

***Бутовичева Анна Александровна***

бакалавр, студентка

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный  
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных  
проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

***Антонова Елена Ивановна***

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных про-  
блем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государствен-  
ный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

***Бундина Ирина Юрьевна***

старший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных про-  
блем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государствен-  
ный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

***Орехова Светлана Владимировна***

бакалавр, студентка

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный  
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных  
проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

DOI 10.31483/r-102222

## АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ (АМП) НА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

**Аннотация:** в настоящее время стафилококковые инфекции – актуальная клиническая и социальная проблема здравоохранения. *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) – один из самых часто встречающихся микроорганизмов в составе нормального микробиома человека. Обладая разнообразными факторами патогенности – способностью к адгезии и противодействию защитным механизмам организма хозяина, полирезистентностью к антибиотикам и др., *Staphylococcus aureus* нередко вызывает развитие инфекционного процесса. В работе авторы изучали микробиом носо- и ротоглотки у пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями, с идентификацией консорциума методом времяпролётной масс-спектрометрии, с последующим культивированием чистой культуры штамма *Staphylococcus aureus*. Выделенный штамм служил модельной тест-системой для анализа влияния антибактериальных препаратов (Азитромицин, Амоксициллин, Цефтриаксон) в различных концентрациях, морфологических показателей и индекса пролиферации клеток штамма. Выявлено, что концентрация АМП как угнетает, так и активизирует пролиферативный потенциал *Staphylococcus aureus*.

**Ключевые слова:** микроорганизм, штамм, *Staphylococcus aureus*, времяпролётная масс-спектрометрия, пролиферативная активность, антимикробный препарат (АМП), микробиом, консорциум микроорганизмов.

Микробиом человека представляет собой совокупность всех микроорганизмов, населяющих организм человека и включает в себя бактерии, археи,

грибы, протисты и вирусы. Различают микробиом кожи, полости рта, кишечника и т. д.

Большой интерес к изучению жизнедеятельности *Staphylococcus aureus* обусловлено постоянно растущей частотой его встречаемости в большей степени в респираторном тракте человека, в частности назофарингиальных путях, повсеместным его распространением, резистентности штаммов к антибиотикам [3; 4; 10; 12]. Он способен персистировать годами как условно-патогенный микроорганизм (УПМ), не давая о себе знать, однако при изменении условий или смене организма-хозяина способен нанести существенный ущерб здоровью. Данный микроорганизм чрезвычайно устойчив почти ко всем видам антибиотиков пенициллинового ряда, антисептикам, высоким температурам, активным прямым солнечным лучам. Бессимптомное носительство *Staphylococcus aureus* может привести к инфицированию значительных групп населения. Особенно, если они по роду своей профессиональной деятельности, например, медицинские работники, сотрудники пищевых производств и др., контактируют с большим количеством людей. *Staphylococcus aureus* используя широкий спектр адаптационных возможностей, способен колонизировать и поражать различные ткани и органы, вызывая развитие тяжёлых инфекционных заболеваний, которые могут привести к летальному исходу [14; 22, с. 23–24; 24; 28; 29; 33; 37], повлечь развитие гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [5; 11; 23; 43], а это в свою очередь определяется наличием богатого арсенала патогенных факторов у ряда штаммов [14; 27; 29; 32; 35; 36].

В связи с этим цель нашего исследования: дать характеристику биологическим свойствам штамма *Staphylococcus aureus*, выделенного от пациентов с острой формой респираторных вирусных заболеваний, на модели чистых культур после воздействия антибактериальных препаратов различной концентрации.

Задачи исследования у пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями:

– выделить и идентифицировать консорциум микроорганизмов методом времяпролетной масс-спектрометрии;

– выделить из консорциума чистую культуру штамма *Staphylococcus aureus* с определением частоты выявления данного микроорганизма, вычислить КОЕ/мл., охарактеризовать патогенные свойства, резистентность к антибактериальным препаратам различной концентрации:

Азитромицин – в концентрации 0,01% и 0,005%;

Амоксициллин – в концентрации 0,05% и 0,025%;

Цефтриаксон – в концентрации 0,2% и 0,1%;

– после воздействия антибактериальными препаратами оценить пролиферативную активность, дать морфологическую и биохимическую характеристики штамма *Staphylococcus aureus*.

#### *Материалы и методы исследования*

Для решения поставленных задач формировали экспериментальную группу пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями в количестве 6 человек.

Забор материала (мазки со слизистых носо- и ротоглотки) проводили в период с января 2022 года по март 2022. Отбор материала производили зонд-тампоном (АрехLab, Россия) в транспортную среду с наполнителем-среда STUART (Юникмед, Китай). Для дальнейшего культивирования использовали агаризованные питательные среды, которые готовили согласно инструкции производителя (Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия):

– кровяной агар;

– тиогликолевая среда с добавлением ГРМ-агара;

– агар Сабуро;

– тиогликолевая среда (жидкая).

В объёме исследования, с целью получения консорциума микроорганизмов (первичной культуры) исследуемых отделов верхних дыхательных путей проводили первичный посев биологического нативного материала пациентов со

слизистых носо- и ротоглотки. Затем первичные посевы на чашках Петри помещали в термостат (LabTech, США) на 14 часов для инкубации при температуре 37,0°C (рис. 1).

По истечении 14 часов инкубации (фаза стационарного роста) проводили видовую идентификацию микроорганизмов методом времяпролетной масс-спектрометрии на MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Германия) в системе MALDI-TOF Sepsityper. Масс-спектрометрический анализ проводили согласно протоколу производственной компании Bruker Daltonics MALDI-TOF.

Далее, с целью отделения чистой культуры *Staphylococcus aureus* от консорциума микроорганизмов, полученных в ходе первичного посева нативного материала, проводили пересев на твёрдые питательные среды, а также в жидкую тиогликолевую среду для изучения пролиферативной активности клеток штамма *Staphylococcus aureus*.

После идентификации микроорганизмов, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, осуществляли расчёт концентрации антибиотиков – Азитромицин, Амоксициллин, Цефтриаксон, назначаемых для лечения острых респираторных вирусных заболеваний, согласно общепринятым рекомендациям с последующим внесением в питательную среду и дальнейшим культивированием.

Морфологический анализ штамма *Staphylococcus aureus* проводили по определителю бактерий Берджи [20, 30] с использованием микроскопа *Primo Star* (Zeiss, Германия) (ок 4 х об 65).

Приготовление мазков для дальнейшего окрашивания осуществляли по стандартной методике [41].

Оценка пролиферативной активности клеток микроорганизма *Staphylococcus aureus* проводилась методом И.П. Бабьевой и Г.М. Зеновой [16]. Количество микроорганизмов в 1 грамме (мл) материала высчитывали по формуле:

$$K=A*B*C,$$

где K – количество микроорганизмов в 1 г, КОЕ/г;

A – среднее арифметическое число колоний в чашке;

В – степень разведения;

С – масса, объём, поверхность (г, мл).

Для выявления целостности мембраны проводили биохимический анализ клеточной стенки методом окраски по Граму [30].

### *Результаты и их обсуждение*

Мазки со слизистых носо- и ротоглотки культивировали на питательных средах (кровяной агар; тиогликолевая среда с добавлением ГРМ-агара; агар Сабуро) в ламинар-боксе SC2–4A1(ESCO, Сингапур), чашки Петри с первичным посевом нативного материала инкубировали в термостате. По истечении 14 часов (рис. 1) материал забирался на видовую идентификацию методом время-пролётной масс-спектрометрии.

Исходя из проведенного анализа определен спектр консорциума микроорганизмов (первичной культуры) (табл. 1).

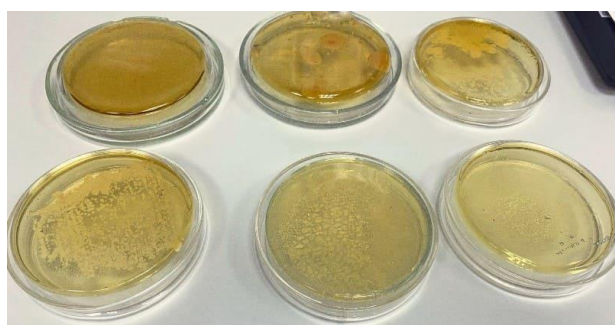


Рис. 1. Колонии *Staphylococcus aureus*, полученные от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями, на чашках Петри спустя 14 часов (фаза стационарного роста) после инкубации в термостате

Таблица 1

### Результаты времяпролётной масс-спектрометрии и микроскопия штаммов микроорганизмов первичной культуры

| Шифр пациента | Идентифицированный микроорганизм     | КОЕ (мл) |
|---------------|--------------------------------------|----------|
| 1             | 1. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^3$   |
|               | 2. <i>Staphylococcus epidermidis</i> | $10^2$   |
| 2             | 1. <i>Streptococcus vestibularis</i> | $<10^2$  |
|               | 2. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^3$   |
|               | 3. <i>Streptococcus salivarius</i>   | $<10$    |

|   |                                      |         |
|---|--------------------------------------|---------|
| 3 | 1. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^2$  |
|   | 2. <i>Raoultella ornithinolytica</i> | $<10$   |
| 4 | 1. <i>Streptococcus vestibularis</i> | $10^2$  |
|   | 2. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^4$  |
| 5 | 1. <i>Rothia mucilaginosa</i>        | $10^3$  |
|   | 2. <i>Klebsiella aerogenes</i>       | $10^2$  |
|   | 3. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^3$  |
| 6 | 1. <i>Staphylococcus aureus</i>      | $10^2$  |
|   | 2. <i>Staphylococcus hemoliticus</i> | $<10^2$ |

Штаммы *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Klebsiella aerogenes*, *Raoultella ornithinolytica*, *Rothia mucilaginosa* составляют по 7% от общего числа идентифицированных микроорганизмов.

Микроорганизм *Streptococcus vestibularis* обнаружен в двух образцах, что составляет 14% от общего числа идентифицированных микроорганизмов.

У всех (100%) пациентов с респираторными заболеваниями в мазках из носо- и ротоглотки был обнаружен *Staphylococcus aureus* как превалирующий вид, который образует совместные культуры со всеми вышеперечисленными микроорганизмами.

Морфологические свойства штамма *Staphylococcus aureus*: клетки сферической формы, диаметром 0,5–1,5 мкм, располагаются одиночно, в парах или формируют группы неправильной формы. Колонии неподвижные, непрозрачные, белого или кремового, иногда от жёлтого до оранжевого цвета. *Staphylococcus aureus* – грамположительный микроорганизм (окраска по Граму) (рис. 2).

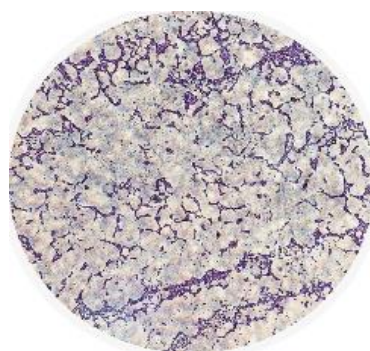


Рис. 2. Грамположительные колонии *Staphylococcus aureus* (окраска по Граму), полученные от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями, увеличение  $4 \times 65$ . 14 часов культивирования (фаза стационарного роста).  $10^4$  КОЕ/мл.

В первичной культуре штамма *Staphylococcus aureus* в жидкой тиогликолевой среде (рис. 3а, 4) лаг-фаза, как период между посевом бактерий и началом размножения, составляет 4–5 часов культивирования, за этот период бактерии увеличиваются в размерах и готовятся к делению. По истечении данного срока, через 5–6 часов, культуры достигают фазы логарифмического роста (рис. 3б, 4), как период интенсивного деления бактерий, и через 3 часа после фазы логарифмического роста культуры достигают фазы стационарного роста. На стадии стационарного роста нами отмечено наибольшее количество жизнеспособных клеток (рис. 3в, 4). В последующие часы после этой стадии наблюдалось старение и гибель культуры, за счет истощения источников питательной среды и накопления в ней продуктов метаболизма бактерий (рис. 3г, 4).

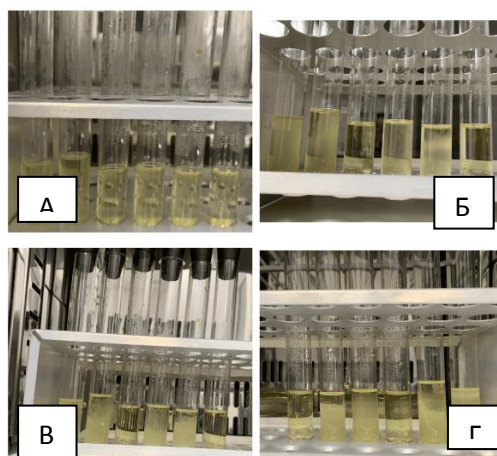


Рис. 3. Размножение бактерий *Staphylococcus aureus* в жидкой питательной среде, полученных от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями

А – Лаг-фаза. Б – Фаза логарифмического роста. В – Фаза стационарного роста. Г – Фаза гибели.



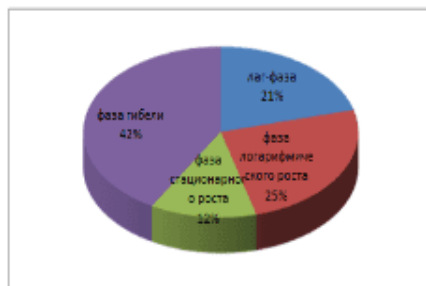


Рис. 4. Фазы жизненного цикла штамма *Staphylococcus aureus* в жидкой питательной среде, полученного от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями

Полученные культуры *Staphylococcus aureus*, растущие в жидких питательных средах (рис. 5) в дальнейшем являлись биологической тест-системой как для оценки влияния антибиотиков в различных концентрациях на 14-ти часовую культуру, так и для изучения пролиферативной активности. Индекс пролиферации *Staphylococcus aureus* составляет 100%.



Рис. 5. Чистая линия *Staphylococcus aureus* на тиогликолевой среде, полученная от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями, спустя 14 часов культивирования (фаза стационарного роста)

Анализ пролиферативной активности и влияние на клетки штамма *Staphylococcus aureus* антибиотиков, выявил:

1) было замечено, что клетки штамма *Staphylococcus aureus* с добавлением антибиотика Азитромицина в концентрации 0,01% уменьшаются в размерах, но сохраняют сферическую форму, в то же время отмечается снижение индекса пролиферации (ИП) в сравнении с контрольной группой на 60% (рис. 6. а, б);

2) при внесении в культуру Азитромицина в концентрации 0,005%, размер клеток в сравнении с контрольной группой не меняется, сохраняется интактная сферическая форма, ИП увеличивается на 30% (рис. б. а, в);

3) в культуре штамма *Staphylococcus aureus* с добавлением антибиотика Амоксициллина в концентрации 0,05%, размер клеток не изменился, но они потеряли исходную интактную форму, также отмечалось снижение ИП на 60%. Реакция культуры сходная с реакцией на внесение Амоксициллина в концентрации 0,01% (рис. ба, г);

4) выраженных изменений со стороны реакции штамма *Staphylococcus aureus* в ответ на внесение антибиотика Амоксициллина в концентрации 0,025%, в сравнении с контрольной культурой, не выявлено (рис б.а, д);

5) реакция культуры штамма *Staphylococcus aureus* на внесение антибиотика Цефтриаксона в концентрации 0,2% проявляется в потере клетками исходной сферической формы, размер клеток не меняется, отмечается угнетение пролиферации, и как следствие уменьшение числа клеток, соответственно отмечено снижение ИП на 70% (рис. б.а, е);

б) внесение антибиотка Цефтриаксона в концентрации 0,1% не вызывает выраженной морфологической реакции со стороны штамма *Staphylococcus aureus*, и исследуемые показатели соответствуют интактной группе (рис. б.а, ж), тогда как ИП увеличивается на 40%.

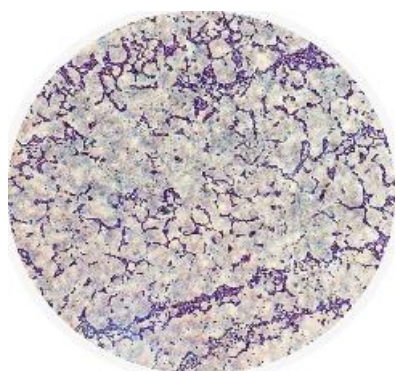
Таким образом, по результатам полученных данных выявлено, что изменение сферической интактной формы отмечается у клеток штамма *Staphylococcus aureus* при внесении антибиотиков Амоксициллина в концентрации 0,05%, Цефтриаксона в концентрации 0,2% и Азитромицина в концентрации 0,01%.

При внесении Азитромицина в концентрации 0,01% и Амоксициллина в концентрации 0,05% размер клеток не меняется, но теряется сферическая форма и пролиферативная активность в обоих случаях снижается на 60%.

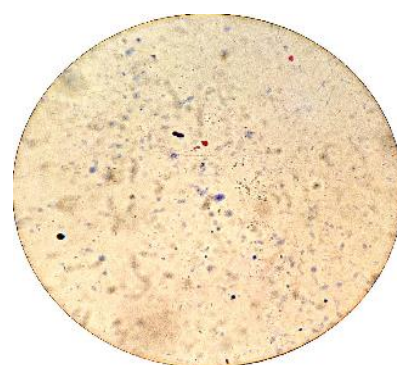
Угнетение пролиферативной активности выявлено у клеток штамма *Staphylococcus aureus* на 60% при действии антибиотика Азитромицина в кон-

центрации 0,01%, на 60% при действии Амоксициллина в концентрации 0,05% и на 70% при воздействии Цефтриаксона в концентрации 0,2%, при этом размер клеток не изменяется, в отличие от их формы.

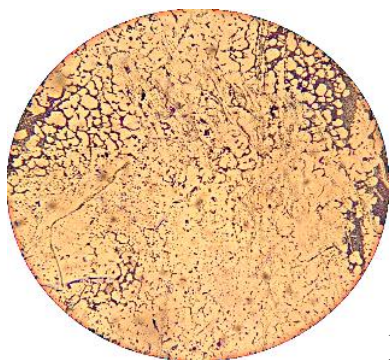
Следует отметить, что при внесении антибиотика Азитромицина в концентрации 0,005%, Амоксициллина 0,025% и Цефтриаксона в концентрации 0,1%, наоборот, отмечается увеличение пролиферативной активности клеток штамма *Staphylococcus aureus* на 30%, 60% и 40% соответственно, это означает, что при данных концентрациях противомикробное вещество не будет проявлять антибактериальные свойства.



А



Б



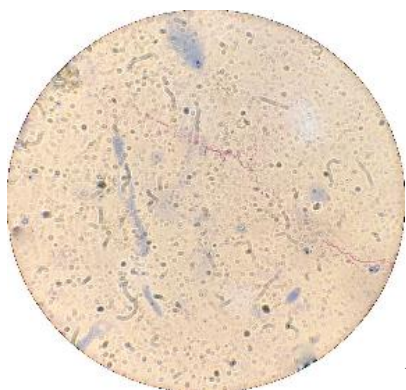
В



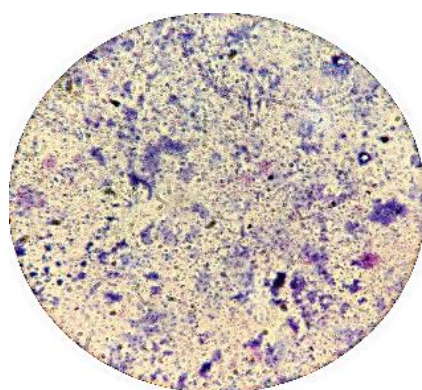
Г



Д



Е



Ж

Рис. 6. Культура клеток *Staphylococcus aureus*, полученная от материала пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями

А – контрольная культура; Б – после воздействия антибиотика Азитромицина в концентрации 0,01%; В – после воздействия антибиотика Азитромицина в концентрации 0,005%; Г – после воздействия антибиотика Амоксициллина в концентрации 0,05%; Д – после воздействия антибиотика Амоксициллина в концентрации 0,025%; Е – после воздействия антибиотика Цефтриаксона в концентрации 0,2%; Ж – после воздействия антибиотика Цефтриаксона в концентрации 0,1%.

### **Список литературы**

1. Артюкова Н.Б., Халилова М.Б., Лотоненко И.А. [и др.] Носительство *Staphylococcus aureus* среди населения различных декретированных групп г. Уральска // Хабаршысы. Вестник Южноказахстанской государственной фармацевтической академии. – 2012. – №1 (58). – С. 225–227/

2. Баймуратова М.А., Тьесова-Бердалина Р.А. Микробиоценоз респираторного тракта при хронических заболеваниях дыхательной системы // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – №4. – С. 43–48.

3. Бакшеева С.С., Сергеева И.В. Стафилококковое бактерионосительство как критерий экологического неблагополучия среды обитания человека // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – С. 4–7.

4. Бармакова А.М., Адамбеков Д.А., Рамазанова Б.А., Буркитбаева Д.Б. Значение мониторинга микробиологических показателей у стафилококконосителей для оценки здоровья студентов-медиков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 113–118.

5. Бармакова А.М., Адамбеков Д.А., Рамазанова Б.А., Буркитбаева Д.Б. Значение мониторинга микробиологических показателей у стафилокок-

коносителей для оценки здоровья студентов-медиков // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 117–118.

6. Бедин П.Г., Ляликов С.А., Некрашевич Т.В. [и др.]. Антибиотикочувствительность золотистого стафилококка у детей Гродненского региона, страдающих хроническим тонзиллитом // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – №3 (41). – С. 87–91.

7. Белобородов В.Б., Митрохин С.Д. Стафилококковые инфекции // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, №1. – С. 12–18.

8. Вахидова М.А., Саторов С. Этиологическая структура и антибиотикограмма метициллин-резистентных золотистых стафилококков (MRSA) и их клиническая значимость при сепсисе у детей // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – №1. – С. 12–17.

9. Гриценко В.А., Карташова О.Л., Пашкова Т.М. [и др.]. Гены SDR: распространённость среди изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из различных биотопов тела человека // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2017. – №1.

10. Жилина С.В., Миронов А.Ю., Поликарпова С.В. [и др.]. Мониторинг штаммов *Staphylococcus aureus* ssp. *aureus*, изолированных при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей // Человек и его здоровье. – 2009. – №1. – С. 51–62.

11. Зверев А.Ф. Характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей, и разработка способа их санации: «Микробиология»: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Оренбург, 2013. – С. 24.

12. Карпов И.А., Качанко Е.Ф. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинрезистентным стафилококком (MRSA): подходы к антибактериальной терапии // Медицинские новости. – 2006. – №10. – С. 28–32.

13. Карпова Е.П., Бурлакова К.Ю. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике // Медицинский совет. – 2017. – №1. – С. 133–135.

14. Карташова О.Л., Пашкова Т.М, Тяпаева Я.В [и др.]. *Staphylococcus aureus*: генетическое разнообразие с учётом источника выделения // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2018. – №3. – С. 2.

15. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Максимушкин А.Ю. Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложнённом атопическом дерматите у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №6. – С. 32–36.

16. Литусов Н.В. Грамположительные аэробные кокки: иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016. – С. 4–16.

17. Милюкова С.А., Кирюхина Л.В., Зырянова К.С. Применение мупироцина для санации бактерионосителей золотистого стафилококка при проведении профилактических осмотров в отделении медицинской профилактики НУЗ ДКБ ОАО «РЖД» // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – №1 (31). – С. 33–36.

18. НПО «Альтернатива» Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://alternativa-sar.ru/tehnologu/pivo-i-napitki/g-s-kachmazov-drozhzhibrodilnykh-proizvodstv/1643-17-metody-opredeleniya-chuvstvitelnosti-mikroorganizmov-k-antibiotikam> (дата обращения: 25.04.2022).

19. Ошурков М.А. Влияние антропогенных экологических факторов на стоматологический статус и стафилококковое носительство у детей школьного возраста, проживающих на территории г. Екатеринбурга в районах с различной экологической обстановкой // Медицина и здравоохранение: материалы III Международной научной конференции. – Казань: Бук, 2015. – С. 47–49.

20. Павлова И.Ж., Хомич Ю.С. Биологические свойства *Staphylococcus aureus*, выделенных из различных локусов бактерионосителей // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – №7 (298). – С. 66–67.
21. Панченко А.В. Распространённость и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2011. – С. 25.
22. Панченко А.В. Распространённость и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите: специальность 03.02.03 «Микробиология медицинские науки»: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Волгоград, 2011. – 25 с.: ил.
23. Попова Л.П., Уткина Т.М., Карташова О.Л. Фенотипическая и генетическая характеристика *Staphylococcus aureus*, выделенных от бактерионосителей разных типов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – №13 (174). – С. 82–84.
24. Поспелова, С.В., Горовиц Э.С. Характеристика штаммов стафилококков, изолированных при обследовании на бактерионосительство // Проблемы и перспективы современной науки: сборник научных трудов. Вып. 2 / под. ред. Н.Н. Ильинских. – Томск, 2008. – С. 26–31.
25. Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеева М.А. Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – №3. – С. 48–62.
26. Технология производства молочных продуктов. Dairy processing handbook // Сайт компании Tetra Pak [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dairyprocessinghandbook.tetrapak.com/ru> (дата обращения: 25.04.2022).
27. Уткина Т.М., Попова Л.П., Карташова О.Л. [и др.]. Фенотипическая характеристика и генетические детерминанты патогенности *Staphylococcus aureus*, выделенных у бактерионосителей, проживающих на территориях с разным

уровнем антропогенного загрязнения воздушной среды // Микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – №4. – С. 35–40.

28. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 785.

29. Флуер Ф.С. Стафилококковые энтеротоксины, их свойства и роль в качестве факторов патогенности // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – №2. – С. 99–108.

30. Хоулт Дж., Криг Н., Снит П, Стейли Дж., Уилльямс С. Определитель Берджи. – Девятое издание, в двух томах. Том 2. – Москва: Изд-во МИР, 1997. – С. 541.

31. Шахгереева Л.Д., Трунцова Е.С., Касаткина Н.В. Особенности течения обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – №2. – С. 10–14.

32. Aguilar J., Urday-Cornejo V., Donabedian S. et. al. Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review // PLoS One. – 2017. – No 12 (1).

33. Hans D., Kelly E., Wilhelmson K, E. D. Katz Rapidly Fatal Infections / Emerg. Med. Clin. Am. – 2008. – Vol. 6, No 2. – P. 259–279.

34. Kaplan J.J., Dent. Res. B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses – 2010. – Vol. 89, No 3. – P. 205–218.

35. Lynch A.S., Robertson G.T. Bacterial and fungal biofilm infections // Annu. Rev. Med. – 2008. – Vol. 59. – P. 415–428.

36. Murphy T. F., Bakaletz L.O., Smeesters P.R. Microbial interactions in the respiratory tract // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2009. – Vol. 28, No 10. – P. 121–126.

37. Middleton J.R. Staphylococcus aureus antigens and challenges in vaccine development / J.R. Middleton // Expert Rev. Vaccines. – 2008. – Vol. 7 (6). – P. 805–15.



- 
38. Mulcahy M.E., Geoghegan J.A., McLoughlin R.M. et. al. // *PloS Pathog.* Nasal colonization by *Staphylococcus aureus* depends upon clumping factor B binding to the squamous epithelial cell envelope protein loricrin – 2012.
39. Niyonsaba F., Ogawa H. Protective roles of the skin against infection: implication of naturally occurring human antimicrobial agents beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – Vol. 40, No 3. – P. 157–68.
40. van Rijen M.M., Kluytmans J.A. // New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery / *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – No 21 (4).
41. Yuan S., D. Wan, Liang B. Lysozyme-coupled poly(poly(ethylene glycol) methacrylate)-stainless steel hybrids and their antifouling and antibacterial surfaces // *Langmuir.* – 2011. – Vol. 27, No 6. – P. 2761–2774.
42. Smit J., Thomsen R.W., Schönheyder H.C. et. al. Outcome of Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in Patients with Diabetes: A Historical Population-Based Cohort Study. P. 5–7.
43. Wertheim H.F., Damian C.M., Margreet C.V. et. al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – No 5 (12). – P. 751–762.