

© Коллектив авторов, 2023

УДК. 579.61:616-093/-098:616-095:616-094

Л.Р. Аветисян, М.Ю. Чернуха, Е.М. Бурмистров, Е.А. Сиянова,
О.С. Медведева, Е.В. Русакова

**ПЕРСИСТЕНЦИЯ И АДАПТАЦИЯ БАКТЕРИЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*,
PSEUDOMONAS AERUGINOSA, *BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX*,
ACHROMOBACTER spp. ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕГКИХ У
ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Цель. Изучить основные механизмы адаптации бактерий *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter* spp., способствующие персистенции в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. Образцы мокроты от детей и взрослых пациентов с МВ исследовали до и после антибиотикотерапии с интервалом 15-45 дней и более 6 месяцев. Исследовали фенотипические и генотипические свойства выделенных в динамике изолятов доминирующих бактерий с помощью микробиологических и молекулярно-генетических методов (RAPD-PCR, полногеномное секвенирование).

Результаты. Среди изолятов *S. aureus* мультирезистентными были 34%, *P. aeruginosa* – 69%, среди *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter* spp. – 100%. Формировать биопленку были способны 67,1% изолятов *S. aureus*, 63% изолятов *P. aeruginosa* и 100% изолятов *Burkholderia cepacia complex* и *Achromobacter* spp. Гипермутабельными были 13 и 7% изолятов *P. aeruginosa*, выделенных от детей и взрослых больных соответственно, и 59% изолятов *Achromobacter* spp. Фенотипическая гетерогенность популяции и микроэволюционные изменения при персистенции наблюдали у представителей всех изучаемых видов. Мутации были обнаружены в генах, участвующих в регуляции антибиотикорезистентности, генах ответственных за продукцию факторов патогенности и в генах, регулирующих экспрессию факторов патогенности.

Заключение. К свойствам бактерий, способствующим персистенции в макроорганизме, относятся свойства, направленные на обеспечение устойчивости к действию иммунной системы макроорганизма и антибиотиков: способность образовывать биопленки, гипермутабельность и мультирезистентность, которые бактерии приобретают в результате адаптивной эволюции, обусловленной мутагенезом и горизонтальным переносом генов в процессе персистенции в легких больного МВ. Фенотипическая гетерогенность, в частности одновременное присутствие субпопуляций бактерий с различной антибиотикорезистентностью, также является фактором, способствующим персистенции бактерий, ограничивающим эффективность антибиотикотерапии и формированию хронической инфекции легких у больных МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter* spp., персистенция, адаптация, антибиотикорезистентность, гипермутабельность, фенотипическая гетерогенность.

L.R. Avetisyan, M.Yu. Chernukha, E.M. Burmistrov, E.A. Siyanova,
O.S. Medvedeva, E.V. Rusakova

ADAPTATION OF BACTERIA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX, *ACHROMOBACTER SPP.* DURING CHRONIC LUNG INFECTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

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

Aim. To study the main mechanisms of adaptation of bacteria *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., contributing to persistence in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. Sputum samples from children and adults with CF were examined before and after antibiotic therapy at intervals of 15-45 days and more than 6 months. The phenotypic and genotypic properties of the dominant bacteria isolated over time were studied using microbiological and molecular genetic methods (RAPD-PCR, whole genome sequencing).

Results. Among *S. aureus* isolates, 34% were multidrug-resistant, among *P. aeruginosa* – 69%, among *Burkholderia cepacia* complex and *Achromobacter* spp. - 100%. 67.1% of *S. aureus* isolates, 63% of *P. aeruginosa* and 100% of *Bcc* and *Achromobacter* spp. isolates were able to form a biofilm. Hypermutable were 13 and 7% of *P. aeruginosa* strains isolated from children and adults, respectively, and 59% of *Achromobacter* spp. isolates. Phenotypic heterogeneity and microevolutionary changes during persistence were observed in representatives of all studied species. Mutations were found in the genes involved in antibiotic resistance and in the genes responsible for the production and for regulating the expression of pathogenicity factors.

Conclusion. The properties of bacteria that contribute to persistence in the macroorganism include properties aimed at ensuring resistance to the action of the immune system of the macroorganism and antibiotics: the ability to form biofilms, hypermutability and multiresistance, which bacteria acquire as a result of adaptive evolution due to mutagenesis and horizontal gene transfer in the process of persistence in lungs of a CF patient. Phenotypic heterogeneity, in particular the simultaneous presence of bacterial subpopulations with different antibiotic resistance, is also a factor contributing to the persistence of bacteria, limiting the effectiveness of antibiotic therapy and the formation of chronic lung infection in CF patients.

Key words: cystic fibrosis, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., persistence, adaptation, antibiotic resistance, hypermutability, phenotypic heterogeneity.