

Биологические свойства полиантибиотикорезистентных *Staphylococcus haemolyticus*, изолированных от коронапозитивных и коронанегативных пациентов с внебольничными пневмониями

А.С.Анисимова, Н.В.Аронова, М.В.Цимбалистова, А.С.Водопьянов, Н.В.Павлович,
Е.Н.Гудуева, А.К.Носков

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

В настоящее время в инфекционной патологии человека возрастает роль коагулазоотрицательных видов *Staphylococcus* spp. Особого внимания из этой группы микроорганизмов заслуживает *Staphylococcus haemolyticus*, большинство клинических изолятов которого характеризуются полиантибиотикорезистентностью. Все исследованные штаммы выделены от коронапозитивных и коронанегативных больных с внебольничными пневмониями. Интерес вызывало сравнительное изучение чувствительности к антибактериальным препаратам у изолятов *S. haemolyticus* и *S. aureus*. Анализ полученных результатов показал, что, в отличие от полиантибиотикорезистентного гемолитического стафилококка, *S. aureus* обладал широким спектром чувствительности к изученным группам антибиотиков. Показано, что наибольшую резистентность (56–92%) штаммы *S. haemolyticus* проявляли к широко используемым антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, тетрациклином, макролидам, фторхинолоном и амоксиклаву. Как установлено, наибольшую активность в отношении *S. haemolyticus* сохраняли ванкомицин и линезолид (100%), а >80% штаммов демонстрировали чувствительность к карбапенемам и цефоперазон/сульбактаму. Культуры обоих видов стафилококков проявляли чувствительность к коммерческому стафилококковому бактериофагу (73–100% штаммов). С помощью полногеномного секвенирования у гемолитических стафилококков обнаружены гены устойчивости к β-лактамам, аминогликозидам и макролидам. Кроме того, был выявлен ген устойчивости к дезинфицирующим средствам группы четвертичных аммониевых соединений – *qacA*, что свидетельствует о необходимости мониторинга подобных штаммов внутри стационаров. Исследование на вирулентность золотистого и гемолитического стафилококков на новой биологической модели – личинках большой восковой моли (*Galleria mellonella*) – не выявило достоверных отличий между видами. Таким образом, возрастающая частота изоляции полиантибиотикорезистентных гемолитических стафилококков от больных с пневмониями позволяет предложить их включение в группу наиболее опасных агентов – ESKAPE.

Ключевые слова: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, множественная лекарственная устойчивость, вирулентность, *Galleria mellonella*

Для цитирования: Анисимова А.С., Аронова Н.В., Цимбалистова М.В., Водопьянов А.С., Павлович Н.В., Гудуева Е.Н., Носков А.К. Биологические свойства полиантибиотикорезистентных *Staphylococcus haemolyticus*, изолированных от коронапозитивных и коронанегативных пациентов с внебольничными пневмониями. Бактериология. 2024; 9(4): 88–94. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-4-88-94

Biological properties of multidrug-resistance *Staphylococcus haemolyticus* isolated from coronapositive and coronanegative patients with community-acquired pneumonia

A.S.Anisimova, N.V.Aronova, M.V.Tsimbalistova, A.S.Vodopyanov, N.V.Pavlovich, E.N.Gudueva, A.K.Noskov

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

Для корреспонденции:

Анисимова Анастасия Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40
E-mail: anisimova_as@antiplague.ru

Статья поступила 22.03.2024, принята к печати 25.12.2024

For correspondence:

Anastasia S. Anisimova, Junior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor

Address: 117/40 M.Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation
E-mail: anisimova_as@antiplague.ru

The article was received 22.03.2024, accepted for publication 25.12.2024

Currently, the role of coagulase-negative species of *Staphylococcus* spp in human infectious pathology is increasing. From this group of microorganisms, *Staphylococcus haemolyticus* deserves special attention because most of the clinical isolates are characterized by multidrug-resistance (MDR). All of the studied strains were obtained from coronapostive and coronanegative patients with community-acquired pneumonia. Special interest in the investigation of these strains is focused on their antibiotic resistance. Our results showed that unlike MDR *S. haemolyticus*, *S. aureus* had a wide range of sensitivity to the tested antibiotic groups. It was established that *S. haemolyticus* strains demonstrated the greatest resistance (56–92%) to the wide range of antibiotics: penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and amoxicillin+clavulanic acid. Vancomycin and linezolid were found to be the most active against *S. haemolyticus* (100%), and more than 80% of the strains were sensitive to carbapenems and cefoperazone/sulbactam. Most of the clinical isolates of both staphylococci species (73–100%) were lysed by commercial staphylococcal bacteriophage. Genes of resistance to β -lactams, aminoglycosides and macrolides were found in hemolytic staphylococci using whole-genome sequencing. In addition, a gene *qacA*, which determines resistance to disinfectants of the quaternary ammonium compound group, was identified. These results indicate the necessity to control these strains in hospitals. A virulence study of *S. aureus* and *S. haemolyticus* using a new biological model – larvae of the large wax moth (*Galleria mellonella*) – did not reveal significant differences between two species. Thus, the increasing frequency of isolation of MDR hemolytic staphylococci from patients with pneumonia support the idea of their inclusion in the group of the most dangerous agents – ESKAPE.

Key words: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, multidrug-resistance, virulence, *Galleria mellonella*

For citation: Anisimova A.S., Aronova N.V., Tsimbalistova M.V., A.S.Vodopyanov A.S., Pavlovich N.V., Gudueva E.N., Noskov A.K. Biological properties of multidrug-resistance *Staphylococcus haemolyticus* isolated from coronapostive and coronanegative patients with community-acquired pneumonia. Bacteriology. 2024; 9(4): 88–94. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-4-88-94

Бактерии рода *Staphylococcus* spp. относятся к условно-патогенной микрофлоре и могут колонизировать различные ткани и органы здорового человека. В настоящее время их разделяют на две группы по способности коагулировать плазму крови – коагулазоположительные и коагулазоотрицательные (КОС). Следует отметить, что данные группы характеризуются разным патогенным потенциалом, причем к наиболее вирулентным среди коагулазопозитивных стафилококков относится *Staphylococcus aureus*. Подтверждением этому может служить включение этого вида в группу опасных антибиотикорезистентных микроорганизмов – ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие представители рода *Enterobacter*). Среди КОС клинически значимыми и широко распространенными являются виды *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* [1].

В последние годы в инфекционной патологии человека возрастает роль *S. haemolyticus*, с которым ассоциируют такие инфекции как бактериемия, менингит, инфекции глаз, кожи, мочевыводящих путей и перитонит [2–4]. Кроме того, имеются сведения о выделении гемолитического стафилококка от собак и их владельцев, что предполагает возможность зоонозной передачи возбудителя [5]. Особого внимания заслуживает тот факт, что данный вид микроорганизма, обладающий множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), был обнаружен в кормах для животных [6].

Гемолитический стафилококк рассматривается некоторыми авторами как «новый» патоген, который может вызывать внутрибольничные инфекции. Учитывая этиологическую значимость *S. aureus* и более пристальный интерес исследователей к этому виду, участию других стафилококков в развитии инфекционного процесса уделялось меньше внимания и не всегда проводилась их четкая микробиологическая идентификация [7].

Сегодня гемолитические стафилококки условно подразделяют на две формы – комменсальные и клинические. Клинические характеризуются полиантибиотикорезистентностью и могут быть источником распространения внутрибольничных инфекций [8]. Факторы, определяющие выжива-

ние и распространение *S. haemolyticus*, а также переход от комменсального к клиническому состоянию, до сих пор точно не установлены [7].

Биологической особенностью этого вида является образование биопленок, которые наряду с продукцией токсинов и инвазивных ферментов могут иметь решающее значение в развитии патогенеза заболевания [9]. Как установлено, внутрибольничные изоляты показывают высокий уровень антибиотикорезистентности среди представителей КОС [10]. Более того, они представляют угрозу горизонтального переноса генов резистентности другим видам стафилококков и их распространению как внутри стационара, так и среди населения.

Целью нашего исследования явилось определение этиологического значения *S. haemolyticus* в структуре возбудителей внебольничных пневмоний у коронапозитивных (SARS-CoV-2«+») и коронанегативных (SARS-CoV-2«-») больных и изучение фенотипических и молекулярно-биологических свойств клинических штаммов, а также сравнительная оценка чувствительности *S. haemolyticus* и *S. aureus* к антибактериальным препаратам, стафилококковому бактериофагу и определение вирулентности на модели инфекции личинок большой восковой моли (*Galleria mellonella*).

Материалы и методы

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (2020–2022 гг.) во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора было исследовано 1468 образцов мокроты от пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). Забор материала осуществлялся в первые 24–48 ч с момента поступления больного в стационар.

Выделение возбудителей ВП проводили бактериологическим методом в соответствии с регламентирующими документами [11, 12]. Диагностически значимыми считали микроорганизмы, изолированные из мокроты больных, в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Для видовой идентификации штаммов применяли метод времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с

использованием масс-спектрометра Autoflexspeed III (BrukerDaltonics, Германия) и программного обеспечения MALDI Biotyper. Показатели полученных масс-спектров сравнивали с базой данных компании Bruker версия 3.1.66 (BrukerDaltonics, Германия) и при значении Score 2,0–2,3 оценивали вероятность видовой идентификации как высокую. Подготовку образцов выполняли методом прямого нанесения материала на мишень в соответствии с инструкцией к прибору.

Антибиотикорезистентность изолятов определяли с помощью диско-диффузионного метода с оценкой чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) в соответствии с критериями EUCAST v. 13.0 к следующим группам антибиотиков: пенициллины (ампициллин), цефалоспорины (цефотаксим), макролиды (азитромицин), аминогликозиды (гентамицин), тетрациклины (доксциклин), линкозамиды (клиндамицин), рифампицин, карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (левофлоксацин), беталактамазозащищенные β -лактамы (амоксциллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам), а также ванкомицину и линезолиду (производства НИЦФ, Санкт-Петербург) [13].

Для обнаружения β -лактамазы расширенного спектра действия у исследованных штаммов использовали диски с хромогенным цефалоспорином (нитроцефином), согласно инструкции изготовителя (BD, США).

Поиск генов резистентности осуществляли с помощью программы на сайте <http://antiplague.ru/resistanceanalyzer/>.

Литическую активность коммерческого стафилококкового бактериофага (производства «Микроген») изучали с помощью прямого метода нанесения капли бактериофага на посев исследуемой культуры (10^8 КОЕ/мл), согласно Федеральным клиническим рекомендациям [14].

Определение MLST-типа штаммов проводили с использованием авторского программного обеспечения MLST-typer (ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора) и базы данных pubMLST [15].

Вирулентность клинических штаммов *S. aureus* и *S. haemolyticus* оценивали на модели экспериментальной инфекции личинок большой восковой моли (*G. mellonella*) при заражении в дозе 10^5 КОЕ/личинку в последнюю левую ложноножку по 5 мкл (10 личинок в группе). В качестве кон-

троля использовали группы интактных особей и с введенным физиологическим раствором в том же объеме. Учет гибели *G. mellonella* регистрировали с 24-часовыми интервалами в течение 5 дней [16]. Анализ выживаемости проводили методом Каплана–Мейера с построением кривой и последующей оценкой межгрупповых различий логранговым тестом. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью Z-теста и критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$ [17].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенной работы было исследовано 1468 образцов мокроты от коронапозитивных ($n = 1015$) и коронанегативных больных ($n = 453$) с ВП. Анализ этиологической структуры возбудителей ВП представлен на рис. 1.

Установлено, что в структуре ВП из группы грамотрицательных микроорганизмов доминирующее место занимали бактерии рода *Klebsiella* spp., что подтверждает полученные нами ранее данные [18]. Из грамположительных бактерий 26% как у коронапозитивных, так и коронанегативных пациентов составляли *Staphylococcus* spp.

В диагностических количествах было изолировано 119 штаммов *Staphylococcus* spp.: 79 от коронапозитивных больных и 40 – от коронанегативных. Анализ их видового спектра показал, что наибольший процент выделения приходился на *S. aureus* (79%), а среди КОС наиболее часто выделялся *S. haemolyticus* (17%). Другие виды (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) составляли 4%. Вместе с тем не выявлено достоверной разницы в частоте выделения стафилококков между двумя группами больных ($p > 0,05$).

Изучение отношения клинических изолятов к АБП показало, что штаммы гемолитического стафилококка в обеих группах пациентов характеризовались достоверно ($p \leq 0,05$) большим количеством маркеров устойчивости по сравнению с *S. aureus*. В то же время изолированные стафилококки от больных из обеих групп имели сопоставимые спектры чувствительности/устойчивости к лекарственным препаратам (рис. 2, 3).

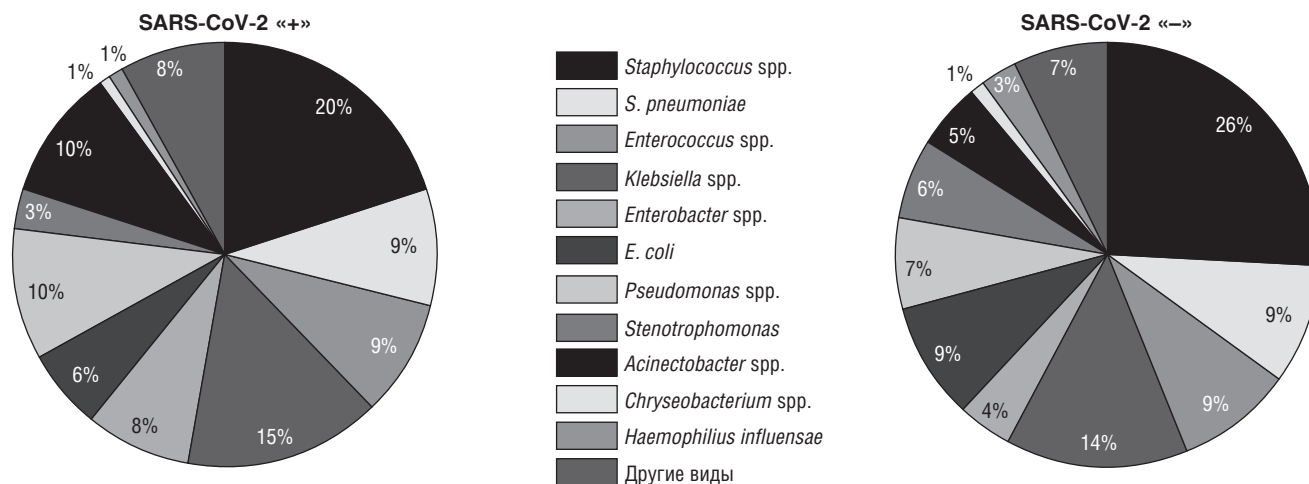


Рис. 1. Этиологическая структура возбудителей внебольничных пневмоний у коронапозитивных и коронанегативных больных.
Fig. 1. Etiological structure of pathogens causing community-acquired pneumonia in corona-positive and corona-negative patients.

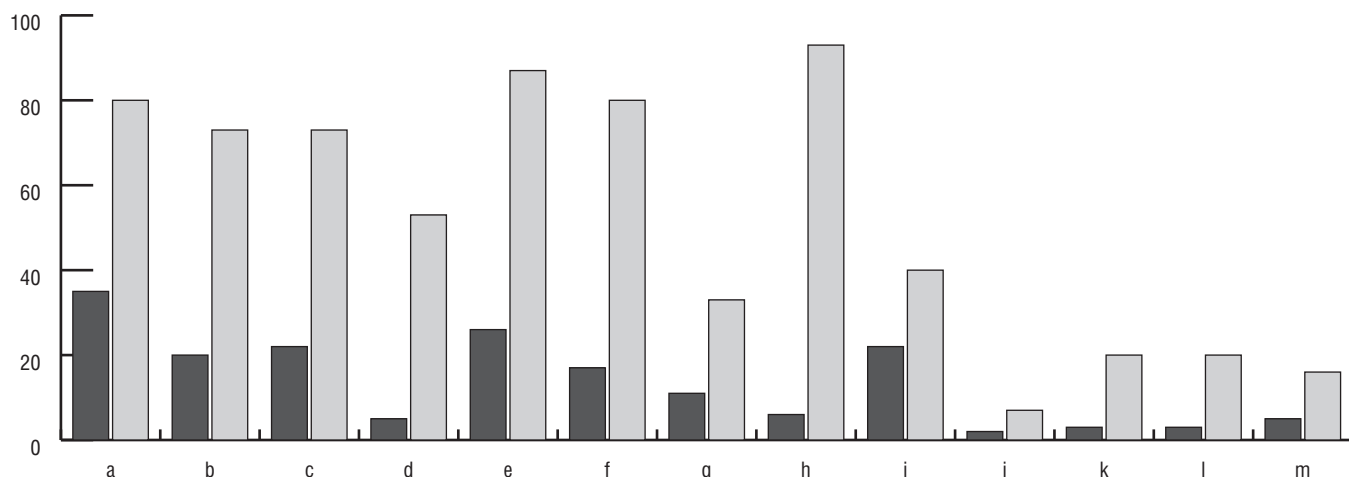


Рис. 2. Результаты сравнительной оценки антибиотикорезистентности штаммов *S. haemolyticus* (■) и *S. aureus* (■) у SARS-CoV-2«+»-больных: а – ампициллин, б – амоксилав, с – цефотаксим, d – гентамицин, е – доксициклин, f – азитромицин, g – клиндамицин, h – левофлоксацин, i – рифампицин, j – левомицитин, k – имипенем, l – меропенем, m – цефоперазон/сульбактам.

Fig. 2. Results of a comparative assessment of antibiotic resistance of *S. haemolyticus* (■) and *S. aureus* (■) strains in SARS-CoV-2“+” patients: a – ampicillin, b – amoxiclav, c – cefotaxime, d – gentamicin, e – doxycycline, f – azithromycin, g – clindamycin, h – levofloxacin, i – rifampicin, j – levomycin, k – imipenem, l – meropenem, m – cefoperazone/sulbactam.

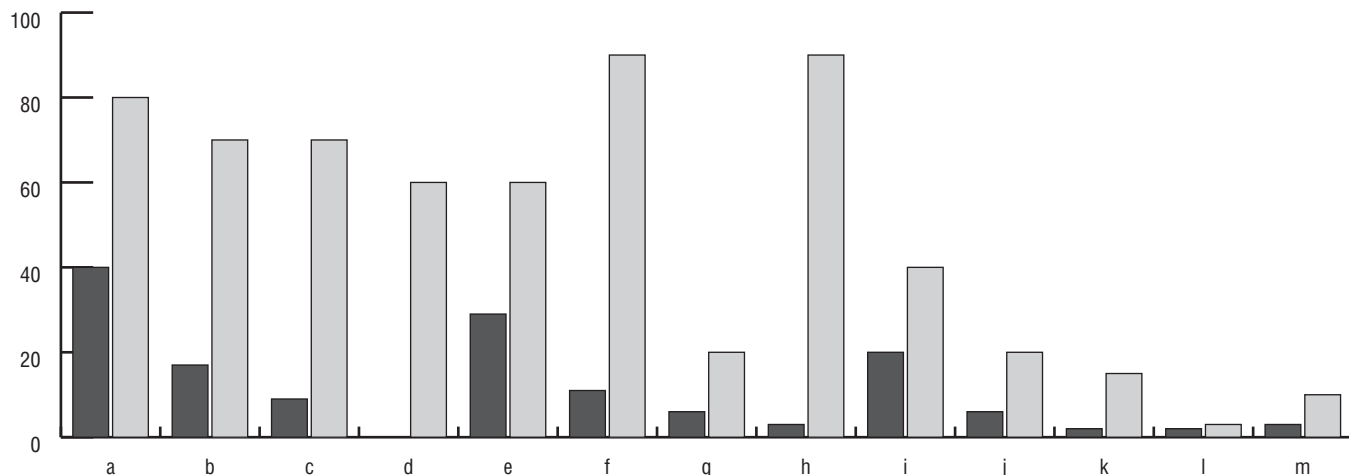


Рис. 3. Результаты сравнительной оценки антибиотикорезистентности штаммов *S. haemolyticus* (■) и *S. aureus* (■) у SARS-CoV-2«-»-больных: а – ампициллин, б – амоксилав, с – цефотаксим, d – гентамицин, е – доксициклин, f – азитромицин, g – клиндамицин, h – левофлоксацин, i – рифампицин, j – левомицитин, k – имипенем, l – меропенем, m – цефоперазон/сульбактам.

Fig. 3. Results of a comparative assessment of antibiotic resistance of *S. haemolyticus* (■) and *S. aureus* (■) strains in SARS-CoV-2“-” patients: a – ampicillin, b – amoxiclav, c – cefotaxime, d – gentamicin, e – doxycycline, f – azithromycin, g – clindamycin, h – levofloxacin, i – rifampicin, j – levomycin, k – imipenem, l – meropenem, m – cefoperazone/sulbactam.

Как оказалось, наибольшую резистентность (56–92% штаммов) *S. haemolyticus* проявляли к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам, фторхинолонам и амоксилаву.

С помощью дисков с нитроцефином доказано, что все антибиотикорезистентные гемолитические стафилококки синтезировали β-лактамазы расширенного спектра действия, что может определять устойчивый фенотип стафилококков к β-лактамам антибиотикам. Частота выделения изолятов, устойчивых к клиндамицину и рифампицину, составляла 28–40%. Как установлено, наибольшую активность в отношении *S. haemolyticus* сохраняли ванкомицин и линезолид (100%), а >80% штаммов демонстрировали чувствительность к карбапенемам и цефоперазон/сульбактаму. Эти результаты позволяют рассматривать данные антибиотики как препараты выбора при лечении инфекции.

В отличие от гемолитического стафилококка, *S. aureus* показал более низкую частоту изоляции антибиотикорезистентных штаммов и характеризовался большей чувствительностью к изученным группам антибиотиков. Так, 26–40% исследованных культур обладали резистентностью к пенициллинам и тетрациклинам. Следует отметить, что у корона-позитивных больных отмечена тенденция к повышению частоты изоляции резистентных к цефалоспорином штаммов (до 22%) по сравнению с коронанегативными (9%). Наши результаты согласуются с данными других авторов, в которых сообщалось, что >70% клинических и комменсальных штаммов *S. haemolyticus* были МЛУ [19, 20]. Таким образом, целесообразным является микробиологический мониторинг циркулирующих штаммов стафилококков с оценкой их чувствительности к АБП для своевременной смены антибиотиков при лечении.

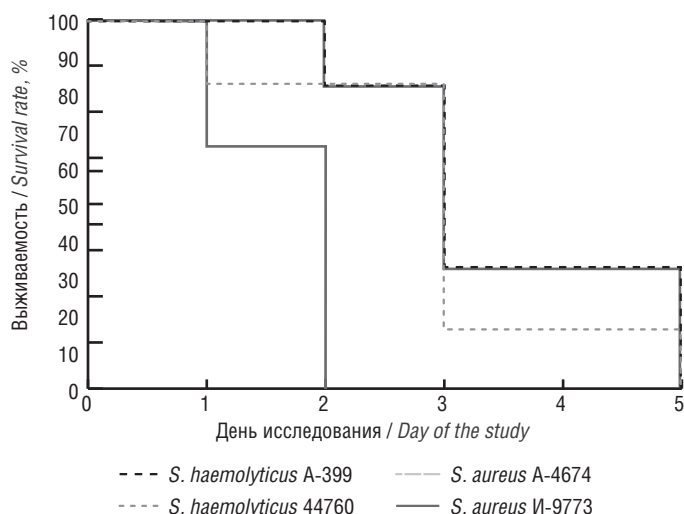


Рис. 4. Кривая выживаемости личинок экспериментальных групп, зараженных суспензиями штаммов *S. haemolyticus* и *S. aureus* (10^5 КОЕ/личинку).

Fig. 4. Survival curve of larvae of experimental groups infected with suspensions of *S. haemolyticus* and *S. aureus* strains (10^5 CFU/larva).

С помощью полногеномного секвенирования были проанализированы гены резистентности *S. haemolyticus*. Как обнаружено, геном бактерий содержал гены устойчивости к β -лактамам, аминогликозидам и макролидам, что подтверждает результаты фенотипической характеристики (таблица).

Следует подчеркнуть тот факт, что у 63% гемолитических стафилококков выявлен ген устойчивости к дезинфицирующим средствам группы четвертичных аммониевых соединений – *qacA*. В этой связи можно предположить, что клинические изоляты, способные быстро адаптироваться к различным неблагоприятным условиям, могут проявлять устойчивость к применяемым на практике дезинфектантам (например, Асептодину). Данный феномен требует особого внимания, так как существует вероятность появления устойчивых микроорганизмов в клинических условиях.

Большинство культур обоих видов стафилококков проявляли чувствительность к коммерческому стафилококковому бактериофагу (73–100% штаммов). Следовательно, определение фагочувствительности конкретного возбудителя и использование бактериофага может повысить эффективность комплексного лечения стафилококковой инфекции.

Для изучения молекулярно-генетических свойств было проведено полногеномное секвенирование 16 штаммов *S. haemolyticus*. С помощью мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) были определены 8 различных сиквенс-типов (ST) (8, 29, 30, 39, 40, 42, 58, 97). Как установлено, в исследуемой коллекции преобладали штаммы, относящиеся к ST 8 и ST 42. По мнению некоторых авторов, именно ST 42 являются наиболее патогенными по сравнению с другими сиквенс-типами [20]. У трех штаммов нам не удалось определить ST-тип, так как у них были обнаружены новые аллели генов *arcC* и *SH_1200*, не зарегистрированных в базе данных.

Таблица. Анализ генов резистентности к антибактериальным препаратам у *S. haemolyticus*
Table. Analysis of antibacterial resistance genes in *S. haemolyticus*

№ п/п	Номер штамма / Strain number	β -лактамы / β -lactams						Аминогликозиды / Aminoglycosides						Макролиды / Macrolides				Тетрациклины / Tetracyclines		Линкозамиды / Lincosamides	
		<i>blaZ</i>	<i>blaI</i>	<i>blaR1</i>	<i>mecA</i>	<i>blaPC1</i>	<i>str</i>	<i>aac(6)-Ie/aph(2'')-Ia</i>	<i>ant(9)-Ia</i>	<i>aadD1</i>	<i>aph(3')-IIIa</i>	<i>sat4</i>	<i>ant(6)-Ia</i>	<i>erm(A)</i>	<i>erm(C)</i>	<i>mph(C)</i>	<i>msr(A)</i>	<i>tet(K)</i>	<i>tet(L)</i>	<i>vga(A)</i>	<i>lnu(A)</i>
1	44715	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-
2	44760	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
3	44936	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
4	72133	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
5	72145	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
6	И8212	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
7	A104	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
8	A2303	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-
9	A3796	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
10	A399	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
11	A403	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
12	E4096	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
13	E4316	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
14	E4437	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+
15	E4786	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
16	E4790	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
Частота встречаемости генов резистентности, % / Frequency of resistance genes, %		31	94	86	94	63	6	69	16	25	50	50	50	6	69	75	75	38	25	19	38

Согласно сведениям литературы, стафилококки являются слабopатогенными для белых мышей в дозе $<10^8$ – 10^9 КОЕ/мл [21, 22]. Поэтому представляло интерес изучение их вирулентности на новой биологической модели – личинках большой восковой моли (*G. mellonella*), которая в последние годы все более широко используется в лабораторной практике [23] (рис. 4).

Сравнительное изучение вирулентности золотистого и гемолитического стафилококков на модели *G. mellonella* не выявило достоверных отличий. Тем не менее по сравнению с другими штаммами *S. aureus* И-9773 вызывал более быструю гибель всей группы, что свидетельствует о различной степени вирулентности изученных культур для этой модели (рис. 4). В контрольных группах меланизация и гибель личинок отсутствовали. В отличие от полученных нами результатов, по данным китайских исследователей гемолитический стафилококк по сравнению с *S. aureus* проявлял большую вирулентность для *G. mellonella* [20]. Подобное расхождение результатов, возможно, обусловлено межштаммовыми различиями, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенного потенциала стафилококков на этой модели.

Ранее считалось, что представители КОС являются слабopатогенными для человека, а клинический интерес представлял *S. aureus*. Именно он включен в группу шести опасных жизнеугрожающих полиантибиотикорезистентных патогенов ESKAPE. Но результаты проведенного исследования четко демонстрируют, что гемолитические стафилококки обладают наибольшим количеством маркеров резистентности, тогда как *S. aureus* имеет широкий спектр чувствительности к различным АБП. При этом в последние годы отмечается возрастающая роль *S. haemolyticus* в качестве инфекционного агента при внебольничных и внутрибольничных пневмониях, которые плохо поддаются этиотропной терапии [24]. На наш взгляд, целесообразным является рассмотрение вопроса о включении *S. haemolyticus* в группу ESKAPE наряду с *S. aureus*.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Financial support

The work was carried out within the framework of the sectoral program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Montelongo C, Mores CR, Putonti C, Wolfe AJ, Abouelfetouh A. Whole-Genome Sequencing of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*. Clinical Isolates from Egypt. Microbiol Spectr. 2022 Aug 31;10(4):e0241321. DOI: 10.1128/spectrum.02413-21
2. Schuenck RP, Pereira EM, Iorio NL, Dos Santos KR. Multiplex PCR assay to identify methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008 Apr;52(3):431-5. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00387.x
3. do Carmo Ferreira N, Schuenck RP, dos Santos KR, de Freire Bastos Mdo C, Giambiagi-deMarval M. Diversity of plasmids and transmission of high-level mupirocin *mupA* resistance gene in *Staphylococcus haemolyticus*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2011 Mar;61(2):147-52. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00756.x
4. Manoharan M, Sistla S, Ray P. Prevalence and Molecular Determinants of Antimicrobial Resistance in Clinical Isolates of *Staphylococcus haemolyticus* from India. Microb Drug Resist. 2021 Apr;27(4):501-508. DOI: 10.1089/mdr.2019.0395
5. Ruzauskas M, Siugzdiniene R, Klimiene I, Virgailis M, Mockeliunas R, Vaskeviciute L, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in companion animals: a cross-sectional study. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014 Nov 28;13:56. DOI: 10.1186/s12941-014-0056-y
6. Bhargava K, Zhang Y. Multidrug-resistant coagulase-negative Staphylococci in food animals. J Appl Microbiol. 2012 Nov;113(5):1027-36. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05410.x
7. Eltwisy HO, Twisy HO, Hafez MH, Sayed IM, El-Mokhtar MA. Clinical Infections, Antibiotic Resistance, and Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus*. Microorganisms. 2022 May 31;10(6):1130. DOI: 10.3390/microorganisms10061130
8. Cavanagh JP, Pain M, Askarian F, Bruun JA, Urbarova I, Wai SN, et al. Comparative exoproteome profiling of an invasive and a commensal *Staphylococcus haemolyticus* isolate. J Proteomics. 2019 Apr 15;197:106-114. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.11.013
9. Eltwisy HO, Abdel-Fattah M, Elsisy AM, Omar MM, Abdelmoteleb AA, El-Mokhtar MA. Pathogenesis of *Staphylococcus haemolyticus* on primary human skin fibroblast cells. Virulence. 2020 Dec;11(1):1142-1157. DOI: 10.1080/21505594.2020.1809962
10. Cavanagh JP, Wolden R, Heise P, Esaiassen E, Klingenberg C, Aarag Fredheim EG. Antimicrobial susceptibility and body site distribution of community isolates of coagulase-negative staphylococci. APMIS. 2016 Nov;124(11):973-978. DOI: 10.1111/apm.12591
11. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания МУК 4.2.3115–13. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. / Laboratornaya diagnostika vnebol'nicnykh pnevmonii: Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3115–13. M.: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rosпотребнадзора, 2014. (In Russian).
12. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации МР 4.2.0114–16. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. / Laboratornaya diagnostika vnebol'nicnoi pnevmonii pnevmokokkovoi etiologii: Metodicheskie rekomendatsii MR 4.2.0114–16. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka, 2017. (In Russian).
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. Access: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
14. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике: Федеральные клинические рекомендации. М., 2014 / Ratsional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoi i protivoepidemicheskoi praktike: Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M., 2014. (In Russian).
15. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. Wellcome Open Res. 2018 Sep 24;3:124. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1
16. Салмова ЮВ, Никифорова ЛР, Боровкова КЕ. Разработка модели бактериальной инфекции личинок *Galleria mellonella* (большая восковая моль). Лабораторные животные для научных исследований. 2022;3:40-49 / Salmova JV, Nikiforova LR, Borovkova KE. Development of a bacterial infection model of *Galleria mellonella* larvae (greater wax moth). Laboratory Animals for Science. 2022;3:40-49. DOI: 10.57034/2618723X-2022-03-05 (In Russian).
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: ИД Практика, 1998. / Glantz SA. Primer of biostatistics. Translation from English. M.: Publ. Praktika, 1998. (In Russian).

18. Анисимова АС, Павлович НВ, Аронова НВ, Цимбалистова МВ, Гудуева ЕН, Пасюкова НИ, и др. Биологические свойства и антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* и ее роль в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний. Антибиотики и химиотер. 2023;68(5-6):11-18. / Anisimova AS, Pavlovich NV, Aronova NV, Tsimbalistova MV, Gudueva EN, Pasyukova NI, et al. Biological Properties and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* and Its Role in the Etiological Structure of Community-Acquired Pneumonia Pathogens. Antibiot. khimioter. (Antibiotics and Chemotherapy). 2023;68(5-6):11-18. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-11-18 (In Russian).
19. Pain M, Hjerde E, Klingenberg C, Cavanagh JP. Comparative genomic analysis of *Staphylococcus haemolyticus* reveals key to hospital adaptation and pathogenicity. Front Microbiol. 2019 Sep 10;10:2096. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02096. 17.
20. Qin M, Chen P, Deng B, He R, Wu Y, Yang Y, et al. The Emergence of a Multidrug-Resistant and Pathogenic ST42 Lineage of *Staphylococcus haemolyticus* from a Hospital in China. Microbiol Spectr. 2022 Jun 29;10(3):e0234221. DOI: 10.1128/spectrum.02342-21
21. Gunn BA. Comparative virulence of human isolates of coagulase-negative staphylococci tested in an infant mouse weight retardation model. J Clin Microbiol. 1989 Mar;27(3):507-11. DOI: 10.1128/jcm.27.3.507-511.1989
22. Akinkunmi EO, Adeyemi OI, Igbeneghu OA, Olaniyan EO, Omonisi AE, Lamikanra A. The pathogenicity of *Staphylococcus epidermidis* on the intestinal organs of rats and mice: an experimental investigation. BMC Gastroenterol. 2014 Jul 12;14:126. DOI: 10.1186/1471-230X-14-126
23. Asai M, Li Y, Newton SM, Robertson BD, Langford PR. *Galleria mellonella*-intracellular bacteria pathogen infection models: the ins and outs. FEMS Microbiol Rev. 2023 Mar 10;47(2):fuad011. DOI: 10.1093/femsre/fuad011
24. Noshak MA, Ahangarzaadeh Rezaee M, Hasani A, Mirzaei M, Memar MY, et al. Molecular Detection and Characterization of the *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* Isolated from Hospitalized Patients and Healthcare Workers in Iran. Biomed Res Int. 2023 Jan 6;2023:3775142. DOI: 10.1155/2023/3775142

Информация о соавторах:

Аронова Надежда Валентиновна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Цимбалистова Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Водопьянов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Павлович Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, и.о. начальника отдела природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Гудуева Елена Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Носков Алексей Кимович, кандидат медицинских наук, директор ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Nadezhda V. Aronova, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Marina V. Tsimbalistova, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Alexey S. Vodopyanov, MD, PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Natalya V. Pavlovich, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Natural Focal and Zoonotic Infections of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Elena N. Gudueva, Junior researcher at the laboratory "Collection of pathogenic microorganisms" Federal State Institution Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

Alexey K. Noskov, MD, PhD, Director of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор

НОВОСТИ НАУКИ

Пробиотический потенциал и применение молочнокислых бактерий в созревших сырах

В традиционных молочных продуктах имеются огромные источники молочнокислых бактерий (LAB). Некоторые из этих штаммов могут быть новыми пробиотиками с применением в области здравоохранения и удовлетворять растущие потребности пробиотической промышленности. В этой работе были проанализированы пробиотические и технологические свойства трех штаммов *Lactobacilli*, выделенных из традиционных бразильских сыров. Тесты *in vitro* показали, что три штамма безопасны и обладают пробиотическими свойствами. Они продемонстрировали антимикробную активность против патогенных бактерий, значения автоагрегации около 60%, высокие свойства образования биопленки и выживаемость более 65% в имитируемых кислотных условиях и более 100% в желчных солях. Три штамма использовались в качестве дополнительных культур по отдельности в пилотном производстве сыра Прато. После 45 дней созревания количество лактобацилл в сырах было близко к 8 Log КОЕ/г, и наблюдалось снижение количества лактококков (около -3 Log КОЕ/г) в зависимости от штамма. Первичный и вторичный протеолиз сыра не был затронут пробиотическими кандидатами во время созревания, и штаммы не показали липолитического эффекта, поскольку не наблюдалось никаких изменений в профиле жирных кислот сыров. Таким образом, эти результаты показывают, что три исследованных штамма обладают пробиотическими свойствами и имеют потенциал в качестве дополнительных нестартерных молочнокислых бактерий (NSLAB) для улучшения качества и функциональности сыров с короткой выдержкой.

Barreto Pinilla CM, Brandelli A, Ataíde Isaia H, Guzman F, Sundfeld da Gama MA, Spadoti LM, et al. Probiotic Potential and Application of Indigenous Non-Starter Lactic Acid Bacteria in Ripened Short-Aged Cheese. Curr Microbiol. 2024 Jun 3;81(7):202. DOI: 10.1007/s00284-024-03729-2