

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ТА *ESCHERICHIA COLI*  
ДО  $\beta$ -ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ: ПОШИРЕНІСТЬ  
ТА МЕХАНІЗМИ ШВИДКОГО РОЗПОВСЮДЖЕННЯ

Олена Перетятко<sup>1</sup>, Юлія Ягнюк<sup>1</sup>, Світлана Крестецька<sup>1</sup>, Надія Скляр<sup>1</sup>,  
Андрій Ягнюк<sup>2</sup>, Галина Большакова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>3</sup>Національний технічний університет  
«Харківський політехнічний інститут»

Поширення резистентності серед бактеріальних патогенів визнано глобальним викликом для галузі охорони здоров'я в усьому світі, тому актуальність та серйозність даної проблеми в повній мірі усвідомлена міжнародною медичною спільнотою. У 2017 році ВООЗ вперше опублікувала, а у 2024 році оновила список бактерій, які становлять надзвичайну загрозу здоров'ю людини [1]. У даному списку до патогенів критичного рівня пріоритетності віднесено *Acinetobacter baumannii*, а також різні види мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae*, у тому числі – *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*, які є найбільш небезпечними через їх високу стійкість до антибіотиків, включаючи препарати «останньої надії» (цефалоспорини III-IV-го покоління, карбапенеми).

В даному огляді представлена узагальнена інформація щодо поширеності та молекулярних механізмів резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у *K. pneumoniae* та *E. coli*, як провідних збудників гнійно-запальних інфекцій. Антибіотикорезистентні штами зазначених мікроорганізмів викликають тяжкі та часто смертельні нозокоміальні інфекції, такі як сепсис, лікарняні пневмонії та інші інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги [1–8].

Для нашої країни особливе занепокоєння викликає той факт, що клебсієли та ешерихії є одними з основних контамінантів відкритих ран у військовослужбовців з бойовими травматичними ушкодженнями, що характеризуються множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп, у тому числі – до антибіотиків резерву [9].

Традиційно основу лікування інфекцій, спричинених клебсієлами та ешерихіями, складають  $\beta$ -лактамі антибіотики. Препарати, що належать до даного класу, є важливими для медицини 21 століття, оскільки у сучасній клінічній практиці майже дві третини антибіотиків, що призначаються лікарями, становлять саме  $\beta$ -лактами. Проте останніми роками медична світова спільнота занепокоєна тим фактом, що ефективність цієї вельми затребуваної групи антибіотиків різко знизилась у всіх частинах світу, здебільшого через високу поширеність мікроорганізмів – продуцентів  $\beta$ -лактамаз. Хоча переважання тих чи інших механізмів резистентності можуть відрізнятися географічно, зберігається загроза швидкого розповсюдження нових механізмів резистентності на інші регіони [10–13].

Дослідженнями, проведеними науковцями різних країн, підтверджено, що резистентність до  $\beta$ -лактамів серед клінічних штамів клебсієл та ешерихій варіює в широкому діапазоні та досягає у деяких регіонах понад 70 % [14–34]. Багатоцентрове дослідження структури популяцій *K. pneumoniae* і *E. coli* та особливостей їх лікарської стійкості, проведене у країнах Африки та Близького Сходу у період з 2012 по 2022 роки, виявило значне зростання кількості штамів, стійких до  $\beta$ -лактамних антибіотиків, причому, навіть серед позалікарняних ізолятів близько половини були носіями генів  $\beta$ -лактамаз розширеного спектру (ESBL) [15, 16].

Широка розповсюдженість мікроорганізмів, продуцентів ESBL в країнах, що розвиваються, пов'язана насамперед з несприятливими санітарно-гігієнічними умовами та поширенням фекального носійства, що створює високі ризики для громадського здоров'я у даних регіонах [17–18]. Не менш загрозливою є ситуація з резистентністю клінічних штамів в Індії, де більш ніж 70 % *K. pneumoniae*, ізольованих у багатопрофільних лікарнях, виявляли резистентність до широкого спектру  $\beta$ -лактамів, включаючи карбапенеми [19].

При тестуванні 227 ізолятів збудників гнійно-запальних ускладнень, вилучених з сечі, гною, мокротиння та крові від хворих хірургічних профілей в пакістанських клініках, виявлено продукцію ESBL та резистентність до пеніцилінів, цефалоспоринів I-IV покоління й монобактамів у 70,7 % *K. pneumoniae* та у 73,1 % *E. coli* [20].

Китайські дослідники також відзначають високий рівень резистентності *E. coli* до  $\beta$ -лактамів, зокрема, до пеніцилінів – 75-85 %, до цефалоспоринів – від 22 до 72 %, найвищу активність серед антибіотиків даної групи мали карбапенеми, рівень резистентності складав лише 1,1 % [21, 22].

Навіть у економічно та соціально розвинутих країнах Європи проблема зниження ефективності  $\beta$ -лактамних антибіотиків останнім часом все більш актуалізується. Наприклад, дослідженнями, проведеними у Великій Британії у період з 2008 по 2018 роки встановлено тісний зв'язок між зростанням антибіотикорезистентності штамів *E. coli* та *K. pneumoniae* та збільшенням інфекцій кровотоку з несприятливим перебігом захворювань, спричинених зазначеними збудниками [23]. За даними моніторингу захворюваності на інфекції кровотоку, проведеного у швейцарських клініках у період з 2015 по 2022 роки також виявлено значне зростання етіологічної ролі *E. coli* та *K. pneumoniae*, резистентних до цефалоспоринів розширеного спектру дії

[24]. В Іспанії, за даними European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), загальнонаціональні показники стійкості до цефалоспоринів третього покоління зросли лише за одне десятиліття з 12,1 % у 2010 році до 14,1 % у 2020 році. Крім того, частота інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених продуцентами ESBL, становила щонайменше 40 % [25].

Згідно з опублікованими даними загальнонаціонального моніторингу у Фінляндії, за період з 2008 по 2019 роки частка ESBL-продукуючих *E. coli* серед ізолятів, вилучених з крові зросла з 1,6 % до 8,6%, з сечі – з 2,2 % до 11,3 % [26], подальші дослідження (2018–2023 рр.) підтвердили збереження значної ролі *E. coli* ESBL у структурі інфекцій кровотоку у зазначеній країні [27].

Зростання кількості антибіотикорезистентних штамів ентеробактерій – збудників тяжких гнійно-запальних інфекцій в Німеччині спонукало медичну спільноту до проведення негайних запобіжних заходів що призвело до позитивної динаміки. Наприклад, у 2014 році частка резистентних до цефалоспоринів III покоління штамів серед ізолятів *E. coli* складала 9,5 %, серед ізолятів *Klebsiella* – 11,4 %, а вже у 2020 році зазначені показники зменшились до 8,3 % та 9,5 % відповідно. Позитивну динаміку автори пов'язують насамперед з обмежувальними регламентами щодо призначення антибіотиків [28].

Про стрімке поширення ESBL серед клінічних ізолятів деяких ентеробактерій повідомляє канадський альянс з протимікробної стійкості (CARA) в рамках поточного національного епідеміологічного дослідження (CANWARD). Встановлено підвищення річної частки штамів-продуцентів β-лактамаз розширеного спектру з 3,4 % у 2007 році до 11,2 % у 2018 році серед *E. coli* та з 1,3 % у 2007 році до 9,3 % у 2018 році серед *K. pneumoniae* [29, 30].

В Україні також спостерігається значне зниження ефективності антибіотиків β-лактамної групи. Наприклад, при проведенні у 2014-2020 роках моніторингу антибіотикочутливості збудників хірургічних інфекційних ускладнень встановлено зростання резистентності ентеробактерій до β-лактамінів до 60,0 – 65,0 % [31, 32], а у реанімаційних відділеннях зазначений показник може сягати 85,0 – 100,0 % [33]. Особлива небезпечність даної тенденції полягає в тому, що в Україні в останнє десятиріччя теж реєструється значне зростання етіологічної ролі саме ентеробактерій, продукуючих β-лактамази розширеного спектру. Так, за результатами досліджень, проведених у київському регіоні у 2014-2015 рр., продукцію ESBL виявлено у 60,0 % бактерій родини *Enterobacteriaceae*, вилучених у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії, причому, серед них домінували *E. coli* [34]. Чітка динаміка зростання резистентності ентеробактерій до β-лактамінів антибіотиків виявлена при моніторингу антибіотикочутливості клінічних штамів *E. coli*, проведеному у харківському регіоні з 2013 по 2018 роки. За шість років спостереження частка резистентних до ампіциліну та амоксицилаву штамів зросла з 60,0 % до 85,0 %, до цефалоспоринів 1-2 поколінь – з 27 % до 50 %, до цефалоспоринів 3 покоління – з 8 % до 50 % [35]. За повідомленнями Більченко А.В. зі співавторами, серед досліджених ізолятів *E. coli*, вилучених від пацієнтів нефрологічних відділень Харкова, продуцентами β-лактамаз розширеного спектру були 37,7 % штамів [36].

Стійка тенденція до зростання в усьому світі резистентності до β-лактамінів антибіотиків серед штамів *E. coli* та *K. pneumoniae* потребує впровадження ефективних стратегій контролю резистентності та консолідації міжнародних зусиль, зокрема в межах програм ВООЗ, спрямованих на стримування поширення антимікробної резистентності.

Стійкість мікроорганізмів до β-лактамінів антибіотиків обумовлена різними механізмами, які включають продукцію додаткового пеніцилінзв'язуючого білку (Penicillin-Binding Proteins, PBP), ферментативну інактивацію антибіотика β-лактамазами, зниження проникності зовнішньої мембрани через продукування модифікованих поринів, втрату експресії поринів або зміну типів поринів, що знаходяться в зовнішній мембрані та сприяють активному виведенню антибіотика з бактеріальної клітини через надмірну експресію ефлюкських насосів (рисунок 1) [37].

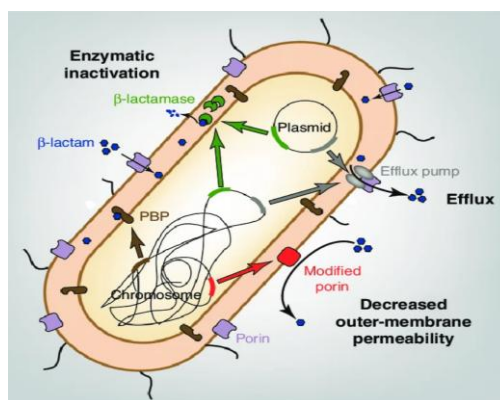


Рисунок 1. Механізми резистентності бактерій до β-лактамінів антибіотиків (Patrice Nordmann et al., 2012) [37]

Синтез додаткового пеніцилінзв'язуючого білку та  $\beta$ -лактамаз є основними механізмами протидії антибіотикам зазначеної групи. Модифікація пеніцилінзв'язуючих білків полягає у зміні структури, кількості або появи нових типів РВР, які мають низьку афінність до антибіотиків. У результаті антибіотик більше не може зв'язуватись з рецепторами білку, і бактерія продовжує будувати клітинну стінку навіть у присутності препарату [38–41].

Бета-лактамази – це спеціальні ферменти, які гідролізують ендоепіциклічні пептидні зв'язки в  $\beta$ -лактамних антибіотиках. З моменту виявлення в 60-і роки минулого століття першої бета-лактамази ці ферменти значно еволюціонували, і на сьогодні встановлено вже декілька сотень типів бета-лактамаз, але постійно з'являються нові їх різновиди та відбувається зміна домінуючих груп зазначених ферментів [38–43]. Для багатьох видів мікроорганізмів характерна природна здатність до продукції  $\beta$ -лактамаз. Це штами з так званим внутрішнім резистомом, який обумовлений давнішим, еволюційно сформованим фенотипом. Внутрішній резистом формується без попереднього контакту з антибіотиком та може бути результатом мутацій, які відбуваються відносно повільно. Нормальна швидкість мутації в природі знаходиться в діапазоні від  $10^{-6}$  до  $10^{-9}$  на нуклеотид на покоління бактерій, під впливом стресових факторів швидкість мутацій в популяції бактерій може дещо прискорюватися. [44]. Однак найбільшу епідеміологічну значимість набуває широке розповсюдження  $\beta$ -лактамаз, які є похідним вторинної (набутої) резистентності, обумовленої надбанням чужорідного генетичного матеріалу шляхом горизонтального переносу генів. Оскільки у випадку даного способу переносу генів еволюційні зміни можуть відбуватися майже миттєво, можна стверджувати, що вказаний механізм обміну генетичним матеріалом є домінуючим у стратегії бактеріальної еволюції [45, 46]. Горизонтальний перенос генів пов'язаний, насамперед, з можливістю передачі мобільних генетичних елементів, таких як плазміди, які екстрахромосомно реплікуються в геномах бактерій й вважаються основним вектором для отримання та розмноження мультирезистентних мікроорганізмів [47]. Міжвидовий обмін генів може бути індукованим антибіотичним стресом, що стимулює трансформабельність у бактерій та перехід їх у стан компетентності для забезпечення поглинання чужорідної ДНК. Крім своєї ролі в горизонтальному перенесенні генів, плазміди є важливою селективною силою, що керує еволюцією бактеріальних геномів і основних клітинних функцій [48–50]. Серед бактеріальних патогенів поширення генів резистентності, що містяться на мобільних генетичних елементах, призвело до так званих «генних епідемій». Перша кодована плазмідами  $\beta$ -лактамаза TEM-1 описана в літературі ще в 1965 році, виникла в ізоляті *E. coli* від пацієнта з Греції, але поширилася в усьому світі на численні види бактерій [12, 51–53]. Зазвичай плазміди переміщуються горизонтально за допомогою трансформації, трансдукції, а також шляхом кон'югації (Рисунок 2) [51].

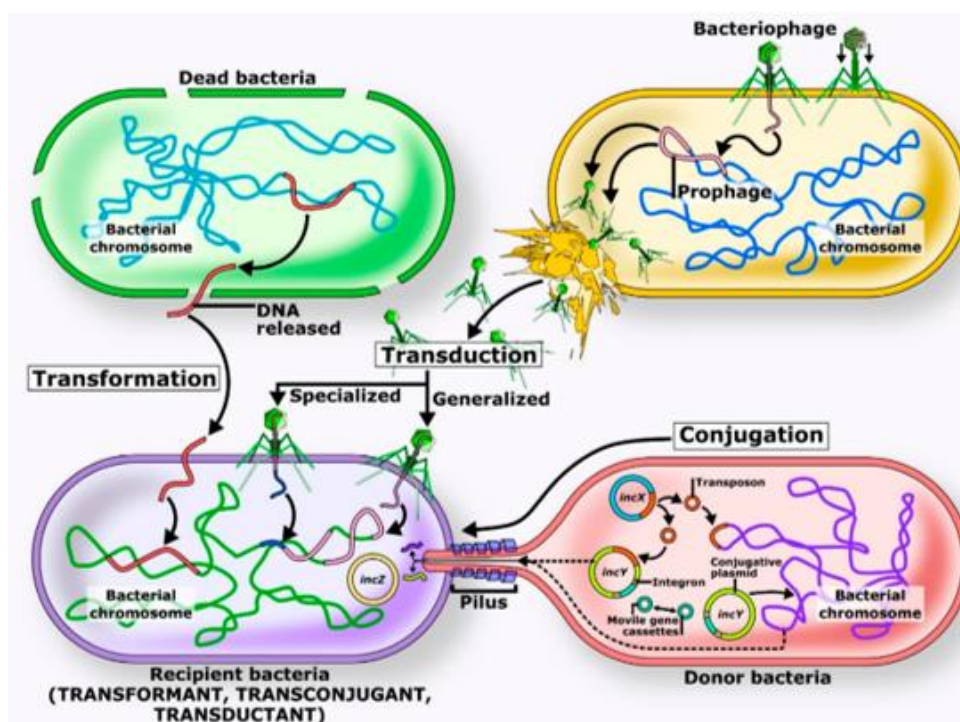


Рисунок 2. Механізми горизонтального переносу генів (J. Manuel Bello-López, 2019) [51]

Трансформація – процес, що характеризується поглинанням, включенням та функціональною експресією бактеріями позаклітинної ДНК та не потребує міжклітинного контакту бактерій. Свідчення того, що бактерії можуть отримувати нові ознаки безпосередньо із середовища були знайдені ще до розшифровки першого геному

і навіть ще до відкриття того факту, що ДНК є носієм генетичної інформації. У 1928 році Фредеріком Гріффітом було зафіксовано набуття вірулентності непатогенним штамом *S. pneumoniae* після інкубації у середовищі зі знешкодженим патогенним штамом. Згодом виявлений феномен було визначено як процес простої (натуральної) трансформації. Зазвичай великі молекули ДНК не можуть пройти через бактеріальну клітинну стінку і мембрану, проте багато видів бактерій здатні входити в так званий стан компетентності, коли під дією спеціальних білків молекули затягуються всередину клітини, попередньо зв'язавшись з рецепторами ДНК. Клітини стають компетентними лише в особливих умовах, пов'язаних, наприклад, з лімітуванням ресурсів, що відбувається, коли культура досягає критичної щільності або при пошкодженні ДНК. В лабораторних умовах властивість компетентності використовують для того, щоб штучно доставляти ДНК у бактеріальні клітини, а в природі до розвитку компетентності та натуральної трансформації здатні щонайменше кілька десятків видів бактерій, серед яких безліч патогенних. Як у випадку з дослідженнями Гріффіта, зовнішнім джерелом ДНК можуть бути загиблі клітини, крім того, деякі бактерії виділяють її назовні навмисно, з використанням систем секреції [54, 55].

Крім трансформації бактерії здатні обмінюватись генами шляхом кон'югації. Цей спеціалізований процес передачі ДНК між клітинами при безпосередньому контакті було відкрито у 1946 році на штахмах кишкової палички американськими вченими Едвардом Татумом і Джошуа Ледербергом, які показали, що бактерії можуть обмінюватись генетичною інформацією за допомогою односпрямованої передачі ДНК, опосередкованої так званим фактором F (фертильності). Згодом з'ясувалося, що фактор F є реплікативним позахромосомним генетичним елементом, для якого пізніше був введений термін – плазміда. Кон'югація здійснюється з утворенням статевих пілей, за допомогою яких встановлюється фізичний контакт. Зазначений феномен було виявлено не тільки у кишкової палички, але й в багатьох інших бактерій. Крім генів, необхідних для власного поширення, кон'югативна плазміда може містити гени інших корисних ознак, які підтримуються відбором, наприклад, стійкості до антибіотиків. Кон'югативні плазміди зазвичай несуть гени, необхідні для підтримання бактеріальної популяції під час вертикального перенесення від материнської клітини до дочірніх, а також гени, необхідні для горизонтального перенесення під час кон'югації від клітини-донора до клітини-реципієнта. Кон'югація широко розповсюджена серед бактерій і відбувається у великому діапазоні середовищ (грунт, поверхня рослин, вода, стічні води, біоплівки та бактеріальні спільноти). У цих довідках кон'югація сприяє швидкій еволюції та адаптації бактеріальних штамів, опосередковуючи поширення різних метаболічних властивостей, включаючи симбіотичний спосіб життя, вірулентність, утворення біоплівок, стійкість до важких металів і, що найбільш важливо, стійкість до антибіотиків. Поширення генів стійкості до антибіотиків, яке опосередковується процесом кон'югації, можливе як між бактеріями одного або різних видів. Ці характеристики роблять кон'югацію фундаментально важливим процесом у поширенні антибіотикорезистентності і тому перебувають у центрі уваги багатьох дослідників [56–58].

Ще одним поширеним механізмом передачі генів шляхом горизонтального перенесення є трансдукція – передача ДНК за допомогою вірусів-бактеріофагів. Процес фагоопосередкованого переміщення генетичної інформації вперше був виявлений американськими дослідниками Д. Ледербергом та Н. Циндером у 1952 році. Вчені вивчали функції та будову бактерії *Salmonella typhimurium* та фага P22. В результаті проведених дослідів було становлено можливість генетичного обміну між мікроорганізмами без безпосереднього контакту [59]. Бактеріофаги є найпоширенішими біологічними об'єктами планети і містять величезний запас генетичного розмаїття. Повногеномне секвенування різних видів бактерій показало, що більшість бактеріальних факторів вірулентності кодуються фагами або фагоподібними елементами і часто профагові послідовності є основним способом обміну інформацією між бактеріями. Бактеріофаги, які вбудовують свій геном у геном бактерії, називають «лізогенними бактеріофагами» від слова «лізогенія», яке означає специфічний процес реплікації частинок даних бактеріофагів. Бактеріофаг прикріплюється до мембрани бактерії та вводить усередину клітини свою нуклеїнову кислоту. Нуклеїнова кислота вбудовується в геном, а подальший розвиток подій йде за двома сценаріями. Перший – на основі вбудованої ДНК бактеріофага всередині бактеріальної клітини синтезуються вірусні білки, створюються копії вірусного геному, все це збирається у велику кількість віріонів, які залишають бактерію шляхом її руйнування. За другого сценарію бактерія не руйнується, вона продовжує існувати і навіть може ділитися, передаючи своїм нащадкам у тому числі й вірусний геном. Вже серед нащадків цієї бактерії також може статися один із двох сценаріїв. Або вірусний геном активізується і відбувається сценарій 1, або геном залишається неактивним, і бактерія знову передає його далі своїм нащадкам [60–63].

Окрім описаних вище «класичних» механізмів, новітні дослідження вказують на участь позаклітинних везикул (ПВ) у передачі генів антибіотикорезистентності. Позаклітинні везикули можуть діяти як пастки для зв'язування з антибіотиками, що впливають на мембрану, як пастки для інкапсуляції антибіотиків, можуть розкладати антибіотики за допомогою ферментів, а також передавати гени стійкості до клітин-реципієнтів (рисунок 3).

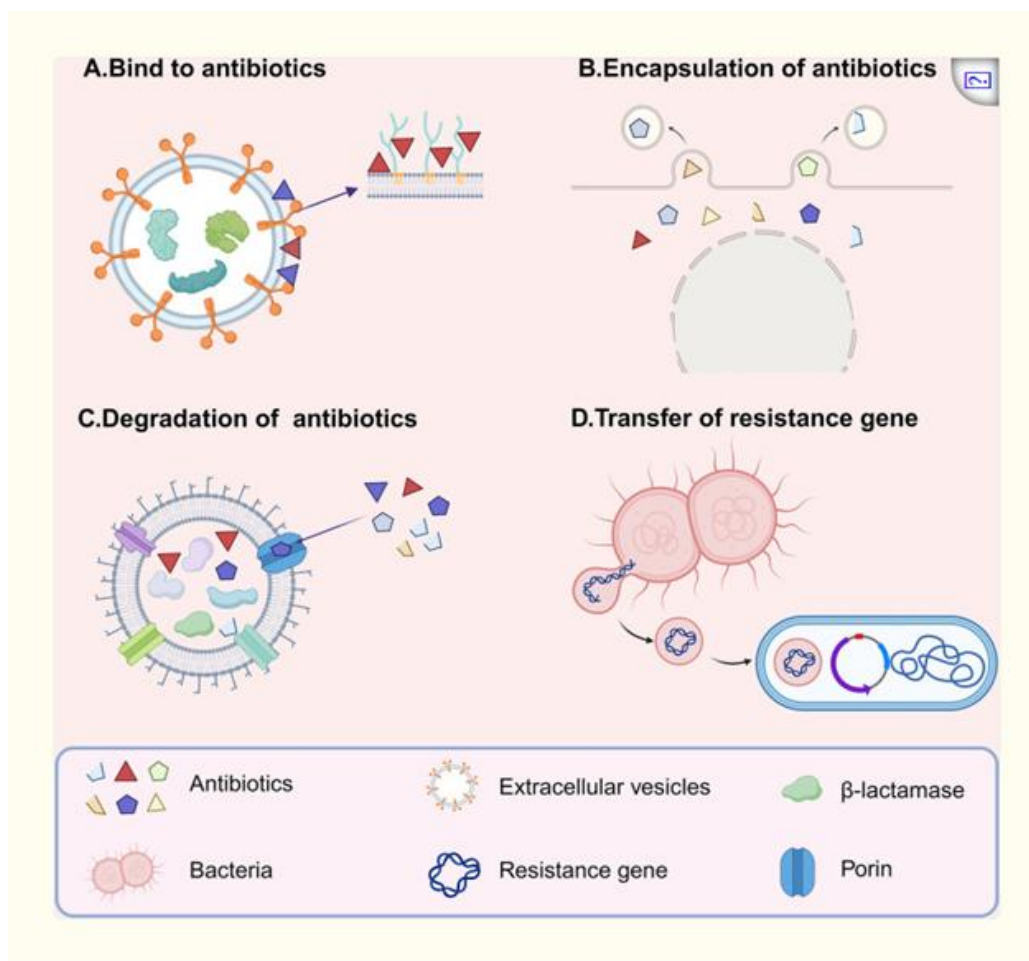


Рисунок 3. Механізми формування стійкості до антибіотиків за участі позаклітинних везикул: А – пастки для зв'язування з антибіотиками; В – інкапсуляція антибіотиків; С – ферментативна інактивація антибіотика; D – здатність переносу генів стійкості реципієнтам (Jiang B. et al., 2024) [64]

Позаклітинні везикули утворюються шляхом мембранного блебінгування (утворення вип'ячувань) на поверхні клітинної мембрани або вибухового лізису клітин [64]. Вже існує багато прикладів, які показують, що бактеріальні ПВ можуть передавати гени стійкості як між видами, так і внутрішньовидово. Наприклад, у карбапенем-резистентної *K. pneumoniae* була виявлена здатність, використовуючи позаклітинні везикули, передавати гени стійкості *blaKPC-2* та *blaNDM-1* до чутливих *K. pneumoniae*, включаючи високовірулентні її штами, тим самим надаючи стійкість до карбапенемів [65, 66]. Інші дослідники виявили роль ПВ у передачі генів стійкості *blaOXA-24* та *blaNDM-1* від карбапенем-резистентної *A. baumannii* до чутливих *A. baumannii* та *E. coli* [67, 68]. Також експериментальним шляхом було підтверджено міжвидову передачу генів стійкості *blaCTX-M-15* за участі ПВ від патогенного штаму *E. coli* O104:H4 до інших представників родини *Enterobacteriaceae* [69, 70]. Здатність позаклітинних везикул створювати додатковий шлях горизонтального переносу генів *blaCTX-M-55* від ESBL-продукуючих бактерій підтверджено дослідженнями Jiang B. et al. (2024) [64].

Епідеміологія генів  $\beta$ -лактамаз є складною та охоплює кілька рівнів спостереження: від географічних регіонів та окремих країн до конкретних лікарень. На сучасному етапі провідне місце серед генів бета-лактамаз у *E. coli* та *K. pneumoniae* займають гени типу *blaCTX-M*, які набули глобального поширення та стали домінуючим типом ESBL у більшості регіонів світу [12, 17, 71]. Найбільш поширеним варіантом є *blaCTX-M-15*, який часто виявляється у клінічних ізолятах обох видів бактерій [72–75]. Окрім *blaCTX-M*, значну роль відіграють гени *blaTEM* та *blaSHV*, які історично були першими описаними  $\beta$ -лактамазами серед ентеробактерій. Вони залишаються широко розповсюдженими, особливо у штамів *K. pneumoniae*, а їх мутантні варіанти здатні формувати ESBL-фенотипи [76–78].

У *E. coli* та *K. pneumoniae* можуть також виявлятися  $\beta$ -лактамази типу AmpC (наприклад, *blaCMY*, *blaDHA*), які забезпечують стійкість до цефалоспоринов і не інгібуються клавулановою кислотою. Також важливе значення мають ферменти типу OXA, що можуть гідролізувати окремі  $\beta$ -лактами. У випадках формування мультирезистентності особливо небезпеку становлять карбапенемази, зокрема *blaNDM*, *blaKPC* та *blaOXA-48*, які забезпечують резистентність до карбапенемів і суттєво обмежують можливості антимікробної терапії [79–81]. У клінічній практиці серед клебсієл та ешерихій нерідко спостерігається коекзистенція кількох генів  $\beta$ -

лактамаз в одному штамі (наприклад, *bla*CTX-M разом із *bla*TEM або *bla*SHV), що призводить до розширення спектра резистентності [82–86].

Стрімкому поширенню антибіотикорезистентності сприяє локалізація відповідних генів на мобільних генетичних елементах (плазмідах, транспозонах, інтегронах), які можуть ефективно мобілізувати та передавати ці детермінанти між бактеріями через механізми горизонтального переносу генів [87–90].

Передача резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків шляхом горизонтального переносу генів підтверджена численними експериментальними дослідженнями, проведеними в умовах *in vitro*. Зокрема в експериментальних моделях продемонстровано, що штами *E. coli* та *K. pneumoniae*, що містять гени карбапенемаз, такі як *bla*KPC, *bla*NDM та *bla*OXA-48, можуть ефективно передавати ці детермінанти резистентності іншим бактеріям шляхом кон'югації плазмід [91, 92].

При моделюванні внутрішньо- та міжвидового переносу плазмід у грамнегативних бактерій було встановлено, що частота кон'югації між *K. pneumoniae* та *E. coli* знаходилась в аналогічному діапазоні, але спостерігалась вища пермісивність *K. pneumoniae* для плазмід від *K. pneumoniae*, тобто в межах одного виду [93].

Придбання плазмід, що несуть гени резистентності, значно підвищує мінімальну інгібуючу концентрацію антибіотиків у бактерій-реципієнтів, сприяючи появі нових антибіотикорезистентних штамів ентеробактерій [94, 95].

Експериментальні моделі *in vivo* також підтверджують клінічну значущість цього явища. Так, на моделі кишкового мікробіому мишей показано можливість передачі ESBL-плазмід від ізолятів *E. coli* до інших штамів *E. coli*, а також до *Salmonella enterica* та *K. pneumoniae*, що свідчить про міжвидовий характер горизонтального переносу навіть у відсутності селективного тиску антибіотиків, що робить цей процес дуже ефективним способом поширення резистентності [96].

Таким чином, у бактерій еволюційно сформувалась ціла система для обміну генетичною інформацією, необхідною для збереження виду, у тому числі – для протидії впливу протимікробних сполук та формуванню стійкості до антибіотиків шляхом набуття генів резистентності.

**Висновки.** Наведені в огляді літературних джерел дані свідчать про світову тенденцію до стрімкого поширення резистентності до  $\beta$ -лактамних антибіотиків у *E. coli* та *K. pneumoniae* – патогенів критичного рівня пріоритетності, серед яких фіксується висока частка ESBL-продуцентів. Основними механізмами формування стійкості до  $\beta$ -лактамів є синтез додаткового пеніцилінзв'язуючого білку та продукція  $\beta$ -лактамаз. Серед генів, що найчастіше кодують резистентність до  $\beta$ -лактамів у *E. coli* та *K. pneumoniae*, ключову роль відіграють *bla*CTX-M, *bla*TEM та *bla*SHV, інші гени (*Amp*C, *bla*OXA, *bla*NDM, *bla*KPC, *bla*CMY, *bla*DHA) формують додаткові або більш тяжкі фенотипи резистентності. Стрімкому поширенню антибіотикорезистентності сприяє локалізація генів на мобільних генетичних елементах – плазмідах, транспозонах, інтегронах, які забезпечують їх швидке переміщення між бактеріями шляхом горизонтального переносу генів (кон'югація, трансформація, трансдукція). Горизонтальний перенос обумовлює обмін генетичною інформацією навіть між філогенетично віддаленими видами бактерій. Формування та поширеність стійкості мікроорганізмів до антибіотиків є неминучим наслідком еволюційного процесу і являє собою багатофакторну проблему медицини, генетики, мікробіології, екології та соціології. Вивчення найбільш поширених механізмів передачі антибіотикорезистентності та постійний моніторинг її динаміки у різних регіонах та країнах світу мають вирішальне значення як для кращого розуміння еволюції антибіотикорезистентності в бактеріальних популяціях, так і для розробки раціональної стратегії боротьби зі стійкістю до антибіотиків.

## Resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* To $\beta$ -lactam antibiotics: prevalence and mechanisms of rapid spread

**Olena Peretyatko, Yulia Yagnyuk, Svitlana Krestetska, Nadiya Sklyar, Andrii Yagnyuk, Halina Bolshakova**  
Growth of antibiotic resistance (ABR) in common bacterial pathogens is a global threat for public health and healthcare systems all over the world. The problem had been commonly recognized as highly significant, which prompts rigorous surveillance and comprehensive studies of molecular mechanisms underlying ABR development and spread. This publication aimed to review current data concerning beta-lactam antibiotics (BLA) resistance in major nosocomial pathogens *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **Materials and methods.** Review of relevant articles retrieved by a search of the PubMed, Cochrane Library databases, and WHO published data. **Results and discussion.** In 2017, the WHO, for the first time, published a list of 12 families antibiotic-resistant pathogens (Bacterial Priority Pathogens List (BPPL)) posing the greatest threat to human health. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* got into the critical priority category. Updated in 2024 version of BPPL comprise three more families and remain carbapenem-resistant Enterobacterales categorised as critical priority. Infections caused by Gram-negative enteric bacilli have been treated with BLA for a long time. This prompted evolution of different bacterial resistance mechanisms, in particular numerous types of  $\beta$ -lactamases (BLA-degrading enzymes), including extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). This trend is also observed in Ukraine: in 2014-2020 average rate of BLA-resistance of Enterobacterales strains, isolated at surgical site infections was 60,0 - 65,0%, reaching 85,0-100,0 % at ICU. Unfortunately, current national research infrastructure fails to generate an adequate amount of genomic data, hindering the ability to reliably assess the local spread of ESBL. The review highlights the diversity, quick molecular evolution of multiple BLA-resistance mechanisms in *Escherichia coli*

and *Klebsiella* spp., as well as role of horizontal gene transfer in their spreading. Monitoring of this process at hospital settings is crucial for the development of reasonable strategy for overcoming ABR and require implementation of genomic surveillance of antimicrobial resistance.

**Key words:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance,  $\beta$ -lactamase, horizontal gene transfer.

## References

1. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>.
2. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front Microbiol*. 2019;10:539. doi:10.3389/fmicb.2019.00539.
3. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Molecules*. 2020;25(6):1340. doi:10.3390/molecules25061340.
4. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:00181-19. doi:10.1128/CMR.00181-19.
5. Abdelaziz S, Aboshanab K, Yahia I, et al. Correlation between the antibiotic resistance genes and susceptibility to antibiotics among the carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3):255. doi:10.3390/antibiotics10030255.
6. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. *Pathogens*. 2021;10(10):1310. doi:10.3390/pathogens10101310.
7. Li Y, Kumar S, Zhang L. Mechanisms of Antibiotic Resistance and Developments in Therapeutic Strategies to Combat *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Infect Drug Resist*. 2024;17:1107-1119 <https://doi.org/10.2147/IDR.S453025>.
8. Saparamadu ADNS, Ratnayake L. Epidemiology of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a general hospital in Singapore: a retrospective cohort study. *Singapore Med J*. 2023;64(11):700-706. doi:10.11622/smedj.2022094.
9. Kutasevych Y, Dzhoraieva S, Khoroshun E et al. Study of antibiotic resistance formation in gram-negative bacteria isolated from battle wounds. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024;2:24-29. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11637575>.
10. Yakovlev SV, Suvorova MP. Cefotaxime/sulbactam: an important addition to the arsenal of inhibitor-protected beta-lactam antibiotics. *Antibiot Khimioter*. 2019;64(3-4):7-8. doi:1/24411/235-299-219-119.
11. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al.  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol*. 2019;431(18):3472-3500. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.002.
12. Bush K, Bradford P. Epidemiology of  $\beta$ -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00047-19. doi:10.1128/CMR.00047-19.
13. Corcione S, De Benedetto I, Shbaklo N, et al. Ceftazidime-avibactam (C/A) resistant, meropenem sensitive KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in ICU setting: we are what we are treated with? *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4767. doi:10.3390/ijms24054767.
14. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629-655.
15. Byarugaba DK, Osman TS, Sayyuh OM, et al. Genomic epidemiology of multidrug-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Kenya, Uganda, and Jordan. *Emerg Infect Dis*. 2024;30(14):33-40. doi:10.3201/eid3014.240370.
16. Mouanga-Ndzime Y, Bisseye C, et al. Trends in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections and antibiotic resistance over a 5-year period in southeastern Gabon. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(1):14. doi:10.3390/antibiotics14010014.
17. Ng RWY, Yang L, Lau SH, Hawkey P, Ip M. Global prevalence of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* during and after the COVID-19 pandemic. *JAC Antimicrob Resist*. 2025;7(1):dlaf001. doi:10.1093/jacamr/dlaf001.
18. Okada N, Takahashi M, Yano Y, Sato M, et al. Hospital outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* potentially caused by toilet and bath chair use. *Infect Prev Pract*. 2022;4(4):100239. doi:10.1016/j.infpip.2022.100239.
19. Juliet R, Nachimuthu R. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from clinical infections: a multifactorial analysis of resistance, virulence, and biofilm potential. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1712034. doi:10.3389/fcimb.2025.1712034.
20. Ejaz H, Qamar M, Farhana A, Younas S, et al. The rising tide of antibiotic resistance: a study on extended-spectrum beta-lactamase and carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Lab Anal*. 2024;38:25081. doi:10.1002/jcla.25081.
21. Zhang W, Wang Q, Zhang L, et al. Comparison of epidemiological characteristics between ESBL and non-ESBL isolates of clinically isolated *Escherichia coli* from 2014 to 2022: a single-center study. *Infect Drug Resist*. 2023;16:5185-5195. doi:10.2147/IDR.S414079.

22. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Front Microbiol*. 2021;12:750662. doi:10.3389/fmicb.2021.750662.
23. Lipworth S, Vihta KD, Chau K, et al. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* and *Klebsiella species* bloodstream infections in Oxfordshire (UK) 2008–2018. *Genome Med*. 2021;13. doi:10.1186/s13073-021-00947-2.
24. Damonti L, Gasser M, Kronenberg A, Buetti N. Epidemiology of bloodstream infections caused by extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Switzerland, 2015–2022: secular trends and association with the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect*. 2024;150:145-152. doi:10.1016/j.jhin.2024.05.013.
25. Gaviria LP, Montsant L, Azuaje C, et al. A descriptive analysis of urinary ESBL-producing *Escherichia coli* in Cerdanya Hospital. *Microorganisms*. 2022;10(3):488. doi:10.3390/microorganisms10030488.
26. Ilmavirta H, Ollgren J, Räisänen K, et al. Increasing proportions of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing isolates among *Escherichia coli* from urine and bloodstream infections: results from a nationwide surveillance network, Finland, 2008 to 2019. *Euro Surveill*. 2023;28(43):2200934. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.43.2200934.
27. Ilmavirta H, Ollgren J, Räisänen K, et al. Epidemiology and risk factors of *Escherichia coli* bloodstream infections associated with extended-spectrum beta-lactamase production: a national surveillance and data linkage study, Finland, 2018 to 2023. *Euro Surveill*. 2025;30(40):2500196. doi:10.2807/1560-7917.ES.2025.30.40.2500196.
28. Rodenbeck M, Ayobami O, Eckmanns T, et al. Clinical epidemiology and case fatality due to antimicrobial resistance in Germany: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2010 to 31 December 2021. *Euro Surveill*. 2023;28(20):2200672. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.20.2200672.
29. Karlowsky JA, Walkty A, Golden AR, et al. ESBL-positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from across Canada: CANWARD surveillance study, 2007–2018. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(11):2815-2824. doi:10.1093/jac/dkab269.
30. Karlowsky JA, Lob SH, DeRyke CA, Siddiqui F, Young K, Motyl MR, Sahm DF. Prevalence of ESBL non-CRE *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among clinical isolates collected by the SMART global surveillance programme from 2015 to 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(3):106535. doi:10.1016/j.ijantimicag.2022.106535.
31. Dmytriev DV, Nazarchuk OA, Babina YM, et al. Study of the etiology and antibiotic sensitivity of the leading pathogens of postoperative infectious complications. *Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, Series Medicine*. 2021;(41):51-63. doi:10.26565/2313-6693-2021-41-06.
32. Polishchuk NM, Kyryk DL, Yurchuk IE. Microbiological monitoring as a component of effective prevention and treatment of purulent-septic infections in the orthopedic and trauma department. *Zaporozhye Med J*. 2021;23(3):381-387. doi:10.14739/2310-1210.2021.3.229667.
33. Loskutov OA, Bondar MV, Ovsienko TV. Ten-year evolution of the microbial landscape and modern trends of antibiotic resistance formation in general intensive care units of Kyiv. *Emergency Medicine*. 2018. doi:10.22141/2224-0586.2.89.2018.126608.
34. Shevchenko LV, Strokana AM, Lytvyn BS, et al. Resistance of gram-negative bacteria producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, the role of antimicrobial stewardship in the fight against resistance. *Actual Problems of Clinical and Preventive Medicine*. 2015;3(3-4):68-72. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/akprkl\\_2015\\_3\\_3-4\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/akprkl_2015_3_3-4_13).
35. Dzhoraeva SK, Goncharenko VV, Shchogolyeva OV, et al. Microbiological monitoring of the antibiotic resistance dynamics of clinical isolates of *Escherichia coli*. *Dermatology and Venereology*. 2019;(2):40-45. doi:10.33743/2308-1066-2019-2-40-45.
36. Bylchenko AV, Chub OI. Prevalence of ESBL types TEM, SHV, CTX-M among causative agents of chronic pyelonephritis. *Antibiot Khimioter*. 2014;59(11-12):24-26.
37. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends Mol Med*. 2012;18(5):263-272. doi:10.1016/j.molmed.2012.03.003. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22480775.
38. Zdarska V, Arcari G, Kolar M, Mlynarcik P. Antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* and related *Enterobacteriaceae*: molecular mechanisms, mobile elements, and therapeutic challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2026;15(1):37. doi:10.3390/antibiotics15010037.
39. Sethuvel D, Bakthavatchalam YD, Karthik M, et al.  $\beta$ -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. *Infect Dis Ther*. 2023;12:829–841. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8>.
40. Khachab Y, Hodroj M, Salem Sokhn E. Understanding and addressing  $\beta$ -lactam resistance mechanisms in gram-negative bacteria in Lebanon: A scoping review. *Heliyon*. 2025;11:42419.
41. Rajput P, Nahar KS, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-positive bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(12):1197. doi:10.3390/antibiotics13121197.
42. Huang YS, Zhou H. Breakthrough advances in beta-lactamase inhibitors: new synthesized compounds and mechanisms of action against drug-resistant bacteria. *Pharmaceutics*. 2025;18(2):206. doi:10.3390/ph18020206.
43. Akhtar A, Fatima N, Khan HM. Beta-lactamases and their classification: an overview. In: Shahid M, Singh A, Sami H, editors. *Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria*. Springer. 2022:45–70. doi:10.1007/978-981-16-9097-6\_3.
44. Horizontal Gene Transfer in Bacteria by Gary Kaiser is licensed CC BY 4.0. Original source: [https://cwoer.cbcemd.edu/science/microbiology/index\\_gos.html](https://cwoer.cbcemd.edu/science/microbiology/index_gos.html).

45. Hiltunen T, Virta M, Laine AL. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1712):20160039. doi:10.1098/rstb.2016.0039.
46. Bonifácio M, Mateus C, Alves AR, et al. Natural transformation as a mechanism of horizontal gene transfer in *Aliarcobacter butzleri*. *Pathogens*. 2021;10(7):909. doi:10.3390/pathogens10070909.
47. Liu G, Thomsen LE, Olsen JE. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(3):556-567. doi:10.1093/jac/dkab450.
48. Scrascia M, Tempesta AA, Cafiso V, Pazzani C, Mezzatesta ML. Bloodstream Infections Due to Carbapenemase-Producing *Escherichia coli*: A Comprehensive Review. *Antibiotics*. 2026;15(2):176. <https://doi.org/10.3390/antibiotics15020176>.
49. Carrilero L, Dunn SJ, Moran RA, et al. Evolutionary responses to acquiring a multidrug resistance plasmid are dominated by metabolic functions across diverse *Escherichia coli* lineages. *mSystems*. 2023;8(1):1-15. doi:10.1128/msystems.00713-22.
50. Pitout JD, Chen L. The significance of epidemic plasmids in the success of multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* during the pandemic. *Infect Dis Ther*. 2023;12(4):1029-1041 doi:10.1007/s40121-023-00791-4.
51. Bello-López JM, Cabrero-Martínez OA, Ibáñez-Cervantes G, et al. Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *Aeromonas* spp. *Microorganisms*. 2019;7(9):363. doi:10.3390/microorganisms7090363.
52. Uddina TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies, and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021;14(12):1750-1766. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/jiph>.
53. Logan CO, Mellata M. Models for gut-mediated horizontal gene transfer by bacterial plasmid conjugation. *Front Microbiol*. 2022;13:891548. doi:10.3389/fmicb.2022.891548.
54. Methot PO. Bacterial transformation and the origins of epidemics in the interwar period: the epidemiological significance of Fred Griffith's transforming experiment. *J Hist Biol*. 2016;49(2):311-358. Available from: <http://www.jstor.org/stable/43863437>.
55. Fonseca DR, Halim MFA, Holten MP, et al. Type IV-like pili facilitate transformation in naturally competent archaea. *J Bacteriol*. 2020;202(21):e00355-20. doi:10.1128/JB.00355-20.
56. Virolle C, Goldlust K, Djermoun S, et al. Plasmid transfer by conjugation in gram-negative bacteria: from the cellular to the community level. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1239. doi:10.3390/genes11111239.
57. Gago-Córdoba C, Val-Calvo J, Abia D, et al. A conserved class II type thioester domain-containing adhesin is required for efficient conjugation in *Bacillus subtilis*. *mBio*. 2021;12(2):00104-21. doi:10.1128/mBio.00104-21.
58. Shen Z, Tang CM, Liu GY. Towards a better understanding of antimicrobial resistance dissemination: what can be learned from studying model conjugative plasmids? *Mil Med Res*. 2022;9(1):3. doi:10.1186/s40779-021-00362-z.
59. Schneider CL, Harper D, Abedon S. Bacteriophage-mediated horizontal gene transfer: transduction. In: *Bacteriophages*. Springer, Cham. 2017. doi:10.1007/978-3-319-40598-8\_4-1.
60. Chee MSJ, Serrano E, Chiang YN, et al. Dual pathogenicity island transfer by piggybacking lateral transduction. *Cell*. 2023;186(16):3414-3426. doi: 10.1016/j.cell.2023.07.001.
61. Borodovich T, Shkoporov AN, Paul Ross R, Hill C. Phage-mediated horizontal gene transfer and its implications for the human gut microbiome. *Gastroenterol Rep*. 2022;10. doi:10.1093/gastro/goac012.
62. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):328. doi:10.3390/antibiotics12020328.
63. Lubwama M, Kateete DP, Katende G, Kigozi E, Orem J, Phipps W, Bwanga F. CTX-M, TEM, and SHV genes in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp. isolated from patients with hematologic cancer and bacteremia in Uganda. *Infect Drug Resist*. 2024;17:641-653. doi:10.2147/IDR.S442646.
64. Jiang B, Lai Y, Xiao W, Zhong T, Liu F, Gong J, Huang J. Microbial extracellular vesicles contribute to antimicrobial resistance. *PLoS Pathog*. 2024;20(5):e1012143. doi:10.1371/journal.ppat.1012143.
65. Chen LJ, Jing XP, Meng DL, Wu TT, Zhou H, Sun RL, et al. Newly detected transmission of bla(KPC-2) by outer membrane vesicles in *Klebsiella pneumoniae*. *Curr Med Sci*. 2023;43(1):80-85. doi:10.1007/s11596-022-2680-7.
66. Tang B, Yang A, Liu P, Wang Z, Jian Z, Chen X, et al. Outer membrane vesicles transmitting bla(NDM-1) mediate the emergence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(5):0144422. doi:10.1128/aac.01444-22.
67. Rumbo C, Fernandez-Moreira E, Merino M, Poza M, Mendez JA, Soares NC, et al. Horizontal transfer of the OXA-24 carbapenemase gene via outer membrane vesicles: a new mechanism of dissemination of carbapenem resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3084-3090. doi:10.1128/AAC.00929-10.
68. Chatterjee S, Mondal A, Mitra S, Basu S. *Acinetobacter baumannii* transfers the blaNDM-1 gene via outer membrane vesicles. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(8):2201-2207. doi:10.1093/jac/dkx131.
69. Li C, Wen R, Mu R, Chen X, Ma P, Gu K, et al. Outer membrane vesicles of avian pathogenic *Escherichia coli* mediate the horizontal transmission of bla(CTX-M-55). *Pathogens*. 2022;11(4):481. doi:10.3390/pathogens11040481.

70. Bielaszewska M, Daniel O, Karch H, Mellmann A. Dissemination of the blaCTX-M-15 gene among *Enterobacteriaceae* via outer membrane vesicles. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(9):2442-2451. doi:10.1093/jac/dkaa214.
71. Leclerc QJ, Wildfire J, Gupta A, et al. Growth-dependent predation and generalized transduction of antimicrobial resistance by bacteriophage. *mSystems*. 2022;7(2):00135. doi:10.1128/msystems.00135-22.
72. Ghenea AE, Zlatian OM, Cristea OM, Ungureanu A, Mititelu RR, Balasoiu AT, Vasile CM, Salan A-I, Iliuta D, Popescu M, et al. TEM, CTX-M, SHV Genes in ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Clinical Samples in a County Clinical Emergency Hospital Romania-Predominance of CTX-M-15. *Antibiotics*. 2022; 11(4):503. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040503>.
73. Negeri A, Mamo H, Gahlot DK, et al. Characterization of plasmids carrying blaCTX-M genes among extra-intestinal *Escherichia coli* clinical isolates in Ethiopia. *Sci Rep*. 2023;13:8595. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35402-2>.
74. Yamani LZ, Elhadi N. High prevalence of CTX-M-1 and CTX-M-15 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in retail imported frozen beef in Saudi Arabia. *Veterinary World*. 2026;19(2):569-579. doi:10.14202/vetworld.2026.569-579.
75. Becerra-Aparicio F, Gómez-Zorrilla S, Hernández-García M, et al. Significant increase of CTX-M-15-ST131 and emergence of CTX-M-27-ST131 *Escherichia coli* high-risk clones causing healthcare-associated bacteraemia of urinary origin in Spain (ITUBRAS-2 project). *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(9):2291-2296. doi:10.1093/jac/dkad234.
76. Maveke SM, Aboge GO, Kanja LW, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Clinical Isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Two Kenyan Facilities: A National Referral and a Level Five Hospital, *International Journal of Microbiology*. 2024; 18:7463899. <https://doi.org/10.1155/2024/7463899>.
77. Rahman MK, Awosile B. Distribution of beta-lactamase genes in *Enterobacteriaceae* from human clinical samples. *Infectious Diseases Now*. 2025;55(1):105019. doi:10.1016/j.idnow.2024.105019.
78. Kalu MC, Acharya A, Jorth P, Wong-Beringer A. ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Exhibit Divergent Paths During In-Human Evolution Towards Carbapenem Resistance. *Microorganisms*. 2025;13(6):1387. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13061387>.
79. Davidova-Gerzova L, Lausova J, Sukkar I, et al. Multidrug-resistant ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* complex in Czech hospitals, wastewaters and surface waters. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13:141. <https://doi.org/10.1186/s13756-024-01496-0>.
80. Ramatla T, Mafokwane T, Lekota K, Monyama M, Khasapane G, Serage N, Nkhebenyane J, Bezuidenhout C, Thekisoe O. "One Health" perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):88. doi: 10.1186/s12941-023-00638-3.
81. Reinicke M, Diezel C, Teimoori S, Haase B, Monecke S, Ehrlich R, Braun SD. Rapid Simultaneous Detection of the Clinically Relevant Carbapenemase Resistance Genes blaKPC, blaOXA48, blaVIM and blaNDM with the Newly Developed Ready-to-Use qPCR CarbaScan LyoBead. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1218. <https://doi.org/10.3390/ijms26031218>
82. Hu X., Yin, B., Liu, R. et al. Coexistence of blaNDM-1, mcr-1 and blaCTX-M-199 in an ST499 multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Sci Rep*. 2025;15:19132. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03759-1>.
83. Arfaoui A, Martínez-Alvarez S, Abdullahi IN, Fethi M, Sayem N, Melki SBK, Ouzari HI, Torres C, Klibi N. Surveillance of *Enterobacteriaceae* from diabetic foot infections in a Tunisian hospital: Detection of *E. coli*-ST131-blaCTX-M-15 and *K. pneumoniae*-ST1-blaNDM-1 strains. *Microb Drug Resist*. 2024;30(8):341–349. doi: 10.1089/mdr.2023.0335.
84. Islam MS, Rahman AMMT, Hassan J, Rahman MT. Extended-spectrum beta-lactamase in *Escherichia coli* isolated from humans, animals, and environments in Bangladesh: A One Health perspective systematic review and meta-analysis. *One Health*. 2023;16:100526. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100526.
85. Khalifa SM, Abd El-Aziz AM, Hassan R, Abdelmegeed ES.  $\beta$ -lactamase resistance associated with  $\beta$ -lactamase production and porin alteration in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251594. doi: 10.1371/journal.pone.0251594.
86. Srisrattakarn A, Saiboonjan B, Tippayawat P, Angkititrakul S, Chanawong A, Pornchoo C, Smithkittipol C, Lulitanond A. CTX-M, SHV, TEM and VEB  $\beta$ -lactamases, and MCR-1 among multidrug-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates from the environment near animal farms in Thailand. *J Infect Public Health*. 2025;18(2):102624. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102624.
87. Bethany J. Cross, Sally R. Partridge, Anna E. Sheppard. Impacts of mobile genetic elements on antimicrobial resistance genes in gram-negative pathogens: Current insights and genomic approaches. *Microbiological Research*. 2026;302:128340. doi: 10.1016/j.micres.2025.128340.
88. Sun D, Sun X, Hu Y, Yamaichi Y. Editorial: Horizontal gene transfer mediated bacterial antibiotic resistance, volume II. *Front. Microbiol*. 2023;14:1221606. doi: 10.3389/fmicb.2023.1221606.
89. Liu H., Shi, K., Wang, Y. et al. Characterization of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in *Escherichia coli* isolated from captive black bears. *Sci Rep*. 2024;14:2745. doi: 10.1038/s41598-024-52622-2.

90. Johansson MHK, Aarestrup FM, Petersen TN. Importance of mobile genetic elements for dissemination of antimicrobial resistance in metagenomic sewage samples across the world. *Plos One*. 2023;18(10):0293169. doi: 10.1371/journal.pone.0293169.
91. Li-Guan Li, Tong Zhang. Plasmid-mediated antibiotic resistance gene transfer under environmental stresses: Insights from laboratory-based studies. *Science of The Total Environment*. 2023;887:163870. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163870.
92. Sun S, Cai M, Qi W, et al. Emergency of the plasmid co-carrying blaKPC-2 and blaNDM-1 genes in carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2024;36:26–32. doi: 10.1016/j.jgar.2023.11.008.
93. Savelieva JR, Kondratieva DA, Golikova MV. Intra- and Interspecies Conjugal Transfer of Plasmids in Gram-Negative Bacteria. *Biomedicines*. 2025;13(1):238. doi: 10.3390/biomedicines13010238.
94. Jiang Y, Shu L, Wen H, et al. Enhancement of blaIMP-carrying plasmid transfer in *Klebsiella pneumoniae* by hospital wastewater: a transcriptomic study. *Front. Microbiol*. 2025;16:1626123. doi: 10.3389/fmicb.2025.1626123.
95. Akintayo I, Siroglavic M, Frolova D, et al. Tracking clonal and plasmid transmission in colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *mSystems*. 2025;18;10(2):0112824. doi: 10.1128/msystems.01128-24.
96. Benz F, Huisman JS, Bakkeren E, et al. Plasmid- and strain-specific factors drive variation in ESBL-plasmid spread in vitro and in vivo. *ISME J*. 2021; 15(3):862-878. doi: 10.1038/s41396-020-00819-4.