

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iasmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:
https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:
https://service.iasmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

Гордеев А.Б., Бембеева Б.О., Нечаева О.В., Скоробогатый А.В., Денисов П.А., Изюмов Р.В., Николаева А.В., Зубков В.В., Бухарова М.В., Курочкина С.В., Устюжанин А.В., Савичева А.М., Шалепо К.В., Антонов Ю.В., Шумакова В.С., Припутневич Т.В.

428 Молекулярно-биологические особенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Голуб А.В., Золотухин К.Н., Козлов Р.С., Малкова О.Г., Молдованов А.В., Самородов А.В., Шаповалов К.Г., Шень Н.П.

442 Проблема сепсиса и антибиотикорезистентности глазами студентов медицинских вузов: результаты многоцентрового кросс-секционного опроса

Захаренкова П.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Пименов Н.Н., Захаренков И.А., Власенко А.Е., Фомичева А.А., Неклюдова Г.В., Прошкина А.А., Тарыкина Е.В.

450 Влияние пандемии COVID-19 на повседневную жизнь и эмоциональное состояние медицинских работников: взгляд изнутри

Веселова Е.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Тюлькова Т.Е., Ловачева О.В., Казюлина А.А., Самойлова А.Г.

462 Молекулярно-генетические особенности возбудителей при неблагоприятном течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Казюлина А.А., Панова А.Е., Байракова А.Л., Меренкова А.И., Соболев П.В., Тюлькова Т.Е., Самойлова А.Г.

466 Диагностика и определение резистентности нетуберкулезных микобактерий как основа для принятия клинических решений

Антибиотикорезистентность

Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Леонов В.В., Шайдуллина Э.Р., Романов А.В., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С.

475 Структура популяции *Pseudomonas aeruginosa* в Российской Федерации: роль клонов «высокого риска» в распространении карбапенемаз и устойчивости к карбапенемам

Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Медведева О.С., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Кондратьева Е.И.

485 Генетические детерминанты антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при муковисцидозе

Опыт работы

Кутловская Е.Н., Виноградова А.Г., Лютова Е.Ю., Белорус О.В., Бикбулатова Л.Н., Меньшаков В.В., Захарова М.Г., Новиков С.В., Кузьменков А.Ю. и рабочая группа по мониторингу АМП

494 Региональная система автоматической валидации микробиологических заключений и мониторинга антимикробной резистентности: опыт Ямало-Ненецкого автономного округа

Умпелева Т.В., Цвиренко А.С., Кильдюшева Е.И., Премыслева Г.Е., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.

506 Сопоставление микробных профилей мокроты и бронхиальных смывов пациентов с туберкулезом легких по данным ПЦР-исследования

Новокович Ю.С., Сапунова И.Д., Мезенцева Н.И., Радионова В.В., Глотов О.С., Асеев М.В., Глотов А.С.

516 Исследование контрольных материалов ФСВОК, предназначенных для ПЦР-диагностики, в оценке качества выявляемости бактерий методом NGS секвенирования гена 16S рРНК

Смирнова С.С., Авдюнин Д.Д., Холманских М.В., Стагильская Ю.С., Жуйков Н.Н., Итани Т.М.

524 Генетическая характеристика изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в реанимационном отделении инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19

Генетическая характеристика изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в реанимационном отделении инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19

Смирнова С.С.¹, Авдюнин Д.Д.¹, Холманских М.В.², Стагильская Ю.С.¹, Жуйков Н.Н.¹, Итани Т.М.¹

¹ ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Городская инфекционная больница г. Нижний Тагил», Нижний Тагил, Россия

Контактный адрес:

Светлана Сергеевна Смирнова
Эл. почта: Smirnova_ss@niiviom.ru

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, секвенирование, филогенетический анализ, молекулярно-генетический анализ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. На основе результатов полногеномного секвенирования дать генетическую характеристику *S. aureus*, выявленных в реанимационном отделении инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. С помощью полногеномного секвенирования на платформе Illumina MiSeq были получены 20 последовательностей *S. aureus*, изолированных от пациентов и с объектов внешней среды. Проведен биоинформационный анализ, включающий типирование, определение детерминант резистентности и вирулентности, плазмидных репликонов и филогенетический анализ.

Результаты. Выявлено значительное генетическое разнообразие *S. aureus*, включая четыре клональных комплекса (СС): СС15 – 6/20 (30%), СС8 – 3/20 (15%), СС22 – 2/20 (10%) и СС97 – 2/20 (10%), 7/20 (35%) изолятов имели неопределенный СС. Изоляты СС8 и СС22 обнаружены только на средствах индивидуальной защиты (СИЗ) персонала, что указывает на роль СИЗ в передаче внутрибольничной инфекции. Филогенетический анализ показал кластеризацию со штаммами из разнообразных регионов. Выявлены гены резистентности к 9 классам антибиотиков, включая бета-лактамы (*blaZ*, *mecA*), тетрациклины (*tet(38)*) и фосфомицины (*fosB*). Гены вирулентности (токсины, супрессирующие иммунитет, экзоферменты) были обнаружены с высокой частотой (> 90%). Плазмидные репликоны (например, *rep16*, *rep5a*) были выявлены у 17/20 (85%) изолятов, что указывает на потенциал горизонтального переноса генов резистентности.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о сложной внутрибольничной экосистеме *S. aureus* в реанимационном отделении инфекционного госпиталя, характеризующейся значительным генетическим разнообразием, высокой частотой детерминант антимикробной резистентности и вирулентности, выраженным плазмидным пулом. Доминирование изолятов, выделенных с СИЗ персонала, подчеркивает необходимость усиления мер инфекционного контроля для предотвращения распространения потенциально патогенных и полирезистентных штаммов *S. aureus* в условиях стационара.

Original Article

Genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from an intensive care unit of an infectious diseases hospital during the COVID-19 pandemic

Smirnova S.S.¹, Avdyunin D.D.¹, Holmanskih M.V.², Stagil'skaya Yu.S.¹, Zhuykov N.N.¹, Itani T.M.¹

¹ Federal Research Institute of Viral Infections «Virome», Yekaterinburg, Russia

² City Infectious Hospital, Nizhny Tagil, Russia

Contacts:

Svetlana S. Smirnova
E-mail: Smirnova_ss@niiviom.ru

Key words: *Staphylococcus aureus*, sequencing, phylogenetic analysis, molecular genetic analysis.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To provide a genetic characterization based on whole-genome sequencing (WGS) data of *S. aureus* isolates identified in one intensive care unit (ICU) during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. WGS on Illumina MiSeq was performed, generating twenty *S. aureus* sequences isolated from patients and environmental surfaces. Bioinformatic analysis included typing, identification of antimicrobial resistance (AMR) determinants, virulence factors, plasmid replicons, and phylogenetic analysis.

Results. Significant genetic diversity was revealed, comprising four clonal complexes (CCs): CC15 – 6/20 (30%), CC8 – 3/20 (15%), CC22 – 2/20 (10%), and CC97 – 2/20 (10%); while 7/20 (35%) of isolates had an indeterminate CC. CC8 and CC22 isolates were detected exclusively on healthcare workers' personal protective equipment (PPE). Phylogenetic analysis showed clustering with strains from diverse geographical regions. AMR genes conferring resistance to 9 antibiotic classes were identified, including β -lactams (*blaZ*, *mecA*), tetracyclines (*tet(38)*), and fosfomycin (*fosB*). Virulence genes (encoding immune-suppressing toxins, exoenzymes) were highly prevalent (> 90%). Plasmid replicons (e.g., *rep16*, *rep5a*)

Смирнова С.С. и соавт.

were identified in 17/20 (85%) of the isolates, indicating potential horizontal gene transfer of AMR determinants.

Conclusions. These data demonstrate a complex *S. aureus* ecosystem within the ICU, characterized by high genetic diversity, a high prevalence of AMR and virulence determinants, and a significant plasmid pool. The predominance of isolates from PPE underscores the need for enhanced infection control measures to prevent the spread of potentially pathogenic and multidrug-resistant *S. aureus* strains in the hospital setting.

Введение

В современных условиях инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, остаются серьезной проблемой, особенно для медицинских организаций. Этот условно-патогенный микроорганизм способен вызывать широкий спектр заболеваний – от поверхностных инфекций кожи до тяжелых состояний, таких как пневмония, остеомиелит и сепсис [1]. В тоже время, *S. aureus* может присутствовать в составе нормальной микробиоты кожи животных и человека, а частота его носительства среди здоровых людей варьирует от 20% до 30% [2, 3].

Особенную опасность представляют метициллино-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA), которые демонстрируют устойчивость к широкому спектру антибиотиков и могут активно распространяться в условиях медицинских организаций. В последние десятилетия наблюдается рост распространенности MRSA в мире, что побуждает государства разрабатывать целенаправленные стратегии борьбы с передачей данного возбудителя [4].

Появление новых проблем с MRSA, таких как CA-MRSA (community-associated, внебольничные MRSA), создает новые вызовы для здравоохранения. К CA-MRSA относят штаммы MRSA, выделенные от пациентов в амбулаторных или внебольничных условиях, либо в течение первых 48 ч. с момента госпитализации в стационар. Такие штаммы характеризуются наличием стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (*SCCmec*), обеспечивающей устойчивость к метициллину, и появившись в госпитальной среде, CA-MRSA легко адаптируются к госпитальным условиям [5].

Пандемия COVID-19 негативно повлияла на изменение микробиома популяции и ассоциирована с лавинообразным ростом антимикробной резистентности (AMP) среди всех микроорганизмов. Пациенты, госпитализированные с COVID-19 и нуждающиеся в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно уязвимы к вторичным бактериальным инфекциям. Эти инфекции могут усугублять течение основного (вирусного) заболевания, увеличивать риск неблагоприятных исходов [6].

В ряде исследований было показано увеличение риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, при присоединении вторичных бактериальных инфекций.

Исследования микробиоты легочной ткани у таких пациентов выявили наличие бактериальных ассоциаций, представленных *Acinetobacter baumannii* и *S. aureus* [7, 8]. Это позволяет предположить, что нарушение баланса между комменсалами и потенциальными патогенами в микробиоте легких, обусловленное вирусом, может способствовать обострению пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [9].

Таким образом, изучение генетических характеристик изолятов *S. aureus*, циркулирующих в ОРИТ инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19, имеет важное значение для понимания динамики распространения внутрибольничных инфекций и разработки эффективных стратегий борьбы с ними. Это исследование может предоставить ценную информацию о характеристиках *S. aureus*, циркулирующих в условиях пандемии, и помочь разработать меры по профилактике и контролю инфекций в медицинских организациях.

Материалы и методы

Отбор биологического материала. Идентификация изолятов

В период 2022–2023 гг. в инфекционном госпитале для лечения больных COVID-19 был осуществлен отбор проб биологического материала от пациентов и смывов с объектов окружающей среды, средств индивидуальной защиты (СИЗ) персонала на наличие генетического материала условно-патогенных микроорганизмов, которые проводили в соответствии с запатентованной авторами схемой отбора проб [10]. Смывы с внешней среды и СИЗ персонала отбирали стерильными тампонами в течение 3-х суток через каждые 4 ч. по 20-ти унифицированным точкам отбора, сгруппированным в 3 блока: СИЗ персонала (наружная поверхность перчаток врача, медицинской сестры, уборщика служебных помещений; наружная поверхность комбинезона врача, медицинской сестры, уборщика служебных помещений), объекты больничной среды вокруг пациента (манипуляционный столик у постели больного, поручни и рычаги реанимационной кровати, наружная поверхность шприцевого дозатора, наружная поверхность аппарата искусственной вентиляции легких), общебольничные точки (наружная поверхность электроотсоса, винты кислород-

ной разводки, выключатели электроосвещения, ручки дверей, дозаторы для жидкого мыла/кожного антисептика, рабочее место врача).

Полногеномное секвенирование. Экстракция ДНК и подготовка библиотек

Экстракция ДНК осуществлялась с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва) согласно протоколу производителя. Подготовка проб для полногеномного секвенирования проводилась в соответствии набором Illumina DNA Prep (M) Tagmentation (Illumina, Сан-Диего) с инструкциями производителя. ДНК подготавливалась, фрагментировалась и маркировалась с помощью транспозома, входящего в комплект набора, и к каждому образцу добавлялись уникальные индексы для его маркировки (DNA/RNA UD Indexes Set A, Tagmentation, Сан-Диего). Количество дц-ДНК было определено на флуориметре Qubit 4.0 с помощью набора Qubit™ dsDNA HS (High Sensitivity) (Thermo Scientific, США). Образцы были нормализованы, объединены в пулы и подвергнуты секвенированию методом парного чтения с использованием системы Illumina MiSeq на картридже MiSeq V2 (300 циклов). Подготовка образцов и секвенирование проводились в соответствии с протоколом производителя.

Биоинформационный анализ. Контроль качества, сборка генома, очистка, типирование

Оценку качества полученных данных секвенирования проводили в программе FastQC. Были оценены количество последовательностей в прочтении, максимальная и минимальная длины прочтений, общее содержание %GC, доля неопределенных нуклеотидов для прямого и обратного прочтений.

Сборка геномов осуществлялась *de novo*, методом скаффолдинга, проведена на сервере Galaxy с помощью SPAdes 3.15.5 [11]. Сборка выполнена по paired-end прочтениям.

Для подтверждения видовой идентификации был проведен таксономический анализ последовательностей (скаффолдов) для установления и очистки контаминаций с помощью инструмента веб-платформы Galaxy: FCS GX 0.5.5 [12]. Все исследуемые изоляты были подтверждены как *S. aureus*.

Собранные *de novo* последовательности *S. aureus* были очищены от остаточных адаптеров и отфильтрованы по длине скаффолдов с помощью пакета NCBI VecScreen: FCS Adaptor 0.5.5 [12] и Trim.seqs 1.39.5 [13] соответственно.

Типирование изолятов микроорганизмов с использованием схемы мультилокусного типирования последовательностей (MLST) проведено с помощью веб-сайта <https://pubmlst.org/>.

Множественное выравнивание полученных последовательностей и построение филогенетического дерева присоединения соседей проводили в программной среде Mauve 2.4.0 [14] с применением алгоритма

ProgressiveMauve с параметрами по умолчанию (Full Alignment, Sum-of-pairs LCB scoring, Scoring matrix: HOXD). Множественное выравнивание полученных последовательностей (скаффолдов) проводили на референсную последовательность базы данных NCBI. Reference *S. aureus*: GCF_000013425.1 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000013425.1/)

Определение генетических детерминант резистентности к антимикробным препаратам (АМП) *in silico* было проведено с помощью ResFinder 4.6.0 [15] с настройками по умолчанию (порог идентичности $\geq 90\%$ при совпадении длины от 60%). В качестве входных данных были использованы fastq-файлы (прямое и обратное прочтение).

Определение плазмидных репликонов *in silico* было проведено при помощи программной среды PlasmidFinder 2.1.6 [16] с настройками по умолчанию (порог идентичности $\geq 90\%$ при совпадении длины от 60%). Используемая база данных: database 81c11f4_2023_12_04.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 24.06.2022, название учреждения приведено на момент одобрения исследования, учреждение изменило название в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 599 от 11.11.2022).

Результаты

В ОРИТ специализированного инфекционного госпиталя для пациентов с COVID-19 было идентифицировано 20 изолятов *S. aureus*, из них 15% ($n = 3$) были получены от пациентов, 85% ($n = 17$) – с объектов внешней среды и СИЗ персонала ($n = 3$ и $n = 14$ соответственно). Детализация точек отбора представлена в Приложении 1.

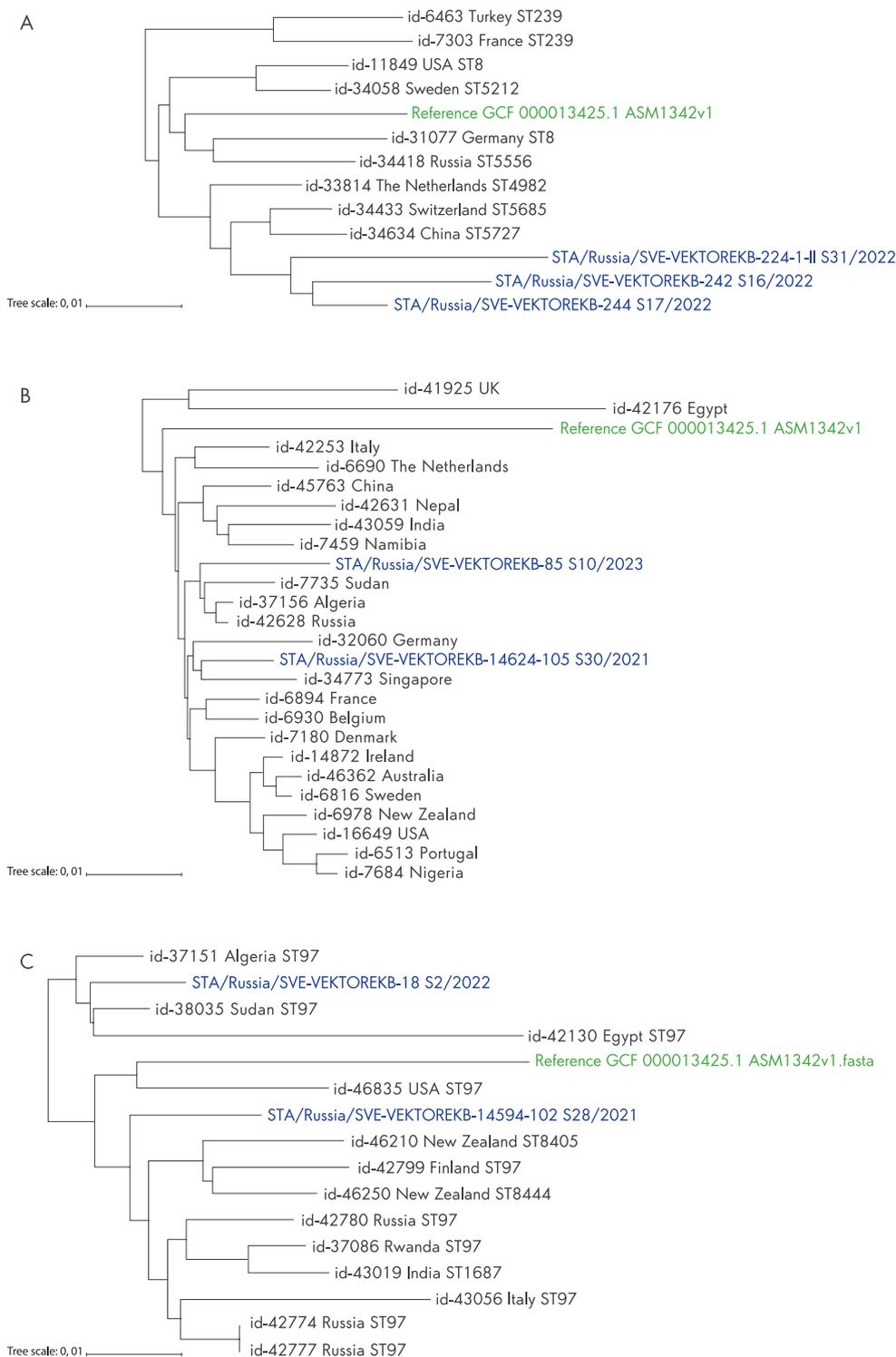
Точное определение сиквенс-типа (ST) методом мультилокусного сиквенс-типирования удалось провести для 30% ($n = 6$) изолятов *S. aureus*: ST5727 ($n = 3$), ST22 ($n = 1$), ST97 ($n = 1$), ST7614 ($n = 1$).

Для 70% изолятов *S. aureus* ($n = 14$) определение полного ST было невозможно из-за отсутствия аллелей одного или нескольких генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes). Однако для части изолятов этой группы ($n = 7$) была установлена принадлежность к клональным комплексам (CC). Установлено что в ОРИТ циркулировали 4 CC *S. aureus*:

- CC15 – 6/20 (30%) представлены ST7614;
- CC8 – 3/20 (15%) представлены ST5727;
- CC22 – 2/20 (10%) представлены ST22;
- CC97 – 2/20 (10%) представлены ST97.

Оставшиеся 35% изолятов *S. aureus* ($n = 7$) не могли быть отнесены ни к конкретному ST, ни к какому-либо CC (н.о.).

Распределение CC изолятов *S. aureus* имело некоторые особенности. Так, изоляты *S. aureus*, относящиеся к CC8 и CC22, были выделены только с СИЗ медицинского персонала (100%, $n = 3$ и $n = 2$ соответственно).



Цветовая маркировка: синий – сиквенсы *S. aureus*, выделенные из ОРИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19, черный – сиквенсы *S. aureus* из международной базы данных PubMLST, зеленый – референсная последовательность. Tree scale – филогенетический масштаб. Буквенное обозначение: А – СС8, В – СС22, С – СС97

Рисунок 1. Филогенетическое дерево присоединения соседей для изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов и с объектов внешней среды ОРИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19, и референсного изолята из базы данных GenBank с применением расчета матрицы оценки расстояний HOXD.

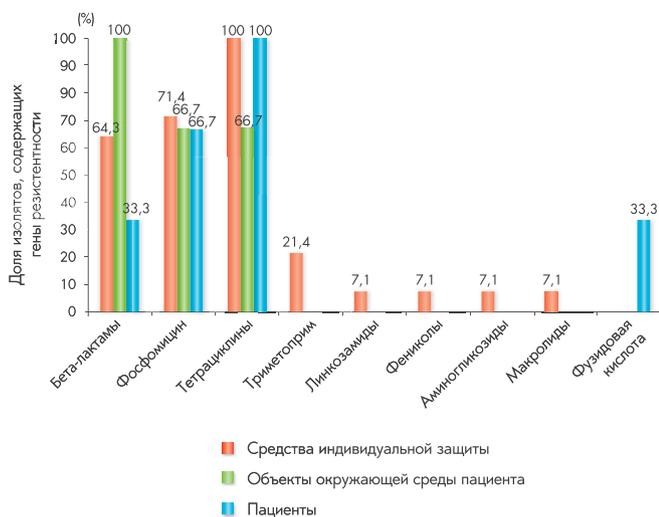


Рисунок 2. Генетические профили резистентности изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов и с объектов внешней среды ОРИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19

Изоляты *S. aureus*, относящиеся к CC15 и CC97, были обнаружены как у пациентов, так и с СИЗ персонала и объектов больничной среды:

- CC15: пациент – 16,7% ($n = 1$), СИЗ персонала – 50% ($n = 3$), объекты внешней среды ОРИТ в окружении пациентов – 33,3% ($n = 2$);
- CC97: пациент – 50% ($n = 1$), СИЗ персонала – 50% ($n = 1$).

Изоляты *S. aureus* неустановленного ST (н.о.) были выделены от пациента (14,3%, $n = 1$) и с СИЗ персонала (85,7%, $n = 6$).

Для изолятов *S. aureus* CC8, CC22 и CC97 был проведен филогенетический анализ с построением филогенетических деревьев методом присоединения соседей на основе матрицы генетических расстояний HOXD с использованием референсного штамма из GenBank и случайной выборки географически разнородных изолятов из базы PubMLST (2013–2024 гг.) (Рисунок 1 А–С).

Для изолятов *S. aureus* CC8 (Рисунок 1А), отмечается кластеризация с изолятами из Китая и Швейцарии. Изоляты *S. aureus* CC22 (Рисунок 1В) образовали два кластера, первый с изолятами из африканских стран (Судан, Алжир) и России, второй – с изолятами из Германии и Сингапура. Один изолят *S. aureus* CC97 (Рисунок 1С) сформировал кластер с изолятами из Судана и Алжира (аналогично CC22), второй изолят не показал четкой кластеризации.

В рамках исследования у изолятов *S. aureus* были определены детерминанты AMP *in silico*. Обнаружены гены резистентности к 9 классам АМП: бета-лактамам, фосфомицину, тетрациклинам, фузидовой кислоте, триметоприму, линкозамидам, фениколам, аминогликозидам, макролидам (полный перечень в Приложении 2).

Распространенность ключевых детерминант АМП в исследуемых изолятах *S. aureus* была значительна:

- бета-лактамы: *blaI* ($n = 12$), *blaR1* ($n = 11$), *blaZ* ($n = 13$), *mecA* ($n = 3$), *mecR1* ($n = 2$);
- фосфомицин: *fosB* ($n = 10$), *glpT_A100V* ($n = 3$), *murA_E291D* ($n = 4$), *murA_T396N* ($n = 3$), *murA_G257D* ($n = 3$);
- тетрациклины: *tet(38)* ($n = 19$);
- другие: *fusA_A655V* (фузидовая кислота, $n = 1$), *dfrB_A135T* (триметоприм, $n = 3$), *lnu(A)* (линкозамиды, $n = 1$), *catA* (фениколы, $n = 1$), *ant(9)-Ia* (аминогликозиды, $n = 1$), *erm(A)* (макролиды, $n = 1$).

При изучении генетических профилей резистентности установлено, что изоляты *S. aureus*, выделенные с СИЗ персонала и с объектов внешней среды, имели ряд особенностей. Так, изоляты *S. aureus* с СИЗ персонала ($n = 14$) характеризовались наибольшим разнообразием детерминант резистентности. Изоляты *S. aureus*, выделенные с объектов внешней среды около пациента ($n = 3$), имели 100% распространенность детерминант резистентности к бета-лактамам. Детерминанты устойчивости к триметоприму, линкозамидам, фениколам, аминогликозидам и макролидам встречались достаточно редко ($\leq 22\%$) (Рисунок 2).

Разнообразие детерминант резистентности наиболее широко представлено у образцов с СИЗ медицинского персонала. Наличие 100% распространенности отмечено для детерминант резистентности к тетрациклинам для группы «СИЗ» ($n = 17$) и бета-лактамам для группы «Объекты окружающей среды пациента» ($n = 3$). Наличие детерминант устойчивости к таким классам АМП, как триметоприм, линкозамидам, фениколам, аминогликозидам и макролидам составило 7,1–21,4% у исследованных изолятов с СИЗ.

При изучении профилей резистентности изолятов *S. aureus*, выделенных с объектов внешней среды, по CC (Рисунок 3) наблюдается 100% распространенность детерминант устойчивости к фосфомицину (CC8, CC15), тетрациклинам (CC8, CC15, CC22, CC97), триметоприму (CC22). Для всех групп CC, за исключением н.о., было характерно наличие детерминант устойчивости к тетрациклинам (100%).

Генетические профили CC8, CC15, CC22, CC97 и н.о. различались по спектру детерминант резистентности. Последний выделялся широким спектром детерминант резистентности, включая все классы, за исключением линкозамидов.

В ходе исследования у изолятов *S. aureus* был выявлен широкий спектр генов, кодирующих факторы патогенности, такие как токсины, ферменты инвазии и модуляторы иммунного ответа (Приложение 3). Распространенность этих генов варьировала от 5% до 90% (Рисунок 4), что подчеркивает их значимую роль в патогенности исследуемых штаммов.

Экзоферменты:

- Ген *aur* (ауреолизин), кодирующий цитолитический фермент, был обнаружен у 18/20 (90%) изолятов, фермент способствует разрушению клеточных мембран, облегчая инвазию бактерий в ткани хозяина.

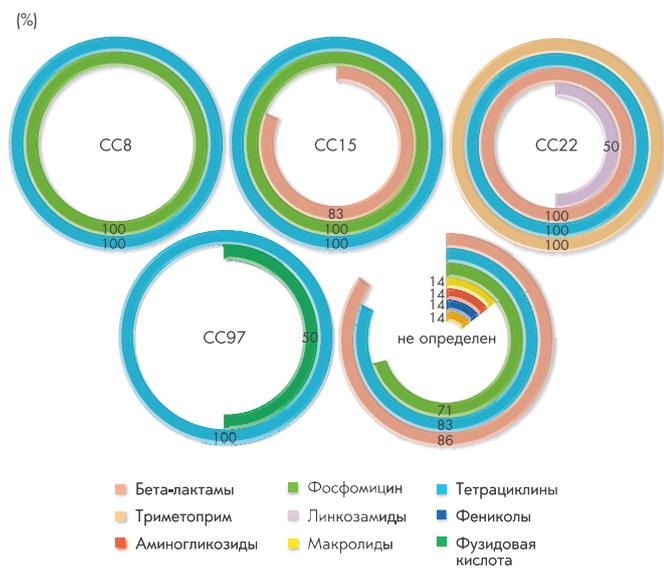


Рисунок 3. Генетические профили резистентности СС *S. aureus*, выделенных от пациентов и с объектов внешней среды ОРИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19



Рисунок 4. Распространенность детерминант вирулентности у изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов и с объектов внешней среды ОРИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19

Гены *splA*, *splB* и *splE*, кодирующие сериновые протеазы, участвующие в деградации белков хозяина, были выявлены у 12/20 (60%), 14/20 (70%) и 14/20 (70%) изолятов соответственно, их наличие указывает на способность бактерий преодолевать защитные барьеры организма человека.

Факторы, подавляющие иммунную защиту хозяина:

Гены *sak* (стафилокиназа) и *scn* (стафилококковый комплемент-ингибирующий белок) обнаружены у 11/20 (55%) и 15/20 (75%) изолятов соответственно, подавляют иммунный ответ хозяина, позволяя бактериям избегать фагоцитоза и нейтрализации комплементом.

Токсины:

Гены *hlgA*, *hlgB* и *hlgC*, кодирующие гамма-гемолизины, были выявлены у 18/20 (90%) изолятов, токсины вызывают лизис эритроцитов и повреждают клетки иммунной системы.

Гены *lukD* и *lukE*, кодирующие лейкоцидины, обнаружены у 12/20 (60%) и 10/20 (50%) изолятов соответственно, способствуют разрушению лейкоцитов, ослабляя защитные механизмы организма человека.

Энтеротоксины *sea*, *seb*, *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* и *seu* были выявлены у 2/20, 1/20, 6/20, 6/20, 5/20, 6/20, 6/20, 6/20 изолятов соответственно; токсины ассоциированы с пищевыми отравлениями и системными воспалительными реакциями.

Ген *tst* (токсин синдрома токсического шока) обнаружен в 1 изоляте, его наличие указывает на потенциальную способность вызывать тяжелые системные реакции, такие как токсический шок.

Плазмидные репликоны были обнаружены у 85% изолятов *S. aureus* (n = 17). Среди них: *rep16* (n = 11), *rep5a* (n = 8), *repUS5* (n = 4), *rep20* (n = 5), *rep21* (n = 4), *rep7c* (n = 3) (Приложение 4). В исследуемой выборке все репликоны продемонстрировали ассоциацию (наличие у изолятов в 100% случаях) гена/-ов резистентности (Таблица 1).

Таблица 1. Ассоциации плазмидных репликонов с генами резистентности у изолятов *S. aureus*

Плазмидный репликон	Распространенность	Ассоциированные гены резистентности	Преобладающие СС
<i>rep16</i>	11 (55%)	<i>blaI</i> , <i>blaR1</i> , <i>blaZ</i>	CC15, н.о.
<i>rep5a</i>	8 (40%)	<i>blaZ</i>	CC15
<i>repUS5</i>	4 (20%)	<i>blaI</i> , <i>blaR1</i> , <i>blaZ</i> , <i>tet(38)</i>	н.о.
<i>rep20</i>	5 (25%)	<i>tet(38)</i>	CC8
<i>rep21</i>	4 (20%)	<i>tet(38)</i>	CC8
<i>rep7c</i>	3 (15%)	<i>fosB</i> , <i>murA_G257D</i> , <i>tet(38)</i>	CC8

н.о. – не определены.

Тем не менее, обнаружены довольно разнообразные гены вирулентности, большинство из которых расположены в хромосомных патоген-ассоциированных островах или фагах. Есть единичные случаи (например, гены энтеротоксинов), у которых нет установленной локализации для *S. aureus*, и, теоретически, такие гены могут быть плазмид-ассоциированными. В нашем исследовании отмечалось наличие генов *seg*, *sei*, *sem*, *sen* и *seo* при носительстве плазмидного репликона *repUS5*.

Обсуждение

Настоящее исследование выявило значительное генетическое разнообразие среди изолятов *S. aureus*, циркулирующих в ОПИТ инфекционного госпиталя для лечения пациентов с COVID-19. Распределение по СС было следующим: СС15 – 6/20 (30%), СС8 – 3/20 (15%), СС22 – 2/20 (10%), СС97 – 2/20 (10%), тогда как 7/20 (35%) изолятов *S. aureus* не удалось отнести к какому-либо СС (н.о.). Преобладающие СС (СС8, СС15, СС22) широко документированы как возбудители нозокомиальных инфекций и в доковидный период [17], и во время пандемии COVID-19 [18]. Примечательным является обнаружение циркуляции *S. aureus* СС97, что требует дальнейшего изучения его эпидемиологии в данном контексте.

Ключевым эпидемиологическим аспектом является доминирование изолятов, выделенных с СИЗ медицинского персонала (14/20 изолятов). Это подчеркивает потенциальную роль СИЗ персонала как резервуара и вектора передачи внутрибольничных штаммов *S. aureus*, что согласуется с данными о повышенном риске их контаминации патогенами в условиях пандемии [19].

Генетический анализ *in silico* выявил широкий спектр детерминант АМР, охватывающий 9 классов АМП. Наиболее распространенными были гены устойчивости к бета-лактамам (*blaZ* – 13/20 (65%)) и тетрациклинам (*tet(38)* – 19/20 (95%)). Такая картина соответствует глобальной тенденции роста АМР среди стафилококков в период пандемии, что связывают с ростом применения антибиотиков [20]. Особую озабоченность вызывает детекция генов *mecA* и *mecR1*, ассоциированных с MRSA, что указывает на необходимость усиления эпидемиологического надзора и мер инфекционного контроля в ОПИТ инфекционных госпиталей [21].

Исследование также подтвердило наличие в исследуемых изолятах *S. aureus* разнообразных детерминант вирулентности и высокую частоту плазмидных репликонов (17/20; 85%), что указывает на потенциал горизонтального переноса генов резистентности и вирулентности.

Характеристика СС *S. aureus*, циркулирующих в ОПИТ инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19:

- ***S. aureus* СС8 (n = 3):** все изоляты несли гены *fosB* и *tet(38)*, ассоциированные с потенциалом резистентности к фосфомоцину и тетрациклину, но

были лишены генов *blaZ* и *mecA*, что предполагает сохраненную чувствительность к бета-лактамам. Присутствие мутации *murA_G257D* у одного изолята является дополнительным генетическим подтверждением потенциала резистентности к фосфомоцину [22]. Профиль вирулентности данного СС (наличие генов *hlgABC*, *aur* при отсутствии генов *tst* и энтеротоксинов *sea-seu*) характерен для штаммов, ассоциированных с инфекциями кожи и мягких тканей [23].

- ***S. aureus* СС15 (n = 6):** изоляты характеризовались высокой распространенностью гена *blaZ* (5/6; 83%) и универсальным наличием гена *tet(38)* (6/6; 100%) при отсутствии гена *mecA*. Уникальной чертой данного СС была 100% детекция гена *fosB* [24, 25]. Вирулентность была представлена генами *hlgABC* (6/6; 100%) и *splA* (5/6; 83%) без гена *tst* и энтеротоксинов, что типично для штаммов *S. aureus*, выделяемых при колонизации слизистых ротоглотки и бессимптомном носительстве у людей [26].
- ***S. aureus* СС22 (n = 2):** все изоляты несли гены *mecA* и *blaZ*, подтверждая их принадлежность к MRSA. Отличительной особенностью явилось 100% наличие гена *dfrB_A135T*, кодирующего дигидрофолатредуктазы, нечувствительные к триметоприму, что редко наблюдается в других СС *S. aureus*. Вирулентный профиль данного клона, обусловленный наличием гена *tst* и энтеротоксинов (*seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo*), указывает на его высокий патогенный потенциал [27].
- ***S. aureus* СС97 (n = 2):** все изоляты несли ген *tet(38)*. Обнаружение мутации *fusA_A655V* (1/2; 50%) является известной детерминантой резистентности к фузидовой кислоте. Отсутствие генов *mecA* и *blaZ* отличает данные изоляты от классических MRSA [28, 29]. Профиль вирулентности изолятов данного СС (наличие генов *hlgABC* – 2/2 (100%), *splA* – 1/2 (50%)) при отсутствии гена *tst* и энтеротоксинов ассоциирован с менее инвазивными стафилококковыми инфекциями [30]. *S. aureus* СС97 исторически связан с маститом крупного рогатого скота, его выявление у пациентов стационара может указывать на потенциальный зоонозный перенос или адаптацию к человеку. В ходе исследования отмечено, что профиль резистентности исследуемых изолятов *S. aureus* СС97 (чувствительность к бета-лактамам, отсутствие *erm(B)*, *tet(K)*) отличался от штаммов, типичных для животноводства (LA-MRSA) [31].
- **Изоляты *S. aureus* н.о. (n = 7):** продемонстрировали гетерогенность генетических профилей, включая наличие *mecA* (1/7 (14%)), *blaZ* (5/7 (71%)) и уникальных детерминант (*ant(9)-la*, *erm(A)*). Профили вирулентности данных изолятов варьировали от минимальных до содержащих энтеротоксины (*seg-seu* у 2/7 (28%) образцов), что

может свидетельствовать о рекомбинантных событиях или циркуляции новых, пока не классифицированных линий.

При интерпретации данных о генах резистентности важно отметить, что их обнаружение молекулярными методами указывает на потенциал к устойчивости, но не всегда эквивалентно фенотипически подтвержденной резистентности. Экспрессия генов резистентности может варьироваться в зависимости от регуляторных механизмов, уровня экспрессии, наличия других генов-помощников и условий *in vivo*. Например, наличие гена *blaZ* не гарантирует клинической резистентности ко всем бета-лактамам антибиотикам, так как ее проявление зависит от уровня продукции бета-лактамазы. Таким образом, данные генетического скрининга являются дополнительным инструментом для прогнозирования резистентности и эпидемиологического мониторинга, но для определения клинически значимой резистентности и выбора терапии необходимым этапом является постановка фенотипических тестов чувствительности *in vitro*.

Плазмиды играют ключевую роль в горизонтальном переносе генов резистентности и вирулентности у *S. aureus*. В исследовании установлена высокая распространенность плазмидных репликонов (17/20; 85%) подчеркивает их значимость в распространении АМР. Обнаруженные репликоны были ассоциированы с различными детерминантами резистентности:

- гер16 (11/20; 55% изолятов): связан с генами *fosB* и *blaZ* [28], среди исследованных изолятов встречаемость гена *fosB* составила 55%;
- гер5а (8/20; 40% изолятов): ассоциирован с кластерами генов резистентности к бета-лактамам (*blaI*, *blaR1*, *blaZ/mecA*, *mecR1*);
- герUS5 (4/20; 20% изолятов): во всех случаях его наличие коррелировало с генами *blaR1* и *blaI* [32].

Хотя гены вирулентности у *S. aureus* чаще локализованы в хромосоме или мобильных генетических элементах [33], плазмиды также потенциально могут участвовать в их переносе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сложной внутрибольничной экосистеме *S. aureus* в ОРИТ госпиталя для лечения пациентов с COVID-19, характеризующейся значительным генетическим разнообразием, высокой частотой генетических детерминант, ассоциированных с АМР (особенно к тетрациклам и бета-лактамам) и вирулентностью, а также выраженным плазмидным пулом. Доминирование изолятов, выделенных с СИЗ персонала, подчеркивает необходимость усиления мер инфекционного контроля, особенно в отношении обработки СИЗ, для предотвращения распространения потенциально патогенных и полирезистентных штаммов *S. aureus* в условиях стационара.

Выводы

Исследование подтвердило значительную контаминацию объектов внешней среды и СИЗ персонала ОРИТ госпиталя для лечения больных COVID-19 *S. aureus*.

Выявлено высокое генетическое разнообразие циркулирующих штаммов *S. aureus*, установлена циркуляция его четырех СС: СС15 – 6/20 (30%), СС8 – 3/20 (15%), СС22 – 2/20 (10%), СС97 – 2/20 (10%). Значительная доля изолятов (7/20; 35%) не была идентифицирована по ST/СС (н.о.), что указывает на возможное присутствие редких или рекомбинантных линий. Выявлена специфичность распределения СС *S. aureus*: СС8 и СС22 обнаружены исключительно на СИЗ персонала, тогда как СС15 и СС97 выявлены как у пациентов, так и на объектах среды.

Филогенетический анализ изолятов СС8, СС22, СС97 выявил их кластеризацию со штаммами из различных географических регионов (Китай, Швейцария, Судан, Алжир, Россия, Германия, Сингапур), что указывает на отсутствие строгой географической структуры для данных генетических линий и согласуется с гипотезой их глобального распространения.

Обнаружен широкий спектр детерминант резистентности у изолятов *S. aureus* к 9 классам АМП. Отмечена высокая распространенность генов резистентности к бета-лактамам (*blaZ* – 65%, *mecA* – 15%), включая маркеры MRSA (*mecA*, *mecR1*). Для всех типированных СС *S. aureus* была характерна 100% устойчивость к тетрациклам; для СС8 и СС15 – 100% устойчивость к фосфомицину; для СС22 – 100% устойчивость к триметоприму. Изоляты *S. aureus* с СИЗ персонала продемонстрировали наибольшее разнообразие детерминант резистентности.

Установлена переменная распространенность (5–90%) широкого спектра детерминант, кодирующих факторы патогенности (токсины, ферменты инвазии). Высокая частота (85%) и разнообразие плазмидных репликонов (преобладают гер16, гер5а, гер20) указывают на значительный потенциал для горизонтального переноса генов, включая гены резистентности и вирулентности.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГАУЗ СО «Городская инфекционная больница г. Нижний Тагил» за содействие в проведении исследования.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Изучение эпидемического процесса и профилактика вирусных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (на примере ветряной оспы, норо- и ротавирусной инфекции и др.)», регистрационный № НИОКТР 121040500099-5.

Литература

1. Iacoma A., Laabei M., Sánchez-Herrero J.F., Young B., Godoy-Tena G., Gomes-Fernandes M. Genotypic and phenotypic characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from the respiratory tract in mechanically-ventilated patients. *Toxins*. 2021;13:122. DOI: 10.3390/toxins13020122
2. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C., van Leeuwen W., van Belkum A., Verbrugh H.A., Nouwen J.L. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:751-762. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4
3. Hanselman B.A., Kruth S.A., Rousseau J., Weese J.S. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. *Can Vet J*. 2009;50:954-958. PMID: 19949556.
4. Zhen X., Lundborg C.S., Zhang M., Sun X., Li Y., Hu X., et al. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China. *Sci Rep*. 2020;10:3900. DOI: 10.1038/s41598-020-60825-6
5. Sato T., Yamaguchi T., Aoki K., Kajiwara C., Kimura S., Maeda T., et al. Whole-genome sequencing analysis of molecular epidemiology and silent transmissions causing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in a university hospital. *J Hosp Infect*. 2023;139:141-149. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.05.014
6. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
7. Fan J., Li X., Gao Y., Zhou J., Wang S., Huang B., et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e64-e67. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.047
8. Kreitmann L., Monard C., Dauwalder O., Simon M., Argaud L. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46:1787-1789. DOI: 10.1007/s00134-020-06165-5
9. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Front Med*. 2020;7:420. DOI: 10.3389/fmed.2020.00420
10. Industrial Design Patent No. 132971, Russian Federation. Sampling scheme for environmental samples for the simultaneous assessment of viral and bacterial contamination. Applicant: Federal Budgetary Scientific Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Russian. (Патент на промышленный образец №132971 Российская Федерация. Схема отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации. Заявитель Федеральное Бюджетное Учреждение Науки «Государственный Научный Центр Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Федеральной Службы по Надзору в Сфере Защиты Прав Потребителей и Благополучия Человека.)
11. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich A.A., Dvorkin M., Kulikov A.S., et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. 2012;19(5):455-477. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021
12. Astashyn A., Tvedte E.S., Sweeney D., Sapojnikov V., Bouk N., Joukov V., et al. Rapid and sensitive detection of genome contamination at scale with FCS-GX. *Genome Biol*. 2024;25(1):60. DOI: 10.1186/s13059-024-03198-7
13. Schloss P.D., Westcott S.L., Ryabin T., Hall J.R., Hartmann M., Hollister E.B., et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(23):7537-7541. DOI: 10.1128/AEM.01541-09
14. Darling A.C., Mau B., Blattner F.R., Perna N.T. Mauve: multiple alignment of conserved genomic sequence with rearrangements. *Genome Res*. 2004;14(7):1394-1403. DOI: 10.1101/gr.2289704
15. Bortolaia V., Kaas R.S., Ruppe E., Roberts M.C., Schwarz S., Cattoir V., et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3491-3500. DOI: 10.1093/jac/dkaa345
16. Carattoli A., Hasman H. PlasmidFinder and *in silico* pMLST: identification and typing of plasmid replicons in whole-genome sequencing (WGS). *Methods Mol Biol*. 2020;2075:285-294. DOI: 10.1007/978-1-4939-9877-7_20
17. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):1-55. DOI: 10.1128/CMR.00081-09
18. Wu S., Kang M., Liu Y., Xiao Y., Deng J., Zhang W., et al. Clinical and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with COVID-19 in Southwest China. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):546. DOI: 10.1186/s12879-025-10868-9
19. Otter J.A., Vickery K., Walker J.T., deLancey Pulcini E., Stoodley P., Goldenberg S.D., et al. Surface-attached cells, biofilms and biocide susceptibility: implications for hospital cleaning and disinfection. *J Hosp Infect*. 2015;89(1):16-27. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.09.008
20. Turner N.A., Sharma-Kuinkel B.K., Maskarinec S.A., Eichenberger E.M., Shah P.P., Carugati M., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-218. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4
21. Parker D. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins*. 2018;10(6):252. DOI: 10.3390/toxins10060252
22. Xu W., Chen T., Wang H., Zeng W., Wu Q., Yu K., et al. Molecular mechanisms and epidemiology of fosfomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from

- patients at a teaching hospital in China. *Front Microbiol.* 2020;11:1290. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01290
23. Uhlemann A.C., Otto M., Lowy F.D., DeLeo F.R. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol.* 2014;21:563-574. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.04.030
24. Osada M., Aung M.S., Urushibara N., Kawaguchiya M., Ohashi N., Hirose M., et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus/Mammaliicoccus* from retail ground meat: identification of broad genetic diversity in fosfomycin resistance gene *fosB*. *Pathogens.* 2022;11(4):469. DOI: 10.3390/pathogens11040469
25. Etter D., Corti S., Spirig S., Cernela N., Stephan R., Johler S. *Staphylococcus aureus* population structure and genomic profiles in asymptomatic carriers in Switzerland. *Front Microbiol.* 2020;11:1289. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01289
26. Zheng Y., Qin C., Zhang X., Zhu Y., Li A., Wang M., et al. The *tst* gene associated *Staphylococcus aureus* pathogenicity island facilitates its pathogenesis by promoting the secretion of inflammatory cytokines and inducing immune suppression. *Microb Pathog.* 2020;138:103797. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103797
27. Umeda K., Nakamura H., Yamamoto K., Nishina N., Yasufuku K., Hirai Y., et al. Molecular and epidemiological characterization of staphylococcal foodborne outbreak of *Staphylococcus aureus* harboring *seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo*, and *selu* genes without production of classical enterotoxins. *Int J Food Microbiol.* 2017;256:30-35. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.05.023
28. Geoffrey M.A., Sauli E., Kanje L.E., Beti M., Shayo M.J., Kuchaka D., et al. Genomic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients attending regional referral hospitals in Tanzania. *BMC Med Genomics.* 2024;17(1):211. DOI: 10.1186/s12920-024-01979-4
29. Feltrin F., Alba P., Kraushaar B., Ianzano A., Argudin M.A., Di Matteo P., et al. A livestock-associated, multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 97 lineage spreading in dairy cattle and pigs in Italy. *Appl Environ Microbiol.* 2015;82(3):816-821. DOI: 10.1128/AEM.02854-15
30. Åvall-Jääskeläinen S., Koort J., Simojoki H., Taponen S. Genomic analysis of *Staphylococcus aureus* isolates associated with peracute non-gangrenous or gangrenous mastitis and comparison with other mastitis-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *Front Microbiol.* 2021;12:688819. DOI: 10.3389/fmicb.2021.688819
31. Hoekstra J., Zomer A.L., Rutten V.P.M.G., Benedictus L., Stegeman A., Spaninks M.P., et al. Genomic analysis of European bovine *Staphylococcus aureus* from clinical versus subclinical mastitis. *Sci Rep.* 2020;10:18172. DOI: 10.1038/s41598-020-75179-2
32. Alexander J.A.N., Worrall L.J., Hu J., Vuckovic M., Satishkumar N., Poon R., et al. Structural basis of broad-spectrum β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Nature.* 2023;613(7943):375-382. DOI: 10.1038/s41586-022-05583-3
33. Jiang J.-H., Cameron D.R., Nethercott C., Aires-de-Sousa M., Peleg A.Y. Virulence attributes of successful methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(4):e0014822. DOI: 10.1128/cmr.00148-22

Приложение 1

Точки отбора проб биологического материала

Номер образца	Группа отбора	Точка отбора
12_S6	ОСП	Поручни и рычаги у реанимационной кровати
24_S14	СИЗ	Наружная поверхность верхней пары перчаток санитара
85_S10	СИЗ	Наружная поверхность верхней пары перчаток медсестры
106_S9	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона санитара
126_S8	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона санитара
128-1_S7	СИЗ	Поручни и рычаги у реанимационной кровати
202_S12	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона врача
231_S11	СИЗ	Поверхность манипуляционного стола
242_S16	СИЗ	Наружная поверхность верхней пары перчаток медсестры
244_S17	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона врача
284_S19	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона врача
324_S20	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона врача
14593-81_S27	СИЗ	Наружная поверхность верхней пары перчаток врача
14594-102_S28	СИЗ	Наружная поверхность верхней пары перчаток медсестры
14624-105_S30	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона медсестры
23-1-II_S44	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона медсестры
224-1-II_S31	СИЗ	Наружная поверхность комбинезона врача

СИЗ – средство индивидуальной защиты; ОСП – окружающая среда пациента.

Приложение 2

Профили генетических детерминант резистентности изолятов *S. aureus*

Номер изолята	MLST	CC	BL					FM					TET	FA	TT	PHE	AMI	MKL	LS
			blaI	blaR1	blaZ	mecA	mecR1	fosB	glpT_A100V	murA_E291D	murA_T396N	murA_G257D	tet(38)	fusA_A655V	dfrrB_A135T	catA	ant(9)-Ia	erm(A)	lnu(A)
12_S6	н.о.	–	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15_S1	н.о.	CC15	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
18_S2	н.о.	CC97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
23_S3	н.о.	–	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
24_S14	н.о.	–	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
85_S10	н.о.	CC22	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
106_S9	н.о.	CC15	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
126_S8	н.о.	CC15	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
128-1_S7	н.о.	CC15	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
202_S12	7614	CC15	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
231_S11	н.о.	CC15	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
242_S16	5727	CC8	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
244_S17	5727	CC8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
284_S19	н.о.	–	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0

Смирнова С.С. и соавт.

Номер изолята	MLST	CC	BL					FM					TET	FA	TT	PHE	AMI	MKL	LS
			blaI	blaR1	blaZ	mecA	mecR1	fosB	gltA100V	murA_E291D	murA_T396N	murA_G257D	tet(38)	fusA_A655V	dfrB_A135T	catA	ant(9)-Ia	erm(A)	lnu(A)
324_S20	н.о.	-	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
14593-81_S27	н.о.	-	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0
14594-102_S28	97	CC97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
14624-105_S30	22	CC22	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
23-1-II_S44	н.о.	-	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
224-1-II_S31	5727	CC8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	

BL – бета-лактамы; FM – фосфомицин; TET – тетрациклины; FA – фузидовая кислота; TT – триметоприм; PHE – фениколы; AMI – аминогликозиды; MKL – макролиды; LS – линкозамиды; 1 – присутствует; 0 – отсутствует.

Приложение 3

Профили генетических детерминант резистентности изолятов *S. aureus*, выделенных с объектов внешней среды

Номер изолята	MLST	CC	Экзоферменты				Факторы, подавляющие иммунную защиту хозяина		Токсины														
			aur	spIA	spIB	spIE	sak	scn	hlgA	hlgB	hlgC	lukD	lukE	sea	seb	seg	sei	sem	sen	seo	seu	tst	
12_S6	н.о.	-	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15_S1	н.о.	CC15	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18_S2	н.о.	CC97	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23_S3	н.о.	-	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
24_S14	н.о.	-	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0
85_S10	н.о.	CC22	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
106_S9	н.о.	CC15	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
126_S8	н.о.	CC15	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
128-1_S7	н.о.	CC15	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
202_S12	7614	CC15	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
231_S11	н.о.	CC15	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
242_S16	5727	CC8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
244_S17	5727	CC8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
284_S19	н.о.	-	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
324_S20	н.о.	-	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
14593-81_S27	н.о.	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14594-102_S28	97	CC97	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14624-105_S30	22	CC22	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
23-1-II_S44	н.о.	-	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
224-1-II_S31	5727	CC8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1 – присутствует; 0 – отсутствует.

Смирнова С.С. и соавт.

Приложение 4

Профили плазмидных репликонов изолятов *S. aureus*

Номер изолята	MLST	CC	rep16	rep5a	repUS5	rep7c	rep20	rep21
12_S6	н.о.	–	1	1	0	0	0	0
15_S1	н.о.	CC15	0	0	0	0	0	0
18_S2	н.о.	CC97	0	0	0	0	1	0
23_S3	н.о.	–	1	1	0	0	0	0
24_S14	н.о.	–	1	0	1	0	0	0
85_S10	н.о.	CC22	1	0	1	0	0	0
106_S9	н.о.	CC15	1	1	0	0	0	0
126_S8	н.о.	CC15	1	1	0	0	0	0
128-1_S7	н.о.	CC15	1	1	0	0	0	0
202_S12	7614	CC15	1	1	0	0	0	0
231_S11	н.о.	CC15	1	1	0	0	0	0
242_S16	5727	CC8	0	0	0	1	1	1
244_S17	5727	CC8	0	0	0	1	1	1
284_S19	н.о.	–	0	1	0	0	0	0
324_S20	н.о.	–	1	0	1	0	0	0
14593-81_S27	н.о.	–	0	0	0	0	1	1
14594-102_S28	97	CC97	0	0	0	0	0	0
14624-105_S30	22	CC22	0	0	0	0	0	0
23-1-II_S44	н.о.	–	1	0	1	0	0	0
224-1-II_S31	5727	CC8	0	0	0	1	1	1

1 – присутствует; 0 – отсутствует.