



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iasmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:
https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:
https://service.iasmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

Гордеев А.Б., Бембеева Б.О., Нечаева О.В., Скоробогатый А.В., Денисов П.А., Изюмов Р.В., Николаева А.В., Зубков В.В., Бухарова М.В., Курочкина С.В., Устюжанин А.В., Савичева А.М., Шалепо К.В., Антонов Ю.В., Шумакова В.С., Припутневич Т.В.

428 Молекулярно-биологические особенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Голуб А.В., Золотухин К.Н., Козлов Р.С., Малкова О.Г., Молдованов А.В., Самородов А.В., Шаповалов К.Г., Шень Н.П.

442 Проблема сепсиса и антибиотикорезистентности глазами студентов медицинских вузов: результаты многоцентрового кросс-секционного опроса

Захаренкова П.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Пименов Н.Н., Захаренков И.А., Власенко А.Е., Фомичева А.А., Неклюдова Г.В., Прошкина А.А., Тарыкина Е.В.

450 Влияние пандемии COVID-19 на повседневную жизнь и эмоциональное состояние медицинских работников: взгляд изнутри

Веселова Е.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Тюлькова Т.Е., Ловачева О.В., Казюлина А.А., Самойлова А.Г.

462 Молекулярно-генетические особенности возбудителей при неблагоприятном течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Казюлина А.А., Панова А.Е., Байракова А.Л., Меренкова А.И., Соболев П.В., Тюлькова Т.Е., Самойлова А.Г.

466 Диагностика и определение резистентности нетуберкулезных микобактерий как основа для принятия клинических решений

Антибиотикорезистентность

Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Леонов В.В., Шайдуллина Э.Р., Романов А.В., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С.

475 Структура популяции *Pseudomonas aeruginosa* в Российской Федерации: роль клонов «высокого риска» в распространении карбапенемаз и устойчивости к карбапенемам

Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Медведева О.С., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Кондратьева Е.И.

485 Генетические детерминанты антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при муковисцидозе

Опыт работы

Кутловская Е.Н., Виноградова А.Г., Лютова Е.Ю., Белорус О.В., Бикбулатова Л.Н., Меньшаков В.В., Захарова М.Г., Новиков С.В., Кузьменков А.Ю. и рабочая группа по мониторингу АМП

494 Региональная система автоматической валидации микробиологических заключений и мониторинга антимикробной резистентности: опыт Ямало-Ненецкого автономного округа

Умпелева Т.В., Цвиренко А.С., Кильдюшева Е.И., Премыслева Г.Е., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.

506 Сопоставление микробных профилей мокроты и бронхиальных смывов пациентов с туберкулезом легких по данным ПЦР-исследования

Новокович Ю.С., Сапунова И.Д., Мезенцева Н.И., Радионова В.В., Глотов О.С., Асеев М.В., Глотов А.С.

516 Исследование контрольных материалов ФСВОК, предназначенных для ПЦР-диагностики, в оценке качества выявляемости бактерий методом NGS секвенирования гена 16S рРНК

Смирнова С.С., Авдюнин Д.Д., Холманских М.В., Стагильская Ю.С., Жуйков Н.Н., Итани Т.М.

524 Генетическая характеристика изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в реанимационном отделении инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19

Генетические детерминанты антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при муковисцидозе

Аветисян Л.Р.¹, Чернуха М.Ю.^{1,4}, Медведева О.С.¹, Воронкова А.Ю.^{2,4}, Красовский С.А.³, Кондратьева Е.И.^{2,4}

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Мытищи, Россия

Контактный адрес:

Лусине Ремуальдовна Аветисян
Эл. почта: lusavr@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, *Staphylococcus aureus*, MRSA, антибиотикорезистентность, полногеномное секвенирование, генетические детерминанты.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить антибиотикорезистентность *S. aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при муковисцидозе (МВ), и выявить ее генетические детерминанты.

Материалы и методы. В исследовании была проанализирована чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП) 629 изолятов *S. aureus*, выделенных от детей и взрослых больных МВ, в соответствии с рекомендациями EUCAST диско-диффузионным методом и методом градиентной диффузии. Проведено ПЦР исследование штаммов на наличие генов *mecA/mecC*. 6 штаммов *S. aureus* исследовали с помощью полногеномного секвенирования (WGS).

Результаты. Метициллинорезистентными *S. aureus* (MRSA) оказались 8% и 13% изолятов, выделенных от детей и взрослых соответственно. Была выявлена высокая резистентность к бензилпенициллину (70% у детей, 33% у взрослых), эритромицину (31,2% и 35%), хлорамфениколу (21,1% и 23%). К ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, хинупристину-дальфопристину все штаммы были чувствительны. WGS шести штаммов позволил отнести 2 штамма к ST1 (MSSA) и 4 штамма к ST8 (MRSA). Были выявлены детерминанты резистентности: 1) гены ферментов, инактивирующих антибиотики, и белков, модифицирующих мишени: *mecA* (цефокситин), *blaZ* (бета-лактамы), *aac(6)-aph(2'')* (аминогликозиды), *cat(pC194)* (хлорамфеникол), *erm(C)* (макролиды-линкозамиды-стрептограмин B); 2) мутации в генах мишеней антибиотиков: *grlA*, *gyrA*, *groB*, детерминирующие резистентность к фторхинолонам и рифампицину; 3) гены эффлюкс-насосов: *lmrS*, *norA*, *mgrA*, *mepA/R*, *arlR/S*, *tet(K)*, связанные с резистентностью к фторхинолонам, тетрациклину, макролидам и другим антибиотикам, были обнаружены во всех секвенированных штаммах, что согласуется с данными литературы.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование выявило ключевые генетические детерминанты антибиотикорезистентности, характерные для бактерий *S. aureus*, выделенных от пациентов с МВ. Эти механизмы включают различные способы устойчивости к антибиотикам, такие как деградация антибиотика, модификация бактериальной мишени антибиотика, снижение внутриклеточной концентрации антибиотика (либо за счет уменьшения проницаемости клеточной стенки, либо за счет активного выведения антибиотика из клетки с помощью бактериальных эффлюкс-насосов).

Original Article

Genetic determinants of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from patients with chronic lung infection in cystic fibrosis

Avetisyan L.R.¹, Chernukha M.Yu.^{1,4}, Medvedeva O.S.¹, Voronkova A.Yu.^{2,4}, Krasovskiy S.A.³, Kondratyeva E.I.^{2,4}

¹ N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁴ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of Moscow region, Mytishchi, Russia

Contacts:

Lusine R. Avetisyan
E-mail: lusavr@mail.ru

Key words: cystic fibrosis, *Staphylococcus aureus*, MRSA, antibiotic resistance, whole-genome sequencing, genetic determinants.

Objective. To investigate antibiotic resistance of *S. aureus* isolates from cystic fibrosis (CF) patients with chronic lung infection and to identify its genetic determinants.

Materials and methods. The antibiotic susceptibility of 629 *S. aureus* isolates from pediatric and adult CF patients was analyzed using the disk diffusion method and E-test in accordance with EUCAST guidelines. All strains were screened by PCR for the presence of the *mecA* and *mecC* genes. Six *S. aureus* strains were investigated using whole-genome sequencing (WGS).

Results. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) accounted for 8% and 13% of isolates from children and adults, respectively. High resistance rates were detected for benzylpenicillin (70% in children, 33% in adults),

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

erythromycin (31.2% and 35%), and chloramphenicol (21.1% and 23%). All strains remained susceptible to vancomycin, linezolid, teicoplanin, and quinupristin/dalfopristin. WGS of the six strains classified two as sequence type ST1 (MSSA) and four as ST8 (MRSA). The following resistance determinants were identified: 1. genes for antibiotic-inactivating enzymes and target-modifying proteins: *mecA* (cefoxitin), *blaZ* (β -lactams), *aac(6')aph(2'')* (aminoglycosides), *cat(pC194)* (chloramphenicol), *erm(C)* (macrolide-lincosamide-streptogramin B); 2. mutations in antibiotic target genes: *griA*, *gyrA*, and *rpoB*, conferring resistance to fluoroquinolones and rifampicin; 3. efflux pump genes: *lmrS*, *norA*, *mgrA*, *mepA/R*, *arlR/S*, *tet(K)* associated with resistance to fluoroquinolones, tetracycline, macrolides, and other antibiotics, were found in all sequenced strains, which is consistent with literature data.

Conclusions. This study identified key genetic determinants of antibiotic resistance characteristic of *S. aureus* isolated from CF patients. These mechanisms encompass various strategies, including enzymatic degradation of the antibiotic, modification of the bacterial antibiotic target, and reduction of intracellular antibiotic concentration—either through decreased cell wall permeability or active efflux from the cell via bacterial efflux pumps.

Введение

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенное наследственное заболевание у представителей европеоидной расы, сокращающее продолжительность жизни. Заболевание характеризуется повышенной вязкостью секрета экзокринных желез, закупоркой их физиологических протоков и последующим кистозным и фиброзным изменением пораженных органов [1]. Основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с МВ являются хронические и рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей.

Staphylococcus aureus — микроорганизм, колонизирующий респираторный тракт пациентов с МВ на первом году жизни и достигающий пика колонизации к 7–15 годам [2]. По данным регистра 2022 г., распространенность *S. aureus* у пациентов с МВ в России превышает 50%, достигая максимального значения у пациентов 4–8 лет и 8–12 лет, и составляет 75,3% и 79,6% соответственно. Частота хронического инфицирования дыхательных путей у больных с МВ — 61,8% [3].

Помимо своей потенциальной вирулентности, *S. aureus* также демонстрирует разнообразие механизмов устойчивости к антимикробным препаратам. Особое значение имеют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), устойчивые ко всем бета-лактамам антибиотикам, способные вызывать внутрибольничные инфекции. Колонизация пациентов с MRSA имеет значительное клиническое и эпидемиологическое значение. У больных, инфицированных MRSA, наблюдается быстрое ухудшение функции легких, и восстановление после обострений, вызванных этой инфекцией, затруднено. Такие пациенты требуют большего количества курсов антибактериальной терапии, чаще госпитализируются, а также могут сталкиваться с задержками развития в детстве и уменьшением продолжительности жизни [4]. Кроме того, MRSA

обладает высокой эпидемической значимостью благодаря своей способности приобретать резистентность ко многим антибиотикам.

Основной причиной устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП) является наличие генетических детерминант, обуславливающих устойчивость к разным группам антибиотиков. Знание молекулярно-генетических основ антибиотикорезистентности бактерий необходимо для разработки новых АБП, улучшения диагностики, что способствует более целенаправленному лечению. Знание о том, как бактерии приобретают и передают резистентность, помогает в разработке стратегий по контролю и профилактике инфекций, что особенно важно в госпитальных условиях и для оптимизации терапии. Информация о генетических маркерах резистентности позволяет врачам выбирать наиболее эффективные антибиотики и избегать ненужного назначения препаратов, что снижает риск дальнейшего развития резистентности. Исследования генетических детерминант резистентности помогают отслеживать распространение резистентных штаммов в популяции и оценивать их влияние на общественное здоровье, то есть осуществлять эпидемиологический мониторинг. Знание молекулярно-генетических основ резистентности способствует повышению осведомленности среди медицинских работников и пациентов о важности рационального использования АБП.

Таким образом, анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности в изолятах *S. aureus*, выделенных от пациентов с МВ, способствует выявлению преобладающих молекулярных механизмов резистентности, что является фундаментальным для разработки эффективных стратегий контроля инфекций и имеет ключевое значение для персонализированной антимикробной терапии.

Цель исследования – изучить антибиотикорезистентность бактерий *S. aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при МВ, и выявить ее основные генетические детерминанты.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

С 2006 по 2022 г. была собрана коллекция и проанализирована чувствительность к АБП 629 изолятов *S. aureus*, выделенных из дыхательных путей пациентов с МВ. Из них от детей 559 изолятов и 73 изолята от взрослых. Изоляты были выделены из мокроты, мазков из зева и носа. Материал получали в периоды обострения (до и после лечения), а также во время планового мониторинга (1 раз в 3 месяца).

В исследовании использованы бактериологические методы – инкубация на универсальных и селективных питательных средах [5], и молекулярно-генетические методы: ПЦР, MLST (multilocus sequence typing, мультилокусное секвенирование-типирование), WGS (whole genome sequencing, полногеномное секвенирование). Идентификацию *S. aureus* проводили по фенотипическим и биохимическим свойствам (морфология колоний, лецитиназная активность, коагулазная активность) с подтверждением методом ПЦР с использованием праймеров CifA и CifA1, мишенью которых является ген клампинг фактора *S. aureus* [6]. Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом согласно актуальным на момент проведения исследования рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [7]. Использовали диски для определения чувствительности к бензилпенициллину (1 ЕД), цефокситину (30 мкг), гентамицину (10 мкг), тобрамицину (10 мкг), тетрациклину (30 мкг), хлорамфениколу (30 мкг), эритромицину (15 мкг), клиндамицину (2 мкг), норфлоксацину (10 мкг), левофлоксацину (5 мкг), линезолиду (10 мкг), рифампицину (5 мкг), триметоприму-сульфаметоксазолу (1,25 + 23,75 мкг), фузидовой кислоте (10 мкг). Для определения чувствительности *S. aureus* к ванкомицину, хинупристу-дальфопристу и тейкопланину использовали метод градиентной диффузии (система МИК Тест Стрип (E-test) Ванкомицин VA 0,016–256, хинупристин-дальфопристин (Quin-Dalfoprist) QDA 0,002–32, Тейкопланин TEC 0,016–256, Liofilchem, Италия).

Определение генов *mecA* и *mecC* проводили в мультиплексной ПЦР согласно протоколу, рекомендованному референс-лабораторией по антибиотикорезистентности Европейского Союза (Protocol for PCR amplification of *MecA*, *MecC* (*MecAGLA251*), *Spa* and *Pvl*, recommended by the EURL-AR, 2st version, 2012) [8]. Полногеномное секвенирование штаммов *S. aureus* было выполнено на платформе Ion PGM Torrent с использованием набо-

ров Ion Sequencing Kit и чипов 316v1 (Life Technologies Thermo Fisher, США) в соответствии с протоколом производителя [9]. Первичная аннотация была осуществлена с помощью программного обеспечения RAST [10]. Поиск генов, отвечающих за антибиотикорезистентность, проводился с использованием ResFinder. Характер замен аминокислот (вредные или нейтральные) определяли с помощью онлайн-сервисов Provean [11].

Доверительные интервалы для процентов резистентности рассчитывали методом Уилсона с 95% уровнем доверия.

Результаты

При исследовании чувствительности 629 изолятов *S. aureus*, выделенных из дыхательных путей пациентов с МВ было установлено, что 35% (95% ДИ: 31,1%–39,1%) штаммов *S. aureus*, выделенных от детей, и 33,3% (95% ДИ: 22,9%–45,2%) штаммов – от взрослых больных МВ, выделенных в период с 2006 по 2022 г., были мультирезистентными. В Таблице 1 представлены результаты исследования резистентности штаммов *S. aureus* к антибиотикам у детей и взрослых больных МВ.

Из полученных результатов видно, что штаммы *S. aureus* характеризовались высоким уровнем мультирезистентности, составившим 35,0% у детей и 33,3% у взрослых пациентов, что согласуется с данными международных исследований [12].

Наибольшая частота резистентности наблюдалась к бензилпенициллину, достигая 70,0% у детской популяции, что согласуется с глобальной тенденцией распространенности штаммов, продуцирующих бета-лактамазы. Значительный уровень резистентности к макролидам (эритромицин – 31,2% у детей и 35,0% у взрослых) и хлорамфениколу (21,1% и 23,0% соответственно).

Для изучения генетических основ антибиотикорезистентности и ее изменчивости были секвенированы геномы трех пар штаммов *S. aureus*, выделенные от трех пациентов в динамике (Таблица 2): 1-я пара (180Ф и 957) выделяли от пациента в июле 2012 и в сентябре 2016 г. соответственно; 2-я пара (565 и 146В) в октябре 2015 и в апреле 2016 г., соответственно; 3-я пара (34В и 129В) в августе 2013 г. и в марте 2016 г. соответственно. Информация о штаммах представлена в Таблице 2.

Результаты определения чувствительности к АБП представлена в Таблице 3. Выявленные генетические детерминанты резистентности представлены в Таблице 4.

Четыре изолята (180Ф и 957, 565 и 146В) из шести, которые были секвенированы, фенотипически проявляли резистентность к цефокситину, то есть относились к MRSA. Два штамма (34В и 129В), которые выделяли от одного пациента с интервалом 2 года 7 месяцев, фенотипически были резистентны к бензилпенициллину, но проявляли чувствительность к цефокситину. Четыре штамма (180Ф и 957, 565 и 146В) характеризовались присутствием в геноме гена *mecA*,

Таблица 1. Процент резистентных к антибиотикам изолятов *S. aureus* среди детей и взрослых с МВ

Антибиотик	Резистентные изоляты <i>S. aureus</i> у детей (%)	95% ДИ для детей	Резистентные изоляты <i>S. aureus</i> у взрослых (%)	95% ДИ для взрослых
Бензилпенициллин	70,0	66,1–73,7	33,0	22,6–44,9
Цефокситин	8,0	5,9–10,5	13,0	6,5–22,9
Гентамицин	15,6	12,7–18,8	4,0	1,1–11,1
Тетрациклин	6,3	4,4–8,6	3,0	0,6–9,5
Эритромицин	31,2	27,4–35,2	35,0	24,3–47,0
Норфлоксацин	13,1	10,5–16,1	9,0	3,7–17,9
Клиндамицин	16,5	13,5–19,8	9,6	4,0–18,8
Триметоприм-сульфаметоксазол	9,3	7,1–11,9	9,0	3,7–17,9
Хлорамфеникол	21,1	17,8–24,7	23,0	14,0–34,5
Левифлоксацин	8,0	5,9–10,5	5,0	1,4–12,9
Рифампицин	2,1	1,2–3,6	4,0	1,1–11,1
Фузидовая кислота	1,2	0,6–2,4	1,4	0,1–7,4
Препараты выбора при инфекциях MRSA (Ванкомицин, Линезолид, Тейкопланин, Хинупристин/Дальфопристин)	0,0	0,0–0,6	0,0	0,0–0,6
Штаммы с множественной резистентностью	35,0	31,1–39,1	33,3	22,9–45,2

Таблица 2. Информация о секвенированных штаммах *S. aureus*

Номер штамма	Пациент	Регион проживания пациента	Дата выделения	Мультирезистентный	MRSA	ST	Тип SCC-мес кассеты
180Ф	1	Зеленоград	26.07.12	да	да	ST8	4с
957			27.09.16	да	да	ST8	4с
565	2	Москва	23.10.15	да	да	ST8	4с
146В			08.04.16	нет	да	ST8	4с
34В	3	Мурманск	01.08.13	да	нет	ST1	Нет
129В			16.03.16	да	нет	ST1	Нет

Таблица 3. Антибиотикочувствительность секвенированных штаммов *S. aureus*

Антибиотик	Штамм № 180Ф	Штамм № 957	Штамм № 565	Штамм № 146В	Штамм № 34В	Штамм № 129В
Бензилпенициллин	R	R	R	R	R	R
Цефокситин	R	R	R	R	S	S
Гентамицин	R	R	R	S	S	R
Тетрациклин	S	S	S	S	S	S
Эритромицин	R	R	S	S	R	R
Клиндамицин	R	R	S	R	S	S
Норфлоксацин	R	R	R	R	S	S
Ципрофлоксацин	R	R	R	R	I	I
Левифлоксацин	R	R	R	R	I	I
Ко-тримоксазол	S	S	S	S	S	S
Хлорамфеникол	S	S	S	S	R	S
Рифампицин	S	S	R	R	S	S
Ванкомицин	S	S	S	S	S	S

R – резистентный; S – чувствительный; I – чувствительный при увеличении дозы или изменении кратности введения.

Таблица 4. Детерминанты резистентности изолятов *S. aureus*

	180Ф – 26.07.12	957 – 27.09.16	565 – 23.10.15	146В – 08.04.16	34В – 01.08.13	129В – 16.03.16
Плазмиды	rep10	rep10	-	-	rep16	rep16
	rep13 cat(pC194))	rep13 cat(pC194))	-	-	rep13 (cat(pC194))	
	rep20	rep20 aac(6')-aph(2'')	-	-	rep5	rep5
	rep7	rep7	rep7	rep7	rep7	rep7
Приобретенные гены						
Устойчивость к бета-лактамам						
<i>mecA</i>	+	+	+	+	-	-
<i>blaZ</i>	+	+	-	-	+	+
Устойчивость к аминогликозидам						
<i>aac(6')-aph(2'')</i>	+	+	-	-	-	-
Устойчивость к хлорамфениколу						
<i>cat(pC194)</i>	+	+	-	-	+	-
Устойчивость к MLS-группе (макролиды, линкозамиды, стрептограмин В)						
<i>erm(C)</i>	+	+	-	-	-	-
Устойчивость к тетрациклинам						
<i>tet(K)</i>	+	+	+	+	-	-
Мутации (известные)						
<i>23S</i>	-	-	-	-	-	-
<i>dfrB</i>	-	-	-	-	-	-
<i>grlA</i> (parC) (ципрофлоксацин)	-	-	<i>grlA</i> p.S80F «вредная»	<i>grlA</i> p.S80F «вредная»	-	-
<i>lfeS</i> (мупиноцин)	-	-	-	-	-	-
<i>grlB</i>	-	-	-	-	-	-
<i>gyrA</i> (ципрофлоксацин)	-	-	<i>gyrA</i> p.S84L «вредная»	<i>gyrA</i> p.S84L «вредная»	-	-
<i>rpoB</i> (рифампицин)	-	-	<i>rpoB</i> p.H481N «вредная»	<i>rpoB</i> p.H481N «вредная»	-	-
<i>murA</i> (фосфомицин)	G257D нейтральная	G257D нейтральная	G257D нейтральная	G257D нейтральная	-	-
<i>pbp4</i>	-	-	-	-	-	-
<i>fusA</i>	-	-	-	-	-	-
<i>pbp2</i>	-	-	-	-	-	-

«Вредная» – мутация, которая приводит к нарушению функции белка; «нейтральная» – мутация, которая не приводит к нарушению функции белка.

локализованного на стафилококковой хромосомной каскаде *mec* (staphylococcal cassette chromosome, SCC*mec*) 4 типа и кодирующего измененный пенициллинсвязывающий белок РРР2а. У двух штаммов (34В и 129В) ген *mecA* отсутствовал. Штаммы 180Ф – 957 и 34В – 129В характеризовались наличием гена *blaZ*, который кодирует фермент (бета-лактамазу), гидролизующий бета-лактамное кольцо антибиотика, обеспечивая резистентность к пенициллину, амоксициллину, ампициллину и пиперациллину.

К аминогликозидам фенотипическую резистентность проявляли 4 штамма из секвенированных. Полногеномное секвенирование показало, что у 2 штам-

мов (180Ф и 957), выделенных от одного больного в динамике, детектировали ген *aac(6')-aph(2'')*, кодирующий аминогликозид ацетилтрансферазу, обеспечивающую устойчивость к гентамицину. Этот ген обычно находится на плазмидах или транспозонах. В секвенированных штаммах он находился на плазмиде *rep20* и кодировал белок, инактивирующий такие антибиотики, как гентамицин, тобрамицин, амикацин, дибекацин, изепамицин, канамицин, нетилмицин, фортимицин. У двух других штаммов, которые также были фенотипически резистентны к гентамицину, гены, кодирующие ферменты, обеспечивающие ферментативную инактивацию аминогликозидных антибиотиков, не были обнаружены.

В штаммах от 1-го пациента (180Ф и 957) и в раннем штамме от 3-го пациента (34В) был обнаружен ген *cat(pC194)*, кодирующий хлорамфеникол ацетилтрансферазу стафилококковой плазмиды pC194, детерминирующий резистентность к хлорамфениколу. При выравнивании контигов 3 штаммов *S. aureus*, на которых находился ген *cat(pC194)*, с последовательностями из базы NCBI (National Center for Biotechnology Information) было выявлено, что данный контиг на 99% идентичен с плазмидой *S. aureus* pVmb9393 (CP005289.1). В позднем штамме от 3-го пациента (129В) данный ген не был обнаружен, как и не была обнаружена плазида *гер13*. То есть в позднем изоляте наблюдали фенотипически потерю резистентности к хлорамфениколу.

Из Таблицы 2 видно, что штаммы 180Ф и 957 были резистентны к эритромицину, и клиндамицину. Генетическое исследование показало, что они имели в геноме ген *erm(C)* (erythromycin ribosome methylase), кодирующий белок, который метилирует адениновые остатки в молекуле 23S рРНК, тем самым уменьшая аффинность рибосомной субъединицы к макролидам, линкозамидам и стрептограминам группы В (MLS_B), обеспечивая резистентность к ним [13].

Резистентность к тетрациклину трех штаммов 957, 565 и 146В, вероятно, была обусловлена наличием в геноме гена *tet(K)*, кодирующего белок эффлюкса тетрациклина.

Кроме генов, кодирующих белки, ответственные за резистентность, исследовали также наличие мутаций в генах мишенях разных антибиотиков. Были выявлены как нейтральные, так и «вредные» мутации в генах, приводящие к нарушению синтеза кодируемых ими белков, а следовательно, к модификации мишени действия антибиотика.

У двух изолятов, выделенных от одного пациента в динамике, выявили мутации в генах *grlA* (субъединица ДНК-топоизомеразы) и *gyrA* (субъединица ДНК-гиразы), кодирующих мишень действия фторхинолонов. Комбинация мутаций в обоих генах может привести к высокой устойчивости к фторхинолонам [14], что мы наблюдали при исследовании антибиотикочувствительности фенотипическим методом.

В тех же изолятах была обнаружена мутация в гене *groV*, кодирующем бета-субъединицу РНК-полимеразы, которая является важным ферментом, участвующим в процессе транскрипции, то есть в синтезе РНК на основе ДНК. Мутации в гене *groV* могут быть связаны с устойчивостью бактерий к рифампицину. В остальных штаммах в генах мишенях антибиотиков известных мутаций не было обнаружено.

С помощью онлайн ресурса Center for Genomic Epidemiology (www.genomicepidemiology.org/) были получены данные о неизвестных мутациях в генах мишенях антибиотиков (в таблице не представлены). При этом у штамма *S. aureus* 957 была выявлена мутация в гене *lfeS*, которая предположительно может обуславливать появление низкого уровня резистентности к мупироцину у этого штамма. Еще одна мутация была

обнаружена в гене *fusA* у изолята 146В *S. aureus*, который кодирует фактор элонгации, являющийся мишенью действия фузидовой кислоты. Мутация в этом гене может быть причиной резистентности *S. aureus* к фузидовой кислоте. Обе последние мутации были обнаружены в поздних изолятах. Можно предположить, что они были приобретены в процессе персистенции в легких пациента в течение хронической инфекции под воздействием терапии.

Как показано выше у штаммов *S. aureus* некоторые гены антибиотикорезистентности расположены на мобильных элементах, таких как плазмиды.

При анализе геномов пар штаммов *S. aureus*, полученных в результате микробиологического мониторинга от 3 пациентов с МВ, были определены плазмиды резистентности. От 1-го пациента в геноме раннего штамма *S. aureus* 180Ф и позднего штамма *S. aureus* 957 были выявлены 4 плазмиды: *гер10*, *гер13*, *гер20*, *гер7*. Причем на плазмиде *гер13* обнаружен ген антибиотикорезистентности к хлорамфениколу *cat(pC194)*, а на плазмиде *гер20* – ген антибиотикорезистентности к аминогликозидам *aac(6')-aph(2'')*, как у раннего, так и у позднего штамма. В геномах 2 штаммов *S. aureus* – раннего и позднего от 2-го пациента (565 и 146В) – идентифицирована только одна плазида *гер7*. Гены антибиотикорезистентности на плазмидах этих штаммов не были обнаружены. У 3-го пациента в геноме раннего штамма *S. aureus* 34В обнаружено 4 плазмиды *гер16*, *гер13*, *гер5*, *гер7*. В плазмиде *гер13* этого штамма идентифицирован ген антибиотикорезистентности к хлорамфениколу *cat(pC194)*. В геноме позднего штамма *S. aureus* 129В обнаружены те же плазмиды, кроме *гер13* (Таблица 3).

Антибиотикорезистентность к некоторым антибиотикам может быть обусловлена наличием у *S. aureus* эффлюкс-насосов.

При анализе геномов у всех изолятов были обнаружены видоспецифические гены, кодирующие эффлюкс-насосы и регуляторные системы, играющие ключевую роль в естественной резистентности к антибиотикам. *lmrS* (субстраты: макролиды, аминогликозиды, оксазолидоны, диаминопиримидин, фениколы); *arlR* (субстрат – фторхинолоны); *terP* (субстрат – глицилциклины, тетрациклины); *norA* (субстрат – фторхинолоны), *terA* (субстраты – глицилциклины, тетрациклины); *mgrA* (субстраты – фторхинолоны, цефалоспорины, тетрациклины).

Обсуждение

Высокая распространенность *S. aureus* (более 50%) у пациентов с МВ и значительная доля мультирезистентных штаммов свидетельствуют о необходимости более глубокого понимания механизмов резистентности и разработки эффективных стратегий лечения.

Основные результаты демонстрируют высокий уровень резистентности к бензилпенициллину (70,0% у детей и 33,3% у взрослых), макролидам (эритромицин: 31,2%

и 35,0% соответственно) и хлорамфениколу (21,1% и 23,0%), а также наличие мультирезистентных штаммов (35,0% у детей и 33,3% у взрослых). Отсутствие резистентности к препаратам выбора (ванкомицин, линезолид и др.) является положительным аспектом, указывающим на сохранение эффективности резервных антибиотиков для данной когорты пациентов.

Особое значение для пациентов с МВ имеют MRSA, распространенность которых среди детей составляет 8,0% и среди взрослых 13,0%. MRSA вызывают серьезные клинические осложнения у пациентов с МВ, усугубляя прогноз. Устойчивость MRSA к антибиотикам затрудняет лечение, что приводит к частым госпитализациям и ухудшению функции легких. Это подчеркивает важность мониторинга и контроля за распространением MRSA в клинической практике.

Проведенное полногеномное секвенирование шести изолятов выявило ключевые генетические детерминанты резистентности, однако ограниченность объема выборки секвенированных штаммов не позволяет исчерпывающе охарактеризовать всё разнообразие потенциальных механизмов резистентности.

Резистентность к цефокситину в исследованных 4 штаммах MRSA была обусловлена наличием гена *mecA* (ген *mecC* не был обнаружен), кодирующего белок (PBP2a). Этот белок является альтернативной мишенью для бета-лактамовых антибиотиков. В отличие от обычных пенициллинсвязывающих белков (PBP), которые связывают бета-лактамы, PBP2a имеет низкую аффинность к этим антибиотикам. Это позволяет бактериям *S. aureus* продолжать синтез клеточной стенки, даже при наличии в окружающей среде антибиотика [15]. Ген *mecA* часто располагается на мобильном генетическом элементе, известном как кассета резистентности к метициллину (SCCmec). Эта кассета может быть передана между стафилококками при горизонтальном переносе генов, что способствует распространению резистентности. Поскольку PBP2a не связывается с бета-лактамами, *S. aureus* с экспрессией этого белка становится устойчивым не только к метициллину (цефокситину), но и ко всем бета-лактамам, включая пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы. Исключением являются анти-MRSA цефемы (цефтобипрол и цефтаролин) [7]. Резистентность к метициллину делает лечение инфекций, вызванных MRSA, более сложным процессом. В таких случаях врачи часто прибегают к использованию альтернативных антибиотиков, таких как ванкомицин, тейкопланин, линезолид или даптомицин.

Другим важным механизмом резистентности у секвенированных штаммов *S. aureus* было наличие генов, кодирующих ферменты разрушающие антибиотики – *blaZ*, *aac(6')-aph(2'')*, *cat(pC194)* или модифицирующие мишень – *erm(C)*. Эти гены могут иметь хромосомную локализацию или находиться на мобильных генетических элементах, таких как плазмиды, геномные острова и транспозоны. Многие из этих элементов способны к горизонтальной передаче между бактериальными клет-

ками, что способствует распространению генов резистентности [16]. Например, как показали результаты полногеномного секвенирования в исследованных штаммах гены находились на плазидах семейства *гер*.

Согласно литературным данным у бактерий *S. aureus* идентифицировано 26 семейств *гер*, причем доминирующими семействами были *гер10* и *гер7* (89%) [17], которые также были обнаружены в исследованных нами штаммах. Плазмиды могут содержать также гены, отвечающие за продукцию токсинов и других факторов вирулентности, что способствует патогенности бактерий *S. aureus*.

У одного из пациентов при сравнении участков геномов изолятов *S. aureus*, выделенных в динамике, выявлено, что в позднем изоляте отсутствует плазида *гер13*, несущая ген *cat(pC194)*. То есть можно предположить, что отсутствие резистентности к хлорамфениколу связано с утратой плазмиды, содержащей ген *cat(pC194)*. Это наблюдение подчеркивает динамичность генетических изменений в популяциях бактерий, что может влиять на эффективность лечения.

Похожие данные были получены ранее при анализе геномов *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., выделенных от пациентов с МВ [18, 19].

Среди механизмов формирования антибиотикорезистентности мутации в генах, кодирующих мишени действия антибиотиков, играют одну из ведущих ролей. Этот механизм характерен и для *S. aureus*. В наших исследованиях также были выявлены мутации в генах-мишенях фторхинолонов – в *gyrA* и *griA* и рифампицина *rpoB*. Это указывает на адаптацию бактерий к воздействию фторхинолонов и рифампицина, что подчеркивает необходимость рационального использования антимикробных препаратов.

Мутации в генах-мишенях антибиотиков у *S. aureus* являются важным механизмом, способствующим развитию резистентности. Понимание значения этих мутаций помогает разработать более эффективные стратегии для диагностики, лечения и контроля инфекций, вызванных резистентными штаммами.

В наших исследованиях у 4 из 6 секвенированных штаммов был обнаружен ген *tetK*, расположенный на плазмиде и кодирующий белок, выкачивающий тетрациклины из клетки, что также способствует резистентности. Кроме того, во всех штаммах были выявлены гены, кодирующие белки нескольких семейств систем эффлюкс насосов, связанных с множественной лекарственной устойчивостью (MDR, *multidrug resistance*). Были выявлены гены, кодирующие 7 видов эффлюкс насосов. Эти гены имеют хромосомную локализацию, эволюционно консервативны и видоспецифичны. Их наличие само по себе не указывает на резистентность, но может сигнализировать о потенциале гиперэкспрессии [20]. Для выявления резистентности нужно оценивать экспрессию этих генов (qPCR).

Клиническое значение эффлюкс насосов MDR, выявленных у бактерий *S. aureus*, связано с резистентностью,

опосредованной выводом антибиотиков и токсинов из клеток бактерий. Устойчивость к антибиотикам, опосредованная эффлюксом, может включать системы эффлюкса, способные выводить один класс антибиотиков, например, в случае детерминант Tet, которые кодируют устойчивость к тетрациклину, или выведение нескольких классов антибиотиков насосами эффлюкса MDR. Гиперэкспрессия насосов эффлюкса MDR из-за их субстратной специфичности может способствовать устойчивости к нескольким классам антибиотиков, а также снижать восприимчивость к токсинам, что приводит к фенотипу множественной лекарственной устойчивости.

Помимо риска отсутствия эффективности АБП, развитие фенотипов множественной лекарственной устойчивости может привести к возникновению других проблем, таких как перекрестная резистентность.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило ключевые генетические детерминанты антибиотикорезистентности у изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов с МВ, включая гены ферментативной деградации (*blaZ*), мутации в генах мишеней (*mecA*, *griA*, *gyrA*, *rpoB*) и эффлюкс-насосы (*norA*, *lmrS* и др.), способствующие резистентности к бета-лактамам, фторхинолонам и другим классам антибиотиков. Присутствие этих генов, подтвержденное полногеномным секвенированием, объясняет высокий уровень мультирезистентности (до 35%

штаммов) и адаптацию бактерий в процессе персистенции при хронических респираторных инфекциях, а также их наличие затрудняет терапию и усугубляет прогноз у пациентов с МВ.

Понимание молекулярных основ резистентности открывает возможности для персонализированного лечения, эпидемиологического контроля и разработки новых препаратов. Однако ограничения, связанные с малым объемом секвенированных штаммов, подчеркивают необходимость генетических исследований с большим объемом выборки. Дальнейший мониторинг резистентных штаммов позволит оптимизировать антибактериальную терапию, улучшить исходы лечения пациентов с МВ и снизить глобальное распространение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность за помощь при выполнении исследования заведующему лабораторией молекулярной генетики Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, д.б.н. Прилипову А.Г., директору Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.б.н., член-корреспонденту РАН Трофимову Д.Ю., директору Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., член-корреспонденту РАН Припутневич Т.В.

Литература

- Lange J., Heidenreich K., Higelin K., Dyck K., Marx V., Reichel C., et al. *Staphylococcus aureus* pathogenicity in cystic fibrosis patients—results from an observational prospective multicenter study concerning virulence genes, phylogeny, and gene plasticity. *Toxins (Basel)*. 2020;12(5):279. DOI: 10.3390/toxins12050279
- Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Y., Alekseeva G.V., Semykin S.Y., Avetisyan L.R., et al. Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2010;87(1): 15-20. Russian. (Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Семькин С.Ю., Аветисян Л.Р. и соавт. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней*. 2010;87(1):15-20.)
- Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2022 г. Под редакцией Воронкова А.Ю. и др. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2024, 68 с.
- Jennings M.T., Dasenbrook E.C., Lechtzin N., Boyle M.P., Merlo C.A. Risk factors for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(6):681-686. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.04.010
- Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Alekseeva G.V., Avakyan L.V., Kashirskaya N.Yu., et al. Microbiological diagnosis algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2014;16(4):312-316. Russian. (Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю. и соавт. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(4):312-316.)
- Mason W.J., Blevins J.S., Beenken K., Wibowo N., Ojha N., Smeltzer M.S. Multiplex PCR protocol for the diagnosis of staphylococcal infection. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3332-3338. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3332-3338.2001
- Methodological recommendations. IACMAC recommen-

- dations «Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial drugs (2021)». Version 2021-01. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Accessed September 2025. Russian. (Методические рекомендации. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)». Версия 2021-01. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Ссылка активна на сентябрь 2025 г.
8. EURL-AR. Protocol for PCR amplification of *mecA*, *mecC* PVL and *spa*. April 2024. Version 3.1. Available at: www.food.dtu.dk/english/-/media/institutter/foedevareinstituttet/temaer/antibiotikaresistens/eurl-ar/protocols/mrsa/2_716_mrsa-pcr-2-v3-1.pdf. Accessed September 2025.
 9. Xu X., Zhang X., Zhang G., Abbasi Tadi D. Prevalence of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis infection: a systematic review and meta-analysis, *J Glob Antimicrob Resist*. 2024;36:419-425. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.05.006
 10. Yao W., Xu G., Li D., Bai B., Wang H., Cheng H., et al. *Staphylococcus aureus* with an erm-mediated constitutive macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotype has reduced susceptibility to the new ketolide, solithromycin. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):175. DOI: 10.1186/s12879-019-3779-8
 11. Wang T., Tanaka M., Sato K. Detection of *grlA* and *gyrA* mutations in 344 *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(2):236-240. DOI: 10.1128/AAC.42.2.236
 12. Fergestad M.E., Stamsås G.A., Morales Angeles D., Salehian Z., Wasteson Y., Kjos M. Penicillin-binding protein PBP2a provides variable levels of protection toward different β -lactams in *Staphylococcus aureus* RN4220. *Microbiologyopen*. 2020;9(8):e1057. DOI: 10.1002/mbo3.1057
 13. Avetisyan L.R., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu. Basic mechanisms of formation of epidemically significant hospital clones of bacteria. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2016;136(1):42-53. Russian. (Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Основные механизмы формирования эпидемически значимых госпитальных клонов бактерий. *Успехи современной биологии*. 2016;136(1):42-53.)
 14. Neyaz L., Rajagopal N., Wells H., Fakhr M.K. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* plasmids associated with strains isolated from various retail meats. *Front Microbiol*. 2020;11:223. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00223
 15. Shaginyan I.A., Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Siyanova E.A., Burmistrov E.M., Voronkova A.Yu., et al. Epidemiological significance of genome variations in *Pseudomonas aeruginosa* causing chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya*. 2019;21(4):340-351. Russian. (Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю. и соавт. Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):340-351.) DOI: 10.36488/cmasc.2019.4.340-351
 16. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Burmistrov E.M., Siyanova E.A., Medvedeva O.S., Rusakova E.V. Persistence and adaptation of bacteria *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp. in chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2023;2:1-11. Russian. (Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Бурмистров Е.М., Сиянова Е.А., Медведева О.С., Русакова Е.В. Персистенция и адаптация бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp. при хронической инфекции легких у пациентов с муковисцидозом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2023;2:1-11.) DOI: 10.24411/2304-9081-2023-12002