и 2021 годах описаны подобные случаи в Санкт-Петербурге. В случае повторения пессимистичного сценария, который наблюдался последние десять лет в связи с распространением карбапенемаз, эффективности здравоохранения будет нанесен более чем существенный вред.

Ключевые слова: *Klebsiella* sp., гипервирулентность, множественная резистентность, гибридный патотип, мобильные генетические элементы, эпидемиология.

Abstract

Since 2018, *Klebsiella pneumoniae* isolates have been described in Russia, demonstrating the convergence of hypervirulent properties and multiple antibiotic resistance. The problem of the *Klebsiella* hypervirulent pathotype has been actualized relatively recently that was progressively described in the 1980s in the Pacific region. These *Klebsiella* spp. can cause serious community-acquired infections in healthy people, which fundamentally differs from the classic *Klebsiella* pathotype initially preserving sensitivity to most antibacterial drugs. In 2018–2020, there were reported detection of hypervirulent *K. pneumoniae* isolates in the Russian Federation. Like multiple resistance, hypervirulence is associated with the acquiring additional genetic material and formation of genetic lineages that effectively support such acquired determinants. For a long time, it was believed that the convergence of multiple resistance and hypervirulence is unlikely

due to a large genetic burden as well as different ecological strategies in same species. The spread of hypervirulent strains, primarily in the Asian region, is associated with the conserved plasmids of the pLVPK “group”. The conservatism of both the originally discovered virulence plasmids (such as pLVPK and pK2044) and the genetic lineages associated with them (mainly CG23) is probably determined by the absence of a gene cluster responsible for conjugation in these plasmids. The driver of the spread of non-conjugative plasmids with determinants of hypervirulence is clonal spread, not horizontal gene transfer. Nevertheless, after a sufficiently long period of circulation of plasmids bearing markers of hypervirulence (described since 1986) in *Klebsiella*, a relatively limited number of genetic lineages, there were events of mobilization of the determinants of hypervirulence and, as a consequence, the inclusion in horizontal gene transfer in the population (described cases in 2016), which led to a sharp increase in the number of genetic lineages and variants of genetic platforms carrying hypervirulence genes. In Russia, first cases of hv-MDR-Kpn were described in 2018 in Moscow based on analyzing collection of *Klebsiella* isolated in 2012–2016. In 2020 and 2021, similar cases were described in St. Petersburg. In case of repeated pessimistic scenario observed over the last decade due to spread of carbapenemases, effectiveness of health care will be more than substantially harmed.

Keywords: *Klebsiella* sp., hypervirulence, multi-drug resistance, hybrid pathotype, mobile genetic elements, epidemiology.

1 **Введение**

2 *Klebsiella pneumoniae* (Kp) относится к широко распространенным в
 3 окружающей среде (почве и воде) бактериям, она также является постоянным
 4 компонентом микробиоты желудочно-кишечного тракта человека, но при
 5 этом способна вызывать широкий спектр заболеваний различной степени
 6 тяжести как у иммунокомпromетированных, так и компетентных лиц.
 7 Очевидно, что этот вид бактерий не однороден по основным свойствам,
 8 принято выделять два патотипа клебсиелл – классические (сKp) и
 9 гипервирулентные (hvKp).

10 Классический патотип является глобально распространенным, именно
 11 эти клебсиеллы являются оппортунистами здоровых людей и ведущими
 12 возбудителями нозокомиальных инфекций, а также часто демонстрируют
 13 множественную резистентность к антибиотикам. Начиная с 2012 года в
 14 России выявляются изоляты Kp, несущие гены карбапенемаз
 15 преимущественно NDM-, OXA-48- и реже KPC – типов, при чем за
 16 прошедшее десятилетие доля таких изолятов в отделениях ОРИТ выросла от
 17 единичных случаев до 50%.

18 Проблема гипервирулентного патотипа клебсиелл актуализирована
 19 относительно недавно, его начали описывать в восьмидесятых годах в
 20 Тихоокеанском регионе (Тайвань, Сингапур, Китай). Эти клебсиеллы
 21 способны вызвать серьезные внебольничные инфекции у здоровых людей,
 22 чем принципиально отличаются от клебсиелл классического патотипа,
 23 изначально они сохраняли чувствительность к большинству
 24 антибактериальных препаратов. В 2018–2020 годах появились сообщения о
 25 выделении гипервирулентных изолятов *K. pneumoniae* в Российской
 26 Федерации.

27 Гипервирулентность, так же, как и множественная резистентность,
 28 связана с приобретением дополнительного генетического материала и

29 формированием генетических линий, эффективно поддерживающих эти
 30 приобретенные детерминанты. Долгое время было принято считать, что
 31 конвергенция свойств множественной резистентности и гипервирулентности
 32 маловероятна из-за слишком большого генетического груза, а также разных
 33 экологических стратегий одного вида, в рамках которых приобретение новых
 34 детерминант играет адаптационную роль. Однако в 2018 году появилась
 35 первая публикация, посвященная появлению клебсиелл, проявляющих
 36 одновременно признаки множественной устойчивости и гипервирулентности
 37 [15]. На сегодняшний день очевидно существование нескольких
 38 генетических путей конвергенции этих признаков. Наибольшая опасность
 39 связана с конвергенцией гипервирулентности и устойчивости к
 40 карбапенемным антибиотиками. Настоящий обзор посвящен рассмотрению
 41 проблем распространения и механизмов данного явления.

42 **Появление гипервирулентных *K. pneumoniae*.**

43 Современная микробиология столкнулась с hvKp в 1986 году, когда
 44 появилась публикация [27] о семи клинических случаях нетипичной
 45 клебсиеллезной инфекции. У пациентов были выявлены абсцессы печени,
 46 менингиты, абсцесс простаты, при чем все пациенты были условно-
 47 здоровыми, если не считать сахарного диабета (у 4 из 7 пациентов). Также у
 48 пациентов наблюдалось формирование нескольких очагов инфекции по типу
 49 метастазов. В последующей серии работ было показано что штаммы,
 50 вызывавшие указанные инфекции отличались низкими значениями LD₅₀
 51 (<10³ КОЕ) при инфицировании у мышей, были способны расти при низких
 52 концентрациях железа в питательной среде и продуцировали аэробактин, ген
 53 которого был локализован на крупной плазмиде (180 тпо), для них был также
 54 характерен гипермукоидный фенотип, связанный с геном *rmpA* (regulator of
 55 mucoid phenotype) [30-32].

56 Однако, скорее всего вопрос о появлении hvKp далек от решения. В
 57 1882 году немецкий микробиолог Карл Фридендер описал возбудителя

58 тяжелых пневмоний (*Bacillus mucosus capsulatus*, *Bacillus friedlanderi*) с
 59 уровнем летальности 80%, который в настоящее время идентифицируется
 60 как *K. pneumoniae* [3,18,21,33]. В отличие от пневмококковой пневмонии,
 61 кроме высокой летальности, пневмония Фридлендера также часто
 62 сопровождалась деструкцией легочной ткани, кавитацией и формированием
 63 внелегочных очагов инфекции, а возбудитель проявлял гипермукоидный
 64 фенотип, и вызвал высокую летальность мышей при экспериментальных
 65 инфекциях. Перечисленные признаки указывают на сходство *Bacillus*
 66 *friedlanderi* с современными hvKp [37]. Значительный интерес представляют
 67 данные о том, что генетическая линия «клональная группа (CG) 23-I», к
 68 которой относятся изоляты, выделенные при абсцессах печени и несущие
 69 гены вирулентности, сформировалась в конце XIX века и начала глобально
 70 распространяться в 20-х годах XX века [20]. Остается неясной причина
 71 практически полного отсутствия сообщений о гипервирулентных
 72 клебсиеллах до 80-х годов.

73 **Факторы вирулентности клебсиелл**

74 Факторы вирулентности *K. pneumoniae* можно разделить на две
 75 большие группы, присутствующие у всех представителей данного вида, и
 76 выявляемые преимущественно у гипервирулентного патотипа. К факторам
 77 первой группы относятся К- и О-антигены, участвующие в защите от
 78 иммунного ответа, фимбрии, участвующие в процессах адгезии, образовании
 79 биопленок и других начальных этапах инфекции, а также некоторые
 80 сидерофоры - соединения, обеспечивающие доставку ионов металлов из
 81 внешней среды внутрь клетки.

82 **Поверхностные антигены.** К-антиген это историческое название
 83 капсульного полисахарида, формирующего слой, защищающий клетку от
 84 внешних воздействий. Аналогичные капсульные полисахариды есть у многих
 85 грамположительных и грамотрицательных бактерий [1, 29]. Серологически у
 86 клебсиелл выделяют 79 вариантов К-антигенов [34], однако из-за

87 нестандартности процедуры, перекрестных реакций и большого количества
 88 нетипируемых изолятов, серотипирование практически полностью
 89 вытеснено молекулярным типированием, основанном на анализе локуса
 90 ответственного за синтез капсульных полисахаридов (*cps* – capsular
 91 polysaccharide synthesis). Локус состоит из центрального варибельного
 92 региона и двух фланкирующих консервативных регионов [56].
 93 Серологическая специфичность определяется генами варибельного региона,
 94 ответственными за сборку субъединиц полисахарида. Анализ структуры *cps*-
 95 локуса выявил генетические типы, четко связанные с серотипами, кроме
 96 этого, выявлено значительное количество генетических вариантов (типов), не
 97 связанных с известными серотипами, общее количество капсульных типов
 98 превышает 130. Актуальна номенклатура, согласно которой для обозначения
 99 серологических капсульных типов используется буква «K», а для генетически
 100 выявляемых вариантов используется аббревиатура «KL». Так серотипу K-1
 101 соответствует генетический локус KL-1 [56]. К наиболее распространенным
 102 K-типам относят K1, K2, K5, K16, K23, K27, K28, K54, K62 и K64 [13].
 103 Гипервирулентные клебсиелл наиболее часто имеют K1 и K2 антигены,
 104 которые, вероятно, в сочетании с другими детерминантами обеспечивают
 105 наиболее вирулентные свойства [14, 48]. Другие K-типы также описываемые
 106 у гипервирулентных клебсиелл это K5, K20, K47, K54, K57 и K64 [39, 45, 58],
 107 хотя число описаний постоянно растет и разнообразие K-типов
 108 гипервирулентных клебсиелл также будет расти благодаря горизонтальному
 109 переносу генов.

110 О-антиген, являющийся фрагментом липополисахарида (ЛПС),
 111 представлен ограниченным числом вариантов, отличающихся составом
 112 сахаров, гликозидных связей, эпимерных или энантиомерных форм
 113 («зеркальные отражения» или «частично зеркальные») сахаров [9, 13].
 114 Номенклатура О-антигенов и соответственно О-типов клебсиелл включает 11
 115 вариантов: O1, O2a, O2ac, O2afg, O2aeh (ранее O9), O3 (разделяется на три

116 подгруппы O3, O3a и O3b), O4, O5, O7, O8 и O12. O-антиген является
 117 важным антигеном и аналогично капсульным антигенам потенциально
 118 является мишенью для создания клебсиеллёзных вакцин [2]. Следует
 119 отметить, что высокие риски, связанные с послеоперационными
 120 осложнениями из-за циркуляции внутрибольничных клебсиелл, в том числе
 121 гипервирулетных, делают внедрение в практику клебсиеллезной вакцины для
 122 пациентов, ожидающих плановые операционные вмешательства актуальным
 123 направлением.

124 **Фимбрии.** Фимбрии представляют поверхностные структуры 0,5–10
 125 мкм в длину и 2–8 нм в ширину, встречаются у большинства
 126 грамотрицательных бактерий. В большинстве случаев, клинические изоляты
 127 *K. pneumoniae* имеют два типа фимбрий – первого и третьего типов [23].
 128 Также описаны фимбрии Kрс-типа, играющие роль в процессе
 129 биопленкообразования [54], а также фимбрии KPF-28 (по названию антигена)
 130 [10].

131 Фимбрии первого типа выполняют различную роль в зависимости от
 132 среды, где происходит рост бактериальных клеток. Экспрессия генов оперона
 133 *fimAICDFGHK* растет в условиях инфекции мочевого пузыря и, наоборот,
 134 ингибируется при инфекции легких [4, 43, 47]. На модели инфекции
 135 мочевыводящих путей на мышах показано, что фимбрии первого типа
 136 играют роль в формировании биопленок.

137 Фимбрии третьего типа кодируются генами оперона *mrkABCDF*. Стоит
 138 отметить ген *mrkD*, кодирующий белок, локализованный на кончике
 139 фимбрии и отвечающий за специфичность адгезии всего комплекса. Среди
 140 различных штаммов клебсиелл можно обнаружить гены плазмидной
 141 локализации *mrkDIP* и гены хромосомно-локализованные гены *mrkDIC*,
 142 которые кодируют белки с разными функциями. Хромосомно-
 143 локализованный ген *mrcD* из кластера *mrkABCDF* отвечает за адгезию к
 144 коллагену внеклеточного матрикса и строго ассоциирован с образованием

145 биопленок, в то время как белок, кодируемый геном с плазмидной
 146 локализацией *mrkDIP*, связан с гемагглютинирующей активностью [41].

147 **Сидерофоры.** Как для бактерий, так и для организма хозяина, ионы
 148 металлов, в частности железа, являются лимитирующим фактором,
 149 необходимым для нормального метаболизма. Снижение концентрации
 150 железа в очаге инфекции является формой неспецифического иммунного
 151 ответа, приводящего к снижению эффективности работы металлоферментов
 152 бактерий. Фактически, бактерия и организм хозяина конкурируют за ионы
 153 железа. Редким направлением адаптации бактерии к существованию в
 154 организме человека является утрата генов, кодирующих железо-зависимые
 155 ферменты, например, *Borrelia burgdorferi* и *Treponema pallidum* [35].
 156 Сидерофоры представляют собой низкомолекулярные соединения,
 157 синтезирующиеся внутри клетки и экспортирующиеся во внешнюю среду.
 158 Во внешней среде сидерофоры связывают ионы железа, после чего комплекс
 159 железо-сидерофор импортируется обратно в бактериальную клетку.
 160 Комплекс железо-сидерофор распознается специфичными рецепторами
 161 внешней мембраны, транспортирующими соответствующий материал в
 162 периплазму, где сидерофоры соединяются с белками периплазмы, после чего
 163 они транспортируются к внутренней мембране. Наконец, железо через ABC-
 164 транспортер попадает в бактериальную цитоплазму, где трехвалентное
 165 железо восстанавливается до двухвалентного железа, которое уже
 166 включается в метаболизм бактериальной клетки [7]. Клебсиеллы
 167 продуцируют как минимум четыре типа сидерофоров. Энтеробактин (кластер
 168 генов локализован на хромосоме) продуцируется всеми клебсиеллами,
 169 однако его эффективность как транспортера железа невысока, так как он
 170 инактивируется эукариотическим белком липокаин 2. Иерсиниобактин
 171 (хромосомная локализация) встречается как среди классических, так и
 172 гипервирулентных изолятов, но среди последних чаще. И, наконец,
 173 сальмохелин (плазмидно-локализованные гены *iroN* – рецептор

174 сальмохеллина, *iroD* – эстераза, *iroC* – ABC-транспортер, *iroB* -
 175 гликозилтрансфераза) и аэробактин (плазмидно-локализованные гены *iucA* –
 176 аэробактин синтетаза, *iucB* - N-ацетилтрансфераза, *iucC* – синтетаза, *iutD* –
 177 Лизин-6-монооксигеназа, *iutA* – рецептор связанного с железом аэробактина)
 178 характерны для гипервирулентных изолятов. Суммарная продукция
 179 сидерофоров коррелирует с уровнем вирулентности штамма, так
 180 гипервирулентные штаммы демонстрируют продукцию сидерофоров в 8 – 10
 181 раз выше, чем классические клебсиеллы [40].

182

183 Детекция гипервирулентности

184 **Экспериментальные инфекции.** Практическая потребность в быстрой
 185 лабораторной детекции *hV*Kp очевидна, однако однозначных и
 186 общепринятых фенотипических и генетических критериев для
 187 дифференцировки *sKp* и *hV*Kp в настоящее время не существует. Очевидно,
 188 что наиболее важным параметром должна считаться тяжесть течения и исход
 189 инфекции у человека. Однако клиническую картину, характерную для *hV*Kp,
 190 могут вызывать и *sKp*, что обуславливает необходимость в дополнительных
 191 маркерах вирулентности. Для оценки вирулентности клебсиелл используют
 192 экспериментальную инфекционную модель на мышах. Однако ни путь
 193 заражения (подкожный, аэрозольный или интраперитонеальный), ни
 194 генетические линии мышей не стандартизованы. При оценке коллекции
 195 *hV*Kp, выделенных от амбулаторных пациентов с инвазивными инфекциями
 196 (абсцессы печени, некротизирующие фасцииты, эндофтальмиты) на модели
 197 подкожного инфицирования аутбредных CD1 мышей удалось выявить три
 198 группы штаммов в зависимости от величины летальной дозы: высоко
 199 вирулентные (летальная доза < 10³ КОЕ), вирулентные (летальная доза 10⁴ –
 200 10⁵ КОЕ) и классические или авирулентные (отсутствие летальности при 10⁶
 201 КОЕ) [23]. В качестве альтернативы мышинной модели одно время
 202 рассматривали инфекцию личинок восковой моли (*Galleria mellonella*),

203 однако получаемые данные зачастую были противоречивы. Недавно
 204 проведенное исследование по сравнению инфекционных моделей hvKp
 205 инфекции на аутобредных мышах и личинках *Galleria mellonella* доказало
 206 несостоятельность личиночной модели для измерения потенциала
 207 вирулентности штаммов клебсиелл [36].

208 **Гипервирулентность, гипермукоидность и стринг-тест.** Яркой
 209 отличительной чертой, описанной Карлом Фридендером еще в конце XIX
 210 века и позже подмеченной современными микробиологами, является
 211 гипермукоидный фенотип большинства гипервирулентных штаммов *K.*
 212 *pneumoniae*. Высокий уровень ассоциированности гипермукоидного
 213 фенотипа и гипервирулентности привели к тому, что фактически эти понятия
 214 стали использоваться как синонимы. Тем не менее, это не всегда верно. Во-
 215 первых, не все гипермукоидные клебсиеллы гипервирулентны, во-вторых, не
 216 все гипервирулентные клебсиеллы гипермукоидны. Для дифференцировки
 217 мукоидного и гипермукоидного фенотипов используют стринг-тест,
 218 заключающийся в способности колонии образовывать тяжи длиной более 5
 219 мм при захвате колонии микробиологической петлей. Зачастую,
 220 гипермукоидные штаммы способны образовывать тяжи длиной 10 и более
 221 сантиметров. Степень ассоциированности этого морфологического признака
 222 с гипервирулентностью до 90% [39, 53], что делает стринг-тест важным
 223 диагностическим инструментом, но недостаточным для достоверной
 224 дифференцировки классического и гипервирулентного патотипов.

225 Наиболее важные результаты по оценке значимости около 20-ти
 226 различных маркеров гипервирулентности получены в работе [39], было
 227 показано что с высокой вирулентностью на модели сепсиса у мышей
 228 коррелируют наличие у штаммов генов *peg-344*, *iroB*, *iucA*, *rmpA*, и *rmpA*, а
 229 также высокий уровень продукции сидерофоров (≥ 30 мгк/мл).

230 Гипервирулентность, проявляющаяся в септических моделях или
 231 особенностях течения заболевания, определяется комбинациями ряда

232 признаков и свойств изолятов. Среди маркеров для четкой дифференцировки
 233 патотипов предлагаются различные комбинации фенотипических признаков
 234 и/или генов, например, положительный тест по двум из трех маркеров:
 235 стринг-тест (тянущиеся слизистые тяжи более 5 мм за петлей); наличие гена
 236 *rmpA*, продукция аэробактина [55] или же количественно высокая продукция
 237 сидерофоров. Перечень маркеров включает около двух десятков генов,
 238 каждый из которых с высокой частотой ассоциирован с гипервирулентным
 239 патотипом, но ни один из них не обладает 100% специфичностью.

240 **Генетические линии гипервирулентных *K. pneumoniae***

241 Первые описания гипервирулентных клебсиелл были связаны с
 242 ограниченным числом генетических линий, относящихся к клональной
 243 группе CG23 (clonal group 23 согласно схеме MLST (multi-locus sequence
 244 typing) типирования) [5], но попытки выделить клональные группы,
 245 позволяющие дифференцировать патотипы не увенчались успехом [6].
 246 Представители отдельных клональных групп, представлены в популяции как
 247 гипервирулентными, так и классическими патотипами клебсиелл, и широко
 248 распространены в разных частях мира [6, 16, 19, 25, 28, 58]. Тем не менее,
 249 гипервирулентные клебсиеллы наиболее часто представлены в CG23 и
 250 связаны с определенными серотипами - K1, K2, K54. Указанные серотипы
 251 наиболее устойчивы к фагоцитозу [57], и наиболее вирулентны, при наличии
 252 аналогичного набора генов вирулентности, по сравнению с другими
 253 серотипами. Однако, вероятнее всего, перечень как клональных групп, так и
 254 серотипов, связанных с гипервирулентностью, будет со временем
 255 расширяться [6, 16, 38, 58]. Так как именно K1 и K2 серотипы наиболее часто
 256 связаны с гипервирулентными клебсиеллами, их полисахариды
 257 рассматривают для создания конъюгативной клебсиеллезной вакцины [12].

258 Несмотря на ключевую роль плазмидно-локализованных детерминант
 259 резистентности, серорезистентность и устойчивость к фагоцитозу
 260 определяются ядерным геномом, а сочетание приобретенных и серотип-

261 специфичных (ядерно-геномных) свойств играет определяющую роль в
 262 итоговой степени вирулентности [22, 49].

263 **Плазмиды, несущие детерминанты и маркеры гипервирулентности**
 264 **и пути формирования гибридного патотипа (конвергенции)**

265 Подобно генам приобретенной резистентности, ключевые
 266 детерминанты гипервирулентности [39] имеют плазмидную локализацию и,
 267 на сегодняшний день, описанное разнообразие таких плазмид относительно
 268 ограничено. Наиболее типичными плазмидами, несущими детерминанты
 269 гипервирулентности, считаются pLVPK [8] и pVIR-CR-HvKp4 [15, 38].
 270 Ключевую роль играет кластер *iucABCD*, *iutA*, кодирующий аэробактин,
 271 выявление этих генов в качестве маркеров с точностью 97% связано с
 272 гипервирулентностью, кластер *iroBCDN*, кодирующий сидерофор
 273 сальмохелин, ассоциирован с гипервирулентностью также как и гены
 274 аэробактина на 97% [39]. Кроме того, в качестве маркеров вирулентности
 275 предложены гены *peg-344* (транспортер) и *peg-589*, которые на 94% и 97%,
 276 соответственно, связаны с гипервирулентностью; и гены *gmpA* и *gmpA2* –
 277 «регуляторы мукоидного фенотипа», ассоциированы с гипервирулентными
 278 свойствами с точностью 95% и 96%. Таким образом, гипервирулентные
 279 свойства определяются несколькими кластерами генов, локализованными на
 280 плазмидах гипервирулентности.

281 Распространение гипервирулентных штаммов, в первую очередь, в
 282 азиатском регионе, связано с консервативными плазмидами «группы»
 283 pLVPK. Консервативность как самих первоначально обнаруженных плазмид
 284 вирулентности (типа pLVPK и pK2044), так и генетических линий с ними
 285 связанных (преимущественно CG23), вероятно, определяется отсутствием у
 286 данных плазмид кластера генов, отвечающих за конъюгацию. Драйвером
 287 распространения неконъюгативных плазмид с детерминантами
 288 гипервирулентности лежит клональное распространение, а не
 289 горизонтальный перенос генов. Тем не менее, после достаточного долгого

290 периода циркуляции плазмид с маркерами гипервирулентности,
 291 (описываются начиная с 1986 года) у клебсиелл относительно ограниченного
 292 числа генетических линий, произошли события мобилизации детерминант
 293 гипервирулентности и как следствие включение в горизонтальный перенос
 294 генов в популяции (описанные случаи в 2016 году), что привело к резкому
 295 расширению числа генетических линий и вариантов генетических платформ,
 296 несущих гены гипервирулентности. Также, следствием мобилизации
 297 детерминант гипервирулентности, является и расширение их ареала. Связь не
 298 совсем очевидна, но на примере важных генов антибиотикорезистентности
 299 можно проследить что распространение мобильных генетических элементов
 300 за счет увеличения числа генетических линий клеток-хозяев, а иногда и
 301 числа видов, несущих данные детерминанты, приводит к более быстрому
 302 географическому распространению.

303 Первый путь формирования клебсиелл гибридного патотипа это
 304 приобретение гипервирулентными клебсиеллами «условно типичными» для
 305 азиатского региона плазмид с генами, определяющими множественную
 306 резистентность. Данный путь самый очевидный. Можно также
 307 предположить, что приобретение плазмиды с генами множественной
 308 резистентности скорее всего происходит во внутрибольничной среде, где
 309 внебольничный изолят вместе с пациентом попадает в стационар и
 310 происходит конъюгативный перенос плазмиды с генами резистентности от
 311 классической внутрибольничной клебсиеллы к внебольничной
 312 гипервирулентной и как результат – формирование клебсиеллы гибридного
 313 патотипа с двумя плазмидами.

314 Первый тщательно изученный случай внутрибольничной вспышки,
 315 вызванной *K. pneumoniae*, демонстрирующими одновременно свойства
 316 множественной резистентности и гипервирулентности, был описан в Китае в
 317 2016 году [15], связан именно с двумя отдельными плазмидами. Изоляты *K.*
 318 *pneumoniae*, вызвавшие в 2016 году вспышку летальной инфекции,

319 относились к ST11 – самому распространенному карбапенем-резистентному
 320 сиквенс-типу в Китае, с которым связано более 60% всех случаев выявления
 321 клебсиелл, проявляющих резистентность к карбапенемам [59]. Пять
 322 пациентов были госпитализированы в ОРИТ, где у них развилась вентилятор-
 323 ассоциированная пневмония, вызванная карбапенем-резистентными *K.*
 324 *pneumoniae*. Все пять пациентов умерли в результате пневмонии,
 325 септического шока и полиорганной недостаточности. Продолжительность
 326 заболевания была от десяти дней до четырех месяцев.

327 Сравнение уровня вирулентности выделенных при вспышке изолятов с
 328 типичными для данного региона карбапенем-резистентными клебсиеллами
 329 ST11 в эксперименте на личинках *Galleria mellonella*, показало, что при
 330 инфицировании классическими клебсиеллами ST11 через 48 часов после
 331 инъекции выжили 80% личинок, а после инфицирования изолятами того же
 332 ST11, выделенными от пяти умерших пациентов - уже через 24 часа погибли
 333 100% личинок. Анализ данных полногеномного секвенирования выявил
 334 плазмиду pLVPK, с локализованными на ней генами вирулентности
 335 *iroBCDN*, *iucABCDiutA*, *rmpA*, *rmpA2* и *irp1*, *irp2*, а также, все пять изолятов
 336 имели конъюгативные плазмиды с генами резистентности к карбапенемам и
 337 цефалоспорином - *bla*_{KPC-2}, *bla*_{CTX-M-65}, и *bla*_{TEM-1}. Ретроспективный скрининг
 338 почти четырехсот карбапенем-резистентных изолятов, относящихся к ST11,
 339 проведенный в том же исследовании, выявил 11 изолятов (3%), несущих
 340 гены вирулентности, из которых у двух, вероятно, присутствовала плазида
 341 аналогичная pLVPK, при этом все 11 изолятов также несли дополнительные
 342 плазмиды с генами карбапенемазы *bla*_{KPC-2}.

343 Аналогичные случаи выявлялись в различных регионах мира, где
 344 представители относительно консервативной генетической линии с
 345 плазмидами близкими к pLVPK приобретали конъюгативные плазмиды
 346 характерные для конкретного региона и в итоге изоляты демонстрировали
 347 гибридный патотип. В Китае подобных случаев описано больше всего [50], в

348 частности с генами *bla*_{NDM}-типа, *bla*_{OXA-48}-типа, и также описан вариант с
 349 карбапенемазой *bla*_{VIM}-типа [11] и ко-продукцией карбапенемаз *bla*_{NDM-1} и
 350 *bla*_{KPC-2} [26]. В Японии клебсиелла ST11 с pLVPK-подобной плазмидой
 351 приобрела вторую плазмиду с распространённой в этой стране
 352 карбапенемазой IMP-типа [17].

353 Второй гипотетический путь формирования клебсиелл гибридного
 354 патотипа – интеграция генов резистентности в плазмиду типа pLVPK.
 355 Данный вариант можно считать тупиковым так как без интеграции кластера
 356 генов, который бы мог обеспечить конъюгативный перенос, такое
 357 генетическое событие эволюционно малоперспективное, либо
 358 промежуточное (с точки зрения мобилизации детерминант
 359 гипервирулентности). Интеграция мобильных элементов, таких как
 360 транспозоны, инсерционные последовательности (IS-элементы) и интегроны
 361 способно увеличить вероятность дальнейшей рекомбинации плазмид.

362 Третий вариант наиболее интересный и потенциально наиболее
 363 значительный в контексте распространении клебсиелл гибридного патотипа
 364 – формирование конъюгативных плазмид, несущих одновременно и маркеры
 365 гипервирулентности и множественной резистентности. Так как «исходные»
 366 плазмиды, которые сейчас известны неконъюгативны, можно предположить,
 367 что сначала произошли события, описанные выше, а затем в результате
 368 рекомбинации сформировались мозаичные плазмиды, способные к
 369 конъюгативному переносу. С момента формирования таких генетических
 370 платформ, гибридный патотип могут приобретать клебсиеллы различных
 371 генетических линий и исчезла связь с исходным «азиатским» клональным
 372 комплексом CG23. На сегодняшний момент гибридные плазмиды описаны
 373 помимо Китая в Англии [52], а также в Чехии (публикации нет, только
 374 последовательность в базе GenBank) и России [23, 46].

375 В Англии описаны гибридные плазмиды, относящихся к
 376 внутрибольничным генетическим линиям ST15, ST48, ST101, ST147 и ST383.

377 Важно отметить, что описанные изоляты были выделены в различных
 378 городах, а также у них обнаруживалась мозаичность плазмид, выражающаяся
 379 в различных сочетаниях генов гипервирулентности и резистентности на
 380 различных плазмидах отдельных штаммов. Так гены карбапенемаз могут
 381 быть на одной плазмиде с генами гипервирулентности, так и сосуществовать
 382 на разных плазмидах, также как и гены гипервирулентности описаны как на
 383 одной плазмиде, так и на разных плазмидах одного изолята. В качестве
 384 примера можно привести гены, локализованные на плазмиде pKpvST383L
 385 (GB: CP034201) длиной 372826 п.о. Из генов вирулентности на ней
 386 локализованы: *iutA* (рецептор аэробактина), *iucABCD* (кластер аэробактина),
 387 *rmpA/rmpA2* (регуляторы мукоидного фенотипа), *terABCDEWXYZ* (гены
 388 устойчивости к теллуриду), *cobW* (синтез кобаламина), *luxR* (регулятор
 389 экспрессии генов вирулентности), *pagO* (защита от фагоцитоза), *shiF*
 390 (вероятно, участвует в транспорте лизина). Также на ней локализованы
 391 следующие гены резистентности: *bla_{NDM-5}*, *bla_{CTXM-15}*, *bla_{OXA-9}*, *qnrS1*, *bla_{TEM-1B}*,
 392 *dfrA5*, *catA1*, *sul1*, *sul2*, *armA*, *aph(30)-Ia*, *aph(30)-VI*, *aac(60)-Ib*, *aadA1*, *aac(60)*
 393 *-Ib-cr*, *mph(A)*, *mph(E)* и *msr(E)*. Появление гибридных плазмид среди
 394 генетических линий, относящихся к типичным внутрибольничным группам,
 395 расширяет генетическое разнообразие представителей гибридного патотипа.

396 Распространение hv-MDR-Kpn в мире и России.

397 Несмотря на относительно скромное число описанных случаев hv-
 398 MDR-Kpn даже в Китае, основываясь на опыте с появлением и
 399 распространением карбапенемаз и генов *mcr*-типа, есть высокая вероятность,
 400 что в ближайшее время последует значительное число публикаций,
 401 отражающих актуальную ситуацию в мире и России, в частности.

402 Первые случаи в России hv-MDR-Kpn описаны в 2018 году в Москве на
 403 основе анализа коллекции клебсиелл, собранных в 2012–2016 годах. Были
 404 обнаружены девятнадцать изолятов, демонстрирующих уровень

405 вирулентности на мышцах $LD_{50} \leq 10^4$. Выявленные гипервирулентные штаммы
 406 относились к азиатской клональной группе ST23, несли плазмиду близкую к
 407 типовой гипервирулентной плазмиде pLVPK [8], а также две
 408 дополнительные плазмиды, несущие гены приобретенной резистентности, в
 409 том числе карбапенемазу OXA-48 [24]. Всего авторы выявили 22 изолята,
 410 демонстрирующих гипермукоидный фенотип, из которых наиболее
 411 вирулентные относились к K1, K2 и K54 капсульным серотипам [24]. Также
 412 в 2020 году описана клебсиелла ST23, несущая набор генов
 413 гипервирулентности вместе с карбапенемазой OXA-48, выделенная в 2017
 414 году из крови пациента в отделении гематологии [44]. В 2020 году описан
 415 ещё один случай гипервирулентной клебсиеллы, ST23-K1, продуцирующей
 416 карбапенемазу OXA-48-типа, выделенной от пациента отделения реанимации
 417 в 2014 году [42]. Анализ плазмид показал, что аэробактиновый кластер
 418 локализован на плазмиде типичной для гипервирулентных клебсиелл ST23, а
 419 гены резистентности (*bla*_{CTX-M-15} и *bla*_{OXA-48}) локализованы на двух разных,
 420 также распространенных плаزمидах [42]. Таким образом, описанные случаи
 421 hv-MDR-Kpn связаны с распространением гипервирулентных клебсиелл,
 422 относящихся к ST23-K1, имеющих эпидемиологическую связь с Китаем и
 423 сумевших приобрести дополнительные плазмиды с генами резистентности.
 424 Возможно, данные изоляты приобретают детерминанты резистентности
 425 попадая уже во внутрибольничную среду в России.

426 Принципиально иная ситуация описана в Санкт-Петербурге [23].
 427 Описаны изоляты, относящиеся к внутрибольничным генетическим линиям
 428 ST147-K2, ST395-K20, демонстрирующие различные комбинации генов
 429 приобретенной резистентности и генов гипервирулентности, среди которых
 430 (13 из 15) являются продуцентами карбапенемаз NDM-типа. Различный
 431 набор генов, как резистентности, так и вирулентности коррелировал с
 432 фенотипом и уровнем вирулентности в септической модели на мышцах.
 433 Изоляты, где плазмидно-локализованные сидерофоры представлены только

434 аэробактином, демонстрировали меньшую летальность (10^4 КОЕ), чем те, где
435 представлены и аэробактин и иерсиниобактин (10^2 КОЕ). Описанные случаи
436 внутрибольничных hv-MDR-Kpn по набору приобретенных генов очень
437 близок к описанным в Англии случаям [51]. Можно сделать вывод что на
438 сегодняшний день в России описаны два пути формирования hv-MDR-Kpn –
439 приобретение классическими гипервирулентными генетическими линиями,
440 имеющими эпидемиологическую связь с Тихоокеанским регионом плазмид с
441 генами резистентности (в Москве, например), а также приобретение
442 типичными внутрибольничными генетическими линиями, для которых
443 характерна множественная резистентность, плазмид, несущих гены
444 гипервирулентности.

445

446 Заключение.

447 За прошедшие десять лет после описания в России первых клебсиелл,
448 продуцирующих карбапенемазы, мы наблюдали распространение
449 устойчивости к карбапенемам. Распространение нескольких различных типов
450 карбапенемаз демонстрирует, что изменение свойств микробного, в
451 частности внутрибольничного, сообщества является системной реакцией на
452 введение в практику новых препаратов. Появление в России hv-MDR-Kpn
453 также связано разнообразием генетических линий и путями формирования
454 комбинированного патотипа, что также указывает на глобальную тенденцию
455 и возможную системность изменения свойств микробного сообщества. В
456 случае повторения пессимистичного сценария, который наблюдался
457 последние десять лет в связи с распространением карбапенемаз,
458 эффективности здравоохранения будет нанесен более чем существенный
459 вред.

460 Важно отметить, что в Китае после описанного случая были введены
461 меры, направленные на предотвращение внутрибольничных вспышек

462 гипервирулентных карбапенем-резистентных штаммов. Самые значимые их
463 них: скрининг на ректальное носительство перед госпитализацией, изоляция
464 пациентов, меры по дезинфекции медицинского персонала,
465 контактирующего с носителями, двухнедельный период дезинфекции боксов,
466 в которых находились пациенты с гипервирулентными-множественно
467 резистентными клебсиеллами.

468 Данная работа поддержана грантом РФФИ № 18–75-10117.

МЕТАДААННЫЕ

1. Ответственный автор:

к.б.н. Агеевец Владимир Андреевич, научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
pHD Ageevets Vladimir A. researcher, Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology of Paediatric Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

2. Почтовый адрес:

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.
197022, St. Petersburg, st. Professors Popov, 9.

3. Телефон, адрес почты:

+79119510097 ageevets@list.ru

4. Соавторы

К.м.н. научный сотрудник Агеевец И.В.
Д.м.н. профессора Сидоренко С.В. заведующий научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФУБУ ДНКЦИБ ФМБА России

5. Полное название статьи:

Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у
Klebsiella pneumoniae

6. Объем: 26 страниц, Рисунков и таблиц – 0.

7. Обзор

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

1. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*
2. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*
3. к.м.н. Агеевец И.В., научный сотрудник/phD Ageevets I.V. researcher
д.м.н. профессор Сидоренко С.В. заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии/professor Sidorenko S.V. Head of the Research Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology
4. Работы выполнялась в научно-исследовательском отделе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.
5. Конвергенция *Klebsiella pneumoniae*/ Convergence of *Klebsiella pneumoniae*

6. *Ключевые слова:*

Klebsiella sp., гипервирулентность, множественная резистентность, гибридный патотип, мобильные генетические элементы, эпидемиология.

На английском:

Klebsiella sp., hypervirulence, multi-drug resistance, hybrid pathotype, mobile genetic elements, epidemiology.

7. Адрес для переписки: ageevets@list.ru +79119510097

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или
1	Амако К., Мено Y., Такаде А. Fine structures of the capsules of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli K1 // J Bacteriol. -- 1988. -- Oct. -- Т. 170, № 10. -- С. 4960-2.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3049556/
2	Arato V., Raso M. M., Gasperini G., Berlanda Scorza F., Micoli F. Prophylaxis and Treatment against Klebsiella pneumoniae: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat // Int J Mol Sci. -- 2021. -- Apr 14. -- Т. 22, № 8.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919847/
3	Bensley E. H. A Case of Friedlander's Pneumonia // Can Med Assoc J. -- 1932. -- Jun. -- Т. 26, № 6. -- С. 681-4.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20318758/
4	Bernhard W., Gbarah A., Sharon N. Lectinophagocytosis of type 1 fimbriated (mannose-specific) Escherichia coli in the mouse peritoneum // J Leukoc Biol. -- 1992. -- Sep. -- Т. 52, № 3. -- С. 343-8.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1355788/

5	Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., Passet V., Jones L., Delannoy-Vieillard A. S., Garin B., Le Hello S., Arlet G., Nicolas-Chanoine M. H., Decre D., Brisse S. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> clonal groups // <i>Emerg Infect Dis.</i> -- 2014. -- Nov. -- T. 20, № 11. -- C. 1812-20.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341126/
6	Brisse S., Fevre C., Passet V., Issenhuth-Jeanjean S., Tournebize R., Diancourt L., Grimont P. Virulent clones of <i>Klebsiella pneumoniae</i> : identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization // <i>PLoS One.</i> -- 2009. - - T. 4, № 3. -- C. e4982.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19319196/
7	Brown J. S., Holden D. W. Iron acquisition by Gram-positive bacterial pathogens // <i>Microbes Infect.</i> -- 2002. - - Sep. -- T. 4, № 11. -- C. 1149-56.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12361915/

8	Chen Y. T., Chang H. Y., Lai Y. C., Pan C. C., Tsai S. F., Peng H. L. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> CG43 // <i>Gene</i> . -- 2004. -- Aug 4. -- T. 337. -- C. 189-98.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276215/
9	Clarke B. R., Ovchinnikova O. G., Kelly S. D., Williamson M. L., Butler J. E., Liu B., Wang L., Gou X., Follador R., Lowary T. L., Whitfield C. Molecular basis for the structural diversity in serogroup O2-antigen polysaccharides in <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> // <i>J Biol Chem</i> . -- 2018. -- Mar 30. -- T. 293, № 13. -- C. 4666- 4679.	-	
10	Di Martino P., Livrelli V., Sirot D., Joly B., Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8675336/

	5/SHV-4-producing Klebsiella pneumoniae strains involved in nosocomial infections // Infect Immun. -- 1996. -- Jun. -- T. 64, № 6. -- С. 2266-73.		
11	Dong N., Sun Q., Huang Y., Shu L., Ye L., Zhang R., Chen S. Evolution of Carbapenem-Resistant Serotype K1 Hypervirulent Klebsiella pneumoniae by Acquisition of bla VIM-1-Bearing Plasmid // Antimicrob Agents Chemother. -- 2019. -- Sep. -- T. 63, № 9.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307980/
12	Feldman M. F., Mayer Bridwell A. E., Scott N. E., Vinogradov E., McKee S. R., Chavez S. M., Twentyman J., Stallings C. L., Rosen D. A., Harding C. M. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent Klebsiella pneumoniae // Proc Natl Acad Sci U S A. -- 2019. -- Sep 10. -- T. 116, № 37. -- С. 18655-18663.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31455739/
13	Follador R., Heinz E., Wyres K. L., Ellington M. J., Kowarik M., Holt K. E., Thomson N. R. The diversity of	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348868/

	<p>Klebsiella pneumoniae surface polysaccharides // Microb Genom. -- 2016. -- Aug. -- T. 2, № 8. -- C. e000073.</p>		
14	<p>Fung C. P., Chang F. Y., Lee S. C., Hu B. S., Kuo B. I., Liu C. Y., Ho M., Siu L. K. A global emerging disease of Klebsiella pneumoniae liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? // Gut. -- 2002. -- Mar. -- T. 50, № 3. -- C. 420-4.</p>	-	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11839725/</p>
15	<p>Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., Chan E. W., Shu L., Yu J., Zhang R., Chen S. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study // Lancet Infect Dis. -- 2018. -- Jan. -- T. 18, № 1. -- C. 37-46.</p>	-	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864030/</p>
16	<p>Guo C., Yang X., Wu Y., Yang H., Han Y., Yang R., Hu L., Cui Y., Zhou D. MLST-based inference of genetic diversity and population structure of clinical Klebsiella pneumoniae, China</p>	-	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556771/</p>

	// Sci Rep. -- 2015. -- Jan 5. -- T. 5. -- C. 7612.		
17	Harada S., Aoki K., Ishii Y., Ohno Y., Nakamura A., Komatsu M., Tateda K. Emergence of IMP-producing hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying a pLVPK-like virulence plasmid // Int J Antimicrob Agents. -- 2019. -- Jun. -- T. 53, № 6. -- C. 873-875.	--	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075402/
18	Holmes R. B. Friedländer's pneumonia // Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. -- 1956. -- Apr. -- T. 75, № 4. -- C. 728-45; discussion, 745-7.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13302536/
19	Holt K. E., Wertheim H., Zadoks R. N., Baker S., Whitehouse C. A., Dance D., Jenney A., Connor T. R., Hsu L. Y., Severin J., Brisse S., Cao H., Wilksch J., Gorrie C., Schultz M. B., Edwards D. J., Nguyen K. V., Nguyen T. V., Dao T. T., Mensink M., Minh V. L., Nhu N. T., Schultsz C., Kuntaman K., Newton P. N., Moore C. E., Strugnell	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100894/

	R. A., Thomson N. R. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> , an urgent threat to public health // Proc Natl Acad Sci U S A. -- 2015. -- Jul 7. - - T. 112, № 27. -- C. E3574-81.		
20	Lam M. M. C., Wyres K. L., Duchene S., Wick R. R., Judd L. M., Gan Y. H., Hoh C. H., Archuleta S., Molton J. S., Kalimuddin S., Koh T. H., Passet V., Brisse S., Holt K. E. Population genomics of hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> clonal-group 23 reveals early emergence and rapid global dissemination // Nat Commun. -- 2018. -- Jul 13. -- T. 9, № 1. -- C. 2703.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006589/
21	Lampe W. T. <i>Klebsiella Pneumonia</i> . A Review of Forty-Five and Re-Evaluation of the Incidence and Antibiotic Sensitivities // Dis Chest. -- 1964. -- Nov. -- T. 46. -- C. 599-606.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14230960/

22	Lan P., Jiang Y., Zhou J., Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> // J Glob Antimicrob Resist. -- 2021. -- Jun. -- T. 25. -- C. 26-34.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667703/
23	Lazareva I., Ageevets V., Sopova J., Lebedeva M., Starkova P., Likholetova D., Gostev V., Moiseenko V., Egorenkov V., Navatskaya A., Mitroshina G., Myasnikova E., Tsvetkova I., Lobzin Y., Sidorenko S. The emergence of hypervirulent blaNDM-1-positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> sequence type 395 in an oncology hospital // Infect Genet Evol. -- 2020. -- Nov. -- T. 85. -- C. 104527.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32898687/
24	Lev A. I., Astashkin E. I., Kislichkina A. A., Solovieva E. V., Kombarova T. I., Korobova O. V., Ershova O. N., Alexandrova I. A., Malikov V. E., Bogun A. G., Borzilov A. I., Volozhantsev N. V., Svetoch E. A., Fursova N. K. Comparative analysis of <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains isolated in 2012-2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708041/

	profiles // Pathog Glob Health. -- 2018. -- May. -- T. 112, № 3. -- C. 142-151.		
25	Liao C. H., Huang Y. T., Chang C. Y., Hsu H. S., Hsueh P. R. Capsular serotypes and multilocus sequence types of bacteremic Klebsiella pneumoniae isolates associated with different types of infections // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -- 2014. -- Mar. -- T. 33, № 3. -- C. 365-9.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013597/
26	Liu Y., Long D., Xiang T. X., Du F. L., Wei D. D., Wan L. G., Deng Q., Cao X. W., Zhang W. Whole genome assembly and functional portrait of hypervirulent extensively drug-resistant NDM-1 and KPC-2 co-producing Klebsiella pneumoniae of capsular serotype K2 and ST86 // J Antimicrob Chemother. -- 2019. -- May 1. -- T. 74, № 5. -- C. 1233-1240.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843067/
27	Liu Y. C., Cheng D. L., Lin C. L. Klebsiella pneumoniae liver abscess associated with septic endophthalmitis // Arch Intern Med. -- 1986. -- Oct. -- T. 146, № 10. -- C. 1913-6.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2658901/
28	Luo Y., Wang Y., Ye L., Yang J. Molecular epidemiology and virulence	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24804560/

	factors of pyogenic liver abscess causing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in China // <i>Clin Microbiol Infect.</i> -- 2014. -- Nov. -- T. 20, № 11. -- C. 0818-24.		
29	Moradali M. F., Rehm B. H. A. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials // <i>Nature Reviews Microbiology.</i> -- 2020. -- 2020/04/01. -- T. 18, № 4. -- C. 195-210.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992873/
30	Nassif X., Fournier J. M., Arondel J., Sansonetti P. J. Mucoid phenotype of <i>Klebsiella pneumoniae</i> is a plasmid-encoded virulence factor // <i>Infect Immun.</i> -- 1989. -- Feb. -- T. 57, № 2. -- C. 546-52.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2643575/
31	Nassif X., Honoré N., Vasselon T., Cole S. T., Sansonetti P. J. Positive control of colanic acid synthesis in <i>Escherichia coli</i> by <i>rmpA</i> and <i>rmpB</i> , two virulence-plasmid genes of <i>Klebsiella pneumoniae</i> // <i>Mol Microbiol.</i> -- 1989. -- Oct. -- T. 3, № 10. -- C. 1349-59.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2693894/
32	Nassif X., Sansonetti P. J. Correlation of the virulence of <i>Klebsiella pneumoniae</i> K1 and K2 with the	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2946641/

	presence of a plasmid encoding aerobactin // Infect Immun. -- 1986. -- Dec. -- T. 54, № 3. -- C. 603-8.		
33	Oseasohn R. Friedlander's pneumonia // Med Sci. -- 1962. -- Jun 25. -- T. 11. -- C. 1000-8.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14482476/
34	Pan Y. J., Lin T. L., Chen C. T., Chen Y. Y., Hsieh P. F., Hsu C. R., Wu M. C., Wang J. T. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of Klebsiella spp // Sci Rep. -- 2015. -- Oct 23. -- T. 5. -- C. 15573.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493302/
35	Posey J. E., Gherardini F. C. Lack of a role for iron in the Lyme disease pathogen // Science. -- 2000. -- Jun 2. -- T. 288, № 5471. -- C. 1651-3.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10834845/
36	Russo T. A., MacDonald U. The Galleria mellonella Infection Model Does Not Accurately Differentiate between Hypervirulent and Classical Klebsiella pneumoniae // mSphere. -- 2020. -- Jan 8. -- T. 5, № 1.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915230/
37	Russo T. A., Marr C. M. Hypervirulent	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092506/

	Klebsiella pneumoniae // Clinical Microbiology Reviews. -- 2019. -- T. 32, № 3. -- C. e00001-19.		
38	Russo T. A., Marr C. M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae // Clin Microbiol Rev. -- 2019. -- Jun 19. -- T. 32, № 3.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092506/
39	Russo T. A., Olson R., Fang C. T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U., Hutson A., Barker J. H., La Hoz R. M., Johnson J. R. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae from Classical K. pneumoniae // J Clin Microbiol. -- 2018. -- Sep. -- T. 56, № 9.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925642/
40	Russo T. A., Olson R., Macdonald U., Metzger D., Maltese L. M., Drake E. J., Gulick A. M. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae // Infect Immun. -- 2014. - Jun. -- T. 82, № 6. -- C. 2356-67.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664504/
41	Sebghati T. A., Korhonen T. K., Hornick D. B., Clegg S.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596764/

	Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of Klebsiella strains // Infect Immun. -- 1998. -- Jun. -- T. 66, № 6. - - C. 2887-94.		
42	Shaidullina E., Shelenkov A., Yanushevich Y., Mikhaylova Y., Shagin D., Alexandrova I., Ershova O., Akimkin V., Kozlov R., Edelstein M. Antimicrobial Resistance and Genomic Characterization of OXA-48- and CTX-M-15-Co-Producing Hypervirulent Klebsiella pneumoniae ST23 Recovered from Nosocomial Outbreak // Antibiotics (Basel). -- 2020. -- Dec 3. -- T. 9, № 12.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287207/
43	Sharon N. Bacterial lectins, cell-cell recognition and infectious disease // FEBS Lett. -- 1987. -- Jun 15. -- T. 217, № 2. -- C. 145-57.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2885220/
44	Shelenkov A., Mikhaylova Y., Yanushevich Y., Samoilov A., Petrova L., Fomina V., Gusarov V., Zamyatin M., Shagin D., Akimkin V. Molecular Typing, Characterization of	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429555/

	Antimicrobial Resistance, Virulence Profiling and Analysis of Whole-Genome Sequence of Clinical <i>Klebsiella pneumoniae</i> Isolates // Antibiotics (Basel). -- 2020. -- May 17. -- T. 9, № 5.		
45	Shon A. S., Bajwa R. P., Russo T. A. Hypervirulent (hypermucoviscous) <i>Klebsiella pneumoniae</i> : a new and dangerous breed // Virulence. -- 2013. - Feb 15. -- T. 4, № 2. -- C. 107-18.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302790/
46	Starkova P., Lazareva I., Avdeeva A., Sulian O., Likholetova D., Ageevets V., Lebedeva M., Gostev V., Sopova J., Sidorenko S. Emergence of Hybrid Resistance and Virulence Plasmids Harboring New Delhi Metallo-beta-Lactamase in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Russia // Antibiotics (Basel). -- 2021. -- Jun 9. -- T. 10, № 6.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207702/
47	Struve C., Bojer M., Krogfelt K. A. Characterization of <i>Klebsiella pneumoniae</i> type 1 fimbriae by detection of phase variation during	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559432/

	colonization and infection and impact on virulence // Infect Immun. -- 2008. - Sep. -- T. 76, № 9. -- C. 4055-65.		
48	Struve C., Roe C. C., Stegger M., Stahlhut S. G., Hansen D. S., Engelthaler D. M., Andersen P. S., Driebe E. M., Keim P., Krogfelt K. A. Mapping the Evolution of Hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> // mBio. -- 2015. -- Jul 21. -- T. 6, № 4. -- C. e00630.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199326/
49	Tang H. L., Chiang M. K., Liou W. J., Chen Y. T., Peng H. L., Chiou C. S., Liu K. S., Lu M. C., Tung K. C., Lai Y. C. Correlation between <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying pLVPK-derived loci and abscess formation // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -- 2010. -- Jun. -- T. 29, № 6. -- C. 689-98.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383552/
50	Tang M., Kong X., Hao J., Liu J. Epidemiological Characteristics and Formation Mechanisms of Multidrug-Resistant Hypervirulent <i>Klebsiella</i>	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329444/

	pneumoniae // Front Microbiol. -- 2020. -- T. 11. -- C. 581543.		
51	Turton J., Davies F., Perry C., Payne Z., Pike R. Hybrid Resistance and Virulence Plasmids in "High-Risk" Clones of <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Including Those Carrying blaNDM-5 // Microorganisms. -- 2019. -- Sep 6. -- T. 7, № 9.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500105/
52	Turton J. F., Payne Z., Coward A., Hopkins K. L., Turton J. A., Doumith M., Woodford N. Virulence genes in isolates of <i>Klebsiella pneumoniae</i> from the UK during 2016, including among carbapenemase gene-positive hypervirulent K1-ST23 and 'non-hypervirulent' types ST147, ST15 and ST383 // J Med Microbiol. -- 2018. -- Jan. -- T. 67, № 1. -- C. 118-128.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205138/
53	Walker K. A., Miller V. L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in <i>Klebsiella pneumoniae</i> // Curr Opin Microbiol. -- 2020. -- Apr. -- T. 54. -- C. 95-102.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062153/
54	Wu C. C., Huang Y. J., Fung C. P., Peng H. L. Regulation of the <i>Klebsiella</i>	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378654/

	pneumoniae Kpc fimbriae by the site-specific recombinase KpcI // Microbiology (Reading). -- 2010. -- Jul. -- T. 156, № Pt 7. -- C. 1983-1992.		
55	Wu H., Li D., Zhou H., Sun Y., Guo L., Shen D. Bacteremia and other body site infection caused by hypervirulent and classic Klebsiella pneumoniae // Microb Pathog. -- 2017. -- Mar. -- T. 104. -- C. 254-262.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132768/
56	Wyres K. L., Wick R. R., Gorrie C., Jenney A., Follador R., Thomson N. R., Holt K. E. Identification of Klebsiella capsule synthesis loci from whole genome data // Microbial Genomics. -- 2016. -- T. 2, № 12.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348840/
57	Yeh K. M., Kurup A., Siu L. K., Koh Y. L., Fung C. P., Lin J. C., Chen T. L., Chang F. Y., Koh T. H. Capsular serotype K1 or K2, rather than magA and rmpA, is a major virulence determinant for Klebsiella pneumoniae liver abscess in Singapore and Taiwan	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151209/

	// J Clin Microbiol. -- 2007. -- Feb. -- Т. 45, № 2. -- С. 466-71.		
58	Yu W. L., Ko W. C., Cheng K. C., Lee C. C., Lai C. C., Chuang Y. C. Comparison of prevalence of virulence factors for Klebsiella pneumoniae liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes // Diagn Microbiol Infect Dis. -- 2008. -- Sep. -- Т. 62, № 1. -- С. 1-6.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486404/
59	Zhang R., Liu L., Zhou H., Chan E. W., Li J., Fang Y., Li Y., Liao K., Chen S. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China // EBioMedicine. -- 2017. -- May. -- Т. 19. -- С. 98-106.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479289/