

ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН



2015 * № 3

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.А. Гриценко, 2015

УДК 615.33.015.8

В.А. Гриценко

ТАК ЛИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫ К МЕТИЦИЛЛИНУ МЕТИЦИЛЛИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MSSA), КАК МЫ ДУМАЕМ?

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия
Оренбургский научный центр УрО РАН, Оренбург, Россия

Цель. Оценить возможность выживания метициллин-чувствительных *Staphylococcus aureus* (MSSA) при наличии в среде культивирования метициллина (оксациллина), а также их способность адаптироваться (повышать устойчивость) к данному антибиотику.

Материалы и методы. Опыты *in vitro* проведены на 6 штаммах метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA). Определение чувствительности бактерий к метициллину/оксациллину осуществляли диско-диффузионным методом.

Результаты. Установлено, что в зоне задержки роста бактерий вокруг диска с антибиотиком (оксациллин) часть популяции всех изученных штаммов MSSA сохраняла жизнеспособность и после высева на твердую питательную среду формировала типичные колонии. Проверка чувствительности выделенных субштаммов *S. aureus* к оксациллину показала, что они не приобретали повышенную устойчивость к данному антибиотику.

Заключение. Феномен выживания метициллин-чувствительных *Staphylococcus aureus* (MSSA) при наличии в среде культивирования метициллина (оксациллина) обеспечивается способом, отличным от известных механизмов метициллин-резистентности. Обсуждаются теоретические и прикладные аспекты данного феномена.

Ключевые слова: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* (MSSA), метициллин, выживаемость.

V.A. Gritsenko

SO WHETHER METHICILLIN-SENSITIVE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (MSSA) SENSITIVE TO METHICILLIN, AS WE THINK?

Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia
Orenburg Scientific Centre UrB RAS, Orenburg, Russia

Objective. To evaluate the possibility of survival of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) in the presence in the culture medium of methicillin (oxacillin), as well as their ability to adapt (to increase stability) to this antibiotic.

Materials and methods. *In vitro* experiments were conducted at 6 strains methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA). The determination of sensitivity of bacteria to methicillin/oxacillin was performed by the disk diffusion method.

Results. It is established that in the area delays the growth of bacteria around the disk c antibiotic (oxacillin) part of the population of all studied strains of MSSA were alive and after sowing on solid nutrient medium formed typical colonies. Test the susceptibility of substrains *S. aureus* to oxacillin showed that they did not acquire increased resistance to this antibiotic.

Conclusion. The phenomenon of the survival of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) in the presence in the culture medium of methicillin (oxacillin) is provided in a manner different from known mechanisms of methicillin-resistance. The theoretical and applied aspects of this phenomenon was discussed.

Keywords: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin, survival.

Введение

Антибиотикорезистентность возбудителей различной соматической инфекционно-воспалительной патологии является серьезной проблемой в клинической практике. Наличие и увеличение частоты встречаемости бактериальных патогенов с выраженной устойчивостью к одному или нескольким антимикробным препаратам (в том числе с разными механизмами действия) существенно снижают, либо сводят на нет эффективность проводимой антибиотикотерапии при эмпирическом выборе лекарственных средств, даже если при этом учитываются глобальный/национальный, региональный и локальный (внутрибольничный) регистры антибиотикорезистентности возбудителей определенного заболевания [1, 2].

Альтернативой эмпирическому выбору служит индивидуальный подбор антибактериальных препаратов, опирающийся на результаты лабораторного определения чувствительности к ним возбудителя, выделенного от конкретного пациента [3]. Однако и при таком подходе отсутствует абсолютная гарантия того, что применение препарата (или комбинации препаратов) окажет необходимый терапевтический эффект, поскольку, с одной стороны, в условиях *in vitro* и *in vivo* действие антибактериальных средств на микроорганизмы кардинально отличается, с другой стороны, при ряде заболеваний (и их терапии) в очаге воспаления может наблюдаться формирование бактериальных ассоциаций и/или происходить «смена» одного возбудителя на другого (сукцессия патогенов), в частности, принадлежащего к категории внутрибольничной/нозокомиальной микрофлоры (при амбулаторном или стационарном лечении) [3, 4].

Особую тревогу у клиницистов вызывают такие возбудители нозокомиальной инфекции, как метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *S. aureus* – MRSA) и метициллин-резистентные коагулазоотрицательные стафилококки – КОС (methicillin-resistant CoNS - MRCoNS), которые не только лишены чувствительности к метициллину, но и проявляют полирезистентность – устойчивость к другим антибиотикам, химиотерапевтическим препаратам и дезинфектантам [1, 5]. Настораживают появившиеся сообщения о том, что такие варианты золотистых стафилококков, ранее обнаруживаемые и, как считалось, циркулирующие исключительно в госпитальной среде, в настоящее время начинают выявляться у больных с амбулаторной патологией при первичном обращении за медицинской помощью [6]. С эпидемиологических позиций, это может свидетельствовать о «выходе»

MRSA за пределы стационаров и их распространении в человеческой популяции с возможным участием в этих процессах медицинского персонала, реконвалесцентов и лиц, контактирующих с резидентными или транзиторными бактерионосителями таких стафилококков [7].

Сегодня известно, что метициллин-резистентность *S. aureus* и КОС обеспечивается тремя механизмами, из которых основной связан с продукцией микроорганизмами дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) – ПСБ-2а, участвующего в синтезе их клеточной стенки и детерминированного хромосомным геном *mecA*, а два других (вспомогательных) сопряжены с гиперпродукцией бета-лактамаз или модификацией нормальных ПСБ [1, 8, 9]. При «классической» (*mecA*-обусловленной) метициллинрезистентности стафилококки проявляют устойчивость к разным группам бета-лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) и нередко – к другим классам антибиотиков, за исключением гликопептидов, поэтому обнаружение у пациентов таких возбудителей критически влияет на тактику проводимой терапии.

Вместе с тем трудности и неудовлетворительные результаты лечения заболеваний стафилококковой этиологии иногда возникают даже в тех случаях, когда в очаге воспаления обнаруживаются метициллин-чувствительные возбудители и используются антибиотики, к которым патогены чувствительны в тестах *in vitro*.

В связи с этим было решено оценить возможность выживания метициллин-чувствительных *S. aureus* при наличии в среде культивирования метициллина (оксациллина), а также их способность адаптироваться (повышать устойчивость) к данному антибиотику.

Материалы и методы

В экспериментах использовали 6 штаммов *S. aureus* из коллекции ИКВС УрО РАН, выделенных из влагаища от больных с миомой матки, раны у пациентов с синдромом диабетической стопы и пустул у новорожденных с перинатальной кожной инфекцией, отобранных в предварительных опытах по признаку высокой чувствительности к метициллину (оксациллину) с помощью диско-диффузионного метода при использовании официальных дисков, содержащих 10 мкг оксациллина (НИЦФ, СПб) [10].

Для определения выживаемости метициллин-чувствительных золотистых стафилококков (MSSA) в присутствии оксациллина взвеси суточных

агаровых культур, приготовленные на изотоническом растворе NaCl с концентрацией $5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл, в объеме 0,2 мл вносили в 3,0 мл расплавленного, но остывшего 0,7% мясопептонного агара (МПА), тщательно перемешивали и выливали в чашки Петри, где находился слой твердой питательной среды, образованный 5,0 мл 1,5% МПА. Через 15-20 мин на поверхность питательной среды с бактериями в центр выкладывали диск с оксациллином, и чашки инкубировали в термостате при 35°C в течение 24 часов, после чего измеряли диаметры (в мм) зон задержки роста стафилококков, которые выглядели в виде относительно четко очерченного круга просветления на фоне мутного «газона» сплошного роста бактерий. Стерильной бактериологической петлей с диаметром 2,0 мм осторожно/аккуратно забирали кусочек питательного агара в зоне задержки роста бактерий, отступя на 1,0 мм от края диска с антибиотиком, что исключало случайное попадание в материал стафилококков из «газона», и делали штриховой высеv на поверхность 1,5% МПА; после инкубации в течение 24 и 48 часов при 35°C учитывали результаты. Чашки с культурами, откуда брался материал, оставляли еще на 48 часов в термостате и ежедневно просматривали зоны просветления с целью обнаружения на них роста резистентных к метициллину/оксациллину колоний стафилококков.

Для оценки способности метициллин-чувствительных золотистых стафилококков адаптироваться (повышать устойчивость) к данному антибиотику (метициллину/оксациллину), у субштаммов бактерий, высеvанных из зон задержки роста, диско-диффузионным методом повторно определяли чувствительность к данному антибиотику (как описано выше).

Результаты и обсуждение

Как видно на рисунке 1, все изученные штаммы *S. aureus* проявляли выраженную чувствительность к метициллину (оксациллину) и формировали вокруг диска на фоне «газона» сплошного роста бактерий четко очерченные зоны задержки роста стафилококков диаметром 26-31 мм.

В этих зонах отсутствовали видимые глазом колонии бактерий (как через первые 24 часа культивирования, так и в течение последующих 48 часов инкубации), что свидетельствовало о подавлении данным антибиотиком развития золотистых стафилококков и правомочности их отнесения к категории метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA).

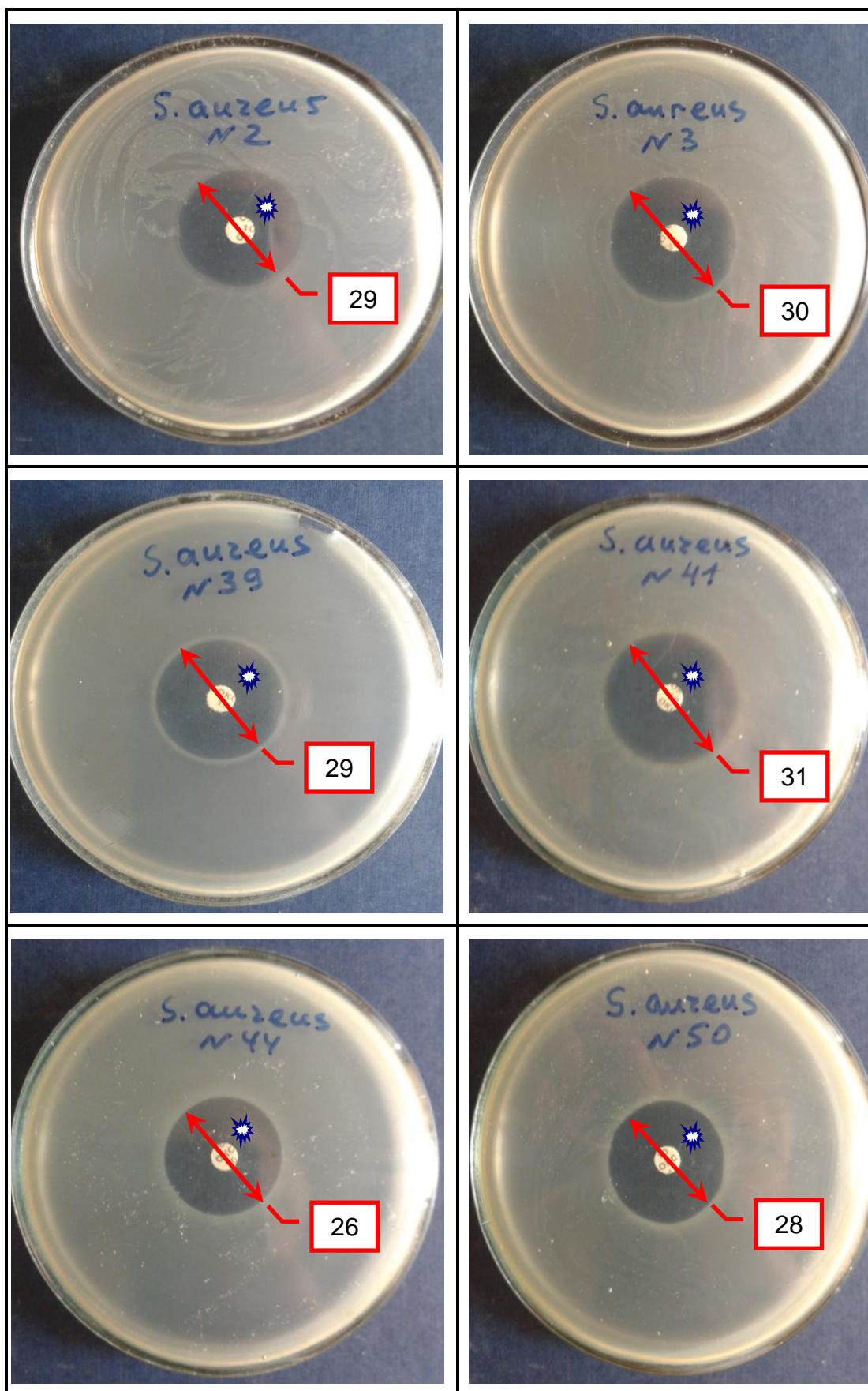


Рис. 1. Зоны задержки роста метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus* вокруг диска с оксациллином; номера штаммов бактерий и диаметры (в мм) указаны в подписях на чашках; значком * - отмечено место забора материала для посева.

Для проверки наличия/отсутствия жизнеспособных стафилококков после суточного контакта бактерий с антибиотиком материал (кусочек питательной среды), взятый бактериологической петлей из зоны задержки их роста вокруг диска с оксациллином, высевали на чистый МПА, инкубировали в течение 24 и 48 часов при 35⁰С и учитывали результаты.

Из рисунка 2 видно, что все изученные штаммы *MSSA* формировали на МПА определенное количество отдельных колоний, само наличие которых указывало на присутствие в зоне задержки роста стафилококков вокруг диска с антибиотиком (метициллин/оксациллин) жизнеспособных микроорганизмов. При этом в половине случаев колонии стафилококков визуализировались не через 24 часа культивирования, а спустя 48 часов инкубации в термостате, что, очевидно, отражало их сниженный репродуктивный потенциал.

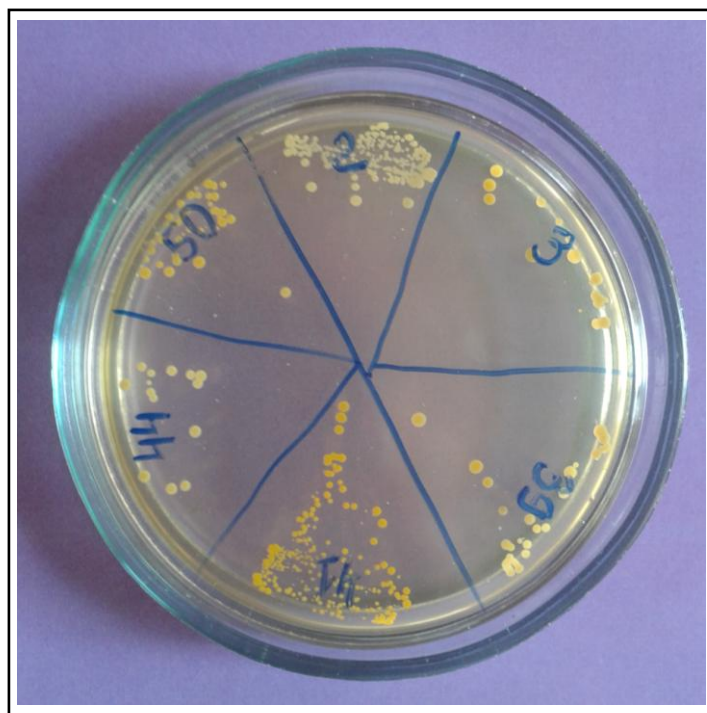


Рис. 2. Колонии метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*, выросшие через 48 часов инкубации после посева материала из зоны задержки роста вокруг диска с оксациллином; номера штаммов бактерий указаны в подписях на чашках).

Таксономическая реидентификация высеянных бактерий (субштаммы) показала их принадлежность к виду *Staphylococcus aureus*, а результаты дополнительных тестов (резистограмма в отношении ряда антибиотиков и химиопрепаратов – ампициллин, линкомицин, цефалексин, цефепим, фузидин, ципрофлоксацин, левофлоксацин; гемолитическая и лизоцимная активности), проведенных на исходных культурах и субштаммах стафилококков,

указывали на то, что их био профили были идентичными, то есть высеянные бактерии являлись изогенными клонами исходных (родительских) штаммов.

Поскольку стандартизация посевного материала при такой постановке эксперимента была затруднительна и не прецизионна, можно лишь ориентировочно судить о доле бактерий в популяции изученных штаммов MSSA, способных к выживанию при контакте с метициллином/оксациллином; она не превышала 1,0-0,1%. Однако для точного определения удельного веса (численности) таких клонов стафилококков в структуре бактериальных популяций требуется проведение специальных исследований. Результаты таких экспериментов помогли бы ответить на вопрос – имеются ли межштаммовые отличия внутри группы MSSA по величине части бактериальных клонов, способных выживать при контакте с метициллином/оксациллином во время инкубации в питательной среде, содержащей данный антибиотик?

Учитывая, что образование колоний метициллин-чувствительными *S. aureus* могло быть сопряжено с появлением мутантных вариантов микроорганизмов, обладающих повышенной устойчивостью к метициллину, у высеянных из зоны задержки бактериального роста субштаммов стафилококков аналогичным способом проведено определение чувствительности к оксациллину (контролем служили исходные штаммы бактерий).

Результаты, представленные в таблице, указывают на то, что чувствительность к метициллину/оксациллину исходных (родительских) культур и субштаммов *S. aureus* существенно не отличалась, то есть последние не приобретали повышенную резистентность к данному антибиотику.

Таблица. Сравнительная оценка чувствительности к оксациллину исходных культур и субштаммов метициллин-чувствительных *S. aureus*

	Диаметр зон задержки роста бактерий (мм)					
	<i>S. aureus</i> №2	<i>S. aureus</i> №3	<i>S. aureus</i> №39	<i>S. aureus</i> №41	<i>S. aureus</i> №44	<i>S. aureus</i> №50
Исходная культура бактерий (контроль)	29	30	29	31	26	28
Субштамм бактерий (опыт)	28	28	30	30	27	27

Субштаммы *S. aureus* формировали на бактериальном газоне вокруг диска с оксациллином зоны задержки роста, по диаметру (27-30 мм) сопоставимые с таковыми исходных штаммов золотистых стафилококков (26-31 мм),

а отличия по размеру зон задержки роста в изученных парах бактерий не превышали 10% и носили разнонаправленный (видимо, стохастический) характер. В качестве иллюстрации на рисунке 3 представлены фотографии чашек с зонами задержки роста метициллин-чувствительных субштаммов *S. aureus* №№ 50 и 41.

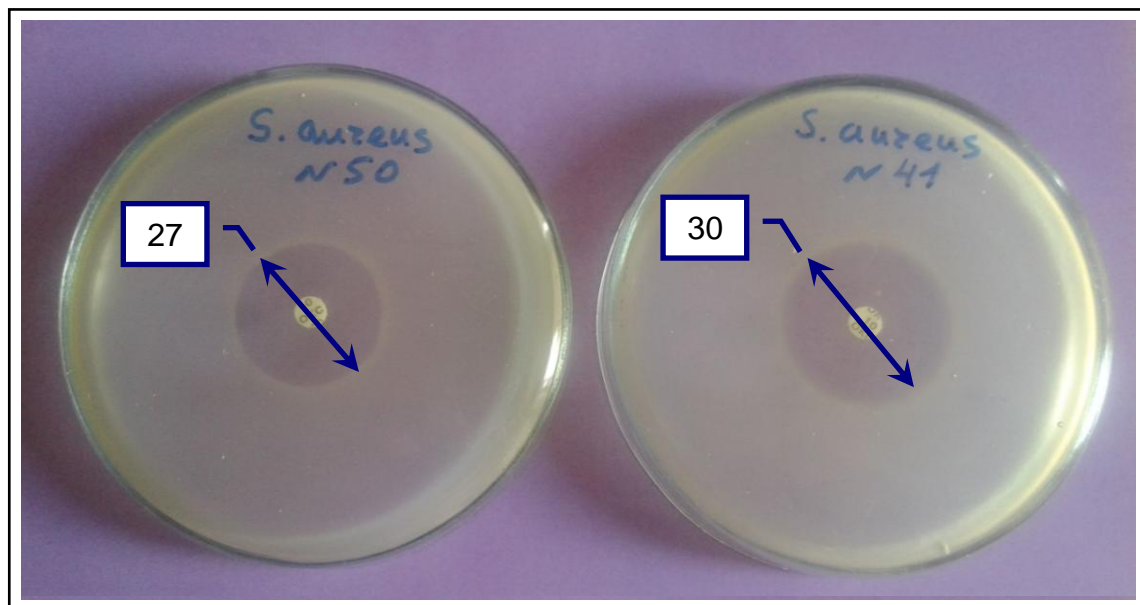


Рис. 3. Повторная проверка чувствительности к метицилину (оксациллину) метициллин-чувствительных субштаммов *S. aureus* №№ 50 и 41, высеянных из зон задержки роста бактерий вокруг диска с оксациллином; номера субштаммов бактерий и диаметры (в мм) указаны в подписях на чашках.

Таким образом, изогенные варианты метициллин-чувствительных культур *S. aureus* (субштаммы бактерий), выросшие после контакта с оксациллином, сохраняли чувствительность к метицилину/оксациллину на уровне чувствительности исходных (родительских) культур данных микроорганизмов, что свидетельствует об отсутствии у них известных механизмов метициллин-резистентности [1, 8, 9, 11], а сам феномен их выживания в присутствии указанного антибиотика реализуется иным способом.

Следует отметить, что из зон задержки роста изученных субштаммов MSSA также высевались жизнеспособные бактерии и, примерно, в том же количестве, что и в контроле (исходные культуры *S. aureus*), причем во всех случаях колонии золотистых стафилококков были заметны уже через 24 часа инкубации в термостате. Дополнительная проверка их чувствительности к оксациллину показала аналогичные результаты – бактерии сохраняли чувствительность к антибиотику на прежнем уровне.

Заключение

Описанный феномен выживания метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA) при наличии в среде культивирования метициллина (оксациллина) позволяет усомниться в «абсолютной» чувствительности популяций штаммов MSSA к данному антибиотику. Отсутствие роста золотистых стафилококков вокруг диска с оксациллином в опытах *in vitro* указывает на их чувствительность к нему и отсутствие у данных бактерий известных механизмов метициллин-резистентности (в частности, наличие у них пенициллинсвязывающего белка – ПСБ-2а [1]), но не исключает возможности сохранения в зоне его действия жизнеспособных бактериальных клеток, способных при переносе на среду без антибиотика формировать типичные колонии. Иначе говоря, при подобной постановке экспериментов *in vitro* (а именно таким способом тестируется чувствительность/устойчивость бактерий к антибиотикам в клинике [1, 10, 12]) определенная часть клеток (около 1%) популяции метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA) остается интактной к бактерицидному действию оксациллина и сохраняет свой репродуктивный потенциал для дальнейшего развития после исчезновения антибиотика.

Скорее всего, этот феномен связан с гетерогенностью микроорганизмов, формирующейся в периодических культурах, когда в бактериальных популяциях, входящих в стационарную фазу своего развития, под действием лимитирующих факторов происходит диссоциация клеток по репродуктивной активности, при которой часть бактерий может переходить в гипометаболическое покоящееся состояние (вплоть до образования некультивируемых форм), не затрагивающее их генотип, но сообщаемое им устойчивость к стрессовым воздействиям [12, 13], в нашем случае – к антибиотику оксациллину. Действительно, при постановке экспериментов использовались взвеси суточных агаровых культур метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA), где подобный фазовый переход бактериальных популяций к стационарному состоянию мог сопровождаться образованием определенной доли клеток со сниженной метаболической и пролиферативной активностью, на которые оксациллин не оказывал своего губительного действия.

В этом смысле формирование таких клеток в популяции стафилококков можно рассматривать в качестве «популяционного» (надклеточного) механизма выживания MSSA в присутствии данного антибиотика, который, фактически, определяет «неспецифическую метициллин-резистентность» ме-

тициллин-чувствительных золотистых стафилококков.

Если наше предположение верно, то возникает много вопросов, требующих дальнейшего изучения. Вот лишь некоторые из них:

- является ли этот феномен уникальным, то есть проявляющимся только при взаимодействии MSSA с метициллином/оксациллином, или он распространяется на другие антибиотики?

- какова в бактериальных популяциях MSSA доля клеток, проявляющих такую «неспецифическую метициллин-резистентность», и от чего зависит ее величина?

- могут ли такой же способ выживания в присутствии антибиотиков использовать бактерии других видов/родов, и применительно к каким препаратам он эффективен?

Однако уже сейчас ясно, что данный феномен может повлиять на наши представления о принципах проведения рациональной антибиотикотерапии в клинике [1, 7, 10]. Дело в том, что при многих инфекционно-воспалительных заболеваниях возбудители в тканях макроорганизма формируют бактериальные биопленки, в которых, как известно, часть клеток переходит в гипометаболическое состояние (так называемые персистеры) и, потому, становится устойчивой к действию различных повреждающих факторов, включая антибиотики, даже тогда, когда вегетирующие клетки проявляют к ним чувствительность [15-17]. В такой ситуации даже создание в очаге воспаления оптимальной концентрации антибиотика (с учетом фармакокинетики препарата) не может гарантировать полную элиминацию всех возбудителей, поскольку в составе биопленки могут присутствовать патогены-персистеры, толерантные к его антибактериальному воздействию. Видимо, не решает эту проблему и длительная антибиотикотерапия, так как персистеры способны относительно долго находиться в гипометаболическом состоянии [14], не реагируя на присутствие препарата, а при его отмене и дополнительных благоприятных условиях восстанавливая свою репродуктивную функцию.

В этом контексте, возможно, следует задуматься о целесообразности лечения ряда инфекционно-воспалительных заболеваний «дробным» (прерывистым) введением антибиотиков короткими курсами, когда после первого цикла приема препарата (ожидаемый эффект – гибель вегетирующих клеток патогенов) необходимо сделать перерыв, во время которого персистеры смогли бы реактивироваться и начать пролиферировать (его длительность

должна быть такой, чтобы возбудители не успели сформировать «новую» биопленку и перейти в категорию персистеров), после чего повторить прием антибиотика для окончательной ликвидации этиологического агента инфекции. Понятно, что принятие на вооружение такой схемы антибиотикотерапии возможно лишь после проведения дополнительных всесторонних исследований (в том числе микробиологических работ по изучению особенностей формирования биопленок в тканях макроорганизма и влияния на этот процесс антибиотиков и химиопрепаратов), а также широкой ее клинической апробации с позиций доказательной медицины.

Вместе с тем не хотелось бы ограничиваться рассмотрением выявленного феномена исключительно в узком аспекте антибиотикотерапии, направленной на элиминацию возбудителя из очага воспаления, учитывая, что при лечении антибактериальными препаратами последние губительно действуют не только на причинные микроорганизмы, но и на аутофлору пациента, вызывая у него изменения количественно-качественных параметров естественных микробиоценозов, то есть способствуя формированию дисбиотических нарушений, иногда, достаточно стойких [18]. Однако, в большинстве случаев (особенно при непродолжительном приеме антибиотиков) такие сдвиги носят временный характер (по типу дисбиотических реакций), и баланс микрофлоры в той или иной степени восстанавливается. Вполне возможно, что это происходит за счет персистеров доминантной и ассоциативной микрофлоры, которые, находясь биотопах макроорганизма в составе биопленок, выживают, а затем (после выведения из организма антибиотика) реактивируются и восполняют утраченную численность микроорганизмов.

Таким образом, обнаруженный в экспериментах *in vitro* феномен выживания метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA) в присутствии метициллина/оксациллина заставляет по-новому взглянуть на проблему чувствительности/устойчивости бактерий к антибиотикам и вопросы, связанные с последствиями использования антибактериальных препаратов в клинической практике.

(Работа выполнена по гранту ИКВС УрО РАН в рамках конкурса проектов фундаментальных исследований Уральского отделения РАН 2015-2017 гг.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: НИИАХ, 2007.
2. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / Под ред. Р. Венцеля, Т. Брера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ, 2003. 272 с.

3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. 13 (4): 322-334.
4. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish D.K., Pfaller M.A., Jones R.A., Wenzel R.P. Nosocomial Bloodstream Infections in United States hospitals: A Three-Year Analysis. Clin Infect Dis. 1999. 29: 239-244.
5. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. 4(4): 325-336.
6. Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Фассахов Р.С. SCCmec-типирование метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от госпитализированных и амбулаторных пациентов в Казани. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. 15(1): 66-71.
7. Никулин А.А., Дехнич А.В. Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. 12 (1): 4-22.
8. Pantosti A., Sanchini A., Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Future Microbiology. 2007. 2 (3): 323-334 (DOI: 10.2217/17460913.2.3.323).
9. Сидоренко С.В. Метициллинрезистентные стафилококки. Антибиотики и химиотерапия. 1995. 11 (12): 57-69.
10. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия (справочник). М.: Медицина, 1982. 496 с.
11. Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. Биопрепараты. 2011. 2: 4-44.
12. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. J. Hosp. Infect. 1998. 39: 253-290.
13. Головлев Е.Л. Метастабильность фенотипа у бактерий. Микробиология. 67 (2): 149-155.
14. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина, 2005. 367 с.
15. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. 14(1): 51-58.
16. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биоплёнок. Биохимия. 2005. 70(2): 327-336.
17. Lewis K. Persister cells. Annu Rev Microbiol. 2010. 64: 357-372.
18. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А., Карташова О.Л., Кузьмин М.Д., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Экология микроорганизмов человека / Под общ. ред. О.В. Бухарина. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480 с.

Поступила 09.09.2015

(Контактная информация: **Гриценко Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, ученый секретарь Президиума Оренбургского научного центра УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел.: +7(3532)77-05-12; E-mail: vag59@mail.ru)

LITERATURA

1. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii / Pod red. L.S. Stra-chunskogo,

- Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. Smolensk: NIIAH, 2007.
2. Rukovodstvo po infekcionnomu kontrolju v stacionare / Pod red. R. Vencelja, T. Bre-vera, Zh-P. Butclera. Smolensk: MAKMAH, 2003. 272 s.
 3. Kozlov R.S., Golub A.V. Strategija ispol'zovanija antimikrobnih preparatov kak po-pytka renessansa antibiotikov. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja hi-mioterapija. 2011. 13 (4): 322-334.
 4. Edmond M.B., Wallace S.E., McClish D.K., Pfaller M.A., Jones R.A., Wenzel R.P. Nosocomial Bloodstream Infections in United States hospitals: A Three-Year Analysis. Clin Infect Dis. 1999. 29: 239-244.
 5. Dehnich A.V., Jejdel'shtejn I.A., Narezkina A.D. i dr. Jependemiologija antibiotikorezistentnosti nozokomial'nyh shtammov Staphylococcus aureus v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himio-terapija. 2002. 4(4): 325-336.
 6. Tjurin Ju.A., Bajazitova L.T., Tjupkina O.F., Fassahov R.S. SCCmec-tipirovanie meticillinorezistentnyh shtammov Staphylococcus aureus, vydelennyh ot gospitali-zirovannyh i ambulatornyh pacientov v Kazani. Klinicheskaja mikrobiologija i anti-mikrobnaja himioterapija. 2013. 15(1): 66-71.
 7. Nikulin A.A., Dehnich A.V. Obzor rekomendacij Britanskogo obshhestva po antimik-robnoj himioterapii (BSAC) po diagnostike i lecheniju infekcij, vyzvannyh meticillinorezistentnymi shtammami Staphylococcus aureus (MRSA) vo vnebol'nich-nyh uslovijah. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010. 12 (1): 4-22.
 8. Pantosti A., Sanchini A., Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. Future Microbiology. 2007. 2 (3): 323-334 (DOI: 10.2217/17460913.2.3.323).
 9. Sidorenko S.V. Meticillinrezistentnye stafilokokki. Antibiotiki i himioterapija. 1995. 11 (12): 57-69.
 10. Navashin S.M., Fomina I.P. Racional'naja antibiotikoterapija (spravochnik). M.: Medicina, 1982. 496 s.
 11. Supotnickij M.V. Mehanizmy razvitija rezistentnosti k antibiotikam u bakterij. Biopreparaty. 2011. 2: 4-44.
 12. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in hospitals. J. Hosp. Infect. 1998. 39: 253-290.
 13. Golovlev E.L. Metastabil'nost' fenotipa u bakterij . Mikrobiologija. 67 (2): 149-155.
 14. Buharin O.V., Gincburg A.L., Romanova Ju.M., Jel'-Registan G.I. Mehanizmy vyzhiva-nija bakterij. M.: Medicina, 2005. 367 s.
 15. Chebotar' I.V., Majanskij A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistjakova V.P. Antibiotikorezistentnost' biopljonochnyh bakterij. Klinicheskaja mikrobiologija i anti-mikrobnaja himioterapija. 2012. 14(1): 51-58.
 16. L'juis K. Persistirujushhie kletki i zagadka vyzhivanija biopljonok. Biohimija. 2005. 70(2): 327-336.
 17. Lewis K. Persister cells. Annu Rev Microbiol. 2010. 64: 357-372.
 18. Buharin O.V., Valyshev A.V., Gil'mutdinova F.G., Gricenko V.A., Kartashova O.L., Kuz'min M.D., Usvjacov B.Ja., Cherkasov S.V. Jekologija mikroorganizmov cheloveka / Pod obshh. red. O.V. Buharina. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. 480 s.

Образец ссылки на статью:

Гриценко В.А. Так ли чувствительны к метициллину метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* (MSSA), как мы думаем? Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2015. 3: 1-13 [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-3/Articles/VAG-2015-3.pdf>).