



Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области

Катаева Л.В.^{1✉}, Колотова О.Н.¹, Степанова Т.Ф.¹, Кисличкина А.А.²,
Шишкина Л.А.², Мухина Т.Н.²

¹Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, Тюмень, Россия;

²Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболенск, Россия

Аннотация

Введение. Важной задачей нозокомиального инфекционного контроля является установление генетического родства группы изолятов, поиск источника, повлекшего возникновение инфекции. Наиболее распространённым возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Acinetobacter baumannii*.

Цель. Оценить результаты полногеномного секвенирования бактерий *A. baumannii*, изолированных из клинических образцов пациентов, находящихся на стационарном лечении в двух медицинских организациях северных регионов Тюменской области.

Материалы и методы. Исследовано 9 изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов. Бактериальные культуры идентифицировали с помощью масс-спектрометрии, проводили полногеномное секвенирование, мультилокусное сиквенс-типирование, поиск маркеров антибиотикорезистентности и генов, связанных с вирулентностью.

Результаты. Исследованные штаммы принадлежат к сиквенс-типам ST2 и ST187 и относятся к международному клональному комплексу CC2. У всех изолятов *A. baumannii* обнаружены гены бета-лактамаз, гены резистентности к аминогликозидам, группе MLS-антибиотиков (макролиды, линкосамиды и стрептограммины) и тетрацикламам, кластер генов, связанных с вирулентностью (отвечающих за синтез ацетобактина и связывания железа, поверхностный антиген 1 и порин).

Заключение. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов медицинской организации № 1, согласно анализу однонуклеотидного полиморфизма, относятся преимущественно к одному штамму бактерий. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов медицинской организации № 2, являются близкородственными. Способность различать клинические изоляты *A. baumannii* на уровне нескольких однонуклеотидных полиморфизмов в геноме позволит улучшить выявление источника инфекции, а данные полногеномного секвенирования могут способствовать рациональному назначению антибиотикотерапии и коррекции дезинфекционных и антисептических мероприятий.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, клинические изоляты, полногеномное секвенирование, гены резистентности, сиквенс-типы

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора (протокол № 1 от 20.09.2021).

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке бюджетного финансирования в рамках НИР № АААА-А16-116022610092-8.

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

Для цитирования: Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Кисличкина А.А., Шишкина Л.А., Мухина Т.Н. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):343–352.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Whole genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region

Lyubov V. Kataeva^{1✉}, Olga N. Kolotova¹, Tatiana F. Stepanova¹, Angelina A. Kislichkina², Lydia A. Shishkina², Tatiana N. Mukhina²

¹Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia;

²State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

Abstract

Introduction. is to The analysis of the genetic relatedness of isolates aiming to find the source of infection is an important task of nosocomial infection control. The most common causative agent of healthcare-associated infections is *Acinetobacter baumannii*.

Objective. To evaluate the results of whole genome sequencing of *A. baumannii* bacteria isolated from clinical samples of patients undergoing inpatient treatment in the northern territories of the Tyumen region.

Materials and methods. Nine isolates of *A. baumannii* from the clinical material of patients were studied. Bacterial cultures were identified by mass spectrometry. Whole genome sequencing, multilocus sequence typing and search for markers of antibiotic resistance were performed.

Results. The studied strains belonged to sequence types ST2 and ST187, and to the international clonal complex CC2. All *A. baumannii* isolates were found to have beta-lactamase genes, as well as genes for resistance to aminoglycosides, to the MLS group of antibiotics, and to tetracyclines. The presence of a cluster of genes associated with virulence was detected: those responsible for the synthesis of acinetobactin and iron binding, surface antigen 1 and porin.

Conclusion. Based on data of a single nucleotide polymorphism (SNP) analysis, *A. baumannii* isolates from the clinical material of patients of healthcare institution #1 belong mainly to one bacterial strain. Isolates of *A. baumannii* from the clinical material of patients of healthcare institution #2 are closely related. The ability to distinguish clinical isolates of *A. baumannii* at the level of several SNPs per genome will improve the identification of the source of infection, and whole genome sequencing data can contribute to the rational prescription of antibiotic therapy and the correction of disinfection and antiseptic measures.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, clinical strains, whole genome sequencing, resistance genes, sequence types

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Region Infection Pathology Research Institute (protocol No. 1, September 20, 2021).

Funding source. The study was supported by budget financing within the framework of research work No. AAA-A-16-116022610092-8.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kataeva L.V., Kolotova O.N., Stepanova T.F., Kislichkina A.A., Shishkina L.A., Mukhina T.N. Whole genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* = *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):343–352.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Введение

Важной задачей клинической микробиологии являются идентификация бактериальных изолятов и выявление взаимосвязей между ними. Для этих целей используют широкий спектр фенотипических и генотипических тестов [1, 2]. С помощью этих методов внутри клинически значимых видов бактерий выделяют клональные линии — группы близкородственных бактерий, имеющих общего предка и распространяющихся на региональном или глобальном уровнях [3, 4]. Целью нозокомиального

инфекционного контроля является установление генетического родства группы изолятов, повлекших возникновение внутрибольничной вспышки, поиск источника, а результаты определения характеристик изолятов можно использовать для предотвращения постоянных путей передачи [5–8].

Род *Acinetobacter* включает сложную и гетерогенную группу бактерий, многие из которых способны вызывать оппортунистические инфекции. Среди широкого спектра возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП),

наиболее распространённым видом являются *Acinetobacter baumannii* [9]. Бактерии *A. baumannii* являются возбудителями пневмонии, бактериемии, хирургических раневых инфекций, инфекций мочевых путей и др. [2, 5, 10–12]. Согласно списку Всемирной организации здравоохранения, *A. baumannii* входит в число шести самых опасных бактерий для населения развитых стран (ESKAPE-патогенов) [13, 14].

Источником и резервуаром инфекции *A. baumannii* служат инфицированные и больные люди, контаминированные предметы окружающей среды [15]. Распространение бактерий осуществляется воздушно-капельным, контактно-бытовым, гематогенным путями. *A. baumannii* имеет разветвлённую клональную популяционную структуру, однако всемирное распространение имеют лишь несколько генетических линий, обычно ассоциированных с высокой резистентностью к антибиотикам [16, 17]. Инфекции, вызванные бактериями *A. baumannii*, значительно увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре, а множественная лекарственная устойчивость часто является причиной неблагоприятных клинических исходов [18–23].

В течение многих лет типирование изолятов *A. baumannii* при определении источника ИСМП было основано на определении отдельных участков генома [15, 24]. В настоящее время в рутинной практике для исследования структуры популяции при выявлении колонизированных пациентов используется полногеномное секвенирование (WGS) [17]. Однако в молекулярной эпидемиологии для

A. baumannii нет стандартизированного определения «бактериальный клон» [25]. У этих бактерий даже в естественной среде в большинстве бактериальных геномов происходит накопление мутаций, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) могут накапливаться со скоростью 2–10 в год. В исследовании, посвящённом определению источника ИСМП, вызванных *A. baumannii*, продемонстрирована минимальная генетическая диверсификация между изолятами — не более 5 SNP, причём некоторые не приобрели ни одного SNP в течение почти года. В другом исследовании был определён порог в 2,5 SNP, отличающих одного возбудителя инфекции от другого. Для установления факта нескольких случаев ИСМП необходимо доказать, что отдельные случаи инфекции вызваны одним штаммом, а не разными штаммами из одной клональной группы [8, 25], что возможно только с помощью определения полной последовательности генома этиологического агента.

Цель исследования — оценить результаты WGS бактерий *A. baumannii*, изолированных из клинических образцов пациентов, находящихся на стационарном лечении в северных регионах Тюменской области.

Материалы и методы

Исследовано 9 изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов, получавших лечение в клинических стационарах севера Тюменской области (медицинские организации (МО)-1 и -2). Штаммы депонированы в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов

Таблица 1. Характеристика изолятов *A. baumannii*

Table 1. Characteristics of *A. baumannii* isolates

№ No.	Название штамма Strain name	Источник выделения Isolation source	Отделение Unit	№ в коллекции «ГКПМ-Оболensk» No. in GKPM-Obolensk collection	Дата выделения Isolation date	МО Medical organization (MO)
1	<i>A. baumannii</i> 4489	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8564	22.08.2017	МО-1
2	<i>A. baumannii</i> 4533	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8565	24.08.2017	МО-1
3	<i>A. baumannii</i> 4534	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8566	24.08.2017	МО-1
4	<i>A. baumannii</i> 4586	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8567	25.08.2017	МО-1
5	<i>A. baumannii</i> 4407	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8563	17.08.2017	МО-1
6	<i>A. baumannii</i> 4554	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8560	24.08.2017	МО-1
7	<i>A. baumannii</i> 5720	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8561	21.07.2017	МО-2
8	<i>A. baumannii</i> 5824	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8568	26.07.2017	МО-2
9	<i>A. baumannii</i> 6306	Мокрота Sputum	Неврология Neurology	B-8569	10.08.2017	МО-2

Таблица 2. Данные WGS изолятов *A. baumannii***Table 2.** Data of Whole Genome Sequencing of *A. baumannii* isolates

Название штамма Strain name	Номер доступа в GenBank GenBank accession no.	SRR	Размер генома, п.н. Genome size, bp	Количество контигов Number of contigs	Количество генов Number of genes
4489	VBXL00000000.1	SRR8881950	3 677 288	62	3587
4533	VBXM00000000.1	SRR8881951	3 678 290	60	3588
4534	VBXN00000000.1	SRR8881952	3 678 563	59	3585
4586	VBXO00000000.1	SRR8881953	3 678 714	58	3585
4407	VBXK00000000.1	SRR8881949	3 678 109	61	3589
4554	VBXI00000000.1	SRR8881947	3 661 409	93	3577
5720	VBXJ00000000.1	SRR8881948	4 005 515	87	3939
5824	VBXP00000000.1	SRR8881944	4 006 170	78	3943
6306	VBXQ00000000.1	SRR8881945	3 940 559	128	3874

мов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», их характеристика представлена в **табл. 1**.

Идентификацию бактериальных культур осуществляли с помощью масс-спектрометра «MALDI-TOF Biotyper» («Bruker Daltonik GmbH»). Для этого проводили экстракцию белков посредством последовательной обработки бактериальной взвеси этиловым спиртом, 70% муравьиной кислотой с последующим добавлением ацетонитрила. В качестве вещества, обеспечивающего процессы десорбции и ионизации посредством поглощения лазерного излучения, использовали MALDI-матрицу (насыщенный водный раствор α -циано-4-гидроксикоричной кислоты, содержащий 50% ацетонитрила и 2,5% трифторуксусной кислоты). Анализ проводили в автоматическом режиме. Показатель подобия варьировал от 2,44 до 2,536, что соответствует высокому уровню видовой идентификации. Проведенные исследования позволяют заключить, что исследуемые культуры были идентифицированы как *A. baumannii* с высокой степенью достоверности и не содержали примеси других бактериальных культур.

WGS осуществлено на платформе «Illumina MiSeq» с использованием наборов «Nextera DNA Library Preparation Kit» и «MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit)» согласно рекомендациям производителя. Короткие нуклеотидные прочтения (риды), полученные в результате секвенирования, размещены в базе данных NCBI SRA. Риды были собраны в контиги при помощи программы «Unicycler v0.4.7» и размещены в базе данных NCBI Genome. Номера доступов приведены в **табл. 2**.

Мультилокусное сиквенс-типирование проводили по схеме, разработанной в Институте Пастера («Пастеровская схема») включает 7 генов «домашнего хозяйства» — *cpn60*, *fusA*, *gltA*, *pyrG*, *recA*, *rplB*, *rpoB*, с использованием сервера MLST 2.0¹.

Маркеры антибиотикорезистентности и гены, связанные с вирулентностью, определяли с помощью сервера ResFinder 3.0². Проверяли наличие основных генов, связанных с резистентностью к фторхинолонам, фосфомицинам, аминогликозидам, бета-лактамам, MLS-антибиотикам, фениколам, сульфонидами, тетрациклином, колистину, фузидовой кислоте, триметоприму, рифампицину. Результаты верифицировали в программе «Mauve»³ и BLAST Nucleotide collection (nr/nt)⁴.

Филогенетическое исследование осуществляли в программе «Wombac 2.0»⁵, которая позволяет находить коровые SNP в нуклеотидных последовательностях и производить выравнивание этих полиморфизмов. В работе использовали полногеномные последовательности 27 штаммов *A. baumannii*, представителей разных клональных линий, депонированных в базе данных NCBI Genome. Для построения филогенетического дерева использовали программу «SplitsTree4»⁶. Парное сравнение геномов проводили, используя контиги и короткие нуклеотидные прочтения (риды), полученные в результате секвенирования каждого штамма в программе «Wombac 2.0».

Картирование сборок геномов проводили в программе «MAUVE»⁷, картирование коротких нуклеотидных прочтений (ридов), полученных в результате секвенирования, на сборки геномов — в программе «Lasergene»⁸.

Для оценки резистентности к антимикробным препаратам бактериальную суспензию готовили по стандартной методике с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланду. Резистентность к антимикроб-

²URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/resfinder>

³URL: <http://gel.ahabs.wisc.edu/mauve>

⁴URL: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

⁵URL: <http://www.bioinformatics.net.au/software.wombac.shtml>

⁶URL: <http://www.splitstree.org>

⁷URL: <http://darlinglab.org/mauve/mauve.html>

⁸URL: <https://www.dnastar.com/software/genomics>

¹URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST>

ным препаратам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллер–Хинтон («HiMedia»), результаты анализировали в соответствии с действующими нормативными документами⁹. В исследование взяты диски с левофлоксацином, амикацином, цефепимом, имипенемом, меропенемом и ко-тримаксозолом (ООО «НИЦФ», Россия).

Результаты

Результаты определения сиквенс-типов бактерий *A. baumannii* показали, что все изоляты, выделенные в МО-1, имели профиль *cpn60-2*, *fusA-2*, *gltA-2*, *pyrG-2*, *recA-2*, *rplB-2*, *rpoB-2* и отнесены к сиквенс-типу ST2. Два изолята: *A. baumannii* 5720 и *A. baumannii* 6306, выделенные в МО-2, имели такой же профиль. Профиль *A. baumannii* 5824 отличался от вышеперечисленных одним аллелем — *rpoB-43* — и отнесён к сиквенс-типу ST187. Аллель *rpoB-2* отличается от аллеля *rpoB-43* только на один нуклеотид. Исследованные штаммы сиквенс-типов ST2 и ST187 относятся к международному клональному комплексу CC2. Клональный комплекс CC2 отвечает за большинство случаев ИСМП, вызванных *A. baumannii* [26, 27].

Результаты исследования маркеров резистентности к антимикробным препаратам представлены в табл. 3. У всех изолятов обнаружены гены бета-лактамаз *blaOXA-23*, *blaOXA-66* и *blaADC-73*, которые имеют 100% нуклеотидную гомологию с соответствующими генами из базы данных NCBI Genbank (*blaOXA-23* — AY795964, *bla-oxa-66* — AY750909, *adc73* — KP881233). У изолятов, выделенных в МО-2, детектирован ген *blaTEM-ID* (100% гомология с геном *blaTEM-ID* — AF188200). Определены также гены резистентности к аминогликозидам: у всех изолятов присутствуют ген *armA* (AY220558), отвечающий за рибосомальное метилирование, гены *aph(3'')-Ib* (AF024602) и *aph(6)-Id* (M28829), кодирующие ферменты, модифицирующие аминогликозидные антибиотики путем фосфорилирования их гидроксильных групп в присутствии АТФ в качестве ко-фактора. Дополнительно у бактерий *A. baumannii*, выделенных в МО-2, присутствовали гены *aph(3')-Ia* (X62115) и *aph(3')-VIa* (X07753), также кодирующие ферменты резистентности. Все изоляты содержали гены *mph(E)*, *msr(E)* и *tet(B)*, ассоциированные с резистентностью к эритромицину, стрептограмину В и тетрациклину соответственно.

Полученные данные WGS о наличии генов резистентности к антимикробным препаратам амикацину, цефепиму, имипенему и меропенему подтвер-

ждаются результатами диско-диффузионного метода. У всех изолятов определена также резистентность к левофлоксацину и ко-тримаксозолу, в то время как генов резистентности к ним не обнаружено.

Наличие кластеров генов, связанных с вирулентностью, детектировано у всех изолятов *A. baumannii*: *BauABCDE* и *BasCD*, отвечающих за синтез ацинетобактина и связывания железа, а также гены *surA1* (поверхностный антиген 1), *omp33-36* (порин).

На основании анализа SNP в геномах 27 штаммов представителей разных клональных линий *A. baumannii* и 9 исследуемых изолятов было построено филогенетическое дерево (рисунок).

Детекция SNP учитывалась в последовательностях генома, присутствующих во всех исследуемых изолятах. При построении дендрограммы использован статистический метод NJ. Анализ дендрограммы позволяет заключить, что изоляты, выделенные в МО-1 и МО-2, филогенетически близки штаммам эпидемического клонального комплекса CC2. Количество SNP в коровых геномах различных клональных линий было около 19,0–22,5 тыс., а внутри клонального комплекса CC2 варьировалось от 3289 до 0. Изоляты, выделенные в МО-1, образовали одну ветвь с близкородственным штаммом AC29, выделенным от человека в Малайзии в 2011 г.

Попарное сравнение штамма AC29 выявило разницу в 14 SNP между изолятами 4489, 4533, 4534, 4586, 4407 и в 15 SNP — с 4554. Сравнение изолятов 4489, 4533, 4534, 4586 и 4407 не выявило ни одного SNP, что свидетельствует о принадлежности их к одному штамму, изолят 4554 отличался от них на 1 SNP.

Изоляты бактерий *A. baumannii*, выделенные в МО-2, образовали отдельную ветвь. Попарное сравнение этих изолятов с изолятами, выделенными в МО-1, и штаммом AC29 детектировало от 980 до 990 SNP. Отличие изолята 5720 от изолятов 5824 и 6306 составило 51 SNP и 37 SNP соответственно, между изолятами 5824 и 6306 — 30 SNP. Штамм бактерий *A. baumannii* 5720, содержащий маркеры резистентности к антимикробным препаратам: аминогликозидам (*aph(3'')-Ib*; *aph(6)-Id*; *aph(3')-Ia*; *aph(3')-VIa*; *armA*), бета-лактамам (*blaOXA-23*, *blaOXA-66*, *bla ADC-73*, *blaTEM-ID*), MLS-антибиотикам (*mrs*, *mph*), сульфонамиду (*sul2*), тетрациклину (*tet(B)*), взят в основу изобретения¹⁰.

Известно, что бактерии *A. baumannii* относительно часто характеризуются горизонтальным переносом генов. Поэтому для определения генетической идентичности изолятов необходимо сравни-

⁹Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия — 2018-03. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrecdsma2018.pdf>; МУК 4.2.1890-04 МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>

¹⁰Патент РФ на изобретение № 2711922 «Мультирезистентный штамм бактерий *Acinetobacter baumannii* для стандартизации оценки эффективности разрабатываемых антимикробных препаратов и дезинфицирующих средств», 23.01.2020.

Таблица 3. Сиквенс-типы и маркеры антибиотикорезистентности изолятов *A. baumannii*

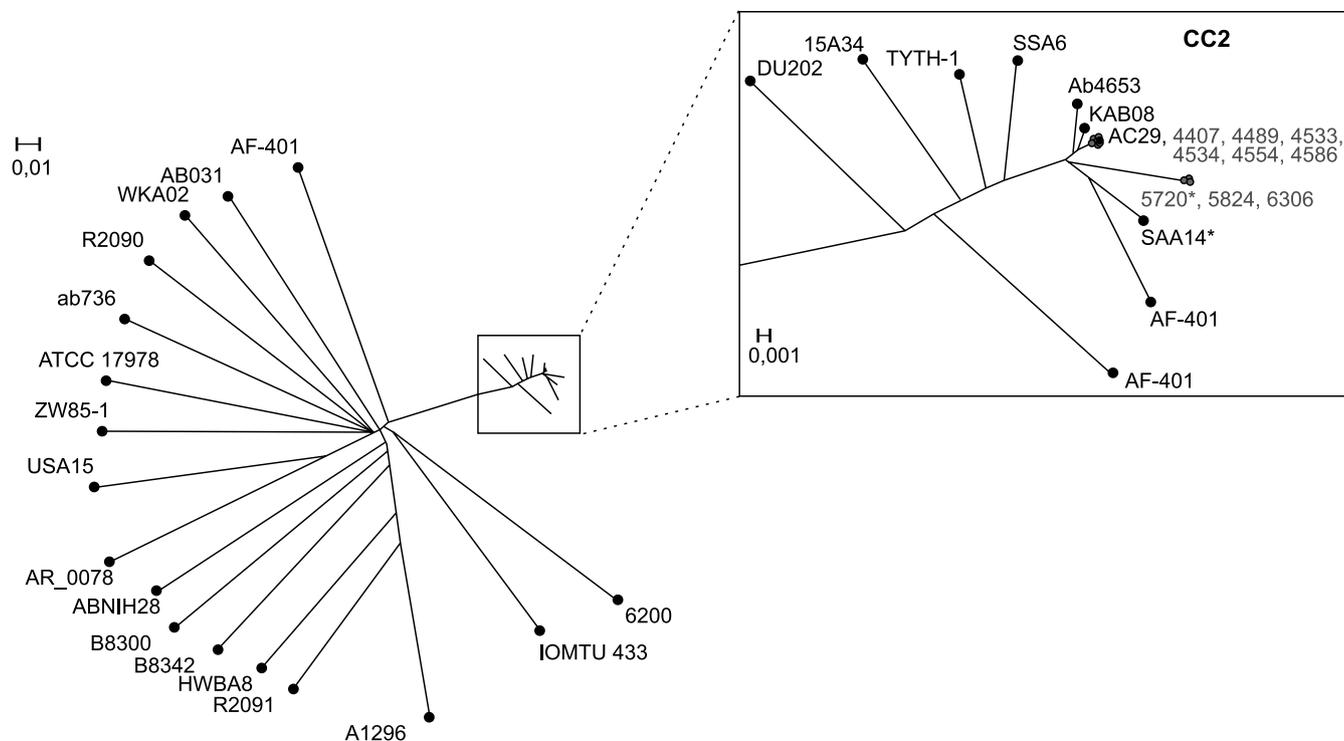
Table 3. Sequence type and markers of antibiotic resistance of *A. baumannii* isolates

МО	Номер изолята Isolate name	Сиквенс-тип Sequence type	Лекарственная устойчивость и соответствующие гены Drug resistance and corresponding genes			
			β-лактамазы расширенного спектра β-lactamases extended spectrum	аминогликозиды aminoglycosides	макролиды–линкозамиды–стрептограмин В macrolide–lincosamide–streptogramin B	тетрациклины tetracyclines
МО-1	4489	ST2	<i>blaOXA-23</i>	<i>aph(3'')-Ib</i> <i>aph(6)-IId</i> <i>armA</i>	<i>msr</i> <i>mph</i>	<i>tet(B)</i>
	4533	ST2	<i>blaOXA-66</i>			
	4534	ST2	<i>bla ADC-73</i>			
	4586	ST2				
	4407	ST2				
	4554	ST2				
МО-2	5720	ST2	<i>blaOXA-23</i>	<i>aph(3'')-Ib</i> <i>aph(6)-IId</i> <i>aph(3')-Ia</i> <i>aph(3')-VIa</i> <i>armA</i>	<i>msr</i> <i>mph</i>	<i>tet(B)</i>
	5824	ST187	<i>blaOXA-66</i>			
	6306	ST2	<i>bla TEM-1D</i>			

вать не только коровый, но и дополнительный геном. Использование только количественной оценки SNP геномов может привести к неправильным выводам вследствие наличия различных участков дополнительного генома.

Для изолятов *A. baumannii*, выделенных в МО-1, выполнено отдельное попарное сравнение коротких нуклеотидных прочтений (ридов) со сборками контигов для исключения ошибок. Сравнение показало,

что у данных изолятов отсутствуют отличия в последовательности ДНК размером в 1 нуклеотид. Для определения наличия индивидуальных нуклеотидных последовательностей, которые могут присутствовать в одном или нескольких штаммах, выполнялось картирование сборок геномов и картирование ридов на сборке геномов в программе «Lasergene». При выполнении этой работы дополнительных участков генома не выявлено.



Филогенетическое древо геномов *A. baumannii*, построенное на основании SNP в коровых геномах.

Phylogenetic tree of *A. baumannii* genomes constructed on the basis of SNPs in the core genomes.

Для изолятов, выделенных в МО-2, также выполнено отдельное попарное сравнение коротких нуклеотидных прочтений (ридов) со сборками контигов для исключения ошибок. Отличие изолята 5720 от изолятов 5824 и 6306 составило 63 и 43 SNP соответственно, между изолятами 5824 и 6306 детектировано 22 SNP. У изолятов бактерий 5720 и 5824 выявлены 2 участка генома, отсутствующие у 6306, размером 13 и 20 т.п.н.

Обсуждение

Молекулярно-генетический анализ геномов изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов, получавших лечение в клинических стационарах севера Тюменской области, показал их принадлежность к клональному комплексу CC2, отвечающему за большинство случаев ИСМП. Циркуляция штаммов этого клонального комплекса, являющегося самым крупным и наиболее широко распространённым, выявлена в 34 странах на 5 континентах, в том числе во многих европейских странах [17].

Мультилокусное сиквенс-типирование является распространённым молекулярно-биологическим методом, широко используемым для определения клональных линий штаммов *A. baumannii* при расследовании случаев инфекции, в том числе ИСМП. WGS даёт дополнительное понимание эволюционного процесса внутри группы изолятов, потенциальной вирулентности и антибиотикорезистентности. Анализ SNP генома обеспечивает определение корреляции между эпидемиологически связанными изолятами. По данным WGS можно провести дискриминацию близкородственных штаммов и верифицировать их как клоны одного штамма или установить их индивидуальность.

Исходя из полученных данных, изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов МО-1, можно отнести к одному штамму, т.к. попарное сравнение не выявило ни одного SNP, а при картировании геномов не обнаружено индивидуальных участков генома. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов МО-2, являются близкородственными и отличаются друг от друга более 20 SNP, изолят 5824 относится к другому сиквенс-типу. У изолята 6306 отсутствуют 2 участка генома, имеющиеся у изолятов 5720 и 5824.

Несмотря на то, что все исследованные изоляты относятся к одному клональному комплексу и одному сиквенс-типу (кроме 5824), штаммы *A. baumannii* образуют две отдельные филогенетические линии, отличающиеся на 980 до 990 SNP.

Проведение WGS для определения источника ИСМП бактериальной этиологии становится всё более доступным, но для правильной оценки количества SNP при определении дистанции между геномами необходимо учитывать несколько нюан-

сов. Поскольку в процессе сборки *de novo* отфильтровывается большинство неспецифических и некачественных единичных прочтений, могут быть ошибки, такие как пропуск некоторых участков или погрешности в повторяющихся геномных областях, различающихся небольшим количеством SNP. Для предотвращения искажения результатов необходимо верифицировать результаты не только сравнения сборок генома, но и «сырых ридов». Учитывая характерные для штаммов *A. baumannii* горизонтальный перенос генов и подверженность генетической рекомбинации [28], необходимо разделять эти перестройки генома с вероятными «потерями» участков нуклеотидной последовательности в результате некорректной сборки или низкого покрытия генома, полученного в результате WGS.

WGS обладает достаточным потенциалом для подтверждения близкородственных бактериальных штаммов. Способность различать клинические изоляты *A. baumannii* на уровне нескольких SNP в геноме позволит улучшить выявление источника инфекции, путей и факторов его передачи, а также выявить ранее неопознанных колонизированных пациентов или персонал. Данные WGS могут способствовать рациональному назначению антибиотикотерапии, коррекции дезинфекционных и антисептических процедур.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Янович Ю.А., Рачина С.А., Сухорукова М.В., Савочкина Ю.А., Вацк М.В., Петров А.А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека*. 2019; 26(5): 39–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.39-46>
2. Costa D.M., Johani K., Melo D.S., Lopes L.K.O., Lopes Lima L.K.O., Tipple A.F.V., et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019; 68(4): 269–76. <https://doi.org/10.1111/lam.13127>
3. Чебогарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(9-10): 39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>
4. Oliveira R.A., Mancero J.M.P., Faria D.F., Poveda V.B. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation. *Prog. Transplant.* 2019; 29(2): 144–9. <https://doi.org/10.1177/1526924819835831>
5. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. *Acinetobacter baumannii*: распространённость, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018; 16(3): 286–91. <https://doi.org/10.25298/2221-8985-201816-3-286-291>
6. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>
7. Lemos E.V., de la Hoz F.P., Einarson T.R., McGhan W.F., Quevedo E., Castañeda C., et al. Carbapenem resistance and

- mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 416–23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>
8. Tomczyk S., Zanichelli V., Grayson M.L., Twyman A., Abbas M., Pires D., et al. Control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(5): 873–84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy752>
 9. Cheng V.C.C., Wong S.C., Chen J.H.K., So S.Y.C., Wong S.C.Y., Ho P.L., et al. Control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Hong Kong: role of environmental surveillance in communal areas after a hospital outbreak. *Am. J. Infect. Control.* 2018; 46(1): 60–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.07.010>
 10. Лавриненко А.В. Вирулентный *Acinetobacter baumannii*. *Медицина и экология.* 2019; (3): 24–9.
 11. Kim S.Y., Park J.S., Hong Y.J., Kim T.S., Hong K., Song K.H., et al. Microarray-based nucleic acid assay and MALDI-TOF MS analysis for the detection of gram-negative bacteria in direct blood cultures. *Am. J. Clin. Pathol.* 2019; 151(2): 143–53. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy118>
 12. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. *Проблемы медицинской микологии.* 2018; 20(1): 40–8. <https://doi.org/10.15989/2220-9619-2018-1-99-84>
 13. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(1): 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
 14. Leão A.C., Menezes P.R., Oliveira M.S., Levin A.S. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 386. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1695-8>
 15. Elkhatib W.F., Khalil M.A.F., Ashour H.M. Integrins and antiseptic resistance genes mediate resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients with wound infections. *Curr. Mol. Med.* 2019; 19(4): 286–93. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113008>
 16. Скурихина Ю.Е., Туркютюков В.Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(6): 34–8. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>
 17. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16(4): 266–72. <https://doi.org/10.36488/смс.2019.2.147-159>
 18. Melsen W.G., Rovers M.M., Koeman M., Bonten M.J. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit. Care Med.* 2011; 39(12): 2736–42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>
 19. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin. Inf. Dis.* 2016; 63(5): e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
 20. Barbier F., Andremont A., Wolff M., Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(3): 216–28. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e32835f27be>
 21. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В. и др. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(3): 26–33. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33>
 22. Munier A.L., Biard L., Legrand M., Rousseau C., Lafaurie M., Donay J.L., et al. Incidence, risk factors and outcome of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 79: 179–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.371>
 23. Zhou H., Yao Y., Zhu B., Ren D., Yang Q., Fu Y., et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(13): e14937. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
 24. Amudhan M.S., Sekar U., Kamalanathan A., Balaraman S. BlaIMP and blaVIM mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2012; 6(11): 959–62. <https://doi.org/10.3855/jidc.2268>
 25. Vijayakumar S., Veerarahavan B., Pragasam A.K., Bakthavachalam Y.D. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1946: 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_2
 26. Nemeč A., Dijkshoorn L., Reijden T.J. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 2): 147–53. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05445-0>
 27. Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155(2): 105–12. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>
 28. Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Федорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Изменение клонального состава карбапенем-нечувствительных изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови больных опухолями системы крови. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020; 38(3): 120–7. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031120>

REFERENCES

1. Yanovich Yu.A., Rachina S.A., Sukhorukova M.V., Savochkina Yu.A., Vatsik M.V., Petrov A.A. Hospital-acquired pneumonia in adults: the structure of pathogens and new features of etiological diagnosis. *Farmateka.* 2019; 26(5): 39–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.39-46> (in Russian)
2. Costa D.M., Johani K., Melo D.S., Lopes L.K.O., Lopes Lima L.K.O., Tipple A.F.V., et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019; 68(4): 269–76. <https://doi.org/10.1111/lam.13127>
3. Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhaylovich V.M., Mayanskiy N.A. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2014; 69(9-10): 39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130> (in Russian)
4. Oliveira R.A., Mancero J.M.P., Faria D.F., Povoda V.B. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation. *Prog. Transplant.* 2019; 29(2): 144–9. <https://doi.org/10.1177/1526924819835831>
5. Tapal'skiy D.V., Bonda N.A. *Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antimicrobial resistance, susceptibility to antibiotic combinations. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018; 16(3): 286–91. <https://doi.org/10.25298/2221-8985-201816-3-286-291> (in Russian)

6. Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V., Briko N.I., et al. Healthcare-associated infections: modern doctrine of prophylaxis. Part II. Basic concept. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10> (in Russian)
7. Lemos E.V., de la Hoz F.P., Einarson T.R., McGhan W.F., Quevedo E., Castañeda C., et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 416–23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>
8. Tomczyk S., Zanichelli V., Grayson M.L., Twyman A., Abbas M., Pires D., et al. Control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and re-analysis of quasi-experimental studies. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(5): 873–84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy752>
9. Cheng V.C.C., Wong S.C., Chen J.H.K., So S.Y.C., Wong S.C.Y., Ho P.L., et al. Control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Hong Kong: role of environmental surveillance in communal areas after a hospital outbreak. *Am. J. Infect. Control.* 2018; 46(1): 60–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.07.010>
10. Lavrinenko A.V. Virulent *Acinetobacter baumannii*. *Meditsina i ekologiya*. 2019; (3): 24–9. (in Russian)
11. Kim S.Y., Park J.S., Hong Y.J., Kim T.S., Hong K., Song K.H., et al. Microarray-based nucleic acid assay and MALDI-TOF MS analysis for the detection of gram-negative bacteria in direct blood cultures. *Am. J. Clin. Pathol.* 2019; 151(2): 143–53. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy118>
12. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotic resistance in agents of nosocomial infections in a multidisciplinary medical centre. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2018; 20(1): 40–8. <https://doi.org/10.15989/2220-9619-2018-1-99-84> (in Russian)
13. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(1): 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
14. Leão A.C., Menezes P.R., Oliveira M.S., Levin A.S. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 386. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1695-8>
15. Elkhatib W.F., Khalil M.A.F., Ashour H.M. Integrons and anti-septic resistance genes mediate resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients with wound infections. *Curr. Mol. Med.* 2019; 19(4): 286–93. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113008>
16. Skurikhina Yu.E., Turkutyukov V.B. Microbiological and molecular genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18(6): 34–8. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38> (in Russian)
17. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Shek E.A., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study "Marathon" 2011-2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16(4): 266–72. <https://doi.org/10.36488/cmec.2019.2.147-159> (in Russian)
18. Melsen W.G., Rovers M.M., Koeman M., Bonten M.J. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit. Care Med.* 2011; 39(12): 2736–42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>
19. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweetney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin. Inf. Dis.* 2016; 63(5): e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
20. Barbier F., Andremont A., Wolff M., Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(3): 216–28. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e32835f27be>
21. Dmitrieva N.V., Eydel'shteyn M.V., Aginova V.V., Grigor'evskaya Z.V., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., et al. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2019; 18(3): 26–33. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33> (in Russian)
22. Munier A.L., Biard L., Legrand M., Rousseau C., Lafaurie M., Donay J.L., et al. Incidence, risk factors and outcome of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 79: 179–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.371>
23. Zhou H., Yao Y., Zhu B., Ren D., Yang Q., Fu Y., et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(13): e14937. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
24. Amudhan M.S., Sekar U., Kamalanathan A., Balaraman S. Bla_{IMP} and bla_{VIM} mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2012; 6(11): 959–62. <https://doi.org/10.3855/jidc.2268>
25. Vijayakumar S., Veeraraghavan B., Pragasam A.K., Bakthavachalam Y.D. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1946: 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_2
26. Nemeč A., Dijkshoorn L., Reijden T.J. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 2): 147–53. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05445-0>
27. Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155(2): 105–12. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>
28. Khrul'nova S.A., Korobova A.G., Fedorova A.V., Frolova I.N., Klyasova G.A. Change in the clonal structure of carbapenem not susceptible *Acinetobacter baumannii* isolated from the blood culture of patients with hematological malignancies. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2020; 38(3): 120–7. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031120> (in Russian)

Информация об авторах

Катаева Любовь Владимировна[✉] — д.м.н., в.н.с., зав. бактериологической лабораторией Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, info@tniikip.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Колотова Ольга Николаевна — м.н.с. бактериологической лаборатории Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0798-5549>

Information about the authors

Lyubov V. Kataeva[✉] — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, info@tniikip.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Olga N. Kolotova — junior researcher, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0798-5549>

Степанова Татьяна Федоровна — д.м.н., профессор, директор Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Кисличкина Ангелина Александровна — к.б.н., с.н.с. отдела коллекционных культур ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8389-2494>

Шишкина Лидия Александровна — к.б.н., м.н.с. отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8615-1907>

Мухина Татьяна Николаевна — к.б.н., с.н.с. отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5829-0512>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.03.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Tatyana F. Stepanova — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Angelina A. Kislichkina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8389-2494>

Lidia A. Shishkina — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8615-1907>

Tatyana N. Mukhina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5829-0512>

Author contribution. 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.

The article was submitted 28.03.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022