

УСТОЙЧИВЫЙ К МЕТИЦИЛЛИНУ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ЗООНОЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – НОВАЯ УГРОЗА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

А.Н. Ваганова¹, С.В. Борисенко¹, А.М. Сокурова², В.Н. Вербов¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия ф

Livestock-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a New Impedance for Public Health

A.N. Vaganova¹, S.V. Borisenko¹, A.M. Sokurova², V.N. Verbov¹

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

MRSA представляет собой неоднородную группу в рамках вида *Staphylococcus aureus*. В составе данной группы выделяют, в зависимости от объекта паразитирования, три подгруппы: внутрибольничные варианты MRSA (hospital-associated MRSA, HA-MRSA), внебольничные MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA), MRSA, ассоциированные с сельскохозяйственными животными (livestock-associated MRSA, LA-MRSA), распространённые среди сельскохозяйственных животных. LA-MRSA широко распространены во многих странах. Существенной проблемой является распространение носительства LA-MRSA среди лиц, контактирующих с сельскохозяйственными животными. Взаимодействие популяций CA-MRSA и LA-MRSA приводит к получению LA-MRSA генов, ассоциированных с патогенностью для человека. В результате этого процесса возникают варианты LA-MRSA, способные распространяться среди людей. Эти стафилококки обладают способностью вызывать заболевания человека, в том числе внутрибольничные инфекции. Интенсификация животноводства, обуславливающая массовое и бесконтрольное применение антибиотиков, привела к формированию и повсеместному распространению LA-MRSA, характеризующегося, в отличие от CA-MRSA, множественной лекарственной резистентностью. Это обстоятельство делает практически невозможным элиминацию LA-MRSA из среды обитания человека и животных. Данное положение даёт основание признать, что одним из основных способов контроля за распространением LA-MRSA и вызываемых им заболеваний является мониторинг экологической, эпизоотической и эпидемиологической ситуаций среди поголовья сельскохозяйственных животных и населения.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, MRSA, сельскохозяйственные животные, устойчивость к антибиотикам, общественное здоровье, окружающая среда.

Abstract

MRSA is the polyphyletic group into *Staphylococcus aureus* species. In accordance to the hostal preference, this group is divided to three subgroups, i.e hospital-associated MRSA, HA-MRSA, which includes nosocomial staphylococci variants, community-associated MRSA, CA-MRSA, that is related to human environment and livestock-associated MRSA, LA-MRSA, that has zoonotic origin and commonly is associated with livestock. LA-MRSA is widespread in most countries. The serious problem is the spread of LA-MRSA carriage in humans that work in closely contact with livestock. Interaction between populations of CA-MRSA and LA-MRSA leads to acquisition of human pathogenicity-associated genes in zoonotic MRSA. The variants of LA-MRSA, that can spread between human arises as the result of this process. These staphylococci may be the cause of human diseases, including hospital-acquired infections. Intensification of animal husbandry determined massive and uncontrollable antibiotic usage and resulted to development and ubiquitous spread of LA-MRSA, that is, in contrast to CA-MRSA, is characterized by multiple drug resistance. This circumstance make practically impossible to eliminate LA-MRSA in human and livestock environment. In such considerations, monitoring of ecologic, epizootic and epidemiologic situation in human and livestock becomes one of the main ways to control the spread of MRSA and diseases, associated with it.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, livestock, antibiotic resistance, public health, environment.

Введение

Staphylococcus aureus — условно-патогенный микроорганизм, широко распространённый среди животных и людей. Высокая генетическая изменчивость бактерий данного вида, их способность к приобретению генов, ассоциированных с патогенностью и устойчивостью к противомикробным соединениям, привела к тому, что в настоящее время группа метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) рассматривается ВОЗ как патогены, представляющие высокую угрозу для здоровья населения.

MRSA устойчивы к большинству применяемых в здравоохранении антибиотиков — пенициллинам, оксацилину, эритромицину, клиндамицину и тетрациклину, реже встречается устойчивость к сульфаметоксазолу, триметоприму и гентамицину. Часть штаммов MRSA сохраняет чувствительность к цефтобипролу, цефтриаксону, ванкомицину, левофлоксацину и моксифлоксацину [1]. Эту группу стафилококков отличает наличие стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec SCCmec*). Данная группа мобильных генетических элементов характеризуется присутствием генов, обеспечивающих устойчивость MRSA к антибиотикам и тяжёлым металлам [2]. Устойчивость MRSA к антибиотикам β-лактаманного ряда, в частности к метициллину, определяется продуктом гена *mecA*, относящимся к пенициллин-связывающим белкам. Белки данной группы участвуют в синтезе клеточной стенки бактерий и являются мишенями воздействия антибиотиков бета-лактаманного ряда. В то же время продукт гена *mecA* устойчив к ингибирующему воздействию соединений, содержащих бета-лактамы кольца. В присутствии бета-лактаманов антибиотиков данный белок компенсирует функцию восприимчивых к их воздействию пенициллин-связывающих белков, обеспечивая поддержание жизнедеятельности стафилококков [3].

Ещё один ген пенициллин-связывающего белка, аналогичного по свойствам *mecA*, *mecC*, также может входить в состав генетических кассет SCCmec. Он характерен для некоторых изолятов золотистого стафилококка, выделенных у сельскохозяйственных животных. Особую опасность штаммы, содержащие *mecC* вместо *mecA*, представляют потому, что при использовании ПЦР для дифференциации MRSA от чувствительных к метициллину стафилококков эти штаммы не идентифицируются как MRSA. Подобные ложноотрицательные результаты диагностических исследований связаны с тем, что при использовании указанного метода идентификации MRSA проводится выявление гена *mecA*, значительно отличающегося от *mecC* по своей структуре. Данные различия стано-

вятся причиной ложноотрицательного результата исследования, что приводит к выбору ошибочной тактики лечения пациента [4].

MRSA представляют собой неоднородную группу, в которой принято выделять три подгруппы — внутрибольничные MRSA (*hospital-associated MRSA*, HA-MRSA), внебольничные MRSA (*community-associated MRSA*, CA-MRSA) и MRSA, ассоциированные с сельскохозяйственными животными (*livestock-associated MRSA*, LA-MRSA) [5].

LA-MRSA, как правило, колонизируют организм животных, не вызывая заболеваний, сопровождающихся выраженной симптоматикой, однако они могут приводить к развитию раневых инфекций у лошадей, маститов у коров, абортос и системных заболеваний у свиней [6]. Наиболее часто LA-MRSA выявляется на слизистой оболочке крыльев носа сельскохозяйственных животных, а также у контактирующих с ними людей. Впервые LA-MRSA, ассоциированные с заболеванием человека, были выделены из клинического материала от 2 больных в 2005 г. во Франции и Нидерландах. При этом больные не имели между собой контактов [7]. В последующие годы частота выделения стафилококков данной группы в странах Европы значительно выросла, при этом в Бельгии, Дании, Нидерландах, Испании и Словении доля случаев выявления LA-MRSA от общего числа случаев выделения MRSA от человека превышала 10% [8]. Изоляты MRSA, генетические особенности которых указывают на их зоонозное происхождение, также были выделены от пациентов и на территории России, случаи выделения были зарегистрированы в Санкт-Петербурге и Кургане [9].

Отмеченная в последние годы способность LA-MRSA передаваться не только от животных к человеку, но и между людьми, а также вызывать серьёзные, угрожающие жизни заболевания человека обуславливает необходимость изучения закономерностей его распространения, особенно в регионах с развитым животноводством. Поскольку до 86% работников животноводческих комплексов, находящихся в непосредственном и длительном контакте с сельскохозяйственными животными, могут быть носителями LA-MRSA, следует с особым вниманием относиться к риску распространения LA-MRSA с участием данного контингента, особенно в условиях лечебно-профилактических учреждений [10].

Цель исследования — освещение вопросов, связанных с происхождением LA-MRSA, их распространением, особенностями и отличиями LA-MRSA от стафилококков других групп и в первую очередь свойств MRSA данной группы, определяющих их опасность для человека. Высокая

распространённость LA-MRSA, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, отмечаемая в последние годы тенденция к адаптации этих стафилококков к колонизации организма человека, рост их распространённости среди населения и патогенетического потенциала определяют важность комплексного изучения патогенов данной группы.

Происхождение и разнообразие группы LA-MRSA

Наиболее распространённым и изученным в настоящее время вариантом LA-MRSA являются стафилококки клонального комплекса CC398. Клональные комплексы объединяют генетически близкие штаммы стафилококков, при их обозначении принято использовать аббревиатуру CC (от англ. «clonal complex») и номер, присвоенный данному клональному комплексу. Данный клональный комплекс объединяет как метициллин-резистентные стафилококки, так и стафилококки, чувствительные к метицилину, колонизирующие организм человека и сельскохозяйственных животных [8, 11]. Считается, что LA-MRSA CC398 возникли в результате переноса стафилококков, адаптированных к обитанию в организме человека в популяцию сельскохозяйственных животных, где они впоследствии приобрели устойчивость к антибиотикам бета-лактамового ряда (MRSA-фенотип) путём получения генетических каскад SCCmec, содержащих ген *mecA* [10, 12]. Среди CA-MRSA, не ассоциированных с сельскохозяйственными животными, также встречаются представители клонального комплекса CC398. Они распространены повсеместно и способны вызывать инвазивные инфекции у людей. Эти стафилококки устойчивы к метицилину за счёт генов в составе генетических каскад SCCmec, независимо от линий клонального комплекса CC398, ассоциированных с сельскохозяйственными животными [13].

Приобретение генетических каскад SCCmec клональным комплексом LA-MRSA CC398 происходило неоднократно, поэтому в геномах изолятов LA-MRSA CC398 могут быть представлены каскады SCCmec двух классов, SCCmec IV или SCCmec V [10, 12]. Эти каскады также характерны для CA-MRSA, однако CA-MRSA, в отличие от LA-MRSA, обладают рядом генетических особенностей, связанных с адаптацией к колонизации органов и тканей человека, а также чувствительностью к большинству антибиотиков. В то же время MRSA, ассоциированные с внутрибольничными инфекциями, характеризуются присутствием каскад SCCmec I, II, или III типа [5].

В странах Европы, помимо LA-MRSA CC398, присутствуют LA-MRSA, относящиеся к клональным комплексам CC1 и CC130. У выделенных в

Италии LA-MRSA CC1 были выявлены генетические каскады SCCmec IV, содержавшие ген *mecA*, в то время как LA-MRSA CC130 содержали генетические каскады SCCmec XI, включавшие ген *mecC* [14]. Также на территории Италии, где популяция LA-MRSA характеризуется высоким разнообразием, был выявлен LA-MRSA клонального комплекса CC97, ассоциированные с крупным рогатым скотом. Считается, что данная группа первично была ассоциирована с животными, и лишь впоследствии часть её адаптировалась к обитанию в организме человека [15].

Стафилококки группы LA-MRSA CC398 широко распространены в Европе, где они являются преобладающими среди LA-MRSA, они также выявляются в странах Азии, в Северной Америке и Австралии [5]. Однако в Азии широко представлены LA-MRSA, относящиеся к иным клональным комплексам, среди которых наиболее распространён CC9 [12]. Стафилококки данной группы, как и LA-MRSA CC398, патогенны для человека. Первый идентифицированный случай инфекции LA-MRSA CC9 у человека был зарегистрирован в 2012 г. LA-MRSA CC9 были выделены из раны, полученной при разделке мяса. Раневая инфекция привела к развитию у пациента кожного абсцесса и остеомиелита [16]. Представители группы LA-MRSA CC9 содержат в геноме генетические каскады SCCmec различных групп. LA-MRSA CC9, содержащие генетические каскады SCCmecIVb или SCCmecV выявляются в Китае, изоляты с SCCmecV также циркулируют на территории Малайзии. В Таиланде были выявлены LA-CC9 MRSA, содержащие SCCmecIX, а на Тайване – SCCmecXIc [16]. Носительство LA-CC9 MRSA широко распространено как среди сельскохозяйственных животных, в первую очередь свиней, так и среди контактирующих с ними людей. Перенос стафилококков данной группы происходит между животными и человеком в обоих направлениях [17].

Наряду с LA-MRSA CC9, в странах Азии выявлены LA-MRSA, относящиеся к клональным комплексам CC398, CC45, CC8, CC97, CC188 и CC1 [18]. LA-MRSA, относящийся к клональному комплексу CC72, широко распространён в Корее [12]. При этом LA-MRSA данного клонального комплекса, как и клонального комплекса CC9, практически не встречаются в европейской популяции LA-MRSA [8].

Популяции LA-MRSA, представленные на территории Америки и Австралии, характеризуются присущими им особенностями. На территории США среди поголовья свиней, а также у здоровых работников свиноводческих комплексов часто выявляются LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC5 [19]. Считается, что стафилококки данной группы были занесены в популяцию

сельскохозяйственных животных от человека [4]. В Австралии распространёнными являются LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC93. Данный клональный комплекс также был первично адаптирован к колонизации организма человека. После адаптации отдельных его представителей к обитанию в организме сельскохозяйственных животных сформировалась генетически неоднородная группа LA-MRSA, в состав которой входят штаммы, содержащие генетические каскады SCCmec IV и (реже) SCCmec V. Селекция мультирезистентных вариантов LA-MRSA CC93 произошла в Австралии, в условиях животноводческих предприятий, при этом источником генов, продуктами которых являются белки, связанные с резистентностью, могли быть штаммы LA-MRSA CC389 [5].

Таким образом, LA-MRSA представляет собой гетерогенную группу, объединяющую стафилококки, различные по своему происхождению и генетическим особенностям. Структура популяции LA-MRSA в различных географических регионах имеет свои специфические особенности. В северной Европе она достаточно однородна и представлена, в основном, LA-MRSA CC398, в то же время в Италии, Китае и Австралии популяция LA-MRSA имеет сложную и неоднородную структуру. Несмотря на различия в структуре популяций LA-MRSA, заболевания человека, ассоциированные с данной группой стафилококков, выявляются повсеместно.

Распространённость носительства LA-MRSA у людей и факторы риска колонизации респираторного тракта человека стафилококками данной группы

Как правило, колонизация LA-MRSA организма здорового человека протекает в виде носительства. Период носительства при этом может быть достаточно длительным и составляет порядка 4–14 месяцев [20].

Распространённость носительства LA-MRSA среди населения зависит от уровня развития животноводства в регионе. В целом, среди населения распространённость носительства стафилококков данной группы невысока и составляет, согласно данным, полученным в Германии, 0,08–0,2% населения [10]. Однако если рассматривать группы населения, часто и длительно контактирующие с сельскохозяйственными животными, показатели распространённости носительства LA-MRSA среди данного контингента будут значительно выше.

В странах Западной Европы с развитым свиноводством, таких как Германия, Дания и Нидерланды, LA-MRSA часто выявляются в образцах с поверхности слизистой оболочки носовой полости, отобранных у работников животноводчес-

ких предприятий. LA-MRSA, принадлежащие к клональному комплексу CC398, были выявлены у 66–85% добровольцев, работавших на свиноводческих предприятиях в Германии [21, 22], и 59% добровольцев, работавших на свиноводческих предприятиях в Дании [20]. В то же время на предприятиях, занимавшихся разведением крупного рогатого скота, распространённость колонизации слизистой оболочки носовой полости LA-MRSA у здоровых работников составляла лишь 7% [20].

В Азии, где структура популяции LA-MRSA значительно отличается от европейской, также было отмечено широкое распространение носительства данных стафилококков среди работников животноводческих предприятий. Частота выявления MRSA у работников животноводческих предприятий в Китае составляет в среднем 14,2%, однако на отдельных предприятиях этот показатель может достигать уровня 85,8% [23]. При этом выявлялся как LA-MRSA CC389, так и LA-MRSA, относящийся к клональному комплексу CC9 [24]. На острове Шри-Ланка распространённость носительства LA-MRSA среди работников животноводческих предприятий составляет 15,9%. Как и в Европе, носительство чаще отмечается у работников свиноводческих предприятий, среди которых носителями являются 25,8% обследованных добровольцев, в то время как среди работников птицефабрик и хозяйств, занимающихся разведением крупного рогатого скота, этот показатель составляет 12,5% и 9,6% соответственно [25].

Носительство LA-MRSA также является распространённым явлением среди работников животноводческих предприятий Австралии, где LA-MRSA был выделен у 53–64% работников свиноферм [5].

Следует отметить, что фактором риска заражения LA-MRSA являются продолжительные и регулярные контакты с сельскохозяйственными животными. Распространённость носительства среди ветеринарных врачей составляет порядка 30%, что значительно ниже, чем у работников предприятий, находящихся в постоянном контакте с животными и не использующих средств индивидуальной защиты [20, 21]. При этом у работников мясоперерабатывающих предприятий LA-MRSA не выявляется [26]. Распространённость носительства среди работников животноводческих предприятий напрямую связана с частотой колонизации респираторного тракта животных стафилококками данной группы [27].

Основным источником заражения человека LA-MRSA CC398 являются животные. Однако порядка 17–30% случаев заражения связаны с передачей стафилококков от человека к человеку. Этот путь реализуется преимущественно при близких контактах между людьми, в первую очередь меж-

ду членами семьи при совместном проживании. Результатом является распространение LA-MRSA среди людей, напрямую не связанных с животноводством, и занос стафилококков данной группы в города [28, 29]. Особенную опасность представляет распространение LA-MRSA в лечебно-профилактических учреждениях между пациентами, что ведёт к вспышкам нозокомиальных инфекций. Подобные случаи описаны в литературе, и риск повторения вспышек таких инфекций растёт в связи с адаптацией LA-MRSA к организму человека [30].

Распространение через объекты окружающей среды, по-видимому, не является значимым для распространения LA-MRSA [29]. Тем не менее, в радиусе 300 м вокруг свиноводческих комплексов отмечается контаминация почвы жизнеспособными LA-MRSA [10]. Также присутствие жизнеспособных LA-MRSA отмечено в сточных водах свиноводческих комплексов [31]. Распространению стафилококков вокруг животноводческого предприятия способствует использование систем вентиляции туннельного типа, что более характерно для территорий с жарким климатом [7].

Ещё одним возможным путём распространения LA-MRSA является контаминация пищевых продуктов животного происхождения. Было установлено, что жизнеспособные LA-MRSA CC398 могут присутствовать в мясных продуктах, в том числе в мясе птицы [10], а также в молочных продуктах [10, 27].

В последние годы в странах Западной Европы отмечается рост числа случаев выявления LA-MRSA среди людей, не контактирующих с сельскохозяйственными животными. В регионах с большим числом и высокой плотностью животноводческих предприятий доля LA-MRSA среди MRSA, выделенных от людей, может достигать 30% [10]. В их число входят не только изоляты от здоровых носителей, но и изоляты, полученные от больных с раневыми инфекциями (порядка 15%), а также из крови, ликвора, экссудата и образцов из респираторного тракта [10, 32]. При этом только в 60% случаев MRSA CC398 выявляется у пациентов, непосредственно контактировавших с сельскохозяйственными животными, в то время как 40% пациентов, у которых был выявлен LA-MRSA, не имели в анамнезе контактов с сельскохозяйственными животными [7, 8]. В 2015 г. в Дании было проведено исследование, в результате которого установили, что большинство пациентов с бактериемией, вызванной LA-MRSA CC398, не имели контактов с сельскохозяйственными животными. Однако в том же исследовании было отмечено, что фактором риска развития данных инфекционных заболеваний было проживание в сельской местности с развитым животноводством [33].

Помимо LA-MRSA, относящегося к клональному комплексу CC389, носительство которых у

животных протекает бессимптомно, у пациентов также может выявляться LA-MRSA клонального комплекса CC97, которые в некоторых странах, в частности в Италии, являются основной причиной маститов у крупного рогатого скота [34]. Также описаны единичные случаи выявления LA-MRSA клональных комплексов CC5, CC9 и CC30 [32].

Особую угрозу представляет распространение LA-MRSA среди групп населения, характеризующихся высокой восприимчивостью к инфекционным заболеваниям. При обследовании больных муковисцидозом, проведённом в Бельгии, было установлено, что порядка 1% из них являются носителями стафилококков данной группы [35]. Следует отметить, что LA-MRSA и в первую очередь представители клонального комплекса CC398 обладают выраженной патогенностью для человека [10], хотя и отличаются, в целом, по вирулентному потенциалу от CA- и HA-MRSA [36].

Проблема множественной лекарственной устойчивости LA-MRSA

Отличительной чертой LA-MRSA является широкая распространённость форм, обладающих множественной устойчивостью к противомикробным препаратам. Это обусловлено широким применением антибиотикопрофилактики для контроля инфекций среди сельскохозяйственных животных. Например, среди MRSA, выделенных от свиней, чаще наблюдается устойчивость к тетрациклину, триметаприму, фосфомицину, чем среди HA-MRSA, выделенных в том же регионе [37].

В настоящее время устойчивость к тетрациклину используется в качестве фенотипического маркера, позволяющего дифференцировать LA-MRSA CC398 от стафилококков, относящихся к тому же клональному комплексу, но ассоциированных с человеком, поскольку подавляющее большинство устойчивых к тетрациклину изолятов в составе данного комплекса имеют зоонозное происхождение. Устойчивость к тетрациклину стафилококков группы LA-MRSA CC398 связана с наличием гена *tetK*, интегрированного в последовательность генетической кассеты SCCmec, определяющий фенотип MRSA. Продуктом гена *tetK* является мембранный белок, осуществляющий селективное выведение тетрациклина из клеток стафилококка. Практически все изоляты LA-MRSA CC398 также содержат ген *tetM*, правда, в отдельных случаях он представлен в нефункциональном состоянии [38]. Его продуктом является белок, связывающийся с 30S субъединицей рибосомы, предотвращая подавляющее действие тетрациклина на синтез белка [39]. Также распространённым среди LA-MRSA CC398 является ген *tetL*, кодирующий, как и *tetK*, транспортёр,

осуществляющий выведение тетрациклинов из клетки [5].

Стафилококки группы LA-MRSA CC398 устойчивы к макролидам, широко применяющимся в ветеринарной практике для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе к эритромицину и клиндамицину [12, 40]. Устойчивость определяется генами *ermC*, *ermA* и *ermB*, продуктами которых являются метилазы, осуществляющие модификацию 50S субъединиц рибосом [41]. Среди LA-MRSA CC398 описана устойчивость к фторхинолонам, присущая отдельным линиям в составе клонального комплекса и определяемая мутациями в составе гена *gyrA*, продукт которого является мишенью противомикробных соединений данной группы [42].

Изоляты LA-MRSA CC398 характеризуются наличием генов, продукты которых определяют устойчивость к антибиотикам групп аминогликозидов и линкозамидов, генов *aadD* и *aadE* и гена *lnuB* соответственно. Продукты этих генов осуществляют химическую модификацию антибиотиков, в результате которой они утрачивают противомикробную активность [42]. Также распространена устойчивость к стрептограмину [42]. Устойчивость к стрептограмину А у стафилококков может определяться ацетилтрансферазой *Vat*, ABC-транспортёрами *Vga* или *Lsa*, а также активностью метилтрансферазы *Cfr* [40].

Для изолятов стафилококка группы LA-MRSA CC398 характерна множественная резистентность, выражающаяся в сочетанной устойчивости к противомикробным препаратам 3 и более групп [7, 40], что затрудняет лечение ассоциированных с ним заболеваний. В то же время только единичные изоляты LA-MRSA CC398 зоонозного происхождения характеризуются устойчивостью к фузидиновой кислоте, рифампицину и линезолиду. Все изоляты LA-MRSA CC398 чувствительны к мупирамицину и антибиотикам гликопептидной природы [7].

Сходные профили устойчивости характерны для LA-MRSA, относящихся к другим клональным комплексам. Большинство изолятов LA-MRSA, выделенных в Китае, где в данной группе преобладает клональный комплекс CC9, были мультирезистентными [18]. Среди этих изолятов были распространены устойчивые к клиндамицину, тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, триметоприму-сульфаметоксазолу, гентамицину [24], в то же время все они были чувствительны к рифампицину, линезолиду и ванкомицину [40].

В Италии, где популяция LA-MRSA характеризуется высоким разнообразием и включает штаммы различных клональных комплексов, группа MRSA зоонозного происхождения также характеризуется высокой распространённостью мно-

жественной устойчивости к противомикробным препаратам [43]. У большинства выделенных на территории этой страны изолятов LA-MRSA, относящихся как к клональному комплексу CC398, распространённому в странах Западной Европы, так и к представленным в Италии клональным комплексам CC97 и CC1, присутствовали гены, ассоциированные с устойчивостью к тетрацикламам, макролидам и аминогликозидам, а также гены, продукты которых являются транспортерами, селективно выводящими из клеток флорфеникол. Все изоляты стафилококков данной группы, выделенные в Италии, были чувствительны к ванкомицину [44].

Несмотря на большую распространённость мультирезистентного фенотипа LA-MRSA, ряд генетических детерминант антибиотикоустойчивости более характерен для MRSA, выделяющихся при инфекциях человека, в том числе ген *fosB*, ассоциированный с устойчивостью к фосфомицину, гены *vanA/vanB*, определяющие устойчивость к гликопептидам [37].

Устойчивость LA-MRSA к большинству антибиотиков, применяемых в ветеринарии, способствует их селекции в условиях крупных животноводческих предприятий, где практикуется массовое применение антибиотиков. В то же время на небольших фермах и в частных хозяйствах, где антибиотики применяются ограниченно, стафилококки данной группы выявляются значительно реже [10].

Отличительные черты LA-MRSA, связанные с адаптацией к обитанию в организме животных

LA-MRSA характеризуются рядом особенностей, отличающих их от других групп MRSA и отражающих их адаптацию к условиям среды организма сельскохозяйственных животных. Способность к синтезу лейкоцидина Пантона — Валентайна, β -гемолизина, энтеротоксинов и токсина синдрома токсического шока более характерны для внутрибольничных штаммов MRSA, чем для LA-MRSA [10, 11, 37]. Также CA-MRSA и HA-MRSA характеризуются присутствием в геноме фаговой последовательности Φ Sa3, отсутствующей у большинства штаммов LA-CC398. В состав последовательности данного фага входит кластер IEC (кластер уклонения от иммунитета), содержащий гены, продуктами которых являются стафилокиназа, стафилококковый ингибитор комплемента, белок, ингибирующий хемотаксис [45]. LA-MRSA CC398 также характеризуется наличием мутаций в генах, продукты которых участвуют в адгезии к клеткам хозяина. Эти мутации приводят к утрате функции гена или ослаблению эффективности взаимодействия белка с его рецепторами.

Среди изолятов LA-MRSA часто выявляются мобильные генетические элементы фаговой природы, содержащие гены, связанные с адаптацией к среде организма животных. В их состав могут входить гены, продуктами которых являются ингибиторы комплемента, характерные для патогенов животных, белки, связывающие фактор фон Виллебранда и другие белки, определяющие сохранение жизнеспособности бактерий в организме парнокопытных [40]. Ассоциированные с птицами LA-MRSA CC398 содержат фаговые последовательности, характерные для других стафилококков птиц [46].

Описанные генетические отличия LA-MRSA происхождения от внутригоспитальных и CA-MRSA имеют выраженное фенотипическое проявление. Способность LA-MRSA к адгезии к эпителиальным и эндотелиальным клеткам человека снижена по сравнению с CA-MRSA и HA-MRSA. LA-MRSA CC398 также характеризуется менее выраженной адгезией *in vitro* как к фибронектину человека, так и к фибронектину крупного рогатого скота, по сравнению с MRSA, циркулирующими в популяции человека. С другой стороны, некоторые изоляты LA-MRSA CC398 отличаются повышенной способностью к инвазии в клетки нормального эпителия почки эмбриона человека линии HEK293, превышающей тот же показатель CA-MRSA и HA-MRSA. Они также показали более выраженное повреждающее воздействие на клетки линии A549 (клетки альвеолярной карциномы), чем MRSA других групп [36].

Адаптация LA-MRSA к колонизации организма животных, в первую очередь парнокопытных, привела к отсутствию или вторичной утрате генов, продукты которых являются факторами вирулентности при развитии инфекционного процесса в организме человека. Тем не менее, гены токсина синдрома токсического шока, лейкоцидина Пантона – Валентайна и других лейкоцидинов, гемолизинов, эксфолиативных токсинов, суперантигенов и прочих белков, ассоциированных с патогенностью золотистого стафилококка для человека, могут в отдельных случаях выявляться в геномах LA-MRSA [27, 37, 47]. Подобные генетические последовательности выявляются как у LA-MRSA CC389, так и у менее распространённых LA-MRSA. Гены комплекса IEC и токсина Пантона – Валентайна были выявлены в геноме изолятов LA-MRSA CC30 и LA-MRSA CC30 [5]. Ряд генов, продукты которых определяют вирулентность стафилококков при колонизации тканей человека, были найдены у LA-MRSA, относящегося к клональному комплексу CC130. Ещё одной особенностью LA-MRSA CC130 является отсутствие гена *tecA*. Присущий им фенотип MRSA обеспечивается за счёт пени-

циллин-связывающего белка, являющегося продуктом гена *tecC* [47].

Распространённость LA-MRSA, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, стала следствием бесконтрольного применения антибиотиков широкого спектра действия на животноводческих предприятиях. Это ограничивает возможности по элиминации LA-MRSA среди поголовья сельскохозяйственных животных. Также значительно сужается спектр препаратов, которые могут быть использованы для лечения заболеваний человека, вызываемых LA-MRSA у человека. Присутствие среди LA-MRSA вариантов, обладающих геном *tecC*, продукт которого отличается по родству к используемым для дифференциации MRSA в диагностических лабораториях антибиотикам от продукта более распространённого гена *tecA*, также является существенной проблемой. Как при фенотипическом, так и при генотипическом определении таких MRSA возможны ошибочное отнесение их к чувствительным к метициллину стафилококкам и, как следствие, отсрочка назначения пациенту адекватной терапии.

Адаптация LA-MRSA к колонизации организма человека и инвазии в его ткани

Несмотря на то, что LA-MRSA претерпели адаптацию к колонизации организма сельскохозяйственных животных, в настоящее время в ряде стран была отмечена тенденция к росту вирулентности стафилококков данной группы для человека. При этом отдельные линии LA-MRSA становятся более адаптированными к распространению среди людей и приобретают способность к передаче от человека к человеку в бытовых условиях, без участия животных [8].

LA-MRSA-CC398 могут вызывать респираторные инфекции и инфекции мягких тканей, а также эндокардиты, остеомиелиты, пиомиозиты, целлюлиты у человека [48]. На генетическом уровне вторичная адаптация данного клонального комплекса к паразитизму в организме человека была охарактеризована в популяции LA-MRSA-CC398 в Новой Зеландии. На этой географически изолированной территории LA-MRSA-CC398 был впервые выделен от человека в 2011 г. Выделяемые в последствии в Новой Зеландии клинические изоляты LA-MRSA-CC398 часто содержали фаг ΦSa3, при этом его локализация в геноме была отлична от описанной у CA-MRSA клонального комплекса CC398. Последовательность ΦSa3 содержит в том числе кластер IEC, включающий гены, продукты которых задействованы в уходе от воздействия иммунной системы человека. Его встраивание в геном стафилококков LA-MRSA-CC398 отражает адаптацию данной группы к новой нише, а именно внутренней среде организма человека [49]. Отли-

чие локализации Φ Sa3 в геноме LA-MRSA-CC398 от локализации, характерной для других стафилококков, связано с мутацией сайта, в котором обычно происходит встраивание данного фага в ДНК бактерий [45].

Случай выделения LA-MRSA-CC398, содержащего кластер IEC, также был описан в США. Данный штамм был выделен при абсцессе поясничной мышцы у пациента, являвшегося владельцем птицефермы. Штамм характеризовался устойчивостью к тетрациклину, что характерно для LA-MRSA [48].

LA-MRSA-CC398 высоко восприимчивы к фаговой трансдукции [45], что повышает вероятность распространения фага Φ Sa3 в их популяциях. Получение генетических детерминант, ассоциированных с патогенностью для человека, было выявлено и в других группах LA-MRSA. Нарушение структуры систем рестрикции-модификации, отмеченное у LA-MRSA, распространённого в странах Азии, облегчает процесс встраивания в геном стафилококков данной группы чужеродной ДНК и может способствовать в дальнейшем росту их вирулентного потенциала при заражении организма человека [40].

Способность к синтезу лейкоцидина Пантона – Валентайна, формирующего поры в мембранах полиморфноядерных лимфоцитов человека, также отмечается у некоторых групп LA-MRSA, в том числе выделенных от свиней представителей клонального комплекса CC93, а также в изолятах от верблюдов.

В настоящее время на долю клинических изолятов LA-MRSA CC398, ассоциированных с заболеваниями, приходится только 7,8% от общего числа полученных от пациентов культур бактерий данной группы [50]. Чаще всего они выделяются при раневых инфекциях, а также при инфекциях кожи и мягких тканей. В то же время они реже выделяются из крови и с поверхности слизистых оболочек, чем другие группы MRSA [5, 8, 51]. Тем не менее, в Дании, где распространённость инфекций, вызванных LA-MRSA CC398, превышает 1,1 на 100 000 населения в год, в 2015 г. до 16% случаев бактериемии и 21% случаев инфекций кожи и мягких тканей, связанных с MRSA, были вызваны LA-MRSA CC398 [33]. LA-MRSA CC398 также могут вызывать целлюлит, инфекции мочевыводящих путей, пневмонию, фурункулёз, отит, септический артрит, эндокардит, баланит, вагинит [52]. Характерные для стран Азии LA-MRSA, относящиеся к клональному комплексу CC9, выделяются при раневых инфекциях, бурситах и остеомиелитах [16].

В отличие от CA-MRSA, LA-MRSA реже вызывают внутрибольничные вспышки из-за сниженной способности к распространению между людьми [53]. Тем не менее, их выявляют при нозокомиаль-

ных инфекциях, в том числе при осложнениях катетеризации магистральных вен [16, 52].

Распространённость LA-MRSA среди сельскохозяйственных животных и влияние антропогенных факторов на их распространение

Риск распространения LA-MRSA среди населения во многом связан с интенсивностью развития животноводческих хозяйств, а также с организацией их работы. MRSA широко распространены среди поголовья животноводческих предприятий. В первую очередь это касается свиноводческих предприятий, на которых доля носителей среди поголовья может превышать 50,3% (в странах Западной Европы). Жизнеспособные MRSA присутствуют как в организме животных, так и в образцах пыли, отобранных в местах их содержания [23, 37]. При этом было отмечено, что наибольшая инфицированность характерна для животных, направляемых на убой после откорма. Доля носителей среди них составляет 59,8%, в то время как среди поросят этот показатель составляет 49,0%, а среди маточного поголовья – всего 25,6% [37]. В Китае распространённость MRSA среди поголовья свиноводческих комплексов ниже, чем в Европе, и составляет порядка 11% [54]. Особенно неблагоприятная обстановка наблюдается на свиноводческих предприятиях Австралии, где в настоящее время инфицированность поголовья составляет не менее 74%, при этом выявляются LA-MRSA клональных комплексов, характерных как для Европы, так и для Северной Америки. Ситуация остаётся неблагоприятной, несмотря на многолетний запрет на ввоз свиней с других континентов [5].

На распространение LA-MRSA среди поголовья свиноводческих предприятий влияют такие факторы, как численность поголовья, закупка животных на сторонних предприятиях, возрастная структура поголовья, особенности устройства загонов для животных, а также особенности рациона и организации антибиотикопрофилактики. Носительство наиболее распространено в крупных свиноводческих комплексах. Это определяется как большей частотой контактов между животными, так и, косвенно, более частым применением массовой антибиотикопрофилактики, ростом численности персонала и частоты визитов посторонних людей [55].

Наличие собственного маточного поголовья на предприятии и связанный с ним отказ от массовой закупки животных существенно снижает риск распространения MRSA среди поголовья. Существующая в Дании организация свиноводческой отрасли, при которой маточное поголовье есть лишь на небольшом числе предприятий, поставляющих животных на откормочные хозяйства

[42], возможно, стала фактором, способствующим распространению LA-MRSA в этой стране. Однако даже при длительном многолетнем отказе от закупки животных со сторонних предприятий циркуляция LA-MRSA поддерживается среди поголовья за счёт передачи между животными. Перенос может осуществляться с участием персонала и грызунов [44].

LA-MRSA также часто выявляются у крупного рогатого скота, при этом доля инфицированных животных может достигать 30–60% поголовья [27, 56]. Как и в случае свиноводческих предприятий, носительство LA-MRSA более распространено среди поголовья крупных предприятий [27]. Было также отмечено, что распространённость LA-MRSA на молочных предприятиях значительно возрастает при наличии свиноферм в радиусе 3 км от них [15]. Устойчивые к метициллину стафилококки были выявлены у верблюдов и овец, однако данные MRSA не родственны CC398 и другим широко распространённым группам LA-MRSA [57].

Сельскохозяйственные животные являются продуцентами сырья для изготовления кормов, используемых на зверофермах. Применение для этих целей сырья, контаминированного LA-MRSA, может привести к заражению пушных зверей. В Дании LA-MRSA был выявлен на 40% звероферм, а также в 19% исследованных образцов корма. У пушных зверей, в частности норок, колонизация стафилококками слизистой оболочки носовой полости и развитие носительства происходят лишь в отдельных случаях. Бактерии значительно чаще выявлялись на поверхности лап животных, чем в ротовой полости и носоглотке [58].

Таким образом, на распространение LA-MRSA влияют в первую очередь антропогенные факторы в условиях промышленного ведения животноводства [59].

Заключение

MRSA были впервые выделены от коровы в 1972 г. [28]. Временной интервал между первым случаем выделения LA-MRSA от человека в 2005 г. и моментом, когда в отдельных странах и регионах стафилококки данной группы стали занимать значительное место в структуре заболеваемости населения, составил порядка десяти лет. Таким образом, от того момента, когда не имевшие существенного значения случаи выявления LA-MRSA были единичными, до времени, когда распространение стафилококков данной группы стало представлять проблему для здоровья народонаселения различных регионов, в том числе высокотехнологичных стран, прошло всего 40 лет.

Одновременно за эти 40 лет происходило стремительное развитие фармацевтики и фармацевтической промышленности, приведшее к на-

сыщению рынка различными антимикробными препаратами. Индустриализация животноводства обусловила бесконтрольное и бессистемное применение огромных количеств антибиотиков, приведшее к возникновению новых «старых» инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентной условно-патогенной микрофлорой. Селекция LA-MRSA в этих условиях привела к преобладанию в данной группе штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Литература

1. Qin, Y. Antimicrobial Resistance and Molecular Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Child Patients of High-Risk Wards in Shenzhen, China / Y. Qin, F. Wen, Y. Zheng, R. Zhao, Q. Hu, R. Zhang // Jpn J Infect Dis. — 2017. — V. 70, N. 5. — P. 479–484.
2. Rolo, J. Evolutionary Origin of the Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) / J. Rolo, P. Worning, J.B. Nielsen, R. Bowden, O. Bouchami, P. Damborg, L. Guardabassi, V. Perreten, A. Tomasz, H. Westh, H. de Lencastre, M. Miragaia // Antimicrob Agents Chemother. — 2017. — V.61, N.6. — P. 2302–2316.
3. Wu, S. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of *mecA* from a methicillin susceptible strain of *Staphylococcus sciuri* / S. Wu, C. Piscitelli, H. de Lencastre, A. Tomasz // Microb Drug Resist. — 1996. — V.2, N.4. — P.435–41.
4. Aires-de-Sousa, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview / M. Aires-de-Sousa // Clin Microbiol Infect. — 2017. — V.23, N.6. — P. 373–380.
5. Sahibzada, S. Transmission of highly virulent community-associated MRSA ST93 and livestock-associated MRSA ST398 between humans and pigs in Australia / S. Sahibzada, S. Abraham, G.W. Coombs, S. Pang, M. Hernández-Jover, D. Jordan, J. Heller // Sci Rep. — 2017. — V.7, N.1. — e. 5273.
6. Brandt, K.M. Evaluation of multiple-locus variable number of tandem repeats analysis for typing livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / K.M. Brandt, A. Mellmann, B. Ballhausen, C. Jenke, P.J. van der Wolf, E.M. Broens, K. Becker, R. Köck // PLoS One. — 2013. — V.8, N.1. — e54425.
7. Larsen, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of disease in people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011 / J. Larsen, A. Petersen, M. Sørup, M. Stegger, L. van Alphen, P. Valentiner-Branth, L.K. Knudsen, L.S. Larsen, B. Feingold, L.B. Price, P.S. Andersen, A.R. Larsen, R.L. Skov // Euro Surveill. — 2015. — V.20, N.37.
8. Kinross, P. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013 / P. Kinross, A. Petersen, R. Skov, E. Van Hauwermeiren, A. Pantosti, F. Laurent, A. Voss A6, J. Kluytmans, M.J. Struelens, O. Heuer, D.L. Monnet // Euro Surveill. — 2017. — V.22, N.44.
9. Gostev, V. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation / V. Gostev, A. Kruglov, O. Kalinogorskaya, O. Dmitrenko, O. Khokhlova, T. Yamamoto, Y. Lobzin, I. Ryabchenko, S. Sidorenko // Infect Genet Evol. — 2017 — V. 53. — P. 189–194.
10. Cuny, C. Livestock associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany / C. Cuny, R. K ck, W. Witte // Int J Med Microbiol. — 2013. — V.303, N.6-7. — P.331–337.
11. Larsen, J. Evidence for Human Adaptation and Food-borne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resis-

- tant *Staphylococcus aureus* / J. Larsen, M. Stegger, P. Andersen, A. Petersen, A.R. Larsen, H. Westh, Y. Agersø, A. Fetsch, B. Kraushaar, A. Käsbohrer, A.T. Feßler, S. Schwarz, C. Cuny, W. Witte, B. Butaye, O. Denis, M. Haenni, J.Y. Madec, E. Jouy, F. Laurent, A. Battisti, A. Franco, P. Alba, C. Mammina, A. Pantosti, M. Monaco, J.A. Wagenaar, E. de Boer, E. van Duijkeren, V. Heck M, L. Domínguez, C. Torres, M. Zarazaga, L.B. Price, R.L. Skov // *Clin Infect Dis.* — 2016. — V.63, N.10. — P.1349–1352.
12. Graveland, H. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans / H. Graveland, B. Duim, E. van Duijkeren, D. Heederik, J.A. Wagenaar // *Int J Med Microbiol.* — 2011. — V.301, N.8. — P.630–634.
13. Neto, A.E.D. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clonal complex 398 with no livestock association in Brazil / A.E.D. Neto, R.F.A. Pereira, R.E. Snyder, T.S. Machado, L.S.P. André, C.A.A. Cardoso, F. Aguiar-Alves // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* — 2017. — V.112, N.9. — P.647-649.
14. Giacinti, G. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *mecA* or *mecC* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in dairy sheep farms in central Italy / G. Giacinti, V. Carfora, A. Caprioli, D. Sagrafoli, N. Marri, G. Giangolini, R. Amoroso, M. Iurescia, F. Stravino, S. Dottarelli, F. Feltrin, A. Franco, S. Amatiste, A. Battisti // *J Dairy Sci.* — 2017. — V.100, N.10. — P.7857-7863.
15. Locatelli, C. Short communication: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bulk tank milk of dairy cows and effect of swine population density / C. Locatelli, P. Cremonesi, L. Bertocchi, M.G. Zanoni, A. Barberio, I. Drigo, G. Varisco, B. Castiglioni, V. Bronzo, P. Moroni // *J Dairy Sci.* — 2016. — V.99, N.3. — P.2151-2156.
16. Chen, C.J. Clinical and molecular features of MDR livestock-associated MRSA ST9 with staphylococcal cassette chromosome *mecXII* in humans / C.J. Chen, T.Y. Lauderdale, C.T. Lu, Y.Y. Chuang, C.C. Yang, T.S. Wu, C.Y. Lee, M.C. Lu, W.C. Ko, Y.C. Huang // *J Antimicrob Chemother.* — 2018. — V.73, N.1. — P.33–40.
17. Bi, Z. Identical genotypes of community-associated MRSA (ST59) and livestock-associated MRSA (ST9) in humans and pigs in rural China / Z. Bi, C. Sun C, S. Börjesson, B. Chen, X. Ji, B. Berglund, M. Wang, M. Nilsson, H. Yin, Q. Sun, A. Hulth, Y. Wang, C. Wu, Z. Bi, L.E. Nilsson // *Zoonoses Public Health.* — 2018. — V.65, N.3–P.367-371.
18. Yi, Y. Analysis of the Genetic Diversity in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Subclinical Mastitis Case in Xinjiang, China / Y. Yi, L. Su, B. Li, S. Li, B. Zhang, Y. Su // *Foodborne Pathog Dis.* — 2018. — V.15, N.9. — P.568-575.
19. Casey, J.A. Identifying livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States--reply / J.A. Casey, B.S. Schwartz // *JAMA Intern Med.* — 2014. — V.174, N.5. — P.825.
20. Bosch, T. Livestock-associated MRSA: innocent or serious health threat? / T. Bosch, L.M. Schouls // *Future Microbiol.* — 2015. — V.10, N.4. — P.445-447.
21. Schulze-Geisthövel, S.V. Survey on the risk awareness of german pig and cattle farmers in relation to dealing with MRSA and antibiotics / S.V. Schulze-Geisthövel, E.V. Tappe, R.M. Schmithausen, J. Lepkojic, K. Röttgen, B. Petersen B2. // *Infect Ecol Epidemiol.* — 2016. — N.6. — P.29817.
22. Fischer, J. Simultaneous occurrence of MRSA and ES-BL-producing *Enterobacteriaceae* on pig farms and in nasal and stool samples from farmers / J. Fischer, K. Hille, I. Ruddat, A. Mellmann, R. Köck, L. Kreienbrock // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.200. — P.107-113.
23. Liu, W. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review / W. Liu, Z. Liu, Z. Yao, Y. Fan, X. Ye, S. Chen S. // *Am J Infect Control.* — 2015. — V.43, N.5. — P.469–475.
24. Ye, X. Genotypic and Phenotypic Markers of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC9 in Humans / X. Ye, X. Wang, Y. Fan, Y. Peng, L. Li, S. Li, J. Huang, Z. Yao, S. Chen // *Appl Environ Microbiol.* — 2016. — V.82, N.13. — P.3892-3899.
25. Jayaweera, J.A.A.S. Antibiotic resistance patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from livestock and associated farmers in Anuradhapura, Sri Lanka / J.A.A.S. Jayaweera, W.W. Kumbukgolla // *Germs.* — 2017. — V.7, N.3. — P.132–139.
26. Leibler, J.H. *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage among Beefpacking Workers in a Midwestern United States Slaughterhouse / J.H. Leibler, J.A. Jordan, K. Brownstein, L. Lander, L.B. Price, M.J. Perry // *PLoS One.* — 2016. — V.11, N.2. — e0148789.
27. Antoci, E. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among subjects working on bovine dairy farms / E. Antoci, M.R. Pinzone, G. Nunnari, S. Stefani, B. Cacopardo // *Infez Med.* — 2013. — V.21, N.2. — P.125-129.
28. Bal, A.M. Genomic insights into the emergence and spread of international clones of healthcare-, community- and livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Blurring of the traditional definitions / A.M. Bal, G.W. Coombs, M.T.G. Holden, J.A. Lindsay, G.R. Nimmo, P. Tattevin, R.L. Skov // *J Glob Antimicrob Resist.* — 2016. — N.6. — P.95–101.
29. Anker, J.C.H. Distance to pig farms as risk factor for community-onset livestock-associated MRSA CC398 infection in persons without known contact to pig farms-A nationwide study / J.C.N. Anker, A. Koch, S. Ethelberg, K. Mlbak, J. Larsen, M.R. Jepsen // *Zoonoses Public Health.* — 2018. — V.65, N.3. — P.352-360.
30. Bosch, T. Next-Generation Sequencing Confirms Presumed Nosocomial Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands / T. Bosch, S. Witteveen, A. Haenen, F. Landman, L.M. Schouls // *Appl Environ Microbiol.* — 2016. — V.82, N.14. — P.4081-4089.
31. Hatcher, S.M. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in surface waters near industrial hog operation spray fields / S.M. Hatcher, K.W. Myers, C.D. Heaney, J. Larsen, D. Hall, M.B. Miller, J.R. Stewart // *Sci Total Environ.* — 2016. — N.565. — P.1028–1036.
32. Köck, R. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as causes of human infection and colonization in Germany / R. Köck, F. Schaumburg, A. Mellmann, M. Köksal, A. Jurke, K. Becker, A.W. Friedrich // *PLoS One.* — 2013. — V.8, N.2. — e55040.
33. Larsen, J. Emergence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Denmark / J. Larsen, A. Petersen, A.R. Larsen, R.N. Sieber, M. Stegger, A. Koch, F.M. Aarestrup, L.B. Price, R.L. Skov // *Clin Infect Dis.* — 2017. — V.65, N.7. — P.1072-1076.
34. Manara, S. Whole-genome epidemiology, characterisation, and phylogenetic reconstruction of *Staphylococcus aureus* strains in a paediatric hospital / S. Manara, E. Pasolli, D. Dolce, N. Ravenni, S. Campana, F. Armanini, F. Asnicar, A. Mengoni, L. Galli, C. Montagnani, E. Venturini, O. Rota-Stabelli, G. Grandi, G. Taccetti, N. Segata // *Genome Med.* — 2018. — V.10, N.1. — P.82.
35. Dodémont, M. Emergence of livestock-associated MRSA isolated from cystic fibrosis patients: Result of a Belgian national survey / M. Dodémont, M.A. Argudín, J. Willekens, E. Vanderhelst, D. Pierard, V.Y. Miendje Deyi, L. Hanssens, H. Franckx, P. Schelstraete, I. Leroux-Roels, C. Nonhoff, A. Depla-

- no, C. Knoop, A. Malfroot, O. Denis // *J Cyst Fibros.* — 2018. — pii: S1569-1993(18)30577-0.
36. Ballhausen, B. LA-MRSA CC398 differ from classical community acquired-MRSA and hospital acquired-MRSA lineages: functional analysis of infection and colonization processes / B. Ballhausen, P. Jung, A. Kriegeskorte, P.E. Makgotlho, U. Ruffing, L. von Müller, R. Köck, G. Peters, M. Herrmann, W. Ziebuhr, K. Becker, M. Bischoff // *Int J Med Microbiol.* — 2014. — V.304, N.7. — P.777-786.
37. Mutters, N.T. Comparison of livestock-associated and health care-associated MRSA-genes, virulence, and resistance / N.T. Mutters, C.P. Bieber, C. Hauck, G. Reiner, V. Malek, U. Frank // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 2016. — V.86, N.4. — P.417–421.
38. Stevens, M.J.A. Draft Genome Sequence of *Staphylococcus aureus* S681, a Tetracycline-Sensitive Livestock-Associated Methicillin-Resistant Clonal Complex 398 Strain / M.J.A. Stevens, R. Stephan, S. Johler // *Genome Announc.* — 2017. — V.5, N.33. — e.00805-00817.
39. Larsen, J. Copresence of *tet(K)* and *tet(M)* in Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 398 Is Associated with Increased Fitness during Exposure to Sublethal Concentrations of Tetracycline / J. Larsen, J. Clasen, J.E. Hansen, W. Paulander, A. Petersen, A.R. Larsen, D. Frees // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2016. — V.60, N.7. — P.4401-4403.
40. Yan, X. Genetic features of livestock-associated *Staphylococcus aureus* ST9 isolates from Chinese pigs that carry the *lsa(E)* gene for quinupristin/dalfopristin resistance / X. Yan, Z. Li, M.A. Chlebowicz, X. Tao, M. Ni, Y. Hu, Z. Li, H. Grundmann, S. Murray, B. Pascoe, S.K. Sheppard, X. Bo, J.M. Diji, P. Du, M. Zhang, Y. You, X. Yu, F. Meng, S. Wang, J. Zhang // *Int J Med Microbiol.* — 2016. — V.306, N.8. — P.722-729.
41. Hau, S.J. Antimicrobial Resistance Distribution Differs Among Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type (ST) 5 Isolates From Health Care and Agricultural Sources / Hau S.J., J.S. Haan, P.R. Davies, T. Frana, T.L. Nicholson // *Front Microbiol.* — 2018. — V.9, N.2102.
42. Sieber, R.N. Drivers and Dynamics of Methicillin-Resistant Livestock-Associated *Staphylococcus aureus* CC398 in Pigs and Humans in Denmark / R.N. Sieber, R.L. Skov, J. Nielsen, J. Schulz, L.B. Price, F.M. Aarestrup, A.R. Larsen, M. Stegger, J. Larsen // *MBio.* — 2018. — V.9, N.6. — e02142-18.
43. Garcia-Graells, C. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 / C. Garcia-Graells, J. Antoine, J. Larsen, B. Catry, R. Skov, O. Denis // *Epidemiol Infect.* — 2012. — V.140, N.3. — P.383-389.
44. Luini, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is associated with low within-herd prevalence of intramammary infections in dairy cows: Genotyping of isolates / M. Luini, P. Cremonesi, G. Magro, V. Bianchini, G. Minozzi, B. Castiglioni, R. Piccinini // *Vet Microbiol.* — 2015. — V.178, N.3-4. — P.270-274.
45. Kraushaar, B. Acquisition of virulence factors in livestock-associated MRSA: Lysogenic conversion of CC398 strains by virulence gene-containing phages / B. Kraushaar, J.A. Hammerl, M. Kienöl, M.L. Heinig, N. Sperling, M. Dinh Thanh, J. Reetz, C. Jäckel, A. Fetsch, S. Hertwig // *Sci Rep.* — 2017. — V.7, V.1. — P.2004.
46. Fitzgerald, J.R. Human origin for livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J.R. Fitzgerald // *MBio.* — 2012. — V.3, N.2. — e.00082-12.
47. Harrison, E.M. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC* / E.M. Harrison, G.K. Paterson, M.T. Holden, J. Larsen, M. Stegger, A.R. Larsen, A. Petersen, R.L. Skov, J.M. Christensen, A. Bak Zeuthen, O. Heltberg, S.R. Harris, R.N. Zadoks, J. Parkhill, S.J. Peacock, M.A. Holmes // *EMBO Mol Med.* — 2013. — V.5, N.4. — P.509-515.
48. Pérez-Moreno, M.O., Unusual presence of the immune evasion gene cluster in livestock-associated MRSA of lineage CC398 causing peridural and psoas abscesses in a poultry farmer / M.O. Pérez-Moreno, M.J. Centelles-Serrano, J. Nogales-López, M.F. Domenech-Spanedda, C. Lozano, C. Torres // *Emerg Infect Microbiol Clin.* — 2017 Dec;35(10):651-654.
49. Gonçalves da Silva, A. A phylogenomic framework for assessing the global emergence and evolution of clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A. Gonçalves da Silva, S.L. Baines, G.P. Carter, H. Heffernan, N.P. French, X. Ren, T. Seemann, D. Bulach, J. Kwong, T.P. Stinear, B.P. Howden, D.A. Williamson // *Microb Genom.* — 2017. — V.3, N.1. — e000105.
50. van Alen, S. In the centre of an epidemic: Fifteen years of LA-MRSA CC398 at the University Hospital Münster / S. van Alen, B. Ballhausen, G. Peters, A.W. Friedrich, A. Mellmann, R. Köck, K. Becker // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.200. — P.19-24.
51. Köck, R. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones / R. Köck, K. Siam, S. Al-Malat, J. Christmann, F. Schaumburg, K. Becker, A.W. Friedrich // *J Hosp Infect.* — 2011. — V.79, N.4. — P.292-296.
52. Reynaga, E. Clinical impact and prevalence of MRSA CC398 and differences between MRSA-TetR and MRSA-TetS in an area of Spain with a high density of pig farming: a prospective cohort study / E. Reynaga, C. Torres, M. Garcia-Núñez, M. Navarro, A. Vilamala, E. Puigoriol, G.E. Lucchetti, M. Sabrià // *Clin Microbiol Infect.* — 2017. — V.23, N.9. — P.678.
53. Hetem, D.J. Transmissibility of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / D.J. Hetem, M.C. Bootsma, A. Troelstra, M.J. Bonten // *Emerg Infect Dis.* — 2013. — V.19, N.11. — P.1797-1802.
54. Li, J. Characterization of pig-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J. Li, N. Jiang, Y. Ke, A.T. Feßler, Y. Wang, S. Schwarz, C. Wu // *Vet Microbiol.* — 2017. — N.201. — P.183-187.
55. Sørensen, A.I.V. Risk factors for the occurrence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) in Danish pig herds / A.I.V. Sørensen, V.F. Jensen, A. Boklund, T. Halasa, H. Christensen, N. Toft // *Prev Vet Med.* — 2018. — N.159. — P.22-29.
56. Bos, M.E. Livestock-associated MRSA prevalence in veal calf production is associated with farm hygiene, use of antimicrobials, and age of the calves / M.E. Bos, H. Graveland, L. Portengen, J.A. Wagenaar, D.J. Heederik // *Prev Vet Med.* — 2012. — V.105, N.1-2. — P.155-159.
57. Agabou, A. Emergence of Nasal Carriage of ST80 and ST152 PVL+ *Staphylococcus aureus* Isolates from Livestock in Algeria / A. Agabou, Z. Ouchenane, C. Ngba Essebe, S. Khemissi, M.T.E Chehboub, I.B. Chehboub, A. Sotto, C. Dunyaach-Remy, J.P. Lavigne // *Toxins (Basel).* — 2017. — V.9, N.10. — pii:E303.
58. Hansen, J.E. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is widespread in farmed mink (Neovison vison) / J.E. Hansen, A.R. Larsen, R.L. Skov RL, M. Chriél, G. Larsen, Ø. Angen, J. Larsen, D.C.K. Lassen, K. Pedersen // *Vet Microbiol.* — 2017 — N.207. — P.44-49.
59. Larsen, J. Evaluation of a widely used culture-based method for detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Denmark and Norway, 2014 to 2016 / J. Larsen, M. Sunde, M.Z. Islam, A.M. Urdahl,

Авторский коллектив:

Ваганова Анастасия Николаевна — научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических технологий отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)313-69-88, факс 8(812)313-69-89, e-mail van.inprogress@gmail.com

Борисенко Сергей Владимирович — старший научный сотрудник лаборатории иммунохимических технологий отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, кандидат ветеринарных наук; тел.: 8 (812) 313-69-88, факс 8 (812) 313-69-89, e-mail laris-boris@yandex.com

Сокурова Алла Михайловна — доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н.; e-mail ansokurov@yandex.ru

Вербов Вячеслав Николаевич — руководитель отдела новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.х.н.; тел.: 8(812)313-69-88, факс 8 (812) 313-69-89, e-mail pasteurdnt@ya.ru