

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. – Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.29.35

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ШТАММОВ
BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX,
ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ,
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Юлия Александровна Бочарова¹, Александр Викторович Жестков²,
Артем Викторович Лямин², Ольга Владимировна Кондратенко²,
Татьяна Александровна Савинова¹, Светлана Вениаминовна Поликарпова³,
Наталья Игоревна Федорова¹, Николай Андреевич Маянский¹, Игорь Викторович Чеботарь¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

³Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

Аннотация. Представлены выделенные от российских пациентов с муковисцидозом молекулярные характеристики изолятов *Burkholderia cepacia* complex, включая их клональную принадлежность и носительство генов адаптивной резистентности. Среди представителей *Burkholderia cepacia* complex, колонизирующих респираторный тракт пациентов с муковисцидозом, преобладающим видом стали изоляты *Burkholderia cenocepacia* (83 %). Клональная принадлежность буркхолдерий отличалась значительным разнообразием – изоляты принадлежали к 10 сиквенс-типам. Для 3 изолятов *Burkholderia cenocepacia* были описаны новые сиквенс-типы.

Ключевые слова: *Burkholderia cepacia* complex, муковисцидоз, антибиотикорезистентность, гены, сиквенс-типы

Для цитирования: Бочарова Ю. А., Жестков А. В., Лямин А. В., Кондратенко О. В., Савинова Т. А., Поликарпова С. В., Федорова Н. И., Маянский Н. А., Чеботарь И. В. Молекулярная эпидемиология штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от пациентов с муковисцидозом, в Российской Федерации // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 29–35. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.29.35.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX
STRAINS ISOLATED FROM PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS
IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Yuliya A. Bocharova¹, Aleksandr V. Zhestkov², Artem V. Lyamin²,
Olga V. Kondratenko², Tatiana A. Savinova¹, Svetlana V. Polikarpova³,
Natalia I. Fedorova¹, Nikolay A. Mayansky¹, Igor V. Chebotar¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Samara State Medical University, Samara, Russia

³Filatov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

*© Бочарова Ю.А., Жестков А.В., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Савинова Т.А., Поликарпова С.В., Федорова Н.И., Маянский Н.А., Чеботарь И.В., 2022

Abstract. Molecular characteristics of *Burkholderia cepacia* complex isolates isolated from Russian patients with cystic fibrosis are presented, including their clonal affiliation and carrying adaptive resistance genes. The most prevalent species of *Burkholderia cepacia* complex recovered from cystic fibrosis patients was *Burkholderia cenocepacia* (83 %). *Burkholderia* strains displayed a high level of clonal diversity – ten sequence types were detected among examined isolates. Three new *Burkholderia cenocepacia* sequence types were discovered.

Keywords: *Burkholderia cepacia* complex, cystic fibrosis, antibiotic resistance, genes, sequence type

For citation: Bocharova Yu. A., Zhestkov A. V., Lyamin A. V., Kondratenko O. V., Savinova T. A., Polikarpova S. V., Fedorova N. I., Mayanskiy N. A., Chebotar' I. V. Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex strains isolated from patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (2): 29–35. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.29.35 (In Russ.).

Введение. Бактерии *Burkholderia cepacia* complex (ВСС) принадлежат к числу опасных микроорганизмов, усугубляющих поражение легких при муковисцидозе (МВ) [1]. Часто ВСС приводит к развитию смертельно опасного осложнения «серасия»-синдрома, которое ассоциировано с прогрессирующим поражением легких и септициемией [2]. Появление ВСС-бактерий в респираторных образцах пациентов расценивается в качестве негативного критерия при прогнозировании течения МВ и требует незамедлительной коррекции лечебного процесса [3]. Бактерии ВСС способны быстро передаваться от пациента к пациенту, что служит причиной вспышек буркхолдериальной инфекции [4]. Считается, что среди клонов ВСС существуют более опасные, так называемые «успешные» клоны, с которыми связано наибольшее количество тяжелых случаев поражения легких при МВ [5]. Именно поэтому исследование молекулярных характеристик, которые являются не только индикаторами тяжести клинического течения и эпидемиологического процесса, но и основой вирулентности и резистентности буркхолдерий, представляет собой актуальную задачу медицинской науки.

Известно, что в странах Западной Европы у пациентов МВ распространены сиквенс-типы (ST) ST218, ST220, ST234, ST280, ST309, ST359, ST363, ST364, глобальное распространение получили ST28 и ST32 [5].

Цель: определить видовую и клональную принадлежность изолятов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации (РФ), а также выявить среди этих изолятов носительство и интегронную организацию генов адаптивной резистентности.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования стали штаммы бактерий ВСС, выделенные из мокроты и верхних дыхательных путей (мазок со слизистой глубоких отделов задней стенки глотки) пациентов с МВ из 48 регионов РФ в возрасте от 1 года до 33 лет в январе-феврале 2020 г. Общее число обследованных пациентов составило 168 человек, что соответствует 5,3 % от общего числа пациентов с МВ в РФ [6]. Родовую принадлежность штаммов определяли при помощи времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOFMS, Vitek-MS, bioMereux).

Бактериальную ДНК выделяли из культур исследуемых штаммов ВСС, выращенных на кровяном агаре («Becton Dickinson», США), с использованием наборов QIAamp DNA Mini Kit («Qiagen», Нидерланды) по протоколу фирмы-производителя. Образцы ДНК хранили при -20° С.

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 использовали прибор Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Очистку ДНК-библиотек проводили с применением магнитных частиц Agencourt AMPure XP («Beckman Coulter», США).

Полногеномное секвенирование осуществляли на платформе MGISEQ-2000 (MGI) с длиной прочтений 250 пар оснований. Для сборки бактериального генома использовали программу SPAdes 3.14 [7]. Для контроля полноты сборки и исключения возможности контаминации применяли веб-сервер Contest16S и программу CheckM [8, 9]. Оценку качества сборки проводили при помощи QUAST 5.0 [10]. Для анализа геномов использовали сервисы Galaxy, ResFinder и базу данных Integrall (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder>; <https://usegalaxy.org.au>; <http://integrall.bio.ua.pt>). Видовую идентификацию проводили на основе определения аллелей генов *gyrB*/*virecA* [11]. Сиквенс-тип изолятов определяли в соответствии со стандартной схемой мультилокусного сиквенс-типирования для бактерий ВСС с использованием данных полногеномного секвенирования (<https://pubmlst.org/organisms/burkholderia-cepacia-complex>).

Результаты исследования и их обсуждение. Бактерии ВСС были обнаружены у 13/168 (7,7 %) пациентов, при этом у 9 пациентов было выделено по 1 изоляту, у 3 обследованных – по 2 изолята, у 1 больного – 3 штамма (табл.).

Таблица. Виды и сиквенс-типы бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от пациентов с МВ
Table. Species and sequence types of *Burkholderia cepacia* complex bacteria isolated from patients with cystic fibrosis

Номер пациента	Номер штамма	Вид	Сиквенс-тип (ST)
1	321	<i>B. cepacia</i>	709
2	698/1	<i>B. cepacia</i>	241
3	699/1	<i>B. cepacia</i>	862
4	1/1	<i>B. cepacia</i>	1880
5	52/2	<i>B. cepacia</i>	SLV 1742*
6	57/3	<i>B. stabilis</i>	1565
	57/4	<i>B. stabilis</i>	1565
7	85/2	<i>B. cepacia</i>	208
8	123/3	<i>B. cepacia</i>	SLV 709*
9	143/2	<i>B. stabilis</i>	627
10	182/1	<i>B. cepacia</i>	208
	182/2	<i>B. cepacia</i>	208
	182/3	<i>B. cepacia</i>	208
11	261/1	<i>B. cepacia</i>	208
12	262/1	<i>B. cepacia</i>	643
	262/2	<i>B. cepacia</i>	643
13	41774/2	<i>B. cepacia</i>	709
	41774/4	<i>B. cepacia</i>	709

Примечание: * – однолокусный вариант

Всего было обнаружено 18 штаммов бактерий ВСС: 15/18 (83%) штаммов принадлежали к виду *Burkholderia cepacia*, остальные 3 штамма принадлежали к виду *Burkholderia stabilis*.

Среди исследованных изолятов было выявлено 10 сиквенс-типов: 3 из них обнаружены впервые, 2 из новых сиквенс-типов являлись однолокусными вариантами (SLV) ST709 и ST1742. Один новый ST1880 особенно сильно отличался от известных вариантов, так как его аллельный профиль имел 5 ранее неизвестных последовательностей «house-keeping»-генов, определяющих ST6: *atpD* (645), *gltB* (836), *gyrB* (1211), *phaC* (609), *trpB* (764).

Каждый из сиквенс-типов ST1880, ST241, ST627, ST862, SLVST709 и SLVST1742 был представлен одним изолятом, все они были выделены от разных пациентов. ST208 был представлен 5 изолятами, выделенными от 3 пациентов, ST709 – 3 изолятами, выделенными от 2 пациентов (табл.). ST1565 и ST643 были представлены парами изолятов, каждая из которых была выделена от 1 пациента. Число однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), выявленных при сравнении геномов штаммов 1 сиквенс-типа, выделенных от 1 пациента, было ≥ 20 , что подтверждало штаммовое различие изолятов.

У 4 штаммов (*B. cepacia* 41774/2, 41774/4, 123/3 и 321) были обнаружены гены адаптивной резистентности – гены аминогликозидфосфотрансфераз APH(3'')-Ib и APH(6)-Id. У штамма *B. cepacia* 321, помимо генов аминогликозидфосфотрансфераз, обнаружены гены аминогликозидмодифицирующего фермента ANT(2'')-Ia и устойчивой к сульфаниламидам дигидроптероатсинтазы (*sulI*). Гены *ant(2'')-Ia(aadB)* и *sulI* находились в составе интегрона класса 1. Интегрон состоял из трех частей: варибельного региона и 5'- и 3'-консервативных сегментов (рис.). Варибельный регион был представлен генной кассетой *ant(2'')-Ia* и имел размер 750 пар оснований; 5'-консервативный сегмент был представлен геном интегразы *intI1*, 3'-консервативный сегмент – генами *qacEΔ1*, *sulI* и открытой рамкой считывания *orf5*.

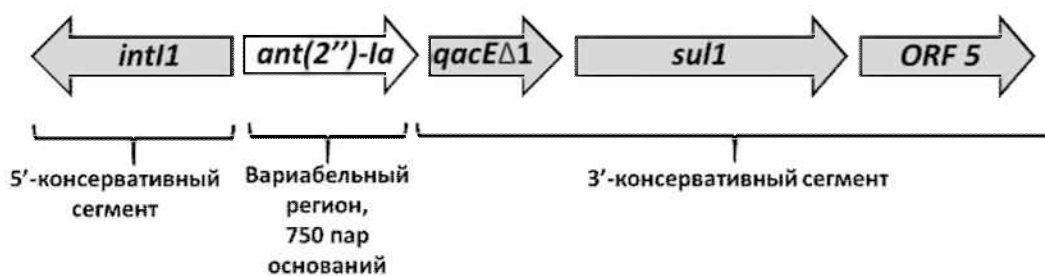


Рис. Структура *ant(2'')*-несущего интегрона, обнаруженного в геноме штамма *Burkholderia cenocepacia* 321
Fig. Structure of the *ant(2'')*-Ia-bearing integron found in the genome of *Burkholderia cenocepacia* 321 strain

Примечание: серым цветом показаны консервативные сегменты интегрона, белым – варибельный регион

В проведенном исследовании бактерии ВСС были обнаружены у 7,7 % пациентов с МВ, что соответствует данным отечественных и европейских исследований, однако превышает соответствующий показатель, зарегистрированный среди пациентов с МВ в США [6, 12, 13]. Видовой состав исследованных бактерий ВСС, хотя и был менее разнообразен, не отличался в количественном отношении от результатов отечественных работ предыдущих лет. По данным российских авторов, преобладающим видом среди бактерий ВСС, выделенных от пациентов с МВ, является вид *B. cenocepacia* (45,3–85,5 %), доля каждого из других видов (*Burkholderia stabilis*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia contaminans*) составляет не более 28 % [14, 15]. В разных странах преобладают разные виды бактерий ВСС, например, в Аргентине у пациентов с МВ чаще всего высевают *B. contaminans*, в Великобритании – *B. multivorans* [16, 17].

В соответствии с базой данных PubMLST, большинство выявленных сиквенс-типов ранее уже были зарегистрированы у российских пациентов с МВ (https://pubmlst.org/bigodb?db=pubmlst_bcc_isolates&page=query). Исключение составили впервые выявленные на территории РФ ST643, ST1565 и новые сиквенс-типы ST1880, SLV ST709 и SLV ST1742. Один из обнаруженных сиквенс-типов – ST709 – имеет доказанное эпидемическое значение для пациентов с МВ [14].

Примечательным результатом проведенного исследования стало обнаружение у нескольких пациентов более 1 штамма бактерий ВСС, при этом штаммы, выделенные от 1 пациента, принадлежали к 1 сиквенс-типу. В исследовании I.N. Silva и соавторов на примере *B. multivorans* показано, что бактерии ВСС непрерывно эволюционируют в дыхательной системе пациентов с МВ [18]. Полученные в представленном исследовании результаты косвенно подтверждают, что выделение нескольких штаммов бактерий ВСС от 1 пациента является результатом эволюции внутри дыхательных путей, а не следствием колонизации новыми штаммами из окружающей среды или от других пациентов.

Обнаруженные у исследованных изолятов гены адаптивной резистентности *aph(3'')-Ib*, *aph(6)-Id*, *ant(2'')-Ia* (*aadB*) и *sul1*, в соответствии с базой данных CARD, ранее были описаны у бактерий ВСС (<https://card.mcmaster.ca/home>). Ген *ant(2'')-Ia* (*aadB*) был выявлен у штамма BCCNF912624 в составе интегрона класса 1, как и в данном исследовании. Однако, в отличие от обнаруженного интегрона, содержащего только 1 генную кассету *ant(2'')-Ia*, интегрон, описанный в базе Genbank, содержал 3 генные кассеты *ant(2'')-Ia*, *aac6-II* и *bla_{PSE-1}* (номер GenBank HQ880250.1). Консервативные сегменты интегрона класса 1, выявленного в представленной работе, имели классическое строение. В состав 5'-консервативного сегмента входил ген интегразы *intI1*, 3'-консервативный сегмент состоял из 3 генов: гена *qacEΔ1*, продукт которого представляет собой неполную версию белка, обеспечивающего устойчивость к детергентам, гена дигидроптероатсинтазы, устойчивой к сульфаниламидам (*sul1*), и открытой рамки считывания *orf5*, предположительно кодирующей ацетилтрансферазу [19]. Наиболее близкий по строению интегрон In7 был детектирован в составе плазмиды pKS77, описанной в исследовании Н. Неуер и соавторов [20].

Заключение. Исследование показало, что среди представителей *Burkholderia cepacia* complex, колонизирующих респираторный тракт пациентов с муковисцидозом, преобладающим видом были изоляты *Burkholderia cenocepacia* (83 %). Клональная принадлежность *Burkholderia cepacia* complex отличалась значительным разнообразием – изоляты принадлежали к 10 сиквенс-типам. В работе получены косвенные доказательства дивергентной эволюции буркхолдерии внутри дыхательных путей, приводящей к образованию новых штаммов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. 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).

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

Список источников

1. Jones A. M., Dodd M. E., Govan J. R., Barcus V., Doherty C. J., Morris J., Webb A. K. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis // *Thorax*. 2004. Vol. 59, no. 11. P. 948–951.
2. Nash E. F., Thomas A., Whitmill R., Rashid R., Barker B., Rayner R. J., Whitehouse J. L., Honeybourne D. «Cepacia syndrome» associated with *Burkholderia cepacia* (genomovar I) infection in an adolescent with cystic fibrosis // *Pediatric pulmonology*. 2011. Vol. 46, no. 5. P. 512–514.
3. Lynch J. P. *Burkholderia cepacia* complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion // In *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2009. Vol. 30, no. 5. P. 596–610.
4. Whiteford M. L., Wilkinson J. D., McColl J. H., Conlon F. M., Michie J. R., Evans T. J., Paton J. Y. Outcome of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak // *Thorax*. 1995. Vol. 50, no. 11. P. 1194–1198.
5. Drevinek P., Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence // *Clinical Microbiology and Infection*. 2010. Vol. 16, no. 7. P. 821–830.
6. Данные с сайта Всероссийской ассоциации для больных муковисцидозом. Регистр больных муковисцидозом в РФ. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf.
7. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich A. A., Dvorkin M., Kulikov A. S., Lesin V. M., Nikolenko S. I., Pham S., Prjibelski A. D., Pyshkin A. V., Sirotkin A. V., Vyahhi N., Tesler G., Alekseyev M. A., Pevzner P. A. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing // *Journal of Computational Biology*. 2012. Vol. 19, no. 5. P. 455–477.
8. 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 // *International Journal of Systematic and Evolutionary microbiology*. 2017. Vol. 67, no. 6. P. 2053–2057.
9. 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 Research*. 2015. Vol. 25, no. 7. P. 1043–1055.
10. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies // *Bioinformatics*. 2013. Vol. 29, no. 8. P. 1072–1075.
11. Tabacchioni S., Ferri L., Manno G., Mentasti M., Cocchi P., Campana S., Ravenni N., Taccetti G., Dalmastrì C., Chiarini L., Bevivino A., Fani R. Use of the *gyrB* gene to discriminate among species of the *Burkholderia cepacia* complex // *FEMS Microbiology Letters*. 2008. Vol. 281, no. 2. P. 175–182.
12. Cystic Fibrosis Foundation 2019 report. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Snapshot>.
13. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data report 2018. URL: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.
14. Воронина О. Л., Чернуха М. Ю., Шагинян И. А., Кунда М. С., Аветисян Л. Р., Орлова А. А., Лунин В. Г., Авакян Л. В., Капранов Н. И., Амелина Е. Л., Чучалин А. Г., Гинцбург А. Л. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013. № 2. С. 22–30.
15. Кондратенко О. В. Гетерогенность популяции штаммов рода *Burkholderia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019. № 3. С. 71–74.
16. Cipolla L., Rocca F., Martinez C., Aguerre L., Barrios R., Prieto M. Prevalence of *Burkholderia cepacia* complex species in cystic fibrosis patients in Argentina during the period 2011–2015 // *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English Edition)*. 2018. Vol. 36, no. 7. P. 431–434.
17. Kenna D. T. D., Lilley D., Coward A., Martin K., Perry C., Pike R., Hill R., Turton J. F. Prevalence of *Burkholderia* species, including members of *Burkholderia cepacia* complex, among UK cystic and non-cystic fibrosis patients // *Journal of Medical Microbiology*. 2017. Vol. 66, no. 4. P. 490–501.

18. Silva I. N., Santos P. M., Santos M. R., Zlosnik J. E., Speert D. P., Buskirk S. W., Bruger E. L., Waters C. M., Cooper V. S., Moreira L. M. Long-Term Evolution of *Burkholderia multivorans* during a Chronic Cystic Fibrosis Infection Reveals Shifting Forces of Selection // *mSystems*. 2016. Vol. 1, no. 3. e00029-16.
19. Domingues S., da Silva G. J., Nielsen K. M. Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria // *Mobile Genetic Elements*. 2012. Vol. 2, no. 5. P. 211–223.
20. Heuer H., Binh C. T., Jechalke S., Kopmann C., Zimmerling U., Krögerrecklenfort E., Ledger T., Gonzalez B., Top E., Smalla K. IncP-1ε Plasmids are Important Vectors of Antibiotic Resistance Genes in Agricultural Systems: Diversification Driven by Class 1 Integron Gene Cassettes // *Frontiers in Microbiology*. 2012. Vol. 3. P. 2.

References

1. Jones A. M., Dodd M. E., Govan J. R., Barcus V., Doherty C. J., Morris J., Webb A. K. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004; 59 (11): 948–951.
2. Nash E. F., Thomas A., Whitmill R., Rashid R., Barker B., Rayner R. J., Whitehouse J. L., Honeybourne D. “Cepacia syndrome” associated with *Burkholderia cepacia* (genomovar I) infection in an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2011; 46 (5): 512–514.
3. Lynch J. P. *Burkholderia cepacia* complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion. In *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2009; 30 (5): 596–610.
4. Whiteford M. L., Wilkinson J. D., McColl J. H., Conlon F. M., Michie J. R., Evans T. J., Paton J. Y. Outcome of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak: *Thorax*. 1995. № 50 (11): 1194–1198.
5. Drevinek P., Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010; 16 (7): 821–830.
6. Russian Association for patients with cystic fibrosis. URL: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/site_Registre_2019.pdf. (In Russ.).
7. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich A. A., Dvorkin M., Kulikov A. S., Lesin V. M., Nikolenko S. I., Pham S., Prjibelski A. D., Pyshkin A. V., Sirotkin A. V., Vyahhi N., Tesler G., Alekseyev M. A., Pevzner P. A. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *Journal of Computational Biology*. 2012; 19 (5): 455–477.
8. 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. *International Journal of Systematic and Evolutionary microbiology*. 2017; 67 (6): 2053–2057.
9. 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 Research*. 2015; 25 (7): 1043–1055.
10. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies // *Bioinformatics*. 2013; 29 (8): 1072–1075.
11. Tabacchioni S., Ferri L., Manno G., Mentasti M., Cocchi P., Campana S., Ravenni N., Taccetti G., Dalmastrì C., Chiarini L., Bevivino A., Fani R. Use of the *gyrB* gene to discriminate among species of the *Burkholderia cepacia* complex. *FEMS Microbiology Letters*. 2008; 281 (2): 175–182.
12. Cystic Fibrosis Foundation 2019 report. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Snapshot>.
13. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data report 2018. URL: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patientregistry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf.
14. Voronina O. L., Chernukha M. Y., Shaginyan I. A., Kunda M. S., Avetisyan L. R., Orlova A. A., Lunin V. G., Avakyan L. V., Kapranov N. I., Amelina E. L., Chuchalin A. G. Gintsburg A. L. Characterization of genotypes for *Burkholderia cepacia* complex strains isolated from patients in hospitals of the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2013; (2): 22–30. (In Russ.)
15. Kondratenko O. V. Heterogeneity of *Burkholderia* strains isolated from patients with cystic fibrosis in Russian Federation. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2019; (3): 71–74. (In Russ.)
16. Cipolla L., Rocca F., Martinez C., Aguerre L., Barrios R., Prieto M. Prevalence of *Burkholderia cepacia* complex species in cystic fibrosis patients in Argentina during the period 2011–2015. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English Edition)*. 2018; 36 (7): 431–434.
17. Kenna D. T. D., Lilley D., Coward A., Martin K., Perry C., Pike R., Hill R., Turton J. F. Prevalence of *Burkholderia* species, including members of *Burkholderia cepacia* complex, among UK cystic and non-cystic fibrosis patients. *Journal of Medical Microbiology*. 2017; 66 (4): 490–501.
18. Silva I. N., Santos P. M., Santos M. R., Zlosnik J. E., Speert D. P., Buskirk S. W., Bruger E. L., Waters C. M., Cooper V. S., Moreira L. M. Long-Term Evolution of *Burkholderia multivorans* during a Chronic Cystic Fibrosis Infection Reveals Shifting Forces of Selection. *mSystems*. 2016; 1 (3): e00029-16.
19. Domingues S., da Silva G. J., Nielsen K. M. Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mobile Genetic Elements*. 2012; 2 (5): 211–223.
20. Heuer H., Binh C. T., Jechalke S., Kopmann C., Zimmerling U., Krögerrecklenfort E., Ledger T., Gonzalez B., Top E., Smalla K. IncP-1ε Plasmids are Important Vectors of Antibiotic Resistance Genes in Agricultural Systems: Diversification Driven by Class 1 Integron Gene Cassettes. *Frontiers in Microbiology*. 2012; 3: 2.

Информация об авторах

Ю.А. Бочарова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: ivrin7@gmail.com.

А.В. Жестков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

А.В. Лямин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

О.В. Кондратенко, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Т.А. Савинова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: tianasavinova@gmail.com.

С.В. Поликарпова, кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией, Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия, e-mail: spolikarpova@mail.ru.

Н.И. Федорова, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической бактериологии, Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: nifedorova2010@mail.ru.

Н.А. Маянский, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий центром лабораторной диагностики, Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: mayanskiy.nikolay@gmail.com.

И.В. Чеботарь, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной микробиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: nizarnn@yandex.ru.

Information about the authors

Yu.A. Bocharova, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ivrin7@gmail.com.

A.V. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

A.V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

O.V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: helga1983@yandex.ru.

T.A. Savinova, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: tianasavinova@gmail.com.

S.V. Polikarpova, Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory of bacteriology, Municipal Clinical Hospital No.15 named after O.M. Filatov, Moscow, Russia, e-mail: spolikarpova@mail.ru.

N.I. Fedorova, Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory of clinical bacteriology, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: nifedorova2010@mail.ru.

N.A. Mayansky, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Head of the laboratory and diagnostic Center, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: mayanskiy.nikolay@gmail.com.

I.V. Chebotar, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: nizarnn@yandex.ru. *

*Статья поступила в редакцию 08.10.2021; одобрена после рецензирования 27.05.2022; принята к публикации 20.06.2022.

The article was submitted 08.10.2021; approved after reviewing 27.05.2022; accepted for publication 20.06.2022.