

## Генотипы и носительство металло-бета-лактамаз среди карбапенеморезистентных *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у детей в г. Москве

Савинова Т.А., Лазарева А.В., Шамина О.В., Крыжановская О.А., Чеботарь И.В., Маянский Н.А.

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:  
Татьяна Александровна Савинова  
Эл. почта: taniyasavinova@gmail.com

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

**Цель.** Охарактеризовать популяционную структуру и определить молекулярно-генетические механизмы резистентности к карбапенемам госпитальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в Москве в 2012-2016 гг.

**Материалы и методы.** Карбапенеморезистентные изоляты были выделены в двух педиатрических стационарах г. Москвы. Чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам определяли с помощью E-тестов и диско-диффузионным методом. Для генотипирования изолятов использовали метод мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ). Выявление генов металло-бета-лактамаз (МБЛ) проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** Все исследованные изоляты обладали множественной лекарственной устойчивостью. Методом МЛСТ был выявлен 21 уникальный сиквенс-тип (ST). В структуре популяции доминировали представители пяти сиквенс-типов (ST111, ST235, ST446, ST654 и ST2592), суммарно составлявшие 78% выборки карбапенеморезистентных *P. aeruginosa*. У 50 (57%) исследованных изолятов был детектирован ген МБЛ *bla<sub>VIM-2</sub>*; генов других карбапенемаз, включая *bla<sub>NDM</sub>* и *bla<sub>IMP</sub>*, выявлено не было.

**Выводы.** Генетическая структура исследованной популяции карбапенеморезистентных *P. aeruginosa* отличается разнообразием неродственных сиквенс-типов с доминированием небольшого числа международных клонов высокого эпидемического риска, включая ST654, ST111 и ST235. Ведущим механизмом резистентности к карбапенемам у исследованных изолятов стала продукция карбапенемазы типа VIM-2.

## Genotypes and metallo-beta-lactamases carriage in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from children in Moscow

Savinova T.A., Lazareva A.V., Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar I.V., Mayanskiy N.A.

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Contacts:  
Tatiana A. Savinova  
E-mail: taniyasavinova@gmail.com

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, carbapenems, metallo-beta-lactamases, MLST.

**Objective.** To characterize the population structure and determine the genetic mechanisms of carbapenem resistance in nosocomial isolates of *P. aeruginosa* collected in Moscow in 2012-2016.

**Materials and methods.** Carbapenem-resistant isolates were collected in two pediatric hospitals in Moscow. Antibiotics susceptibility of *P. aeruginosa* isolates was assessed using the E-tests and disk-diffusion method. Multilocus sequence typing (MLST) was used for genotyping of the isolates. The presence of metallo-beta-lactamase (MBL) genes was determined using real-time PCR.

**Results.** All isolates had multidrug resistant phenotype. MLST identified 21 unique sequence types (ST). Five sequence types (ST111, ST235, ST446, ST654 and ST2592) prevailed in the population structure, composing 78% of the carbapenem resistant *P. aeruginosa*. 50 (57%) isolates carried *bla<sub>VIM-2</sub>* gene; the presence of other carbapenemase genes, including *bla<sub>NDM</sub>* and *bla<sub>IMP</sub>*, was not detected.

**Conclusions.** The genetic structure of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* population is characterized by a diversity of unrelated sequence-types with the predominance of a small number of the high epidemic risk international clones: ST654, ST111 and ST235. The main carbapenem resistance mechanism of *P. aeruginosa* isolates was the production of VIM-2 carbapenemase.

## Введение

*Pseudomonas aeruginosa* – широко распространенный возбудитель оппортунистических нозокомиальных инфекций, в том числе сепсиса, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей. В настоящее время во всем мире растет устойчивость этого патогена к антибактериальным препаратам, в том числе карбапенемам [1]. Резистентность *P. aeruginosa* к этой группе антибиотиков может быть связана с нарушением транспорта препарата внутрь клетки в результате мутаций, ведущих к потере карбапенем-специфического мембранного порина OprD, что нередко сочетается с гиперпродукцией AmpC и гиперэкспрессией механизмов активного выведения – эффлюксных помп (например, MexAB-oprM) [2]. Однако главную роль в устойчивости к карбапенемам играет продукция карбапенемаз, среди которых металло-бета-лактамазы (МБЛ), такие как VIM, NDM, IMP, имеют наиболее широкое распространение. Ферменты данного класса обладают высокой каталитической активностью и гидролизуют практически все бета-лактамы антибиотиков. Особую опасность представляет тот факт, что продуцирующие МБЛ гены входят в состав интегров, легко встраивающихся в плазмиды и транспозоны. Обмен мобильными генетическими элементами внутри популяции одного вида, а также между различными видами бактерий приводит к быстрому распространению резистентных штаммов [2, 3].

Целью данной работы было оценить структуру популяции карбапенеморезистентных (Карба-Р) изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в период 2012-2016 гг. в двух стационарах г. Москвы, и выявить механизмы резистентности к карбапенемам, а именно носительство генов МБЛ *bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>IMP</sub>* и *bla<sub>NDM</sub>*.

## Материалы и методы

Изоляты были выделены в двух педиатрических стационарах г. Москвы: НМИЦ здоровья детей Минздрава России (С1), НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы (С2). Для определения чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к имипенему, меропенему, цефтазидиму, цефепиму, амикацину, гентамицину и ципрофлоксацину использовали метод Е-тестов (BioMerieux, Франция), чувствительность к нетилмицину и тобра-

мицину определяли с помощью диско-диффузионного метода (Bio-Rad, США). Результаты интерпретировали, руководствуясь интерпретационными критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [4] и клиническими рекомендациями [5]. В качестве контрольного штамма использовали *P. aeruginosa* ATCC 27653.

Популяционную структуру штаммов *P. aeruginosa* характеризовали методом мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ), сиквенс-типы определяли с использованием базы данных МЛСТ [6].

Гены, кодирующие МБЛ (*bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>IMP</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*), идентифицировали с использованием тест-наборов для ПЦР в режиме реального времени «АмплиСенс MDR MBL-FL» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Определение типа VIM проводили методом секвенирования по Сэнгеру с использованием праймеров и условий, описанных ранее [7].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics, версия 21. Различия в структуре генотипов между двумя стационарами оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего было исследовано 87 Карба-Р изолятов *P. aeruginosa*, которые были резистентны (минимальная подавляющая концентрация (МПК)  $> 8$  мг/л) к меропенему и/или имипенему. Из них 78 (90%) изолятов были резистентны к обоим карбапенемам, еще восемь (9%) изолятов обладали умеренной устойчивостью к меропенему (МПК 4-8 мг/л) и один (1%) изолят был умеренно устойчив к имипенему (МПК 8 мг/л). Максимальную МПК  $\geq 32$  мг/л меропенема и имипенема имели 85 (98%) и 78 (90%) изолятов соответственно. Большинство изолятов было получено из респираторных образцов (54%), меньшую долю имели изоляты, выделенные из стомы/раны (22%), мочи (16%), крови (6%) и ликвора (2%). Медиана возраста пациентов-источников изолятов составила 4,4 года (P25 11 месяцев, P75 14,7 лет).

Анализ чувствительности Карба-Р *P. aeruginosa* к некарбапенемным антибиотикам показал их высокую устойчивость ко всем группам исследованных препаратов, включая цефалоспорины, аминогликозиды и

Таблица 1. Устойчивость Карба-Р изолятов *P. aeruginosa* к некарбапенемным антибиотикам

Антибиотик	Резистентность, МПК (мг/л) <sup>а</sup>	МПК <sub>50</sub> (мг/л)	МПК <sub>90</sub> (мг/л)	Доля (n) резистентных изолятов
Цефтазидим	>8	16	$\geq 256$	67% (58)
Цефепим	>8	48	$\geq 256$	85% (74)
Амикацин	>16	$\geq 256$	$\geq 256$	89% (77)
Гентамицин	>4	$\geq 256$	$\geq 256$	82% (71)
Нетилмицин <sup>б</sup>	–	–	–	76% (66)
Тобрамицин <sup>б</sup>	–	–	–	77% (67)
Ципрофлоксацин	>1	$\geq 32$	$\geq 32$	77% (67)

<sup>а</sup> Критерии EUCAST [4].

<sup>б</sup> Чувствительность определяли с помощью диско-диффузионного метода.

фторхинолоны (Таблица 1). Наиболее высокая резистентность наблюдалась к амикацину, гентамицину и цефепиму (>80% устойчивых изолятов). Таким образом, все исследованные изоляты обладали множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

#### Характеристика популяционной структуры Карба-Р изолятов *P. aeruginosa*

Все выделенные изоляты были подвергнуты генотипированию с помощью МЛСТ. Всего был выявлен 21 уникальный сиквенс-тип (Таблица 2). В структуре с большим отрывом лидировали представители пяти сиквенс-типов, включая ST111, ST235, ST446, ST654

**Таблица 2.** Распределение генотипов Карба-Р изолятов *P. aeruginosa*

ST	Число изолятов	Доля	Накопленный %
654	26	30%	30%
235	20	23%	53%
111	11	13%	66%
2592 <sup>a</sup>	6	7%	72%
446	5	6%	78%
244	2	2%	80%
1211	2	2%	83%
1567	2	2%	85%
Другие <sup>б</sup>	13	15%	100%
<b>Итого:</b>	<b>87</b>	<b>100%</b>	

Изоляты расположены в порядке убывания частоты встречаемости. Представлены сиквенс-типы с частотой  $\geq 2$  изолятов.

<sup>a</sup> Впервые описанный сиквенс-тип, однолокусный вариант ST357 (новая аллель *aroE*).

<sup>б</sup> Другие сиквенс-типы (n=1): 233, 234, 245, 260, 399, 562, 612, 644, 1031, 1033, 1930, 2049 и 2757 (впервые описанный сиквенс-тип, новая аллель *aroE*).

**Таблица 3.** Распределение Карба-Р изолятов *P. aeruginosa* в соответствии с генотипом, распространенностью в стационарах и носительством *bla*<sub>VIM-2</sub>

ST	n (%)	Носители <i>bla</i> <sub>VIM-2</sub> <sup>a</sup>	C1	C2	<i>p</i> <sup>б</sup>
654	26 (30%)	26 (100%)	16 (37%)	10 (23%)	>0,05
235	20 (23%)	13 (65%)	6 (14%)	14 (32%)	<b>0,048</b>
111	11 (13%)	11 (100%)	11 (26%)	0	<b>&lt;0,001</b>
2592	6 (7%)	0	6 (14%)	0	<b>0,01</b>
446	5 (6%)	0	0	5 (11%)	<b>0,023</b>
244	2 (2%)	0	2 (5%)	0	>0,05
1211	2 (2%)	0	0	2 (5%)	>0,05
1567	2 (2%)	0	0	2 (5%)	>0,05
Другие	13 (15%)	0	2 (5%) <sup>в</sup>	11 (25%) <sup>г</sup>	<b>0,008</b>
Всего	87 (100%)	50 (57%)	43 (100%)	44 (100%)	

Представлены сиквенс-типы с частотой  $\geq 2$ . Сиквенс-типы расположены в порядке убывания частоты встречаемости. ST – сиквенс-тип, C1 – стационар 1, C2 – стационар 2.

<sup>a</sup> В скобках указана доля *bla*<sub>VIM-2</sub>-положительных изолятов от общего числа изолятов соответствующего сиквенс-типа.

<sup>б</sup> Значение *p* указывает на значимость различий (критерий  $\chi^2$ ) между частотой встречаемости соответствующего сиквенс-типа в двух стационарах; значимые различия выделены жирным шрифтом.

<sup>в</sup> Всего два сиквенс-типа: ST234, ST1930; каждый представлен одним изолятом.

<sup>г</sup> Всего 11 сиквенс-типов: 233, 245, 260, 399, 562, 612, 644, 1031, 1033, 2049, 2757; каждый представлен одним изолятом.

и ST2592, которые суммарно составляли 78% выборки Карба-Р *P. aeruginosa*; из них самыми распространенными стали ST654 (30%), ST235 (23%) и ST111 (13%) (Таблица 2). Оставшиеся 16 сиквенс-типов формировали 22% выборки.

Популяционная структура Карба-Р *P. aeruginosa* в двух исследованных стационарах значительно различалась ( $\chi^2=46$ ,  $p=0,001$ ). В стационаре C1 было обнаружено 7, а в стационаре C2 – 16 различных сиквенс-типов. Два наиболее распространенных генотипа, ST235 и ST654, были представлены в обоих стационарах, тогда как ST111 присутствовал только в C1, а уникальным для C2 стал ST446; для C1 был эндемичным также ST2592 (Таблица 3). Одиннадцать из 16 сиквенс-типов, обнаруженных в стационаре C2, были представлены единичными изолятами, доля которых в общем числе изолятов из C2 составила 25%.

#### Носительство МБЛ-карбапенемаз

У 50 (57%) исследованных изолятов Карба-Р *P. aeruginosa* был выявлен ген МБЛ *bla*<sub>VIM</sub> (Таблица 3); во всех случаях VIM-карбапенемазы относились к типу 2 (*bla*<sub>VIM-2</sub>). Носительство других карбапенемаз, включая *bla*<sub>NDM</sub> и *bla*<sub>IMP</sub>, обнаружено не было. Продуцентами VIM-2-подобных карбапенемаз были представители трех сиквенс-типов: ST111, ST235 и ST654. Носителями *bla*<sub>VIM-2</sub> были все изоляты ST111 и ST654, а также 13 (65%) ST235-изолятов. В структуре VIM-2-позитивных изолятов лидировал ST654 (52%, 26/50), ST111 и ST235 занимали долю 22% (11/50) и 26% (13/50) соответственно.

#### Обсуждение

В настоящей работе мы проанализировали клональную структуру Карба-Р изолятов *P. aeruginosa*, полученных в двух педиатрических стационарах г. Москвы. В исследованной популяции отмечалось большое раз-

нообразии генотипов, включавшее 21 индивидуальный сиквенс-тип, однако доминировало небольшое число международных клонов высокого эпидемического риска: ST111, ST235, ST654 и ST357 (последний был представлен впервые описанным однолокусным вариантом – ST2592).

Ведущим генотипом в исследованной нами выборке стал ST654, который присутствовал в обоих стационарах и в целом составил долю, равную 30%. Все ST654-изоляты являлись носителями *bla<sub>VIM-2</sub>*. Этот сиквенс-тип относится к числу международных клонов, хотя его распространенность ограничена по сравнению с ST111 и ST235 [8]. ST654 появился в циркуляции не позднее 2006 г. и описан в Великобритании [9], Польше [10], Франции [11], Аргентине [12] и Сингапуре, для которого данный генотип эндемичен [13]. Единичные изоляты ST654 были импортированы в Швецию (как предполагается, из Туниса) [14] и Канаду (изолят от пациента, находившегося на длительном лечении в Индии) [15]. В цитированных работах описаны ST654 *P. aeruginosa* с различными типами МБЛ, включая IMP, KPC, NDM и VIM. В нашей выборке ST654-изоляты впервые получены в 2013 г. в стационаре С1, а в 2014 г. появились в стационаре С2, став наиболее распространенным генотипом исследованных Карба-Р *P. aeruginosa*.

В ходе работы мы выявили новый ST2592, который является однолокусным вариантом международного клона высокого риска ST357. Клон ST357 получил распространение в центральной Европе [16], Дании [17], Великобритании [9], Китае [18], Японии [19]. ST357-изоляты, несущие карбапенемазу IMP-7, доминируют в структуре МБЛ-продуцирующих госпитальных изолятов *P. aeruginosa* в Чехии [20]. Для ST357 характерно носительство VIM- и IMP-подобных карбапенемаз, однако у выделенных нами Карба-Р изолятов, относящихся к ST2592, их обнаружено не было.

Заметное представительство (6%) в общей популяции Карба-Р *P. aeruginosa* имел эндемичный для стационара С2 генотип ST446. Этот генотип был описан ранее в одной из клиник г. Москвы в период 2006-2010 гг. [21]. По данным ресурса pubmlst.org, ST446 встречался также в Австралии, Бразилии, Испании и Франции [6]. Все ST446-изоляты были МБЛ-отрицательными.

Клон *P. aeruginosa* ST235 имеет глобальное распространение и является доминирующим генотипом Карба-Р форм этих бактерий во многих странах мира, включая Россию [8, 22, 23]. Карбапенеморезистентность ST235 в первую очередь ассоциируется с носительством генов различных типов МБЛ в зависимости от региона, но преобладают VIM-подобные карбапенемазы.

Российские данные о популяционной структуре Карба-Р МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* были представлены Эйдельштейном М.В. и соавт. [23]. В этом крупнейшем многоцентровом исследовании авторы проанализировали более 3400 клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в России в 2002-2010 гг. Доля МБЛ-положительных изолятов за время наблюдения увеличилась с 4,5% в 2002 г. до 28,7% в 2008-2010 гг., причем среди них доминировали *P. aeruginosa* генотипа ST235, которые составляли 685 из 710 (96,5%)

МБЛ-положительных изолятов; 707 из них были носителями *bla<sub>VIM-2</sub>*. Остальные изоляты принадлежали к ST234 (n=23), ST244 и ST276 (по одному изоляту). В нашем исследовании из числа изолятов 2012-2016 гг. носителями VIM-2 были 59% Карба-Р *P. aeruginosa*, других типов МБЛ обнаружено не было. По данным Эйдельштейна М.В. и соавт. [23], >95% МБЛ-положительных изолятов представлял ST235 (генотипирование Карба-Р *P. aeruginosa*, не являющихся носителями МБЛ, авторы не проводили). В нашей выборке VIM-несущих *P. aeruginosa* лидировал ST654 (52%), доля ST111 и ST235 составила 22% и 26% соответственно.

Таким образом, в отличие от фактически моноклональной популяции Карба-Р МБЛ-продуцирующих госпитальных штаммов *P. aeruginosa* в 2002-2010 гг. [23], мы показали наличие как минимум трех близких по распространенности клонов. Эти различия можно отнести на счет незначительного представительства московских изолятов в цитируемой работе (всего 17 изолятов, что составило 2,4% выборки МБЛ-несущих изолятов; все относились к ST235). С другой стороны, вполне вероятно, что в последние годы в московском регионе произошла диверсификация популяционной структуры *P. aeruginosa*, проявившаяся в увеличении клонального разнообразия.

Выявленная нами структура популяции (21 неродственный генотип с преобладанием пяти генотипов: ST111, ST235, ST446, ST654, ST2592) в целом соответствует сформировавшимся представлениям о популяционной структуре Карба-Р *P. aeruginosa*. Ее характеризуют как эпидемическую, что означает наличие небольшого числа успешных клонов, имеющих глобальное распространение, на фоне выраженного разнообразия генотипов [8, 24]. Подобная структура популяции формируется в результате отбора из большого числа исходных, сравнительно редких неродственных клонов, обладающих высокой частотой рекомбинации и способных приспосабливаться к меняющимся условиям существования. Такие «адаптивные» клоны со временем приобретают широкое распространение в окружающей среде, в связи с чем начинают доминировать в популяции клинически значимых штаммов, отвечая на давление антибиотиков формированием МЛУ.

Отметим, что эпидемическая популяционная структура *P. aeruginosa* с МЛУ-фенотипом отличается от других бактерий, в частности, *A. baumannii*, популяция МЛУ-штаммов которых характеризуется выраженной клональностью [8, 25].

Таким образом, наше исследование показало широкое распространение (>50%) носительства VIM-2 карбапенемазы среди Карба-Р *P. aeruginosa*, что делает ее наличие ведущим механизмом устойчивости к карбапенемам у госпитальных штаммов этого возбудителя. Носительство *bla<sub>VIM-2</sub>* было ограничено сиквенс-типами ST111, ST235 и ST654. В то же время, у значительной доли Карба-Р изолятов механизмы резистентности остаются нерасшифрованными. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, направленных на мониторинг устойчивости к антибиотикам и популяционной эволюции госпитальных штаммов *P. aeruginosa* на территории России.

## Литература

- Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnich A.V., SMART Study Group. Antimicrobial Resistance of Gram-negative Microorganisms Causing Complicated Intraabdominal Infections in Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2015;17(3):227-234. Russian. (Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., исследовательская группа SMART. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):227-234).
- Breidenstein E.B., de la Fuente-Nunez C., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol*. 2011;19(8):419-426.
- Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Mayansky N.A. Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(4):308-319. Russian. (Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):308-319).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Available at: [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
- Clinical recommendations. Determination of the susceptibility of microorganisms to antimicrobials, 2017. Available at: [www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2017](http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2017). Russian. (Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, 2015. Доступно по адресу: [www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2017](http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2017)).
- Pseudomonas aeruginosa* MLST Database [database online]. Available at: <https://pubmlst.org/paeruginosa>.
- Shibata N., Doi Y., Yamane K., et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol*. 2003;41(12):5407-5413.
- Woodford N., Turton J.F., Livermore D.M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011;35(5):736-755.
- Wright L.L., Turton J.F., Livermore D.M., Hopkins K.L., Woodford N. Dominance of international 'high-risk clones' among metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):103-110.
- Pobiega M., Maciąg J., Chmielarczyk A. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with urinary tract infections in Southern Poland. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83(3):295-297.
- Rojo-Bezares B., Cavalié L., Dubois D., et al. Characterization of carbapenem resistance mechanisms and integrons in *Pseudomonas aeruginosa* strains from blood samples in a French hospital. *J Med Microbiol*. 2016;65(4):311-319.
- Pasteran F., Faccone D., Gomez S., et al. Detection of an international multiresistant clone belonging to sequence type 654 involved in the dissemination of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1291-1293.
- Koh T.H., Khoo C.T., Tan T.T., et al. Multilocus sequence types of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Singapore carrying metallo-beta-lactamase genes, including the novel bla(IMP-26) gene. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2563-2564.
- Samuelsen O., Toleman M.A., Sundsfjord A., et al. Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):346-352.
- Mataseje L.F., Peirano G., Church D.L., et al. Colistin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 654 with blaNDM-1 Arrives in North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1794-1800.
- Hrabák J., Cervená D., Izdebski R., et al. Regional spread of *Pseudomonas aeruginosa* ST357 producing IMP-7 metallo-beta-lactamase in Central Europe. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):474-475.
- Hammerum A.M., Jakobsen L., Hansen F., et al. Characterisation of an IMP-7-producing ST357 *Pseudomonas aeruginosa* isolate detected in Denmark using whole genome sequencing. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(2):200-201.
- Ji J., Wang J., Zhou Z., et al. Multilocus sequence typing reveals genetic diversity of carbapenem- or ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5697-5700.
- Mano Y., Saga T., Ishii Y., et al. Molecular analysis of the integrons of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected by nationwide surveillance programs across Japan. *BMC Microbiol*. 2015;15:41.
- Papagiannitsis C.C., Medvecky M., Chudejova K., et al. Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):e01811-17.
- Avetisyan L.R., Voronina O.L., Chernuha M.Yu., et al. Persistence of *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients of the Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2010;4:99-104. Russian. (Аветисян Л.Р., Воронина О.Л., Чернуха М.Ю. и соавт. Персистенция штаммов *Pseudomonas aeruginosa* среди пациентов ФНЦ трансплантологии и искусственных органов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010;4:99-104.)
- Treepong P., Kos V.N., Guyeux C., et al. Global emergence of the widespread *Pseudomonas aeruginosa* ST235 clone. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(3):258-266.
- Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):867-876.
- Pirnay J.P., De Vos D., Cochez C., et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays an epidemic population structure. *Environ Microbiol*. 2002;4(12):898-911.
- Mayanskiy N., Chebotar I., Alyabieva N., et al. Emergence of the Uncommon Clone ST944/ST78 Carrying blaOXA-40-like and blaCTX-M-like Genes Among Carbapenem-Nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* in Moscow, Russia. *Microb Drug Resist*. 2017;23(7):864-870.