

Носительство и молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* среди студентов-медиков

О.Е.Хохлова¹, Я.Ивао², В.В.Камшилова³, Н.К.Поткина⁴, Д.Н.Акушева⁴, Т.Ямамото²

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, Московская область, Российская Федерация;

²Международный медицинский образовательно-исследовательский центр (IMERC) Ниигата, Япония;

³КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича», Красноярск, Российская Федерация;

⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация

Длительное носительство *Staphylococcus aureus* выявляется в среднем у 30% населения и играет важную роль в развитии инфекционных заболеваний. Молекулярное типирование и анализ штаммов *S. aureus*, колонизирующих популяцию людей, важны для выявления штаммов с особой вирулентностью и антибиотикорезистентностью. Цель работы – изучение уровня носительства и молекулярно-генетических особенностей метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA), циркулирующих среди студентов. В 2008–2017 гг. на наличие *S. aureus*, в том числе MRSA, были обследованы 2503 студента 1–3-го курсов медицинского университета. Мазки из передних отделов носа исследовали бактериологическим методом. Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом, методом серийных разведений в агаре Мюллера–Хинтона, методом Е-теста. Типировали штаммы PFGE, MLST, *spa*, *agr*, SCCmec, коагулазотипирование. Выявляли 49 генов вирулентности методом полимеразной цепной реакции. Уровень продукции токсина SEA выявляли в реакции латекс-агглютинации. У студентов колонизация *S. aureus* выявлена в 21,5% случаев, доля носительства MRSA составила 0,04%. Встречаемость MDR-штаммов среди MSSA составила 13,9%. Выделенный штамм MRSA относился к ST8/spat008/SCCmecIV.3.1.1./coall/agr1/sea, резистентный к ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу. Уровень продукции энтеротоксина SEA – 1,024 нг/мл. Генетически был схож со штаммами ST8, выделенными от больных в первые часы госпитализации. Спустя 7 лет был повторно выделен штамм MRSA, относящийся к тому же генетическому варианту. Таким образом, выявлено длительное (7 лет) носительство одного генетического варианта MRSA. С течением времени произошло изменение штамма в сторону увеличения минимальной подавляющей концентрации к ванкомицину и принадлежности к hVISA, а также сформировалась резистентность к хлорамфениколу.

Ключевые слова: метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, бактерионосительство, молекулярно-генетические особенности, генотип, антибиотикорезистентность, гены вирулентности

Для цитирования: Хохлова О.Е., Ивао Я., Камшилова В.В., Поткина Н.К., Акушева Д.Н., Ямамото Т. Носительство и молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* среди студентов-медиков. Бактериология. 2021; 6(1): 25–31. DOI: 10.20953/2500-1027-2021-1-25-31

Carriage and molecular-genetic features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among medical students

O.E.Khokhlova¹, Y.Iwao², V.V.Kamshilova³, N.K.Potkina⁴, D.N.Akusheva⁴, T.Yamamoto²

¹State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation;

²International Medical Education and Research Center, Niigata, Japan;

³V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

⁴N.S.Karpovich Krasnoyarsk State Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Для корреспонденции:

Хохлова Ольга Евгеньевна, доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 311-937
E-mail: khokhlovaol@mail.ru

Статья поступила 05.04.2021 г., принята к печати 30.06.2021 г.

For correspondence:

Olga E. Khokhlova, PhD, DSc (Biological Sciences), senior researcher, department of molecular microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology

Address: 24 "Quarter A" Territory, 142279, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation
Phone: (4967) 311-937
E-mail: khokhlovaol@mail.ru

The article was received 05.04.2021, accepted for publication 30.06.2021

Long-term carriage of *Staphylococcus aureus* is detected on average in 30% of the population and plays an important role in the development of infectious diseases. Molecular typing and analysis of *S. aureus* strains colonizing the human population is important for identifying strains with particular virulence and antibiotic resistance. The aim of the work is to study the level of carriage and molecular genetic characteristics of MRSA circulating among students. 2503 students of 1–3 courses of medical university were examined for the presence of *S. aureus*, including MRSA in 2008–2017. Anterior nasal swabs were examined bacteriologically. Antibiotic sensitivity was determined by the disk diffusion method, serial dilutions in Mueller–Hinton agar, the E-test method. The strains were typed – PFGE, MLST, *spa*, *agr*, SCCmec, coagulase typing. 49 virulence genes were identified by PCR. For detection the level of SEA toxin production we used latex agglutination reaction. Colonization of *S. aureus* was detected in students in 21.5% of cases, the proportion of MRSA carriage was 0.04%. The incidence of MDR strains among MSSA was 13.9%. The isolated MRSA strain belonged to ST8/spat008/SCCmecIV.3.1.1./CoaIII/agr1/sea, resistant to ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol. The level of production of enterotoxin SEA is 1.024 ng/ml. It was genetically similar to ST8 strains isolated from patients during the first hours of hospitalization. After 7 years, the MRSA strain was re-isolated, belonging to the same genetic variant. Thus, a long-term (7 years) carriage of one genetic variant of MRSA was revealed. Over time, the strain changed towards an increase in MIC to vancomycin and to hVISA, and chloramphenicol resistance developed.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, bacteria carrier, molecular genetic characteristics, genotype, antibiotic resistance, virulence genes

For citation: Khokhlova O.E., Iwao Y., Kamshilova V.V., Potkina N.K., Akusheva D.N., Yamamoto T. Carriage and molecular-genetic features of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among medical students. Bacteriology. 2021; 6(1): 25–31. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2021-1-25-31

S *taphylococcus aureus* нередко колонизирует организм [1, 2]. Порядка 20% взрослого населения являются постоянными носителями *S. aureus*, показатели варьируют от 9 до 37% среди различных категорий не госпитализированной популяции людей [3]. Около 30% населения являются транзиторными носителями, показатели варьируют от 9 до 69% [4].

Длительное носительство чаще связано с мужским полом, наличием аллергии и профессиональными контактами с животными, тогда как временное носительство коррелирует с мужским полом, приемом антибиотиков и молодым возрастом [5]. Другие факторы также влияют на уровень носительства: этническая принадлежность, доступность медицинской помощи; в развитых странах процент носительства выше, чем в развивающихся; внутривенное употребление наркотиков; ВИЧ; мутации в генах, связанные с факторами иммунной системы; рецепторы на клеточной поверхности, такие как TLR-2, неразрывно связаны с носительством [6]. Наиболее высокий уровень носительства *S. aureus*, в том числе метициллин-резистентных (MRSA), выявлен у младенцев. Например, на Тайване у младенцев в течение первых 12 мес. жизни уровень носительства *S. aureus* варьировал от 12,2 до 61,0%, колонизация MRSA была обнаружена у 6,7–41,7% [7]. Частота носительства *S. aureus* у студентов медицинских ВУЗов в Российской Федерации (РФ) в 2015 г. составила 35%; частота выделения MRSA – 1,25% [8, 9]. Хронические поражения кожи – известный фактор риска колонизации MRSA, который, возможно, способствует длительному носительству. Помимо факторов со стороны организма человека, на статус носителя-хозяина могут влиять факторы, связанные с самим патогеном, а также с микробиотой носа [10, 11].

Наиболее часто в популяции *S. aureus*, колонизирующей носовую полость здоровых людей с разных континентов, выявляли клональные комплексы CC5, CC8, CC15, CC22, CC25, CC30 и CC45 [12–14]. Другие клональные комплексы, такие как CC7, CC9, CC12, CC59 и CC121, обнаруживались достаточно редко.

Колонизация *S. aureus* играет важную роль в развитии инфекционных заболеваний [15]. Предыдущие исследования показали, что по сравнению с чувствительными к метициллину *S. aureus* (MSSA) колонизация MRSA представляет

значительно больший риск развития последующих инфекций [16, 17]. Актуальны инфекции, вызванные MRSA и ванкомицин-резистентными штаммами *S. aureus* (VRSA), варьируют от фурункулов, карбункулов и других инфекций кожи и мягких тканей до остеомиелита, эндокардита и сепсиса [18–20]. В США количество инфекций, вызванных MRSA, составляет порядка 80000 случаев, со смертностью около 11000 случаев в год [21–23]. Общие затраты на терапию MRSA-инфекций выше, чем на терапию инфекций, вызванных MSSA [24, 25].

MRSA-инфекции представляют собой серьезную проблему в медицинских учреждениях из-за распространения эпидемических клонов, связанных с оказанием медицинской помощи (HA-MRSA) [26–28], чуть позже распространились эпидемические амбулаторные штаммы MRSA (CA-MRSA) [29, 30], позднее выявили инфекции, связанные с животноводством (LA-MRSA) [31]. Колонизация MRSA может приводить к развитию различных по локализации и тяжести инфекций – поверхностных и инвазивных [32].

Молекулярное типирование и анализ штаммов *S. aureus*, колонизирующих популяцию людей, важны для выявления штаммов с особой вирулентностью и антибиотикорезистентностью. Кроме того, необходимо изучать изменения свойств колонизирующих агентов, связанные с санацией носителя, в том числе с помощью антибиотиков.

Целью данной работы явилось изучение уровня носительства и молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *S. aureus*, циркулирующих среди студентов.

Материалы и методы

В 2008–2017 гг. на наличие *S. aureus*, в том числе MRSA, были обследованы 2503 студента 1–3-го курсов медицинского университета. Возраст студентов 18–29 лет (средний возраст – 19,0 ± 3,18 года). Доля мужчин составила 33,7% (844 человек), женщин – 66,3% (1659). Все обследованные были проанкетированы с целью выявления факторов риска колонизации нозокомиальными MRSA. Работу проводили в соответствии с биомедицинской этикой при одобрении локального этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (№28/2010).

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, проживание на территории г. Красноярск / Красноярского края, обучение в университете. Критерии исключения: госпитализация за последние 6 мес., острые и хронические заболевания на момент обследования.

Стерильными ватными тампонами забирали мазки из передних отделов носа с последующим высевом на селективную среду маннит-солевой агар (ФБУН ГНЦ ПМБ) с добавлением яичного желтка или на желточно-солевой агар методом «штрих с площадкой». Культивировали в течение 24–48 ч. Выделенные культуры идентифицировали по морфотипическим, культуральным и биохимическим свойствам рутинным способом, а также помощью тест-систем фирмы Remel (США) в соответствии с инструкцией производителя. Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson and Co., Madison, Wis.; ФБУН ГНЦ ПМБ) с дисками (OXOID, Великобритания; Bio-Rad, США). Чувствительность стафилококков к оксациллину (Sigma-Aldrich, США), цефокситину (OXOID, Великобритания) проводили методом скрининга в соответствии с международными рекомендациями CLSI, EUCAST [33, 34]. Для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для различных антимикробных химиопрепаратов у штаммов MRSA использовали метод серийных разведений в агаре Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson and Co., Madison, Wis., США), а также метод Е-теста (Bio Merieux, Франция). Для контроля использовали контрольные штаммы коллекции ATCC (*S. aureus* ATCC 25923). Обработку результатов антибиотикочувствительности проводили с использованием компьютерной программы WHOnet 5.6.

Хромосомную ДНК из штаммов MRSA выделяли термическим способом. Для типирования штаммов использовали гель-электрофорез в пульсирующем поле (PFGE), MLST-типирование, *sra*-типирование, *agr*-, SCCmec-типирование, коагулазотипирование. Выявляли 49 генов вирулентности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявление ПЦР-продуктов проводили с горизонтальным электрофорезом в 1,5%-м геле. Определение молекулярной массы ПЦР-продуктов проводили с использованием 100 п.н. DNA маркера (Sigma-Aldrich Japan, Tokyo). Выявление уровня продукции токсина SEA проводили в реакции латекс-агглютинации с SET-RPLA (Denka Seiken) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты и обсуждение

У обследованных студентов колонизация *S. aureus* слизистых оболочек носа выявлена в 21,5% случаев. В 2009 г. установлено носительство MRSA у одного студента 2-го курса лечебного факультета, не имевшего факторов риска колонизации госпитальными штаммами. Таким образом, доля носительства MRSA среди студентов составила 0,04%.

При исследовании антибиотикочувствительности у штаммов MSSA, выделенных от студентов, было установлено, что встречаемость штаммов микроорганизмов, резистентных к 3 и более классам антибактериальных препаратов (мультирезистентные – MDR) среди MSSA составила 13,9%. Изоляты MSSA, выделенные от студентов, были устойчивы к пени-

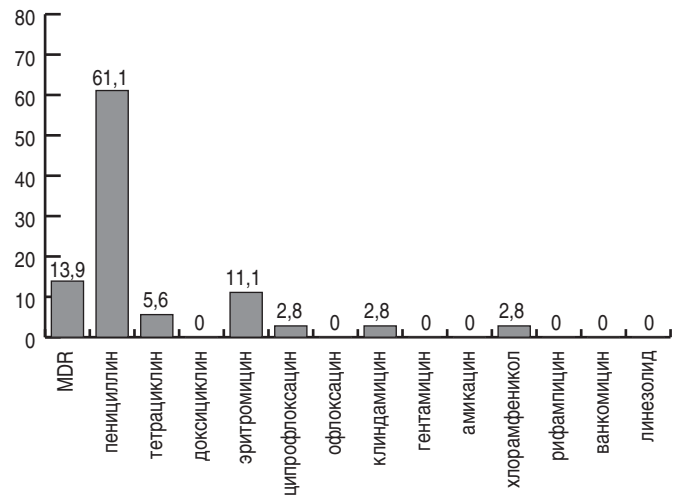


Рис. 1. Результаты определения антибиотикоустойчивости (%) у изолятов MSSA, выделенных от студентов.

циллину в 61,1% случаев, к тетрациклину – в 5,6%, к эритромицину – в 11,1%, в 2,8% случаев устойчивы к клиндамицину, ципрофлоксацину и хлорамфениколу соответственно. Изоляты MSSA, выделенные от студентов, сохраняют 100%-ю чувствительность к аминогликозидам, рифампицину, ванкомицину, линезолиду (рис. 1).

Из 537 выделенных *S. aureus* 1 (0,17%) штамм являлся Пантон–Валентайн лейкоцидин-отрицательным MRSA (табл. 1). Выделенный штамм MRSA (OC217) относился к ST8, *sra*1 (t008), SCCmec IV.3.1.1., *coa* III, *agr* 1. У выделенного штамма MRSA выявили лейкоцидин lukED, гемолизины, энтеротоксин SEA, адгезины (за исключением *сна*, *bbp*).

Установили уровень продукции энтеротоксина SEA – 1,024 нг/мл. МПК для оксациллина составила 32 мкг/мл, имипенема – 0,125 мкг/мл. Выделенный штамм оказался резистентным к ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу (табл. 2). Также выделенный штамм MRSA (OC217) характеризовался чувствительностью к тяжелым металлам (кадмий).

По результатам гель-электрофореза в пульсирующем поле изолированный от студента штамм MRSA (217) генетически был схож со штаммами, выделенными от больных в первые часы госпитализации и принадлежащими также к ST8 (рис. 2).

Спустя 7 лет бывший студент медицинского университета, у которого был выделен штамм MRSA, был обследован повторно на предмет носительства MRSA. На момент по-

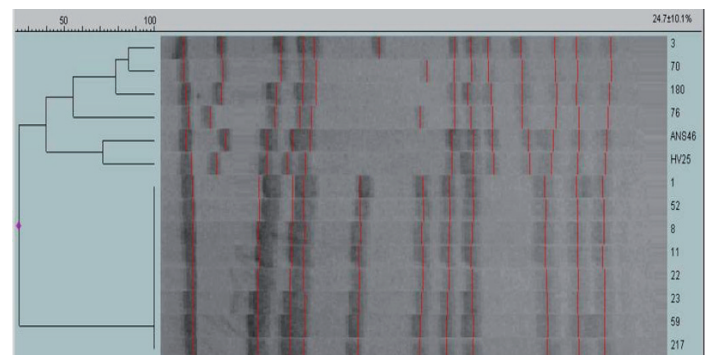


Рис. 2. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов MRSA, изолированных в г. Красноярске.

Таблица 1. Молекулярно-генетическая характеристика изолята MRSA, выделенного от студента

Определяемые характеристики	Результаты (n = 1)
CC	8
ST	8
<i>spa</i>	1 (t008)
SCCmec	IV.3.1.1 (IVc)
<i>agr</i>	1
<i>coa</i>	III
<i>lukPVSF</i>	–
<i>lukE-lukD</i>	+
<i>lukM</i>	–
<i>hla, hlg, hlg-v</i>	+
<i>hly (split)</i>	(+)
<i>psma, hld</i>	+
<i>sea</i>	+
<i>tst</i>	–
<i>sec, sep, seb, sed, see, seh, set, sel</i>	–
<i>SapI5 (sek, seq)</i>	–
<i>sej, seu, egc*</i>	–
<i>eta, etb, etd</i>	–
<i>c12ag'</i>	+
<i>cna, bbp</i>	–
ACME (<i>arcA</i>)	–
<i>ssl</i>	–
<i>edin</i>	–

вторного обследования он являлся клиническим врачом в крупном стационаре г. Красноярска. От него был также выделен MRSA, относящийся к тому же генетическому варианту, то есть мы можем предположить наличие длительного носительства MRSA. Сопоставив результаты антибиотикочувствительности 2 штаммов, выделенных от одного человека с промежутком в 7 лет, установили различия в уровнях МПК для ванкомицина – в 2016 г. произошло увеличение МПК, составившей 3 мкг/мл, по сравнению с 2009 г. Таким образом, штамм отнесен к hVISA [35].

Таким образом, выявлено длительное (7 лет) носительство одного генетического варианта MRSA. При этом в 2009 г. штамм MRSA был отнесен к внебольничным, т.к. был выделен на тот момент от студентки, не имевшей факторов риска инфицирования госпитальными штаммами, и по характеристикам относился к штаммам внебольничного происхождения. При обследовании в 2016 г. данный сотрудник уже несколько лет работал в крупном стационаре. С течением времени произошло изменение штамма в сторону увеличения МПК к ванкомицину и принадлежности к hVISA, а также сформировалась резистентность к хлорамфениколу.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические основы патогенности и антибиотикорезистентности актуальных нозокомиальных и вне-

Таблица 2. Характеристика антибиотикочувствительности штаммов MRSA, изолированных в 2009 и 2016 гг.

Антимикробные препараты	Результаты антибиотикорезистентности	
	2009 г.	2016 г.
Имипенем (МПК, мкг/мл)	0,125	0,25
Оксациллин (МПК, мкг/мл)	32	4
Ампициллин (МПК, мкг/мл)	4	4
Аминогликозиды	0%	0%
Тетрациклины	0%	0%
Макролиды	0%	0%
Линкозамиды	0%	0%
Фторхинолоны	100%	100%
Рифампицин (МПК, мкг/мл)	0% 0,0625	0% 0,006
Хлорамфеникол (МПК, мкг/мл)	100% 4	100% >32
Сульфаметоксазол/Триметоприм	0%	0%
Гликопептиды	0%	0%
Ванкомицин (МПК, мкг/мл)	0,5	3,0
Оксазолидиноны	0%	0%
Линезолид (МПК, мкг/мл)	1	1,5
Мупироцин	0%	0%
Полипептиды		
Даптомицин (МПК, мкг/мл)	–	0,25

больничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза» и НИР 072 Роспотребнадзора «Молекулярно-генетические механизмы вирулентности и резистентности бактерий к антибактериальным препаратам».

Financial support

This work was carried out with financial support from the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic "Molecular genetic basis of pathogenicity and antibiotic resistance of topical nosocomial and community-acquired pathogens of pyoinflammatory diseases of various origins" and R&D 072 of Rosпотребнадзор "Molecular genetic mechanisms of virulence and resistance of bacteria to antibacterial drugs".

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al; Emerging Infections Program – Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. JAMA Intern Med. 2013 Nov 25;173(21):1970-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10423
2. Williamson DA, Heffernan H, Nimmo G. Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. Pathology. 2015 Apr;47(3):270-5. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000236
3. Mehraj J, Witte W, Akmatov MK, Layer F, Werner G, Krause G. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Patterns in the Community. Curr Top Microbiol Immunol. 2016;398:55-87. DOI: 10.1007/82_2016_497

4. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005 Dec;5(12):751-62. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4
5. Mehraj J, Akmatov MK, Strömler J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, et al. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a random sample of non-hospitalized adult population in northern Germany. *PLoS One*. 2014 Sep 24;9(9):e107937. DOI: 10.1371/journal.pone.0107937
6. Sivaraman K, Venkataraman N, Cole AM. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its contributing factors. *Future Microbiol*. 2009 Oct;4(8):999-1008. DOI: 10.2217/fmb.09.79
7. Tsai MH, Chiu CY, Shih HJ, Liao SL, Hua MC, Huang SH, et al. Longitudinal investigation of nasopharyngeal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in early infancy: The PATCH birth cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb;23(2):121.e1-121.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.020
8. Бажукова ТА, Симонян ЕЭ. Распространенность и характеристика носительства *Staphylococcus aureus* у студентов медицинского вуза. *Научные исследования*. 2016;9(10):74-5.
9. Широкова ИЮ, Шишкин ГА, Чанышева РФ, Глазовская ЛС, Ефимова ТВ. Распространенность и характеристика носительства *Staphylococcus aureus* у студентов медицинских вузов (двухцентровое исследование). *Медицина в Кузбассе*. 2013;12(2):79-83.
10. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 31;4:18033. DOI: 10.1038/nrdp.2018.33
11. Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr*. 2019 Mar;7(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018.
12. Sakwinska O, Kuhn G, Balmelli C, Francioli P, Giddey M, Perreten V, et al. Genetic diversity and ecological success of *Staphylococcus aureus* strains colonizing humans. *Appl Environ Microbiol*. 2009 Jan;75(1):175-83. DOI: 10.1128/AEM.01860-08
13. Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, Empel J, Bouchami O, Faria NA, et al. CONCORD Working Group. High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study. *PLoS One*. 2012;7(4):e34768. DOI: 10.1371/journal.pone.0034768
14. Heilbronner S, Foster TJ. *Staphylococcus lugdunensis*: a Skin Commensal with Invasive Pathogenic Potential. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Dec 23;34(2):e00205-20.
15. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):505-20. DOI: 10.1128/CMR.10.3.505-520.1997
16. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis*. 2004;39:971-979.
17. Scudiero O, Brancaccio M, Mennitti C, Laneri S, Lombardo B, De Biasi MG, et al. Human Defensins: A Novel Approach in the Fight against Skin Colonizing *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Apr 21;9(4):198. DOI: 10.3390/antibiotics9040198
18. Бруси́на ЕБ, Дми́тренко ОА, Глазовская ЛС, Ефимова ТВ. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2014. 50 с.
19. Centers for Disease Control and Prevention [электронный ресурс]. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013; URL: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013 (дата обращения 05.04.2016).
20. Bassetti M, Righi E, Del Giacomo P, Sartor A, Ansaldi F, Trucchi C, et al. Predictors of Mortality with *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jul;66(7):1284-1289. DOI: 10.1111/jgs.15391
21. Centers for Disease Control and Prevention [электронный ресурс]. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2014; URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6348.pdf> (дата обращения 21.04.2017).
22. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007 Oct 17;298(15):1763-71. DOI: 10.1001/jama.298.15.1763
23. Malani PN. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2014 Apr 9;311(14):1438-9. DOI: 10.1001/jama.2014.1666
24. Balasubramanian D, Harper L, Shopsis B, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. *Pathog Dis*. 2017 Jan 1;75(1):ftx005. DOI: 10.1093/femspd/ftx005
25. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr;31(4):365-73. DOI: 10.1086/651094
26. Гасретова ТД, Синькова ОН, Харсеева ГГ, Миронов АЮ. Формирование и распространение MRSA-штаммов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;4:33-6.
27. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* [Molecular basis of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*]. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(1):7-14. Spanish. DOI: 10.4067/s0716-10182018000100007
28. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28;99(11):7687-92. DOI: 10.1073/pnas.122108599
29. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):616-87. DOI: 10.1128/CMR.00081-09
30. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, Shi D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *J Infect Chemother*. 2010 Aug;16(4):225-54. DOI: 10.1007/s10156-010-0045-9
31. Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. *Antibiotics (Basel)*. 2015 Nov 6;4(4):521-43. DOI: 10.3390/antibiotics4040521
32. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):603-61. DOI: 10.1128/CMR.00134-14
33. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [электронный ресурс]. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия-2018-03. 2018; URL: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> (дата обращения 12.03.2021).
34. European Committee on Antimicrobial Susceptibility [электронный ресурс]. Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0. 2018; URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (дата обращения 21.02.2018).
35. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):99-139. DOI: 10.1128/CMR.00042-09

References

1. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al; Emerging Infections Program – Active Bacterial Core Surveillance MRSA Surveillance Investigators. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* infections, United States, 2011. JAMA Intern Med. 2013 Nov 25;173(21):1970-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10423
2. Williamson DA, Heffernan H, Nimmo G. Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of *Staphylococcus aureus*. Pathology. 2015 Apr;47(3):270-5. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000236
 3. Mehraj J, Witte W, Akmatov MK, Layer F, Werner G, Krause G. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Patterns in the Community. Curr Top Microbiol Immunol. 2016;398:55-87. DOI: 10.1007/82_2016_497
 4. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. Lancet Infect Dis. 2005 Dec;5(12):751-62. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4
 5. Mehraj J, Akmatov MK, Strömpl J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, et al. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a random sample of non-hospitalized adult population in northern Germany. PLoS One. 2014 Sep 24;9(9):e107937. DOI: 10.1371/journal.pone.0107937
 6. Sivaraman K, Venkataraman N, Cole AM. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its contributing factors. Future Microbiol. 2009 Oct;4(8):999-1008. DOI: 10.2217/fmb.09.79
 7. Tsai MH, Chiu CY, Shih HJ, Liao SL, Hua MC, Huang SH, et al. Longitudinal investigation of nasopharyngeal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in early infancy: The PATCH birth cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017 Feb;23(2):121.e1-121.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.020
 8. Lisishnikova LP, Simonyan EE. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* carriage among medical students. Nauchnye issledovaniya. 2016;9(10):74-5. (In Russian).
 9. Shirokova IYu, Shishkin GA, Chanysheva RF, Glazovskaya LS, Efimova TV. Prevalence and characteristics of *Staphylococcus aureus* carriage in students of higher educational medical institutuins (two-focus research). Medicine in Kuzbass. 2013;12(2):79-83. (In Russian).
 10. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Dis Primers. 2018 May 31;4:18033. DOI: 10.1038/nrdp.2018.33
 11. Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. Microbiol Spectr. 2019 Mar;7(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018.
 12. Sakwinska O, Kuhn G, Balmelli C, Francioli P, Giddey M, Perreten V, et al. Genetic diversity and ecological success of *Staphylococcus aureus* strains colonizing humans. Appl Environ Microbiol. 2009 Jan;75(1):175-83. DOI: 10.1128/AEM.01860-08
 13. Rolo J, Miragaia M, Turlej-Rogacka A, Empel J, Bouchami O, Faria NA, et al. CONCORD Working Group. High genetic diversity among community-associated *Staphylococcus aureus* in Europe: results from a multicenter study. PLoS One. 2012;7(4):e34768. DOI: 10.1371/journal.pone.0034768
 14. Heilbronner S, Foster TJ. *Staphylococcus lugdunensis*: a Skin Commensal with Invasive Pathogenic Potential. Clin Microbiol Rev. 2020 Dec 23;34(2):e00205-20.
 15. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997 Jul;10(3):505-20. DOI: 10.1128/CMR.10.3.505-520.1997
 16. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. Clin Infect Dis. 2004;39:971-979.
 17. Scudiero O, Brancaccio M, Mennitti C, Laneri S, Lombardo B, De Biasi MG, et al. Human Defensins: A Novel Approach in the Fight against Skin Colonizing *Staphylococcus aureus*. Antibiotics (Basel). 2020 Apr 21;9(4):198. DOI: 10.3390/antibiotics9040198
 18. Brusina EB, Dmitrenko OA, Glazovskaya LS, Efimova TV. Epidemiology and epidemiological monitoring of infections caused by methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014, 50 p. (In Russian).
 19. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013; URL: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013 (accessed 05.04.2016).
 20. Bassetti M, Righi E, Del Giacomo P, Sartor A, Ansaldi F, Trucchi C, et al. Predictors of Mortality with *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Elderly Adults. J Am Geriatr Soc. 2018 Jul;66(7):1284-1289. DOI: 10.1111/jgs.15391
 21. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2014; URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6348.pdf> (accessed 21.04.2017).
 22. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al; Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. JAMA. 2007 Oct 17;298(15):1763-71. DOI: 10.1001/jama.298.15.1763
 23. Malani PN. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2014 Apr 9;311(14):1438-9. DOI: 10.1001/jama.2014.1666
 24. Balasubramanian D, Harper L, Shospin B, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* pathogenesis in diverse host environments. Pathog Dis. 2017 Jan 1;75(1):ftx005. DOI: 10.1093/femspd/ftx005
 25. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Apr;31(4):365-73. DOI: 10.1086/651094
 26. Gasretova TD, Sinkova ON, Kharseeva GG, Mironov AYu. The formation and spread of MRSA strains in patients with pyoinflammatory diseases. Russian Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika). 2013;4:33-6. (In Russian).
 27. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* [Molecular basis of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*]. Rev Chilena Infectol. 2018;35(1):7-14. Spanish. DOI: 10.4067/s0716-10182018000100007
 28. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 May 28;99(11):7687-92. DOI: 10.1073/pnas.122108599
 29. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):616-87. DOI: 10.1128/CMR.00081-09
 30. Yamamoto T, Nishiyama A, Takano T, Yabe S, Higuchi W, Razvina O, Shi D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. J Infect Chemother. 2010 Aug;16(4):225-54. DOI: 10.1007/s10156-010-0045-9
 31. Cuny C, Wieler LH, Witte W. Livestock-Associated MRSA: The Impact on Humans. Antibiotics (Basel). 2015 Nov 6;4(4):521-43. DOI: 10.3390/antibiotics4040521
 32. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015 Jul;28(3):603-61. DOI: 10.1128/CMR.00134-14
 33. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial chemotherapy [electronic resource]. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Clinical recommendations. Version-2018-03. URL: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> (accessed 12.03.2021). (In Russian).
 34. European Committee on Antimicrobial Susceptibility [электронный ресурс]. Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0. 2018; URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (дата обращения 21.02.2018).
 35. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 2010 Jan;23(1):99-139. DOI: 10.1128/CMR.00042-09

Информация об авторах:

Ивао Ясухиса, PhD, старший научный сотрудник Международного медицинского образовательного-исследовательского центра
Адрес: Фукусуми здание II, 1-86-12 Хигасинакадори, Чуо-ку, г. Ниигата 951-8116, Япония
Тел/факс: 81-25-229-5335
E-mail: indiansign_64@hotmail.com

Камшилова Вера Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая бактериологической лабораторией КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича»
Адрес: 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17
Телефон: (391) 205-2722
E-mail: kamshylova@mail.ru

Поткина Надежда Константиновна, научный сотрудник ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Телефон: (391) 228-0865
E-mail: potnadkon@inbox.ru

Акушева Дарья Николаевна, преподаватель кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Телефон: (391) 228-0865
E-mail: kallisto@yandex.ru

Ямамото Татсуо, PhD, профессор, директор Международного медицинского образовательного-исследовательского центра
Адрес: Фукусуми здание II, 1-86-12 Хигасинакадори, Чуо-ку, г. Ниигата 951-8116, Япония
Тел/факс: 81-25-229-5335
E-mail: tatsuo@imerc.jp

Information about authors:

Iwao Yasuhisa, PhD, Senior Researcher International Medical Education and Research Center (IMERC)
Address: Fukusumbuilding II, 1-86-12 Higashinakadori, Chuo-ku, Niigata 951-8116, Japan
Phone/Fax: 81-25-229-5335
E-mail: indiansign_64@hotmail.com

Vera V. Kamshilova, PhD (Biological Sciences), head of bacteriological laboratory, N.S.Karpovich Krasnoyarsk State Emergency Hospital
Address: 17 Kurchatov str., Krasnoyarsk, 660062, Russian Federation
Phone: (391) 205-2722
E-mail: kamshylova@mail.ru

Nadezhda K. Potkina, researcher, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Address: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
Phone: (391) 228-0865
E-mail: potnadkon@inbox.ru

Darya N. Akusheva, teacher, department of microbiology, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
Address: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
Phone: (391) 228-0865
E-mail: kallisto@yandex.ru

Yamamoto Tatsuo, PhD, Professor, Director, International Medical Education and Research Center (IMERC)
(Address: Fukusumbuilding II, 1-86-12 Higashinakadori, Chuo-ku, Niigata 951-8116, Japan
Phone/Fax: 81-25-229-5335
E-mail: tatsuo@imerc.jp

НОВОСТИ НАУКИ

Микробиомы кишечника и полости рта как предикторы тяжести COVID-19

Причина резких различий в клинических исходах у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, все еще плохо изучена. В то время как большинство из них выздоравливает, часть людей тяжело заболевает и умирает. Таким образом, определение биомаркеров, которые могут предсказать клинические исходы заболевания COVID-19, является ключом к расстановке приоритетов для пациентов, нуждающихся в срочном лечении. Учитывая, что несбалансированный микробиом кишечника является отражением плохого здоровья, мы стремимся определить виды-индикаторы, которые могут предсказать клинические исходы заболевания COVID-19. Впервые на большой когорте пациентов с COVID-19 продемонстрировано, что состав кишечного и орального микробиома предсказывает, соответственно, с точностью 92% и 84% тяжелый COVID-19 респираторных симптомов, приводящих к смерти. Было обнаружено, что точность прогноза микробиома тяжести COVID-19 намного выше, чем при обучении аналогичных моделей с использованием информации о сопутствующих заболеваниях, часто применяемой для сортировки пациентов в клинике (77% AUC). Кроме того, сочетая симптомы, сопутствующие заболевания и микробиоту кишечника, модель достигла наивысшего значения AUC – 96%. Примечательно, что модельное обучение микробиому стула выявило обогащение *Enterococcus faecalis*, известного патобионта, как главного предиктора тяжести заболевания COVID-19. *E. faecalis* уже легко культивировать в клинических лабораториях, поэтому мы призываем медицинское сообщество включить эту бактерию в качестве надежного средства прогнозирования серьезности COVID-19 при оценке стратификации риска пациентов в клинике.



Ward D.V., et al.

The intestinal and oral microbiomes are robust predictors of COVID-19 severity the main predictor of COVID-19-related fatality: preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 2021.