

## КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Бочарова Ю.А.<sup>1</sup>, Савинова Т.А.<sup>1</sup>, Лямин А.В.<sup>2</sup>, Кондратенко О.В.<sup>2</sup>, Поликарпова С.В.<sup>3</sup>, Жилина С.В.<sup>4</sup>,  
Фёдорова Н.И.<sup>1</sup>, Семькин С.Ю.<sup>1</sup>, Чаплин А.В.<sup>1</sup>, Коростин Д.О.<sup>1</sup>, Маянский Н.А.<sup>1</sup>, Чеботарь И.В.<sup>1</sup>

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛЯТОВ *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, 111539, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Москва, Россия

*Stenotrophomonas maltophilia* является распространённым условно-патогенным возбудителем, относится к группе бактерий, имеющих доказанное клиническое значение в развитии лёгочной инфекции при муковисцидозе. Цель работы – оценка спектра устойчивости к антибиотикам и сиквенс-типовой принадлежности изолятов *S. maltophilia*, выделенных у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, определение генетических основ выявленной антибиотикорезистентности. Объектами исследования послужили изоляты *S. maltophilia*, выделенные из дыхательных путей 170 пациентов с муковисцидозом. Чувствительность к антибиотикам определяли при помощи тест-систем Sensititre Gram Negative GNX2F Plate и интерпретировали согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI). Полногеномное секвенирование проводили на платформе MGISEQ-2000. Для анализа геномов использована программа SPAdes, платформа Galaxy, сервисы ResFinder, Integrall, PubMLST. Штаммы *S. maltophilia* идентифицированы у 24 (14%) пациентов, у одного из пациентов выделено два различающихся штамма. Изоляты принадлежали к 17 сиквенс-типам (ST), в том числе к пяти новым ST. Самым распространённым являлся сиквенс-тип ST4. К цефтазидиму резистентны 60% изолятов, к тикарциллину-клавуланату – 32%, к левофлоксацину – 24%, к триметоприму-сульфаметоксазолу – 12% штаммов. Все изоляты чувствительны к миноциклину. Все штаммы сиквенс-типа ST4 были резистентны или имели промежуточную чувствительность к цефтазидиму и тикарциллину-клавуланату. У двух исследованных изолятов выявлен ген устойчивой к сульфаниламидам дигидроптероатсинтазы (*sulI*). У одного из изолятов ген *sulI* входил в состав интегрона класса I. В составе интегрона, помимо *sulI*, находились гены бета-лактамазы GES-7 (*bla<sub>GES-7</sub>*) и аминокликозид-модифицирующего фермента AAC(6')-Ib-cr (*aac(6')-Ib-cr*). Самым распространённым сиквенс-типом среди штаммов *S. maltophilia*, выделенных у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, являлся ST4. Гены плазмидной резистентности выявлены у единичных штаммов и представлены генами *sulI*, *aac(6')-Ib-cr* и *bla<sub>GES-7</sub>*.

**Ключевые слова:** *Stenotrophomonas maltophilia*; муковисцидоз; сиквенс-типы; антибиотикорезистентность; интегрон.

**Для цитирования:** Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Фёдорова Н.И., Семькин С.Ю., Чаплин А.В., Коростин Д.О., Маянский Н.А., Чеботарь И.В. Характеристика изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (5): 315-320. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-315-320>

**Для корреспонденции:** Бочарова Юлия Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. мол. микробиологии; e-mail: [ivrin7@gmail.com](mailto:ivrin7@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации по Государственному заданию «Молекулярно-генетические механизмы возникновения и утраты антибиотикорезистентности у актуальных оппортунистических патогенов» (ЕГИСУ НИОКТР № 121060200152-8).

**Благодарности.** Авторы благодарят Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ за поддержку с методической частью исследования/работы.

Поступила 22.02.2022

Принята к печати 11.03.2022

Опубликовано 21.05.2022

Bocharova Yu.A.<sup>1</sup>, Savinova T.A.<sup>1</sup>, Lyamin A.V.<sup>2</sup>, Kondratenko O.V.<sup>2</sup>, Polikarpova S.V.<sup>3</sup>, Zhilina S.V.<sup>4</sup>,  
Fedorova N.I.<sup>1</sup>, Semykin S.Yu.<sup>1</sup>, Chaplin A.V.<sup>1</sup>, Korostin D.O.<sup>1</sup>, Mayansky N.A.<sup>1</sup>, Chebotar I.V.<sup>1</sup>

### CHARACTERISTICS OF *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ISOLATES FROM CYSTIC FIBROSIS PATIENTS IN RUSSIA

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia;

<sup>3</sup>Filatov Municipal Clinical Hospital, 111539, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Morozov City Children's Clinical Hospital, 119049, Moscow, Russia

*Stenotrophomonas maltophilia* is a common opportunistic microorganism and an important respiratory pathogen in cystic fibrosis (CF). The aim of this study was to determine antimicrobial resistance phenotypes, sequence-types (ST) and genetic determinants of antibiotic resistance in *S. maltophilia* strains recovered from CF patients in Russia.

*S. maltophilia* isolates recovered from 170 CF patients were analyzed. Minimum inhibitory concentrations of antibacterial agents were determined using Sensititre Gram Negative GNX2F plates and the results were interpreted according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. Whole-genome sequencing (WGS) was performed on MGISEQ-2000 platform. SPAdes software, Galaxy, ResFinder, Integrall and PubMLST were used for analysis of WGS data. *S. maltophilia* strains were identified from 24/170 (14%) CF patients. In total, 25 isolates were detected, two strains were isolated from the same patient. The isolates belonged to 17 different STs, including 5 new STs; ST4 was the most prevalent ST. Resistance to ceftazidime was observed in 60% of strains, to ticarcillin-clavulanate – in 32%, to levofloxacin – in 24%, to trimethoprim/sulfamethoxazole – in 12% of strains. All isolates were susceptible to minocycline. All ST4 isolates were resistant or intermediate to ceftazidime and ticarcillin-clavulanate. In two isolates, the *sul1* gene was detected. In one isolate, *sul1* was part of a class 1 integron. The detected integron also contained the *bla*<sub>GES-7</sub> and *aac(6')-Ib-cr* genes. The ST4 sequence-type was the most prevalent ST among *S. maltophilia* strains recovered from CF patients in Russia. Antibiotic resistance genes, including *sul1*, *bla*<sub>GES-7</sub> *aac(6')-Ib-cr*, were detected in single strains.

**Key words:** *Stenotrophomonas maltophilia*; cystic fibrosis; sequence type; antibiotic resistance; integron.

**For citation:** Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Lyamin A.V., Kondratenko O.V., Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Fedorova N.I., Semykin S.Yu., Chaplin A.V., Korostin D.O., Mayansky N.A., Chebotar I.V. Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients in Russia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 315-320 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-315-320>

**For correspondence:** Bocharova Yu.A., MD, PhD, Senior researcher of the Laboratory of Molecular Microbiology; e-mail: [ivrin7@gmail.com](mailto:ivrin7@gmail.com)

#### Information about authors:

Bocharova Yu.A., <http://orcid.org/0000-0003-0197-0255>;  
Savinova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-5484-5098>;  
Lyamin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>;  
Kondratenko O.V., <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>;  
Polikarpova S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3201-0804>;  
Zhilina S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0084-1013>;  
Fedorova N.I., <https://orcid.org/0000-0001-6244-4182>;  
Semykin S.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1419-6756>;  
Chaplin A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1377-7153>;  
Korostin D.O., <https://orcid.org/0000-0003-1343-2550>;  
Mayansky N.A., <https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>;  
Chebotar I.V., <https://orcid.org/0000-0002-6691-2171>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Funding.** The study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (Project ID121060200152-8).

**Acknowledgment.** We thank the Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine (Moscow) for the genetic research methods.

Received 22.02.2022

Accepted 11.03.2022

Published 21.05.2022

**Введение.** *Stenotrophomonas maltophilia* – единственный вид рода *Stenotrophomonas*, представителей которого систематически выделяют из инфекционных локусов человека. Являясь условно-патогенным возбудителем, *S. maltophilia* не только представляет реальную опасность для иммунокомпрометированных пациентов, но и является причиной множества тяжёлых заболеваний, которые нередко заканчиваются фатальными исходами. Описаны случаи септического шока, эндокардитов, менингитов, перитонитов, ассоциированных с *S. maltophilia* [1 – 4]. При муковисцидозе (МВ) *S. maltophilia* расценивается в качестве критически опасного патогена, стойкое присут-

ствие которого в мокроте/аспирате служит неблагоприятным прогностическим критерием [5].

Основа патогенетического успеха *S. maltophilia* базируется на сочетании экологической пластичности, наличии достаточного набора факторов патогенности и главное – чрезвычайно широкого спектра природной устойчивости к антибиотикам.

*S. maltophilia* – бактерии убиквисты, одной из естественных ниш обитания которых является почва, а точнее ризосфера – слой почвы, прилегающий к корневой системе растений [6]. Жизнь в ризосфере означает приспособленность к существованию в быстро

меняющихся природных условиях, включая колебания температуры и влажности, неприхотливость в отношении питания, способность к выживанию в насыщенном антибиотическими субстанциями микробиоме. Совокупность перечисленных свойств обеспечивает адаптационные возможности, позволяющие *S. maltophilia* закрепляться в самых разнообразных объектах, включая организм человека. К важнейшим факторам патогенности *S. maltophilia* следует отнести адгезины (протеин Smf-1 и др.), системы контактной секреции 1, 2, 3, 4, 5, 6-го типов, которые актуальны для реализации острого воспаления, липополисахариды, аппарат биоплёнообразования (включая токсичные для человека экзополисахариды), протеазы, нуклеазы, липазы/фосфолипазы [7]. Согласно мнению экспертов Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) *S. maltophilia* обладает природной резистентностью к бензилпенициллину, цефалоспорином 1-го и 2-го поколения, ампициллину, амоксициллину, амоксициллин-клавуланату, ампициллин-сульбактаму, тикарциллину, цефотаксиму, цефтриаксону, азтреонаму, эртапенему, имипенему, меропенему, аминогликозидам, триметоприму (но не триметоприму-сульфаметоксазолу), фосфомоцину, тетрациклину (но не доксициклину, миноциклину и тигециклину), гликопептидам, липогликопептидам, макролидам, линкозамидам, стрептограминам, рифампицину, оксазолидонам [8]. Кроме природной резистентности *S. maltophilia* быстро приобретает адаптивную резистентность к левофлоксацину, триметоприму-сульфаметоксазолу, миноциклину [9, 10].

В клинике *S. maltophilia* чаще всего ассоциируется с поражениями лёгких при МВ. В настоящее время накоплено достаточно информации о геномных особенностях штаммов *S. maltophilia*, выделенных от пациентов с МВ в различных регионах мира. Считается, что изоляты *S. maltophilia* от пациентов с МВ характеризуются высоким генетическим (сиквенс-типовым) разнообразием без преобладания определённых клональных линий [11]. В Российской Федерации исследований подобного рода не проводилось.

Цель работы – оценка распространения устойчивости к антибиотикам и сиквенс-типовой принадлежности изолятов *S. maltophilia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, определение генетических основ выявленной антибиотикорезистентности.

**Материал и методы.** Объектами исследования послужили штаммы *S. maltophilia*, выделенные из мокроты и верхних дыхательных путей пациентов с МВ в январе-феврале 2020 года. Среди пациентов были представители 49 регионов РФ в возрасте от 1 года до 33 лет. Общее количество пациентов составило 170 человек (5,4% от общего числа пациентов с МВ в Российской Федерации) [12]. Штаммы идентифицировали при помощи MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе VITEK MS (bioMérieux). Минимальные подавляющие концентрации антибиотиков (МПК) определяли с использованием тест-систем Sensititre Gram Negative GNX2F AST Plate (Thermo Fisher Scientific). Результаты интерпретировали, основываясь на рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI; 2020 г.) [13]. В соответствии с критериями интерпретации МПК, рекомендованными CLSI, изоляты разделяли на

три группы: чувствительные («susceptible», S), штаммы с промежуточной чувствительностью («intermediate», I) резистентные («resistant», R).

Для получения бактериальной ДНК использованы суточные культуры *S. maltophilia*, выращенные на агаре Мюллера-Хинтона (Becton Dickinson, США). Выделение ДНК проводили с использованием наборов QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). ДНК-библиотеки готовили при помощи ультразвуковой фрагментации (Covaris) бактериальной ДНК (400 нг) с последующей репарацией концевых последовательностей и лигированием адаптеров (MGI). Для измерения концентрации бактериальной ДНК и ДНК-библиотек использован прибор Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific). Очистку ДНК-библиотек осуществляли с использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman). Полногеномное секвенирование проводили на платформе MGISEQ-2000 (MGI). Длина прочтений составила 250 пар оснований.

Сборку бактериального генома осуществляли при помощи программы SPAdes 3.14 [14]. Для исключения возможности контаминации и контроля полноты сборки использован веб-сервер Contest16S и программу CheckM [15, 16]. Оценка качества сборки проводили при помощи QUAST 5.0 [17]. Для анализа геномов использованы сервисы ResFinder, Galaxy и база данных Integrall [18 – 20]. Сиквенс-тип изолятов определяли по стандартной схеме мультилокусного сиквенс-типирования для *S. maltophilia* с использованием данных полногеномного секвенирования [21].

**Результаты.** Штаммы *S. maltophilia* обнаружены у 24/170 (14%) пациентов, при этом от одного из пациентов выделено два изолята. Всего выявлено 25 штаммов *S. maltophilia*. Данные полных геномов выявленных изолятов депонированы в базе данных GenBank (BioProject № PRJNA799609).

Исследованные изоляты принадлежали к 17 различным сиквенс-типам (ST), в том числе, к пяти новым ST (рис. 1). Сиквенс-типы ST4 и ST162 представлены семью (28% штаммов) и двумя (8% штаммов) изолятами соответственно, все изоляты выделены от разных пациентов. Выявлено по одному изоляту известных сиквенс-типов ST115, ST116, ST183, ST212, ST365, ST440, ST5, ST500, ST84, ST94 и новых сиквенс-типов ST825, ST824, ST823, ST822. Новый сиквенс-тип ST821 представлен двумя изолятами, выделенными от одного пациента, при этом число однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), обнаруженных при сравнении геномов штаммов ST821, составило 205 SNP, что свидетельствует о штаммовом различии изолятов.

Более половины исследованных штаммов резистентны к цефтазидиму. Резистентность к тикарциллину-клавуланату демонстрировали 32% изолятов, к левофлоксацину – 24%, к триметоприму-сульфаметоксазолу – 12% штаммов. Все изоляты чувствительны к миноциклину. Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных изолятов *S. maltophilia* представлены в таблице. Все штаммы сиквенс-типа ST4 были резистентны или имели промежуточную чувствительность к цефтазидиму и тикарциллину-клавуланату. Штаммы, резистентные к триметоприму-сульфаметоксазолу, принадлежали к ST4, ST162 и новому ST824.

Гены плазмидной резистентности выявлены у двух изолятов. Изоляты принадлежали к сиквенс-типам ST824 и ST162, содержали в геноме ген, устойчивой к сульфониламидам дигидроптероатсинтазы (*sulI*), резистентны к

### Сиквенс-типсовая принадлежность 25 штаммов *S. maltophilia*, выделенных у пациентов с муковисцидозом

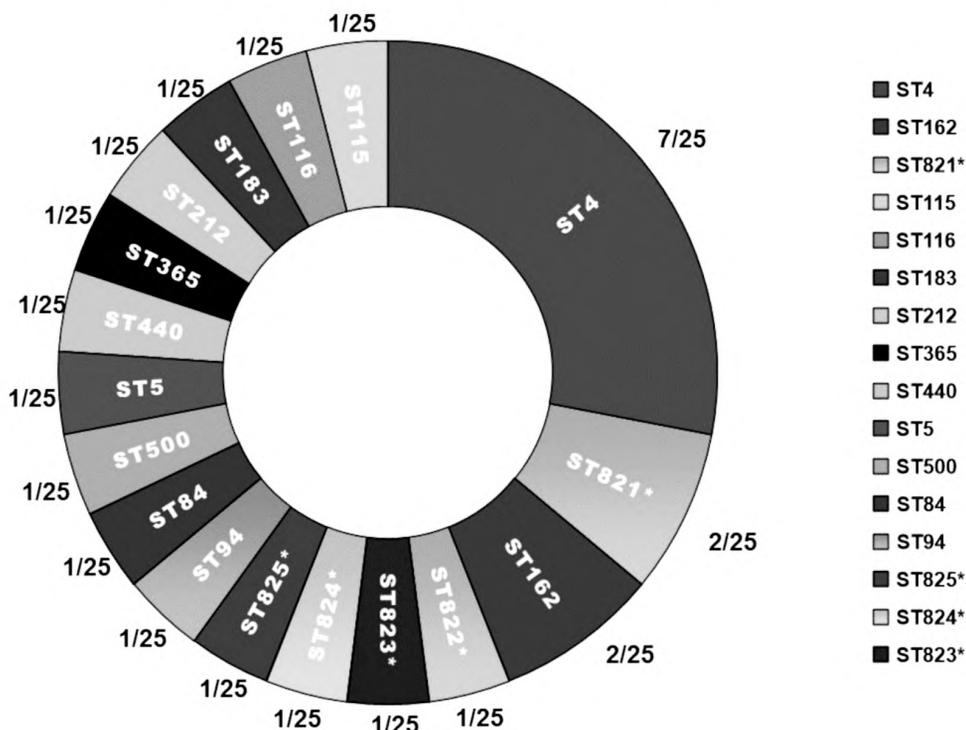


Рис. 1. Сиквенс-типсовая принадлежность 25 штаммов *S. maltophilia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. \* – Новые сиквенс-типы.



Рис. 2. Интегрон класса 1, обнаруженный в геноме изолята *S. maltophilia* ST162.

триметоприму-сульфаметоксазолу. У одного из изолятов (ST162) ген *sul1* входил в состав интегрона класса 1. Интегрон состоял из нескольких частей: 5'-консервативного сегмента, 3'-консервативного сегмента и варибельного региона (рис. 2). В состав 5'-консервативного сегмента входил ген интегразы *intI1*, в состав 3'-консервативного сегмента – гены *qacEΔ1* и *sul1*. Варибельный регион интегрона представлен генами *bla<sub>GES-7</sub>* (ген бета-лактамазы GES-7) и *aac(6')-Ib-cr* (ген аминогликозид-модифицирующего фермента AAC(6')-Ib-cr).

**Обсуждение.** Штаммы *S. maltophilia* обнаружены у 14% пациентов с МВ, что превышает соответствующий показатель, ранее зарегистрированный среди пациентов с МВ в Российской Федерации. По данным Регистра больных МВ Российской Федерации за 2019 год количество случаев высева *S. maltophilia* из респираторного тракта не превышало 9% [12]. Полученные данные соответствуют показателям распространённости *S. malto-*

*philia* среди респираторных патогенов, высеваемых у пациентов с МВ в США и в большинстве стран Европы (до 16%), за исключением таких стран, как Австрия и Норвегия, где *S. maltophilia* обнаруживается в респираторном тракте почти у 20% пациентов [22, 23].

Исследованные штаммы *S. maltophilia* характеризовались высоким сиквенс-типовым разнообразием и большим количеством новых сиквенс-типов (обнаружено и зарегистрировано пять новых ST). Подобное разнообразие описано и в предыдущих исследованиях. Например, в работе А. Esposito и соавт. [11], среди штаммов *S. maltophilia*, выделенных от пациентов с МВ, выявлено 20 различных сиквенс-типов, в том числе 11 новых ST. Только 5 из 17 обнаруженных нами сиквенс-типов – ST162, ST183, ST4, ST5, ST84 – ранее регистрировались у МВ-пациентов в различных странах, при этом наиболее распространенным являлся сиквенс-тип ST5 [11, 24]. По результатам нашего исследования среди

**Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. maltophilia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации**

Антибиотик	Количество штаммов, абс. (%)		
	Чувствительные штаммы	Штаммы с промежуточной чувствительностью	Резистентные штаммы
Тикарциллин-клавуланат	8 (32)	9 (36)	8 (32)
Цефтазидим	6 (24)	4 (16)	15 (60)
Левифлоксацин	15 (60)	4 (16)	6 (24)
Миноциклин	25 (100)	Нет	Нет
Триметоприм-сульфаметоксазол	22 (88)	-*	3 (12)

Примечание. \* – В критериях интерпретации МПК триметоприма-сульфаметоксазола для *S. maltophilia* отсутствует категория «Штаммы с промежуточной чувствительностью».

изолятов *S. maltophilia*, выделенных у пациентов с МВ, преобладал сиквенс-тип ST4 (28% штаммов).

Большинство исследованных штаммов *S. maltophilia* чувствительны к триметоприму-сульфаметоксазолу, левофлоксацину, миноциклину (88%, 60% и 100% чувствительных изолятов, соответственно). К тикарциллину-клавуланату и цефтазидиму чувствительны всего 32% и 24% штаммов, соответственно. Сравнивая полученные данные с данными европейских исследований, следует отметить, что в Европе наиболее эффективными антибиотиками в отношении изолятов *S. maltophilia*, выделенных у МВ-пациентов, являлись, как и в нашей работе, триметоприм-сульфаметоксазол и миноциклин, эффективность левофлоксацина зависела от сиквенс-типовой принадлежности изолята (резистентность к левофлоксацину ассоциирована с принадлежностью к ST179, не обнаруженному в нашем исследовании) [11]. По нашим результатам, все штаммы, принадлежащие к ST4, резистентны или имеют промежуточную чувствительность к тикарциллину-клавуланату и цефтазидиму, что в совокупности с высокой распространённостью ST4 свидетельствует о принадлежности ST4-изолятов к эпидемиологически опасным штаммам *S. maltophilia* с «патогенным» генотипом [25].

Гены плазмидной резистентности обнаружены в геномах всего двух изолятов *S. maltophilia*. Отсутствие чувствительности к антибиотикам у других штаммов может быть связано с наличием альтернативных механизмов резистентности. Устойчивость к триметоприму-сульфаметоксазолу у *S. maltophilia* может быть обусловлена, помимо наличия *sul*-генов, гиперэкспрессией эффлюкс-систем *SmeABC* и *SmeDEF* [26]. Гиперэкспрессия природных бета-лактамаз L1 и L2 ведёт к возникновению устойчивости к тикарциллину-клавуланату, гиперэкспрессия L1 и L2 и/или мутации в генах эффлюкс-системы *SmeGH* – к цефтазидиму [27, 28]. Устойчивость к левофлоксацину у *S. maltophilia* при отсутствии плазмидных *qnr*-генов (гены пептидов, защищающих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV от действия фторхинолонов) связывают с модификациями мишеней действия фторхинолонов (мутации в генах ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) или гиперэкспрессией эффлюкс-систем *SmeDEF* и *SmeVWX* [29].

Интегрон, обнаруженный нами у ST162-изолята, имеет характерное для интегронных класса I строение. Ген интегразы *intI1* входит в состав 5'-консервативного сегмента, 3'-консервативный сегмент представлен генами *sull* и *qacEΔ1* (неполный ген белка, обеспечивающего устойчивость к детергентам) [30]. Варибельный регион включал в себя генные кассеты: *aac(6')-Ib-cr* и *bla<sub>GES-7</sub>*. Ген *aac(6')-Ib-cr* кодирует аминогликозид-модифицирую-

щий фермент AAC(6')-Ib-cr, способный инактивировать не только аминогликозиды, но и фторхинолоны, и широко распространён среди грамотрицательных бактерий [31]. Ген *bla<sub>GES-7</sub>* встречается гораздо реже и ранее выявлялся всего у нескольких видов бактерий, включая *Enterobacter cloacae*, *Aeromonas veronii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* [31, 20]. Бета-лактамаза GES-7 обладает гидролитической активностью в отношении цефалоспоринов и карбапенемов [31]. Поскольку бактерии *S. maltophilia* природно резистентны к данным группам антибиотиков, наличие GES-7 у отдельных штаммов не даёт им преимущества перед другими изолятами, однако, *bla<sub>GES-7</sub>* в составе интегрона может передаваться при генетических рекомбинациях бактериям других видов и обеспечивать у них формирование резистентного фенотипа [32].

**Заключение.** Резистентные свойства и сиквенс-типичные характеристики изолятов *S. maltophilia*, изолированных от пациентов с МВ в Российской Федерации, близки к соответствующим общемировым показателям. Выявлен ряд феноменов, которые нуждаются в особом внимании из-за их теоретической новизны и практической значимости. Во-первых, среди часто встречающихся штаммов ST4 (28% в структуре выделенных изолятов) не было ни одного изолята, чувствительного к тикарциллину-клавуланату и цефтазидиму (согласно критериям CLSI). Это свидетельствует о потенциальной эпидемиологической опасности со стороны *S. maltophilia* ST4 на территории России. Во-вторых, некоторые изоляты *S. maltophilia* от пациентов с МВ являются носителями генов плазмидной резистентности к антибиотикам, к которым у *S. maltophilia* имеется природная устойчивость. Такие гены не увеличивают опасность *S. maltophilia* для конкретного пациента, но их обнаружение имеет важное эпидемиологическое значение, поскольку штаммы-носители плазмидной резистентности могут быть источником генов устойчивости для других нозокомиальных возбудителей внутри стационара. Штаммы-носители генов плазмидной резистентности должны активно выявляться системой инфекционного контроля с целью предотвращения распространения антибиотикорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-11, 11-32 см. REFERENCES)

1. Панина М. В., Клясова Г. А., Новичкова Г. А., Байдильдина Д. Д., Литвинов Д. В., Горонкова О. В. и др. Клинические проявления и исход бактериемии, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*, у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13(2):31-41.

CLINICAL MOLECULAR STUDIES

12. Данные с сайта Всероссийской ассоциации для больных муковисцидозом. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) (дата обращения: январь 2022 г.)

REFERENCES

- Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A., Baidildina D.D., Litvinov D.V., Goronkova O.V. et al. Clinical manifestations and outcome of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children with hematological and oncological diseases. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2014; 13(2): 31-41. (in Russian)
- Reynaud Q., Weber E., Gagneux-Brunon A., Suy F., Romeyer-Bouchard C., Lucht F. et al. Late *Stenotrophomonas maltophilia* pacemaker infective endocarditis. *Med. Mal. Infect.* 2015; 45(3):95-7. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.01.016.
- Wang C. H., Hsu S. W., Tsai T. H., Wang N. C. An outbreak of trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis associated with neuroendoscopy. *J. Med. Sci.* 2014; 34(5):235-7. DOI: 10.4103/1011-4564.143653.
- Millan-Diaz B., Gonzalez-Tabares L., Cobelo-Casas C., Lopez-Vazquez M., Calvino-Varela J. *Stenotrophomonas maltophilia*: A rare cause of peritonitis in capd patients. *Nefrologia*. 2017; 37(6):646-7. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.018.
- Waters V., Atenafu E.G., Lu A., Yau Y., Tullis E., Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12(5):482-6. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.12.006.
- Adegoke A.A., Stenstrom T.A., Okoh A.I. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Front. Microbiol.* 2017; 8:2276. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02276.
- Menetrey Q., Sorlin P., Jumas-Bilak E., Chiron R., Dupont C., Marchand H. *Achromobacter xylooxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging pathogens well-armed for life in the cystic fibrosis patients' lung. *Genes (Basel)*. 2021; 12(5):610. DOI: 10.3390/genes12050610.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Version 3.3, October 2021. Available at: [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_intrinsic\\_resistance/](https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/) (accessed: February 2022).
- Zajac O.M., Tyski S., Laudy A.E. Phenotypic and molecular characteristics of the MDR efflux pump gene-carrying *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in Warsaw, Poland. *Biology*. 2022; 11(1):105. DOI: 10.3390/biology11010105.
- Baseri Z., Dehghan A., Yaghoubi S., Razavi S. Prevalence of resistance genes and antibiotic resistance profile among *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from hospitalized patients in Iran. *New Microbes New Infect.* 2021; 44:100943. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100943.
- Esposito A., Pompilio A., Bettua C., Crocetta V., Giacobazzi E., Fiscarelli E. et al. Evolution of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis lung over chronic infection: a genomic and phenotypic population study. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1590. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01590.
- Russian Association for patients with cystic fibrosis. Available at: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site\\_Registre\\_2019.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf) (accessed: January 2022). (in Russian)
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Available at: <http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx> (accessed: January 2022).
- Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich A.A., Dvorkin M., Kulikov A.S. et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J. Comput. Biol.* 2012; 19(5):455-77. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021.
- Lee I., Chalita M., Ha S.M., Na S.I., Yoon S.H., Chun J. ConTEst16S: an algorithm that identifies contaminated prokaryotic genomes using 16S RNA gene sequences. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2017; 67(6):2053-7. DOI: 10.1099/ijsem.0.001872.
- Parks D.H., Imelfort M., Skennerton C.T., Hugenholtz P., Tyson G.W. CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Res.* 2015; 25(7):1043-55. DOI: 10.1101/gr.186072.114.
- Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics*. 2013; 29(8):1072-5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt086.
- ResFinder 4.1. Available at: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder> (accessed: January 2022).
- Galaxy. Available at: <https://usegalaxy.org/> (accessed: January 2022).
- Integrall. The Integron Database. Available at: <http://integrral.bio.ua.pt/> (accessed: January 2022).
- Public databases for molecular typing and microbial genome diversity (PubMLST). Available at: [https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst\\_smalltophilia\\_seqdef](https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst_smalltophilia_seqdef) (accessed: January 2022).
- Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient registry annual data report. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (accessed: January 2022).
- European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data report 2019. Available at: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECF-SPR\\_Report\\_2019\\_v1\\_23Dec2021.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECF-SPR_Report_2019_v1_23Dec2021.pdf) (accessed: January 2022).
- Public databases for molecular typing and microbial genome diversity (PubMLST). *Stenotrophomonas maltophilia*. Available at: [https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst\\_smalltophilia\\_isolates&page=query](https://pubmlst.org/bigsub?db=pubmlst_smalltophilia_isolates&page=query) (accessed: January 2022).
- Corlouer C., Lamy B., Desroches M., Ramos-Vivas J., Mehiri-Zghal E., Lemenand O. et al. *Stenotrophomonas maltophilia* healthcare-associated infections: identification of two main pathogenic genetic backgrounds. *J. Hosp. Infect.* 2017; 96(2):183-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.02.003.
- Herrera-Heredia S.A., Pezina-Cantu C., Garza-Gonzalez E., Bocanegra-Ibarias P., Mendoza-Olazarán S., Morfin-Otero R. et al. Risk factors and molecular mechanisms associated with trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico. *J. Med. Microbiol.* 2017; 66(8):1102-9. DOI: 10.1099/jmm.0.000550.
- Blanco P., Corona F., Martínez J.L. Involvement of the RND efflux pump transporter SmeH in the acquisition of resistance to ceftazidime in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Sci. Rep.* 2019; 9:4917. DOI: 10.1038/s41598-019-41308-9.
- Huang H.H., Chen P.Y., Hu R.M., Lin Y.T., Li L.H., Yang T.C. Impacts of L1 promoter variation and L2 clavulanate susceptibility on ticarcillin-clavulanate susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62(11):e01222-18. DOI: 10.1128/AAC.01222-18.
- Azimi A., Rezaei F., Yaseri M., Jafari S., Rahbar M., Douraghi M. Emergence of fluoroquinolone resistance and possible mechanisms in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Iran. *Sci. Rep.* 2021; 11:9582. DOI: 10.1038/s41598-021-88977-z.
- Domingues S., da Silva G.J., Nielsen K.M. Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mob. Genet. Elements*. 2012; 2(5):211-23. DOI: 10.4161/mge.22967.
- The Comprehensive Antibiotic Resistance Database. Available at: <https://card.mcmaster.ca/home> (accessed: January 2022).
- Ghaly T.M., Geoghegan J.L., Tetu S.G., Gillings MR. The peril and promise of integrons: beyond antibiotic resistance. *Trends Microbiol.* 2020; 28(6):455-64. DOI: 10.1016/j.tim.2019.12.002.