

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

On-line версия журнала на сайте

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Lysaena thersamon (Esper, 1784)
Червонец блестящий
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ

ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 579.61: 579.25

Т.М. Пашкова, Л.П. Попова, О.Л. Карташова

ФЕНО- И ГЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СТАФИЛОКОККОВ КАК ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

В работе представлены данные о роли стафилококков как возбудителей эндогенных инфекций, приведены материалы о факторах вирулентности и персистенции, рассмотрены механизмы биопленкообразования, дана генетическая характеристика патогенного потенциала стафилококков, выделенных от бактерионосителей и больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Использование фено- и генотипического профиля стафилококков нашло реальное воплощение в разработке новых технологий для диагностики и прогнозирования характера течения ряда заболеваний, а также их терапии и дифференциации штаммов.

Ключевые слова: стафилококки, факторы персистенции, генетические детерминанты факторов патогенности, бактерионосительство, гнойно-воспалительные заболевания.

T.M. Pashkova, L.P. Popova, O.L. Kartashova

PHENO AND GENOTYPICAL PROFILE OF STAPHYLOCOCCAS AS ARE EXCITING BODIES OF ENDOGENOUS INFECTIONS

Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

The paper presents data on the role of staphylococci as pathogens of endogenous infections, provides materials on virulence and persistence factors, examines the mechanisms of bio-film formation, gives a genetic characterization of the pathogenic potential of staphylococci isolated from bacterial carriers and patients with infectious and inflammatory diseases. The use of pheno- and genotypic profiles of staphylococci has found a real embodiment in the development of new technologies for the diagnosis and prediction of the nature of the course of a number of diseases, as well as their therapy and differentiation of strains.

Key words: staphylococci, persistence factors, genetic determinants of pathogenicity factors, bacteriocarrier, purulent-inflammatory diseases.

Введение

В структуре возбудителей эндогенных инфекций большая роль принадлежит грамположительным коккам, в частности, стафилококкам.

Стафилококки являются основными бактериальными патогенами, выделяемыми у больных абсцессами, флегмонами и гнойными ранами внебольничного происхождения [1, 2]. Они составляют подавляющее большинство в

структуре возбудителей синуситов [3], доминируют в составе микрофлоры венозных трофических язв нижних конечностей [4]. В структуре возбудителей острых гнойных заболеваний (ГЗ) легких и плевры доля грамположительных коков составляет 42% [5]. Анализ состава микрофлоры, выделенной из трахеобронхального секрета пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, показал также преобладание грамположительных кокков с доминированием коагулазоотрицательных стафилококков [6].

Основным бактериальным патогеном, выделяемым из гнойного содержимого при синдроме диабетической стопы (СДС), является золотистый стафилококк. Его изолировали по разным источникам от 23-47 до 65-73% случаев гнойно-деструктивных процессов на стопе у больных сахарным диабетом [7-9]. По результатам исследований, проведенных [10] стафилококки встречались у больных с осложненным течением СДС в 65% наблюдений, причем *S. aureus* – в 53,2%, а коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) – в 11,8% случаев.

Установлено, что стафилококки доминировали в структуре возбудителей кожных и глазных форм перинатальной ИВП (76,2%), а среди них приоритетное место занимали коагулазотрицательные стафилококки ($82,4 \pm 3,4\%$) [11].

При развитии эндогенных бактериальных инфекций стафилококковой этиологии в качестве одного из ведущих факторов риска выступает резидентное стафилококковое бактерионосительство [12]. Кроме того, резидентные стафилококковые бактерионосители являются источником эпидемиологической опасности, особенно во внутрибольничных условиях [13].

При проведении метагеномного анализа микробиоты слизистой оболочки носа человека подтверждено преобладание золотистого стафилококка у бактерионосителей, в меньшей степени встречались протеобактерии и актинобактерии. В то время как у неносителей обнаружены преимущественно эпидермальные стафилококки и актинобактерии, реже – протеобактерии [14].

Способность золотистых стафилококков вызывать инфекционный процесс обусловлена наличием у них широкого спектра факторов вирулентности, а именно: а) адгезинов, обеспечивающих прикрепление стафилококков к различным биологическим и искусственным поверхностям; б) механизмов межмикробного взаимодействия (антагонизма), ответственных за сохранение бактерий на поверхности наружных покровов и открытых полостей организ-

ма хозяина при взаимодействии с представителями нормальной микрофлоры; в) инвазинов, сообщающих стафилококкам возможность проникновения во внутреннюю среду организма хозяина; г) факторов альтерации, направленных на повреждение молекул и клеток макроорганизма; д) токсинов, воздействующих на метаболизм эукариотических клеток через специфические рецепторы; е) факторов иммунорезистентности, обеспечивающих возможность сохранения стафилококков при воздействии иммунологических санационных механизмов [15].

Определенный интерес представляет генетическая характеристика патогенного потенциала возбудителей эндогенных инфекций, поскольку это открывает перспективы для использования молекулярно-генетических методов исследования в диагностике и прогнозировании течения заболеваний, а также в процессе мониторинга возбудителей внутрибольничных инфекций как специфической группы инфекционно-воспалительных заболеваний эндогенной природы.

Изучено наличие ряда генов, детерминирующих адгезию (*sdr*-протеины, участвующие в прикреплении стафилококков к фибрину, фибриногену, коллагену; гены *clfA* и *clfB*, которые кодируют протеины клеточной стенки, ответственные за связывание фибриногена и также определяющие адгезивные возможности *S. aureus* во внутренней среде макроорганизма), альтерацию (сериновая протеаза, кодируемая геном *ssp*) и иммунорезистентность (ген *sra*, контролирующий способность стафилококков синтезировать протеин А, специфически связывающий Fc-фрагменты иммуноглобулинов и обеспечивающий защиту бактерий от гуморальных факторов иммунитета) у изолятов *S. aureus*, выделенных от бактерионосителей (БН) со слизистой оболочки переднего отдела носа и из слизистого отделяемого влагалища у женщин с миомой матки, а также больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями – из содержимого пустул у новорожденных с перинатальной пиодермией (ПП); из транссудата венозно-трофических язв нижних конечностей (ВТЯНК); из отделяемого гнойных ран при синдроме диабетической стопы (СДС) [16-18].

Полученные результаты показали, что частота встречаемости исследованных генов у стафилококков, выделенных от бактерионосителей (носовая полость и влагалище) и лиц с инфекционно-воспалительными заболеваниями различной локализации, варьировала.

Так, у золотистых стафилококков наиболее часто обнаруживались гены *sdrE*, *ssp*, *spa*; реже – гены *clfA* и *sdrC*; а генетические детерминанты, кодирующие клампинг-фактор *B* и протеин *D* зарегистрированы у небольшого числа выделенных культур. При этом только среди штаммов, выделенных из влагалища у женщин с миомой матки, в 73,3% случаев встречались изоляты, у которых отсутствовали все гены из числа изученных; в остальных группах штаммов изученные гены выявлялись либо изолированно, либо сочетано – в разных комбинациях. Наиболее часто у анализируемых штаммов встречались сочетания 2-3 генов, а у штаммов, выделенных от бактерионосителей и больных с СДС – 4 генов, культуры с 5 генами и больше выявлялись значительно реже, 6 генов зарегистрированы только у культур от новорожденных с ПП и больных с СДС. Во всей выборке изолятов *S. aureus* обнаружен лишь один штамм, у которого одновременно выявлены все изученные гены патогенности, он был выделен от новорожденного с ПП.

Опираясь на средние значения маркера генопрофиля патогенности, анализируемые группы штаммов с учетом источника выделения ранжированы по градиенту «увеличения» их патогенного потенциала в следующий ряд: ММ ➔ ВТЯНК ➔ БН ➔ ПП ➔ СДС.

Наряду с вышеизложенным, важно иметь четкие представления о наличии у данных микроорганизмов комплекса патогенных свойств (био-профиль), чтобы составить биопаттерн (феноменологический образ), обеспечивающий их состоятельность в качестве возбудителей эндогенных инфекций. Это имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, так как патогенный паттерн возбудителей в целом и отдельные его наиболее патогенетически значимые элементы могут служить своеобразными биомаркерами для поиска эффективных препаратов для борьбы с эндогенной инфекционной патологией.

Установлено, что стафилококки продуцируют секретируемые факторы, инактивирующие защиту хозяина: антилизоцимную – АЛА; «антиинтерфероновую» – АИА; антикомпонентарную – АКА; антикарнозиновую – АКРА; антилактоферриновую – АЛФА и другие активности [19].

При изучении биологических свойств у стафилококков, выделенных при разных нозологических формах, были обнаружены следующие общие закономерности.

Во-первых, спектр биологических характеристик выделенного инфи-

цирующего штамма стафилококка в значительной степени определяет варианты клинического течения заболевания. Штаммы, выделенные при хроническом течении заболевания, в 100% случаев обладали маркерами персистенции (АЛА, АИА, АКА) в сравнении со штаммами, выделенными при острым течением заболевания, которые в 80% случаев характеризовались лизоцимной и гемолитической активностями.

Выраженность маркеров персистенции у стафилококков, выделенных при хронической форме инфекции, была значительно выше, чем данные показатели у штаммов, выделенных при остром течении заболевания [20, 21].

Таким образом, для микрофлоры, выделяемой в процессе острого течения заболевания, характерно преобладание штаммов, обладающих факторами вирулентности, тогда как при хроническом течении заболевания микрофлора, как правило, представлена культурами стафилококков, для которых свойственны факторы персистенции (антилизоцимная и другие активности).

Во-вторых, способность стафилококков к инаktivации факторов естественной резистентности, характеризует затяжное течение инфекционного процесса.

При изучении биологических свойств у золотистых стафилококков, выделенных от больных с обычным и затяжным течением инфекционно-воспалительного процесса, установлено, что при затяжном течении заболевания чаще выделяются штаммы с персистентными признаками с более высоким уровнем их выраженности [22, 23].

Одним из ведущих факторов риска развития эндогенных инфекций являются стафилококковые бактерионосители, особенно резидентного типа, у которых на слизистой оболочке переднего отдела носа могут длительно вегетировать золотистые стафилококки. При изучении факторов персистенции у стафилококков разного типа установлена их высокая информативность и возможность использования для диагностики резидентной стафилококковой микрофлоры [24].

Отмечено, что больше половины изученных штаммов, выделенных от резидентных бактерионосителей, характеризовались наличием комплекса изученных свойств в отличие от культур, изолированных от транзиторных бактерионосителей [25].

Исследования последнего десятилетия показали, что большинство микроорганизмов существуют в природных экосистемах не в виде свободно пла-

вающих планктонных клеток, а в виде специфически организованных и прикрепленных к субстратам биопленок, образование которых представляет собой сложно регулируемый биологический процесс [26]. Показано, что главным структурным компонентом биопленок, образуемых *S. aureus*, является внеклеточная ДНК [27]. Обнаружено, что молекулы бета-токсина (нейтральная сфингомиелиназа, вирулентный фактор *S. aureus*) в присутствии ДНК формируют перекрестные связи друг с другом, образуя *in vitro* нерастворимый нуклеопротеиновый матрикс [28, 29].

Биопленка характеризуется кооперативным поведением составляющих ее особей, которое координируется системой *quorum sensing* (QS), основанной на продукции сигнальных молекул или аутоиндукторов и способности микробов воспринимать эти сигналы [30]. Индукторы QS представляют малые молекулы – феромоны или гормоноподобные соединения. Они описаны при изучении пленок, образованных популяциями микроорганизмов различных видов, в том числе *S. aureus* [31, 32]. Показано, что QS-система контролирует факторы вирулентности, деление клеток и их подвижность. Аутоиндукторы биопленки позволяют также мониторировать окружение, результатом чего является возможность модифицировать гены экспрессии, приобретая конкурентные преимущества, необходимые для выживания данной популяции [33, 34]. Однако даже внутри одного вида не все штаммы обладают способностью образовывать биопленки, например, от 22 до 32% клинических изолятов *S. aureus* их не формируют [35].

Подтверждением этому служат данные, полученные рядом авторов [36], которые установили в 49% случаев способность к биопленкообразованию у штаммов золотистого стафилококка, выделенных от резидентных бактерионосителей и в 28,6% случаев – от транзитных. Биопленки формируют 48% штаммов *S. aureus* и 96% коагулазоотрицательных стафилококков (КОС – *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и др.), выделенных из раневого дефекта у больных с СДС [37].

Изучение фено- и генопрофиля стафилококков является актуальным как с точки зрения фундаментальных знаний о патогенных свойствах данных микроорганизмов, способных вызывать эндогенные инфекции, так и в плане использования этих характеристик для диагностики и прогнозирования характера течения ряда заболеваний, а также их терапии и дифференциации штаммов, что нашло реальное воплощение в разработке новых технологий

[38-45].

(Работа выполнена по теме Плана НИР ИКВС УрО РАН «Эндогенные бактериальные инфекции: возбудители, факторы риска, биомаркеры, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики», № гос. рег. 116021510075; и в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 18-7-8-26)

ЛИТЕРАТУРА

1. Малицкая Е.В., Тарасенко В.С., Волков Д.В. и др. Оценка резистентности к бета-лактамам антибиотикам возбудителей флегмон мягких тканей. Оренбургский медицинский вестник. 2016. 3-1(15): 53-55.
2. Тарасенко В.С., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Хирургическая инфекция мягких тканей (клинико-микробиологический аспект). Екатеринбург: УрО РАН, 2015. 180 с.
3. Карташова О.Л., Матюшина С.Б., Иванов Ю.Б. и др. Роль факторов персистенции *Staphylococcus epidermidis* в инфекционном процессе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. 4: 81-83.
4. Гандыбин Е.А., Абрамзон О.М., Карташова О.Л. и др. Микробиологическая характеристика венозно-трофических язв нижних конечностей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. 2: 55-57.
5. Абрамзон О.М., Вальшев А.В., Карташова О.Л. Этиологическая характеристика острых абсцессов и нагноительных процессов легких и плевры. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. 1 (5): 10.
6. Кузьмин М.Д., Карташова О.Л., Хайрулин А.Р. Характеристика микрофлоры, выделенной при искусственной вентиляции легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. 4: 69-72.
7. Бублик Е.В., Коршунова Ю.В., Крупикова Ю.А. и др. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества? Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. 2015. 1: 20-25.
8. Терехова Р.П., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е. и др. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения. Раны и раневые инфекции. 2015. 3: 22-29.
9. Маркевич П.С., Даниленко С.В., Янкин А.В. и др. Современные методы диагностики синдрома диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. 6: 151-155.
10. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Есипов В.К. и др. Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с применением оригинальной хирургической методики на фоне целенаправленной антибиотикотерапии. Креативная хирургия и онкология. 2014. 3: 67-69.
11. Гриценко В.А., Бирюкова Т.В., Вялкова А.А. и др. Видовая структура и характеристика био профиля стафилококков – возбудителей перинатальной инфекционно-воспалительной патологии у детей Оренбурга. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. 5: 90-95.
12. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C. et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infectious Diseases. 2005. 5(12): 751-762.
13. Крамарь Л.В., Савченко Т.Н., Крамарь В.О. Факторы, способствующие персистенции стафилококков в кожном микробиоценозе новорожденных. Детские инфекции. 2011. 2: 60-62.
14. Frank D.N., Feazel L.M., Bessesen M.T. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. PLoS One. 2010. 17. 5 (5): e10598.
15. Дерябин Д.Г. Стафилококки: экология и патогенность. Екатеринбург: УрО РАН, 2000. 239 с.
16. Гриценко В.А., Пашкова Т.М., Карташова О.Л. и др. Генетический профиль *Staphylo-*

- coccus aureus*, выделенных от бактерионосителей и больных с инфекционно-воспалительной патологией. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. 4: 56-62.
17. Гриценко В.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Мавзютов А.Р., Владимиров А.А. Гены *sdr*: распространенность среди изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из разных биотопов тела человека. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2017. №1. 15 с. [Электр. ресурс] (URL: [http:// elmag.uran.ru:9673/magazine/ Numbers/2017-1/Articles/VAG-2017-1.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-1/Articles/VAG-2017-1.pdf)).
 18. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Мавзютов А.Р., Гриценко В.А. *Staphylococcus aureus*: генетическое разнообразие с учетом источника выделения. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018. 3. 10с. [Электр. ресурс] (URL: [http:// elmag.uran.ru:9673/magazine/ Numbers/2018-3/Articles/KOL-2018-3.pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/KOL-2018-3.pdf)). DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13014
 19. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999. 365 с.
 20. Карташова О.Л., Боклин А.К., Киргизова С.Б. Характеристика биологических свойств возбудителей хронических синуситов. Российская ринология. 2005. 2: 71.
 21. Абрамзон О.М., Елагина Н.Н., Карташова О.Л. и др. Характеристика микрофлоры, выделенной при острых воспалительных заболеваниях легких и плевры. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2003. 4: 44-47.
 22. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Курлаев П.П. и др. Использование факторов персистенции стафилококков для прогнозирования течения гнойно-воспалительных заболеваний. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1998. 5: 27-30.
 23. Карташова О. Л., Гандыбин Е. А., Уткина Т. М. и др. Биологические свойства микроорганизмов в прогнозировании течения венозно-трофических язв нижних конечностей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. 4: 111-114.
 24. Потехина Л.П. Использование персистентных свойств микроорганизмов для дифференциации резидентной и транзитной микрофлоры. Вестник Оренбургского государственного университета. 2009. 2: 134.
 25. Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н. и др. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. 4: 99-102.
 26. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. 1: 101-108.
 27. Тец Г.В. Внеклеточная ДНК колониеподобных сообществ. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 2003. 4: 38-40.
 28. Huseby M. J., Kruse A. C., Digre J. et al. Beta toxin catalyzes formation of nucleoprotein matrix in staphylococcal biofilms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. 32: 14407-14412.
 29. Krismer B., Peschel A. Does *Staphylococcus aureus* nasal colonization involve biofilm formation. Future Microbiol. 2011. 6(5): 489-93.
 30. Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. Nature. 2010. 465: 346-349.
 31. Романова Ю.М., Диденко Л.В., Толордава Э.Р. и др. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками. Вестник РАМН. 2011. 10: 31-39.
 32. Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. 3: 99-111.
 33. Balaban N., Cirioni O., Giacometti A. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP. Antimicrob. Agents Chemother. 2007. 51:

- 2226–2229.
34. Lazar V., Chifiriuc M.C. Architecture and physiology of microbial biofilms. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2010. 69 (2): 95-107.
 35. Jain A., Agarwal A. Biofilm production, a marker of pathogenic potential of colonizing and commensal staphylococci. *J. Microbiol. methods.* 2009. 76(1): 88-92.
 36. Попова Л.П., Уткина Т.М., Карташова О.Л. Фенотипическая и генетическая характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей разных типов. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014. 13(174): 82-84.
 37. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификация и лечение. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016. 1: 69-78.
 38. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Пашина О.А. и др. Прогнозирование хронического течения бактериально-кандидозной инфекции. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017616408 от 06.07.2017.
 39. Бухарин О.В., Матюшина С.Б., Чернова О.Л. и др. Способ прогнозирования неблагоприятного течения гнойно-воспалительного заболевания стафилококковой этиологии. Патент РФ 2132558. Бюл., 1999. № 18.
 40. Гриценко В.А., Мавзютов А.Р., Карташова О.Л. и др. Дифференциация резидентных и транзиторных штаммов *Staphylococcus aureus* по генетическим маркерам – Sa-Genes – v 1.00. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017617653 от 11.07.2017.
 41. Гриценко В.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М. и др. Идентификация резидентных и транзиторных штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных со слизистой оболочки носа человека по генетическому профилю – GenoProf-Sa. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018617468 от 25.06.2018.
 42. Карташова О.Л., Бухарин О.В., Потехина Л.П. и др. Способ дифференциации стафилококковой микрофлоры слизистой оболочки носа человека. Патент РФ 2318021. Бюл., 2008. № 6.
 43. Абрамзон О.М., Курлаев П.П., Чернова О.Л. и др. Способ лечения отграниченных гнойно-воспалительных заболеваний легких и плевры стафилококковой этиологии. Патент РФ 2192880. Бюл., 2002. № 32.
 44. Бухарин О.В., Карташова О.Л., Потехина Л.П. и др. Способ санации стафилококковых бактерионосителей. Патент РФ 2441656. Бюл., 2012. № 4.
 45. Карташова О.Л., Уткина Т.М., Попова Л.П. Штамм бактерий *Staphylococcus aureus*, используемый в качестве тест-культуры для отбора антибактериальных средств. Патент РФ 2568058. Бюл., 2015. № 31.

Поступила 5 сентября 2019 г.

(Контактная информация: **Пашкова Татьяна Михайловна** – доктор биологических наук, в.н.с. лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. 8 (3532) 77-54-17; e-mail: pashkova070782@mail.ru;

Попова Лидия Петровна – кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11;

Карташова Ольга Львовна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией персистенции и симбиоза микроорганизмов Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. 8 (3532) 77-54-17; e-mail: labpersist@mail.ru)

LITERATURA

1. Malitskaya E.V., Tarasenko V.S., Volkov D.V. et al. Assessment of resistance to beta-lactam antibiotics of soft tissue phlegmon pathogens. *Orenburg Medical Qing Bulletin*. 2016.3-1 (15): 53-55.
2. Tarasenko V.S., Fadeev S.B., Bukharin O.V. Surgical infection of soft tissues (clinical and microbiological aspect). Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2015.180 s.
3. Kartashova O. L., Matyushina S. B., Ivanov Yu. B. et al. Role of persistence factors Staphylococcus epidermidis in the infectious process. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1997.4: 81-83.
4. Gandybin E.A., Abramzon O.M., Kartashova O.L. and other Microbiological characteristics of venous trophic ulcers of the lower extremities. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2007.2: 55-57.
5. Abramzon O.M., Valyshev A.V., Kartashova O.L. Etiological characteristic of acute abscesses and suppurative processes of the lungs and pleura. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2003.1 (5): 10.
6. Kuzmin M. D., Kartashova O. L., Khayrulin A. R. Characteristics of microflora isolated during mechanical ventilation. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013.4: 69-72.
7. Bagel E.V., Korshunova Yu.V., Krupikova Yu.A. et al. Pathogenetic aspects of local treatment of diabetic foot syndrome. The new Fibroclean Ag alginate dressing: what are the benefits? *Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B.M. Braid chick*. 2015. 1: 20-25.
8. Terekhova RP, Paskhalova Yu.S., Skladan G.E. et al. Changes in the structure of pathogens of surgical infection in patients with diabetes mellitus depending on the strategy of their treatment. *Wounds and wound infections*. 2015. 3: 22–29.
9. Markevich P.S., Danilenko S.V., Yankin A.V. and other Modern methods for the diagnosis of diabetic foot syndrome. *Bulletin of the VSNS SB RAMS*. 2012. 6: 151-155.
10. Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Esipov V.K. et al. Experience in the treatment of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome with the use of an original surgical technique against targeted antibiotic therapy. *Creative surgery and oncology*. 2014. 3: 67-69.
11. Gritsenko V.A., Biryukova T.V., Vyalkova A.A. etc. The species structure and characteristics of the bioprofile of staphylococci - pathogens of perinatal infectious and inflammatory pathology in children of Orenburg. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014. 5: 90-95.
12. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C. et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infectious Diseases*. 2005. 5 (12): 751-762.
13. Kramar L.V., Savchenko T.N., Kramar V.O. Factors contributing to the persistence of staphylococci in cutaneous microbiocenosis of newborns. *Children's infections*. 2011. 2: 60-62.
14. Frank D.N., Feazel L.M., Bessesen M.T. The human nasal microbiota and Staphylococcus aureus carriage. *Plos one*. 2010.17. 17 (5): e10598.
15. Deryabin D.G. Staphylococci: ecology and pathogenicity. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2000. 239 s.
16. Gritsenko V.A., Pashkova T.M., Kartashova O.L. et al. Genetic profile of Staphylococcus aureus isolated from bacterial carriers and patients with infectious and inflammatory pathology. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018. 4: 56-62.
17. Gritsenko V.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M. Tyapaeva Y.V., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Mavzyutov A.R., Vladimirova A.A. SDR genes: prevalence among Staphylococcus aureus isolates isolated from various biotopes of the human body. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017. 1. 16p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017->

[1/Articles/VAG-2017-1.pdf](#)

18. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Tyapaeva Y.V., Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Mavzyutov A.R., Gritsenko V.A. *Staphylococcus aureus*: genetic diversity based on the source of excretion. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2018. 3. 3p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/KOL-2018-3.pdf>)
19. Bukharin O.V. The persistence of pathogenic bacteria. М.: Medicine, 1999. 365p.
20. Kartashova O.L., Boklin A.K., Kirgizova S.B. Characterization of the biological properties of pathogens of chronic sinusitis. Russian rhinology. 2005. 2: 71.
21. Abramzon O.M., Elagina N.N., Kartashova O.L. et al. Characterization of microflora isolated in acute inflammatory diseases of the lungs and pleura. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2003. 4: 44-47.
22. Bukharin O.V., Kartashova O.L., Kurlaev P.P. et al. Use of staphylococcus persistence factors to predict the course of purulent-inflammatory diseases. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1998. 5: 27-30.
23. Kartashova O. L., Gandybin E. A., Utkina T. M. et al. Biological properties of microorganisms in predicting the course of venous trophic ulcers of the lower extremities. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2009. 4: 111-114.
24. Potekhina L.P. Use of persistent properties of microorganisms for differentiation of resident and transient microflora. Bulletin of the Orenburg State University. 2009. 2: 134.
25. Kartashova O.L., Norkina A.S., Chaynikova I.N. et al. Phenotypic characterization of staphylococci and local immunity during bacterial carriage. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2009. 4: 99-102.
26. Mayansky A.N., Chebotar I.V. Staphylococcal biofilms: structure, regulation, rejection. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011. 1: 101-108.
27. Tets G.V. Extracellular DNA of colony-like communities. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. Acad. I.P. Pavlova. 2003. 4: 38-40.
28. Huseby M.J., Kruse A.C., Digre J. et al. Beta toxin catalyzes formation of nucleoprotein matrix in staphylococcal biofilms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. 32: 14407-14412.
29. Krismer B., Peschel A. Does *Staphylococcus aureus* nasal colonization involve biofilm formation. Future Microbiol. 2011. 6(5): 489-93.
30. Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. Nature. 2010. 465: 346-349.
31. Romanova Yu.M., Didenko L.V., Tolordava E.R. et al. Biofilms of pathogenic bacteria and their role in the chronicity of the infectious process. The search for means to combat biofilms. Bulletin of RAMS. 2011. 10: 31-39.
32. Ginzburg A.L., Romanova Yu.M. Bacterial biofilms as a natural form of the existence of bacteria in the environment and the host organism. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011. 3: 99-111.
33. Balaban N., Cirioni O., Giacometti A. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP. Antimicrob. Agents Chemother. 2007. 51: 2226-2229.
34. Lazar V., Chifiriuc M.C. Architecture and physiology of microbial biofilms. Roum Arch Microbiol Immunol. 2010. 69 (2): 95-107.
35. Jain A., Agarwal A. Biofilm production, a marker of pathogenic potential of colonizing and commensal staphylococci. J. Microbiol. methods. 2009. 76(1): 88-92.
36. Popova L.P., Utkina T.M., Kartashova O.L. Phenotypic and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from different types of bacterial carriers. Bulletin of Orenburg State University. 2014. 13(174): 82-84.
37. Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Gritsenko V.A. Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classification and treatment. Kursk scientific and practical bulletin "Man and his

- health." 2016. 1: 69-78.
38. Kartashova O.L., Pashkova T.M., Pashinina O.A. and others. Prediction of the chronic course of bacterial candidiasis infection. Certificate of State Registration of Computer Programs No. 2017616408 of July 6, 2017.
 39. Bukharin O.V., Matyushina S.B., Chernova O.L. et al. A method for predicting an unfavorable course of purulent-inflammatory disease of staphylococcal etiology. RU patent 2132558. Bull., 1999. No. 18.
 40. Gritsenko V.A., Mavzyutov A.R., Kartashova O.L. et al. Differentiation of resident and transient strains of *Staphylococcus aureus* according to genetic markers - Sa-Genes - v 1.00. Certificate of state registration of computer programs No. 2017617653 of 11.07.2017.
 41. Gritsenko V.A., Kartashova O.L., Pashkova T.M. et al. Identification of resident and transient strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the mucous membrane of a human nose in GenoProf-Sa. Certificate of state registration of computer programs No. 2018617468 of 06.25.2018.
 42. Kartashova O.L., Bukharin O.V., Potekhina L.P. et al. A method for differentiating staphylococcal microflora of the human nasal mucosa. RU patent 2318021. Bull., 2008. No. 6.
 43. Abramzon O.M., Kurlaev P.P., Chernova O.L. et al. A method for the treatment of delimited purulent-inflammatory diseases of the lungs and pleura of staphylococcal etiology. RU patent 2192880. Bull., 2002. No. 32.
 44. Bukharin O.V., Kartashova O.L., Potekhina L.P. et al. Method for the rehabilitation of staphylococcal bacterial carriers. RU patent 2441656. Bull., 2012. No. 4.
 45. Kartashova O.L., Utkina T.M., Popova L.P. The bacterial strain *Staphylococcus aureus*, used as a test culture for the selection of antibacterial agents. RU patent 2568058. Bull., 2015. No. 31.

Образец ссылки на статью:

Пашкова Т.М., Попова Л.П., Карташова О.Л. Фено- и генотипический профиль стафилококков как возбудителей эндогенных инфекций. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. 3. 9с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/KOL-2019-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13026