

УДК 616.022:579.861.2

**ПРОФИЛЬ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ ПРИ ПОЛНОГЕНОМНОМ
СЕКВЕНИРОВАНИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО
МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНОГО ШТАММА
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**Герасимова Н.А., Евстигнеева Н.П., Аминова П.Г., Никитина Е.В.,
Зильберберг Н.В., Кунгуров Н.В.**

*ФГБУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России,
Екатеринбург, e-mail: ngerasimova2010@gmail.com*

Проведен анализ состава генов вирулентности, с применением программы *Rast*, при полногеномном секвенировании на приборе *Junior (Roche)*, урогенитального штамма *S. aureus* с фенотипическим проявлением метициллин-резистентности, выделенного от пациентки репродуктивного возраста с хроническим цервицитом, эрозией шейки матки. Аннотировано 73 гена функциональной категории вирулентности: доля генов устойчивости к антимикробным препаратам составила 32,9%, генов адгезии – 28,8%, генов выработки бактериоцинов – 16,4%, инвазии и внутриклеточной устойчивости – 12,3%, собственных токсинов и суперантигенов – 9,6%. При сравнении состава генов вирулентности урогенитального и кожного штаммов *S. aureus* в геноме урогенитального изолята выявлен ген *Pls* – белка антиадгезина, фактора вирулентности, повышения способности глубокой колонизации и сепсиса, что может иметь потенциальную опасность при гравидарном цикле женщины, для плода.

Ключевые слова: метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, полногеномное секвенирование, гены вирулентности

**PROFILE OF VIRULENCE GENES IN WHOLE GENOME SEQUENCING
UROGENITAL METHICILLIN-RESISTANT STRAIN
OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**Gerasimova N.A., Evstigneeva N.P., Amineva P.G., Nikitina E.V.,
Zilberberg N.V., Kungurov N.V.**

*Ural Scientific Research Institute of Dermatology and Immunopathology,
Ekaterinburg, e-mail: ngerasimova2010@gmail.com*

We have done the analysis of the full composition of the virulence genes in the complete genome, using the *Rast* server, WGS on the *Junior* instrument (Roche), urogenital *S. aureus* strain with phenotypic expression of methicillin-resistance isolated from patients of reproductive age with chronic cervicitis, cervical erosion. Annotated 73 gene functional categories of virulence: the proportion of genes of resistance to antimicrobial agents was 32,9%, adhesion genes for 28,8% of genes produce bacteriocins is 16,4%, invasion and intracellular stability of 12,3%, genes of toxins and superantigens of 9,6%. When comparing the composition of virulence genes urogenital and cutaneous strains of *S. aureus* in the genome of urogenital isolates revealed *Pls* gene – protein antiadhesive, virulence factor, enhancing the ability of deep colonization and sepsis, which could have a potential danger when gravidarum cycle of women, to the fetus.

Keywords: methicillin-resistant strain *Staphylococcus aureus*, whole genome sequencing, virulence genes

По данным эпидемиологического отчета ВОЗ 2014 г., проблема нарастающей устойчивости к противомикробным препаратам, распространения механизмов множественной резистентности бактерий, вызывающих в том числе инфекции мочевыводящих путей, создает глобальную угрозу для здоровья.

Быструю адаптацию бактерий к изменяющимся условиям внешней среды, возникновение новых патогенных штаммов у ранее непатогенных видов, быстрое распространение множественной устойчивости к антибактериальным препаратам среди клинических штаммов бактерий позволяет объяснить явление горизонтального переноса генов, которое стало известно при изучении геномов организмов с помощью технологии полногеномного секвенирования (WGS) [6; 15].

Значительную долю внутрибольничных инфекций, а также инфекций, ассоциированных с популяцией, вызывают штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к бета-лактамам антибиотикам, приводящие к длительному и тяжелому течению заболевания. Основы формирования бактериологической успешности метициллин-резистентными штаммами (MRSA) в присутствии антибактериального пресса на генетическом уровне активно изучаются. Золотистый стафилококк имеет способность быстро приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам за счет приобретения детерминант резистентности, которые изменяют экспрессию или субстратную специфичность генов устойчивости [9; 11].

Колонизация *MRSA* половых путей беременных женщин, удельный вес которых среди инфицированных *S. aureus* составляет 24,3–50%, может приводить к увеличению частоты развития инфекций во время беременности, послеродовых осложнений [1; 2; 10; 16], а также потенциально серьезных последствий для новорожденных [3; 4; 12]. Однако, исследований на уровне генома, оценивающих состав генов вирулентности клинических изолятов *MRSA* при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта при полногеномном секвенировании, не достаточное количество.

Цель исследования – изучить профиль генов вирулентности при полногеномном секвенировании клинического урогенитального изолята *MRSA* в сравнительном исследовании.

Материалы и методы исследования

У пациентки К., 31 года, при прегравидарной подготовке, с диагнозом хронический цервицит, слизисто-гнойными выделениями из цервикального канала, эрозией шейки матки, с выраженной лейкоцитарной реакцией: 30–40 лейкоцитов / в поле зрения, выделен – метициллин-резистентный изолят *S. aureus*. Изоляту присвоено название *K290-14U*. Пациентка неоднократно принимала антибактериальные препараты. Оформление медицинской документации включало наличие информированного согласия пациентки на проведение диагностических и лечебных манипуляций. Отбор отделяемого цервикального канала проводили одноразовыми урогенитальными зондами. Для микробиологического исследования использовали транспортную среду «Amies» (Италия); для исключения облигатных патогенов методом ПЦР – транспортную среду TCM

(ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва). Идентификацию *S. aureus* проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии экстрагированных матриксом белков суточной культуры на анализаторе *VITEK MS MALDI-TOF*. Чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) определяли по минимальной ингибирующей концентрации с использованием карт *AST-GP67* и *AST-P580*, на автоматическом анализаторе *VITEK 2 Compact*, согласно инструкции производителя. Для изолята *S. aureus K290-14U* получен положительный результат скрининга к цефокситину, данные резистентности к бензилпенициллину и оксациллину.

Для исключения облигатных патогенов использовали наборы реагентов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» «АмплиСенс *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* Мультипрайм-FL», (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва), в соответствии с инструкцией производителя.

Секвенирование полного генома клинического урогенитального изолята *S. aureus* проводили на приборе *GS Junior/454* (Roche) с приготовлением библиотек фрагментов ДНК (*ShotGun*) по стандартному протоколу (*Rapid Library*) с применением наборов реагентов «*GS Junior Titanium Series*» (Roche). Средняя длина единичных прочтений высокопроизводительного секвенирования составила 486,6 нуклеотидов, модальная длина распределения ридов – 526 нуклеотидов.

Выбор ближайшего изолята *S. aureus* для сравнения проводили по гену 16S рибосомальной РНК среди нуклеотидных последовательностей ДНК *S. aureus*, представленных в базе данных *BLAST* (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/blast/treeview/tree>). На рис. 1 и 2. представлены фрагменты дендрограмм, построенных попарным выравниванием нуклеотидных последовательностей в программе *BLAST* методами *Niehgbor Joining* и *Minimum Evolution*, по которым был выбран для сравнения изолят *S. aureus* XN108 [17].

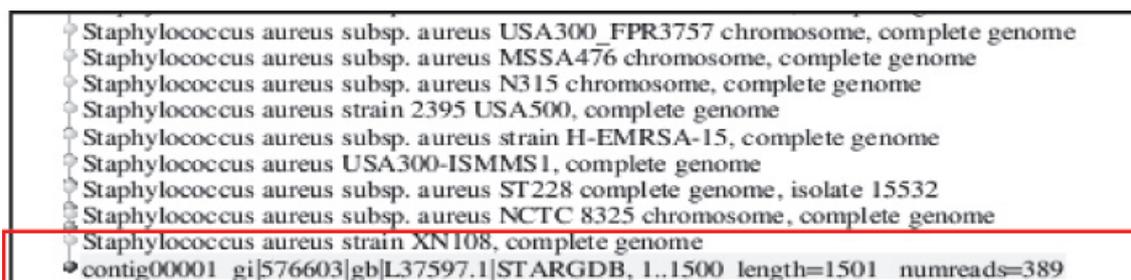


Рис. 1. Фрагмент дендрограммы штаммов *S. aureus*, близких к нуклеотидной последовательности гена 16S рРНК исследуемого изолята *K290-14U* (*BLAST/Niehgbor Joining*)

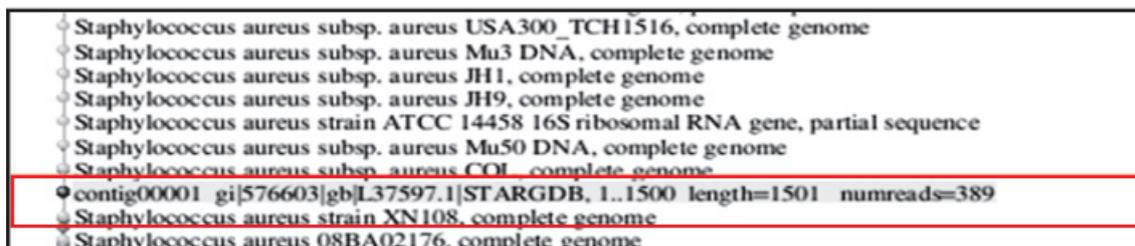


Рис. 2. Фрагмент дендрограммы штаммов *S. aureus*, близких к нуклеотидной последовательности гена 16S рРНК исследуемого изолята *K290-14U* (*BLAST/Minimum Evolution*)

Характеристика изолятов *MRSA* в сравнительном исследовании

№ п/п	Название штамма	Характеристика штамма/заболевание	Регион	Размер генома, бр	Кодирующие последовательности, SDC	Доля генов, функциональной категории «вирулентность, болезнь и защита»	Год коллекции/год представления GB
1	K290-14U	<i>MRSA</i> изолят при слизисто-гнойных выделениях из цервикального канала, эрозия шейки матки	Россия	2794 869	2648	3,2%	2014/2014
2	XN108	<i>MRSA</i> изолят ванкомицин промежуточный, при 90% поражении кожи	Китай	3052 055	2981	3,5%	2004/2014

При сопоставлении полногеномной последовательности ДНК изолята K290-14U с базой данных BLAST показатели идентичности геномов с изолятом *S. aureus* XN108 составили 99% (при максимальном 99%), покрытие генома (query cover) – 93%. Аннотацию геномов проводили с помощью компьютерной программы RAST (Rapid Annotation using Subsystem Technology) version 2,0 (Aziz R.K., 2008).

В урогенитальном изоляте *MRSA* выявлено 2648 кодирующих последовательностей, распределенных в 398 функциональных подсистемах генов. Полногеномная нуклеотидная последовательность клинического изолята K290-14U депонирована в базу данных GenBank: SUB759581, PRJNA268908, SAMN03246771. Характеристика сравниваемых штаммов *S. aureus* представлена в таблице.

Результаты исследования и их обсуждение

При клинко-лабораторном обследовании 4143 пациентов консультативного дерматовенерологического приема УрНИИДВиИ встречаемость культивируемых штаммов *S. aureus* в урогенитальном тракте составила 1,95%. Фенотипические характеристики *MRSA* при скрининге с цефокситимом проявили 13,3% клинических изолятов. Отмечена резистентность к бен-

зилпенициллину у 77,8% штаммов *S. aureus*, к тетрациклину – 20,0%, эритромицину – 13,3%, клиндамицину – 11,1%, фосфомицину – 8,9%, рифампицину – 2,2%. Все штаммы были чувствительны к фторхинолону, линезолиду, ванкомицину, фузидину, мупироцину.

В данной работе представлен анализ профиля генов, отвечающих за вирулентность и устойчивость к АМП урогенитального клинического изолята *S. aureus* с фенотипическими проявлениями резистентности к метициллину/оксациллину.

При реконструкции метаболической функции генома изолятов K290-14U и XN108 (*The SEED Viewer*; v. 2,0) у обоих изолятов *MRSA* совпали 73 аннотированных гена, отвечающих за вирулентность. Гены вирулентности подразделяются по функциям на пять подкатегорий: гены адгезии ($n = 21$), гены синтеза бактериоцинов ($n = 12$), гены, обеспечивающие инвазию, внутриклеточную устойчивость ($n = 9$), гены устойчивости к АМП и токсичным соединениям ($n = 24$), гены собственных токсинов и суперантигенов. Распределение генов категории вирулентности в пяти подкатегориях представлено на рис. 3.

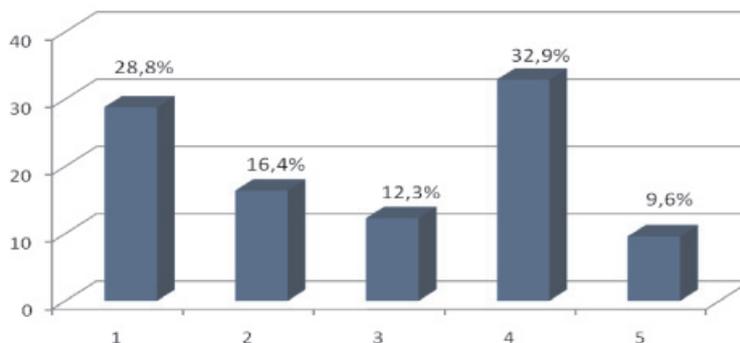


Рис. 3. Распределение генов функциональной категории вирулентности изолятов *MRSA* K290-14U и XN108:

1 – адгезины; 2 – бактериоцины; 3 – инвазия, внутриклеточная устойчивость; 4 – устойчивость к АМП, токсическим соединениям; 5 – собственные токсины и антигены

Прикрепление *S. aureus* к молекулам, находящимся на поверхности клеток или во внеклеточном матриксе, – важный этап бактериальной инфекции. Доля совпавших генов изолятов K290-14U и XN108, отвечающих за адгезию, составила 28,8%. В этой подкатегории аннотировано 19 описанных для *S. aureus* генов, которые кодируют белки, участвующие в связывании: фибриногена *Efb*, *CifB* (2 гена), фибронектина *FnbA*, *FnbB* (2 гена), эластина *EbpS* (1 ген), фактора Виллебранда *VWbp* (1 ген) – гликопротеина плазмы крови, обеспечивающего прикрепление рецептора тромбоцитов к субэндотелиальному коллагеновому матриксу поврежденного сосуда; поверхностно-ассоциированного белка A (*Spa*) (1 ген) – важного компонента клеточной стенки стафилококков, способного связываться с Fc областью иммуноглобулина IgG и фактором Виллебранда [13]; фермент стафилокоагулазу *SC* (1 ген), вызывающего свертывание крови путем прямой активации протромбина; известных последовательностей C-терминального конца поверхностных белков клеточной стенки бактерий (*SasA*, *SasC*, *SasD*, *SasF*, *SasH*) – общего для грамположительных бактерий механизма прикрепления, а также *SasG* – белка, ответственного за связывание с клетками плоского эпителия слизистой носа (6 генов). Кроме того, ген бифункционального аутолизина *Atl* (1 ген), который имеет две рамки считывания и участвует в продукции фермента эндогидролиза гликопротеидов и пептидогликана клеточной стенки, при разделении дочерних клеток в конце клеточного цикла и пенициллин-индуцированном аутолизе; белка внеклеточного матрикса *Emp* (1 ген), внеклеточного белка широкой специфичности связывания *Eap*/*Map* (1 ген), адгезина неизвестной специфичности *SdrC* (1 ген). Также присутствует ген с зоной межгеномной рекомбинации *Streptococcus pyogenes*, кодирующий белок теплового шока *Hsp33*, который играет важную роль при укладке в третичную пространственную структуру сложных белков, препятствует нежелательной агрегации, стабилизирует частично свернутые белки и облегчает их транспорт через мембраны внутри клетки, обладает высокой реакционной способностью на изменения окислительно-восстановительной реакции окружающей среды (1 ген). В подкатегории адгезии выявлено 2 гипотетических гена, сходных с фибриногенсвязывающим белком (*Efb*) и 1 ген с белком, связывающим фактор Виллебранда (*VWbp*), которые, вероятно, дублируют важные для прикрепления микроорганизма протеины.

Функциональная подкатегория бактериоцины, антибактериальные пептиды составила 16,4% (12 генов), из них аннотировано 6 генов кластера производства бактериоцинов – специфических белков, подавляющих жизнедеятельность клеток штаммов близких видов бактерий, в том числе 1 ген производства колицина V, продуцируемого *Escherichia coli*. Механизм действия бактериоцинов связан с повреждением цитоплазматических мембран только у бактерий, имеющих рецепторы для адсорбции белков, чем определяется узкий спектр активности бактериоцинов, в отличие от антибиотиков; 6 генов функционального кластера ответа на стресс, вызванного бацитрацином – антибиотиком по спектру антимикробной активности близким к пенициллину, который подавляет развитие грамположительных бактерий, включая стафилококки. Бацитрацин в настоящее время используется для наружного лечения заболеваний кожи.

Функциональная подкатегория инвазии и внутриклеточной устойчивости составила 12,3% и представлена в виде оперона вирулентности *Mycobacterium*, состоящего из 9 генов, полученного *S. aureus* в результате горизонтального переноса: участвующих в транскрипции ДНК (2 гена), в синтезе белков *L20p*, *L35p* большой субъединицы рибосомы *LSU* – (3 гена) и белков *S12p*, *S5p* малой субъединицы рибосомы *SSU* – (4 гена). Включение в структуру рибосомы *S. aureus* белков большой и малой субъединиц от *Mycobacterium*, возможно, должно приводить к изменению мишени для бактериостатических препаратов, которые действуют на уровне трансляции, нарушают образование комплекса между транспортной РНК и малой субъединицей 30S (мишень для АМП тетрациклинового ряда) и большой субъединицей 50S рибосомы (мишень для макролидов), что способствует повышению эффективности запасного пути синтеза протеинов и выживанию в стрессовых ситуациях.

Подкатегория устойчивости к антибиотикам и токсичным соединениям представлена наибольшим количеством генов (32,9%). У сравниваемых изолятов *S. aureus* совпали 24 гена: фермент β-лактамаза, который путем гидролиза β-лактамов отключает антибактериальные свойства молекулы препарата, обеспечивает устойчивость к антибиотикам (1 ген), угнетатель фермента β-лактамазы: β-lactamase repressor (*BlaI*) (1 ген).

Особое внимание среди механизмов лекарственной устойчивости бактерий заслуживают эффлюкс-системы (насосы) трансмембранного выброса токсичных соединений из клетки, посредством которых

микроорганизмы способны уменьшать или подавлять восприимчивость к широкому спектру антимикробных препаратов. Системы экспорта токсичных соединений представлены транспортными белками, АТФ-зависимыми или использующими трансмембранный электрохимический градиент [14]. У изолятов *S. aureus* выявлены 3 гена множественной лекарственной устойчивости, описанные у грамположительных бактерий: *EmrB*, кодирующий мембранный белок транспортной системы протеинов семейства MFS (*the major facilitator superfamily*), полученную от грамотрицательной *E. coli* (1 ген), белка множественной лекарственной устойчивости, с неуточненной функцией (1 ген), белка TetR – репрессора кластера генов транспортеров тетрациклина из клетки (1 ген). А также гены множественной лекарственной устойчивости эффлюкс-системы: белка системы семейства MATE (*the multidrug and toxic compound extrusion*) активного выброса антибактериальных препаратов разных классов (аминогликозидов, фторхинолонов, катионных препаратов), основанной на градиенте ионов Na⁺ (1 ген), белка-транспортера через мембрану акрифлавина, антисептического вещества, используемого в наружных лекарственных средствах (1 ген).

Механизм действия фторхинолонов направлен на важные ферменты бактериальной клетки ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. У изолятов *S. aureus* в подсистеме генов устойчивости к фторхинолонам (4 гена) аннотированы гены субъединиц ДНК-гиразы *Gyr A*, *Gyr B* (2 гена), субъединиц топоизомеразы *Topo IV* (2 гена), основная функция которых – раскручивать супервитки молекулы, разъединять цепи ДНК – подготавливать двухцепочечную молекулу ДНК к репликации и транскрипции. Заимствование у резистентных бактерий мутированных генов позволяет бактериям синтезировать ферменты, устойчивые к действию фторхинолонов. Выявлены гены мембранных белков *TsaA*, *TsaB* и регулятора транскрипции *TsaR* (3 гена), связанных с сопротивлением тейкопланину, антибактериальному гликопептидному препарату с бактерицидным действием одной группы с ванкомицином. Также выявлены гены устойчивости к тяжелым металлам: мышьяку (2 гена), кобальту, цинку, кадмию (3 гена); кроме того, ген *chologylglycine hydrolase* фермента гидролиза желчи (1 ген).

В подкатегории токсинов и суперантигенов расшифрованы 7 генов подсистемы двухкомпонентных и порообразующих цитолизин, факторов вирулентности, позволяющих проникать бактериям в глубь тка-

ни: предшественник α-гемолизина (1 ген), компоненты γ-гемолизина A, B, S (3 гена), IgG-связывающий белок *SBI* (1 ген), лейкотоксина *LukD*, *LukE*, приводящие к цитолизу полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов (2 гена).

В нуклеотидной последовательности изолята *S. aureus K290-14U* не выявлен ген *MecA* – маркер классической резистентности к метициллину/оксациллину. Фенотипическую резистентность к полусинтетическим β-лактамам антибиотикам, цефалоспорином второго поколения изолят *S. aureus* проявил, очевидно, за счет экспрессии генов мембранных транспортных систем разных семейств, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость.

Кроме описанных генов, для урогенитального изолята *S. aureus K290-14U* выявлено 3 индивидуальных кодирующих последовательности. В подкатегории устойчивости к антибиотикам и токсичным соединениям выявлен ген, контролирующей трансмембранную диффузию тяжелых металлов. В категории вирулентности аннотирован ген, отвечающий за функцию прикрепления, кодирующий белок *SASK* С-терминального конца поверхностных белков (1 ген) и ген *Pls*, с противоположной функцией, кодирующий антиадгезин – поверхностный белок некоторых метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*. *Pls* может играть важную роль в регуляции адгезии на различных этапах инфекции. Антиадгезин *Pls* ассоциируется с пониженной бактериальной адгезией к твердой фазе, фибронектину, иммуноглобулину G, со снижением инвазии эпителиальных клеток в культуре. Снижение адгезионных свойств, которые обеспечивает *Pls*, может быть полезным бактериям для повышения способности распространения в стратегии колонизации новых ниш в пределах одного хозяина. Показано, что ген *Pls* является фактором вирулентности септического артрита и сепсиса [5; 7, 8].

Выводы

Анализ профиля генов вирулентности при полногеномном секвенировании *S. aureus* с фенотипической метициллин-резистентностью позволил получить комплексное представление о потенциалах проявления вирулентности клинического изолята, полученного при хроническом воспалительном заболевании урогенитального тракта пациентки репродуктивного возраста, показал наличие генов вирулентности, генов устойчивости к антибактериальным препаратам, а также генов, обеспечивающих механизмы проникновения вглубь тканей и распространения внутри организма – что

может приводить не только к воспалительным заболеваниям урогенитального тракта, но иметь потенциальную опасность при течении беременности, родов для матери, серьезных последствий для новорожденного.

Список литературы

- Andrews W., Schelonka R., Waites K., Stamm A., Cliver S., Moser S. Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk of vertical transmission in pregnant women // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 111; № 1. – P. 113–118.
- Beigi R., Hanrahan J. *Staphylococcus aureus* and MRSA colonization rates among gravidas admitted to labor and delivery: a pilot study // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2007. – P. 70876.
- Cimolai N. *Staphylococcus aureus* outbreaks among newborns: new frontiers in an old dilemma. *Am. J. Perinatol.* – 2003. – Vol. 20; № 3. – P. 125–36.
- Gastelum D.T., Dassey D., Mascola L., Yasuda L.M. Transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from breast milk in the neonatal intensive care unit // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24; № 12. – P. 1122–4.
- Hussain M., Schäfer D., Juuti K.M., Peters G., Haslinger-Löffler B., Kuusela P.I., Sinha B. Expression of Pls (plasmin sensitive) in *Staphylococcus aureus* negative for pls reduces adherence and cellular invasion and acts by steric hindrance // *J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 1; № 200; (1). – P. 107–17.
- Jain R., Rivera M.C., Moore J.E., Lake J.A. Horizontal gene transfer in microbial genome evolution // *Theor Popul Biol.* – 2002. – Vol. 61, № 4. – P. 489–95.
- Josefsson E., Juuti K., Bokarewa M., Kuusela P. The surface protein Pls of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a virulence factor in septic arthritis // *Infect Immun.* – 2005. – Vol. 73; № 5. – P. 2812–7.
- Juuti K., Ibrahim S., Virolainen-Julkunen A., Vuopio-Varkila J., Kuusela P. The pls gene found in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains is common in clinical isolates of *Staphylococcus sciuri* // *J Clin Microbiol.* – 2005. – Vol. 43; № 3. – P. 1415–1419.
- Liu G.Y. Molecular Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Infection // *Pediatr. Res.* – 2009. V. 65; V.5, № 2. – P. 71–77.
- Logan L.K., Healy S.A., Kabat W.J., Liu G., Sullivan C.L., Peaceman A.M., Tan T.Q. A prospective cohort pilot study of the clinical and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in pregnant women at the time of group B streptococcal screening in a large urban medical center in Chicago, IL USA // *Virulence.* – 2013. – Vol. 4; № 7. – P. 654–658.
- McCallum N., Berger-Bächli B., Senn M.M. Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* // *Int J Med Microbiol.* – 2010. – Vol. 300; № 2–3. – P. 118–29.
- Morel A.S., Wu F., Della-Latta P., Cronquist A., Rubenstein D., Saiman L. Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a mother to her preterm quadruplet infants // *Am. J. Infect. Control.* – 2002. – Vol. 30; № 3. – P. 170–3.
- O'Seaghda M., Van Schooten C.J., Kerrigan S.W., Emsley J., Silverman G.J., Cox D., Lenting P.J., Foster T.J. *Staphylococcus aureus* protein A binding to von Willebrand factor A1 domain is mediated by conserved Ig G binding regions // *FEBS J.* – 2006. – Vol. 273; № 21. – P. 4831–41.
- Piddock L.J.V. Clinically Relevant Chromosomally Encoded Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria // *Clin Microbiol Rev.* – 2006. – Vol. 19; № 2. – P. 382–402.
- Polz M.F., Alm E.J., Hanage W.P. Horizontal gene transfer and the evolution of bacterial and archaeal population structure // *Trends Genet.* – 2013. – Vol. 29 № 3. – P. 170–5.
- Top K., Buet A., Whittier S., Ratner A., Saiman L. Predictors of *Staphylococcus aureus* Rectovaginal Colonization in Pregnant Women and Risk for Maternal and Neonatal Infections // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2012. – Vol. 1; № 1. – P. 7–15.
- Zhang X., Hu Q., Yuan W., Shang W., Cheng H., Yuan J., Zhu J., Hu Z., Li S., Chen W., Hu X., Rao X. First report of a sequence type 239 vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolate in Mainland China // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 77; № 1. – P. 64–8.

References

- Andrews W., Schelonka R., Waites K., Stamm A., Cliver S., Moser S. Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus au-*

reus: risk of vertical transmission in pregnant women // *Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 111; no. 1; pp. 113–118.

2. Beigi R., Hanrahan J. *Staphylococcus aureus* and MRSA colonization rates among gravidas admitted to labor and delivery: a pilot study // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2007. pp. 70876.

3. Cimolai N. *Staphylococcus aureus* outbreaks among newborns: new frontiers in an old dilemma. *Am. J. Perinatol.* 2003. Vol. 20; no. 3; pp. 125–36.

4. Gastelum D.T., Dassey D., Mascola L., Yasuda L.M. Transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from breast milk in the neonatal intensive care unit // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24; no. 12; pp. 1122–4.

5. Hussain M., Schäfer D., Juuti K.M., Peters G., Haslinger-Löffler B., Kuusela P.I., Sinha B. Expression of Pls (plasmin sensitive) in *Staphylococcus aureus* negative for pls reduces adherence and cellular invasion and acts by steric hindrance // *J Infect Dis.* 2009. Vol. 1; no. 200; (1) pp. 107–17.

6. Jain R., Rivera M.C., Moore J.E., Lake J.A. Horizontal gene transfer in microbial genome evolution // *Theor Popul Biol.* 2002. Vol. 61, no. 4; pp. 489–95.

7. Josefsson E., Juuti K., Bokarewa M., Kuusela P. The surface protein Pls of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a virulence factor in septic arthritis // *Infect Immun.* 2005. Vol. 73; no. 5; pp. 2812–7.

8. Juuti K., Ibrahim S., Virolainen-Julkunen A., Vuopio-Varkila J., Kuusela P. The pls gene found in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains is common in clinical isolates of *Staphylococcus sciuri* // *J Clin Microbiol.* 2005. Vol. 43; no. 3; pp. 1415–1419.

9. Liu G. Y. Molecular Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Infection // *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 65; Vol. 5, no. 2; pp. 71–77.

10. Logan L.K., Healy S.A., Kabat W.J., Liu G., Sullivan C.L., Peaceman A.M., Tan T.Q. A prospective cohort pilot study of the clinical and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in pregnant women at the time of group B streptococcal screening in a large urban medical center in Chicago, IL USA // *Virulence.* 2013. Vol. 4; no. 7; pp. 654–658.

11. McCallum N., Berger-Bächli B., Senn M.M. Regulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* // *Int J Med Microbiol.* 2010. Vol. 300; no. 2–3; pp. 118–29.

12. Morel A.S., Wu F., Della-Latta P., Cronquist A., Rubenstein D., Saiman L. Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a mother to her preterm quadruplet infants // *Am. J. Infect. Control.* 2002. Vol. 30; no. 3; pp. 170–3.

13. O'Seaghda M., Van Schooten C.J., Kerrigan S.W., Emsley J., Silverman G.J., Cox D., Lenting P.J., Foster T.J. *Staphylococcus aureus* protein A binding to von Willebrand factor A1 domain is mediated by conserved Ig G binding regions // *FEBS J.* 2006. Vol. 273; no. 21; pp. 4831–41.

14. Piddock L.J.V. Clinically Relevant Chromosomally Encoded Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria // *Clin Microbiol Rev.* 2006. Vol. 19; no. 2; pp. 382–402.

15. Polz M.F., Alm E.J., Hanage W.P. Horizontal gene transfer and the evolution of bacterial and archaeal population structure // *Trends Genet.* 2013. Vol. 29 no. 3; pp. 170–5.

16. Top K., Buet A., Whittier S., Ratner A., Saiman L. Predictors of *Staphylococcus aureus* Rectovaginal Colonization in Pregnant Women and Risk for Maternal and Neonatal Infections // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2012. Vol. 1; no.1; pp. 7–15.

17. Zhang X., Hu Q., Yuan W., Shang W., Cheng H., Yuan J., Zhu J., Hu Z., Li S., Chen W., Hu X., Rao X. First report of a sequence type 239 vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolate in Mainland China // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 77; no. 1; pp. 64–8.

Рецензенты:

Глазкова Л.К., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург;
Лысенко О.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск.