

УДК 579.61

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74



# Биопробы стафилококков разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом

О.Л. Карташова<sup>1</sup>, О.А. Пашина<sup>1</sup>, Т.М. Пашкова<sup>1</sup>, В.А. Гриценко<sup>1</sup>, С.В. Михайленко<sup>2</sup><sup>1</sup> Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург, Россия;<sup>2</sup> Оренбургский перинатальный центр (Оренбургская областная клиническая больница № 2), Оренбург, Россия

**Цель:** характеристика патогенных фено- и генотипов стафилококков разной видовой принадлежности, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом. **Материалы и методы.** Бактериальный спектр микрофлоры исследовали бактериологическим методом, видовую идентификацию микроорганизмов осуществляли методом масс-спектрометрии. Детекция генов, детерминирующих факторы патогенности, проведена методом полимеразной цепной реакции. Способность к биопленкообразованию, антилизосимную, гемолитическую и адгезивную активность стафилококков определяли фотометрическим методом. **Результаты.** Установлено доминирование стафилококков в структуре возбудителей хронического бактериального простатита. Данные микроорганизмы вне зависимости от их видовой принадлежности обладали выраженным патогенным потенциалом. Определены особенности биопроб культур разных видов по выраженности изученных биологических свойств: гемолитическая активность, способность к адгезии и образованию биопленок была достоверно выше у *S. aureus*, напротив, штаммы *CNS* характеризовались высокой антилизосимной активностью. Отмечено существенное отличие в распространенности генов, детерминирующих факторы патогенности у изученных стафилококков разных видов. **Заключение.** Патогенный биопроб стафилококков разных видов, выделенных при хроническом бактериальном простатите, может использоваться в качестве критерия для поиска и идентификации возбудителя, а также для разработки эффективных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, хронический бактериальный простатит, гены патогенности, патогенный потенциал

Поступила в редакцию: 14.12.22. Получена после доработки: 18.12.22. Принята к печати: 29.12.22

**Для цитирования:** Карташова О.Л., Пашина О.А., Пашкова Т.М., Гриценко В.А., Михайленко С.В. Биопробы стафилококков разных видов, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74

**Для корреспонденции:** Пашина Ольга Александровна – старший научный сотрудник лаборатории персистенции и симбиоза микроорганизмов Института клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук – структурного научного подразделения Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11); ORCID: 0000-0001-9944-3095; e-mail: olga25mikro@mail.ru

## Bioprofiles of *Staphylococcus* spp. isolated from prostate secretion in men with chronic bacterial prostatitis

O.L. Kartashova<sup>1</sup>, O.A. Pashinina<sup>1</sup>, T.M. Pashkova<sup>1</sup>, V.A. Gritsenko<sup>1</sup>, S.V. Mikhailenko<sup>2</sup><sup>1</sup> Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia;<sup>2</sup> Orenburg Perinatal Center (Orenburg Regional Clinical Hospital № 2), Orenburg, Russia

**Objective.** To characterize pathogenic pheno- and genoprofiles of staphylococci of different species, isolated from the secretion of the prostate gland in male patients with chronic bacterial prostatitis. **Materials and methods.** The bacterial spectrum of microflora was studied by a bacteriological method; the species identification of microorganisms was carried out by mass spectrometry. Detection of genes determining pathogenicity factors was carried out by PCR. The biofilm-forming ability of staphylococci, as well as their anti-lysozyme, hemolytic, and adhesive activity, were determined by photometry. **Results.** Staphylococci were found to be dominant in the pathogen structure of chronic bacterial prostatitis. These microorganisms, regardless of their species, had a pronounced pathogenic potential. Specific features in the bioprofiles of cultures of different species were determined according to the severity of the studied biological properties. Thus, the hemolytic activity and biofilm-forming ability was significantly higher in *S. aureus*. Conversely, *CNS* strains were characterized by high anti-lysozyme activity. A significant difference was noted in the prevalence of genes that determine pathogenicity factors in the studied staphylococci of different species. **Conclusion.** The pathogenic bioprofile of staphylococci of various species isolated from patients with chronic bacterial prostatitis can be used as a criterion in the search and identification of the pathogen, as well as in the development of effective therapeutical approaches.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, chronic bacterial prostatitis, pathogenicity genes, pathogenic potential

Received 14 December 2022; Revised 18 December 2022; Accepted 29 December 2022

**For citation:** Kartashova O.L., Pashinina O.A., Pashkova T.M., Gritsenko V.A., Mikhailenko S.V. Bioprofiles of *Staphylococcus* spp. isolated from prostate secretion in men with chronic bacterial prostatitis. *Pacific Medical Journal*. 2023;1:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-70-74

**For corresponding:** Olga A. Pashinina, Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher Laboratory of Persistence and Symbiosis of Microorganisms Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – a structural scientific subdivision of the Orenburg Federal Research Center of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (11, Pionerskaya str., Orenburg, 460000, Russia); ORCID: 0000-0001-9944-3095; e-mail: olga25mikro@mail.ru

Хронический бактериальный простатит с непрерывно рецидивирующим течением остается одним из наиболее часто диагностируемых состояний в урологической практике [1]. Среди возбудителей простатита приоритетное место занимают коагулазонегативные стафилококки [2, 3]. Известно, что стафилококки могут способствовать развитию инфекционно-воспалительных осложнений, а также рецидиву заболевания, что обусловлено наличием у них широкого спектра факторов патогенности, которые детерминируются определенными генами [4]. Данные по комплексу фенотипических свойств (биопротипу) и генопротипу стафилококков разных видов совершенно необходимы для диагностики, терапии и прогноза хронического бактериального простатита.

**Цель** исследования состояла в изучении патогенных фено- и генопротипов стафилококков разной видовой принадлежности, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом.

#### Материалы и методы

В исследование были включены мужчины репродуктивного возраста (20–45 лет) с хроническим бактериальным простатитом (ХБП), находящиеся на амбулаторном лечении в отделении охраны репродуктивного здоровья Оренбургского перинатального центра ГАУЗ «ООКБ № 2». Алгоритм обследования пациентов включал сбор анамнеза, оценку жалоб, физикальные методы, в том числе трансректальное УЗИ и пальцевое ректальное исследование предстательной железы (ПЖ). Также проводили анкетирование с помощью шкалы оценки симптомов ХБП Национального института здоровья США (NIH-CPSI) и международного индекса эректильной функции (IIEF-5).

Критерии постановки диагноза ХБП и включения пациентов в исследование: 1. Клинические признаки (один или несколько); боли различной локализации (в промежности, мошонке, крестце, паховой области и т. д.); расстройство мочеиспускания (учащенное мочеиспускание, вялая или прерывистая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, боль во время мочеиспускания); нарушение эякуляции (преждевременная эякуляция, боли при и после эякуляции, гемоспермия). 2. Увеличение количества лейкоцитов в секрете ПЖ (более 10–15 в поле зрения) или в моче, полученной после массажа ПЖ. 3. Культуральное подтверждение возбудителя ХБП. 4. Длительность заболевания не менее года. 5. Возраст 20–45 лет.

Пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем, были исключены из исследования. До включения в работу у всех участников научного исследования было получено письменное информированное согласие.

Протокол исследования утвержден на заседании локального комитета по биоэтике Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (протокол № 2 от 27.04.2021 г.). При обследовании пациентов соблюдены акты национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о надлежащей клинической практике [5]. Секрет простаты после массажа предстательной железы (ПЖ) собирали в стерильные емкости и доставляли в лабораторию в течение 10–15 минут. Выделение бактерий из исследуемого материала проводили общепринятыми методами бактериологического исследования: засекали на поверхности кровяного и желточно-солевого агара методом секторных посевов и инкубировали при 37 °C в течение 18–24 часов.

Видовую принадлежность микроорганизмов оценивали с помощью масс-спектрометра MALDI-TOF серии Microflex (Bruker Daltonics, Германия), идентификацию микроорганизмов с расчетом коэффициента достоверности проводили с использованием программного обеспечения Maldi BioTyper 3.0.

Антилизоцимную активность микроорганизмов (АЛА) определяли фотометрическим методом [6], способность образовывать биопленки (БПО) – по методике [7], показатель адгезии микробных клеток (ПА) – по [8], гемолитическую активность (ГА) – по [9]. Адгезивные свойства бактерий в отношении эритроцитов оценивались исходя из следующих критериев: при ПА свыше 40% – высокий уровень адгезивной активности, при ПА от 15 до 40% – средний, при ПА от 5 до 15% – низкий, при ПА менее 5% степень адгезии бактерий считали нулевой.

Молекулярно-генетическому исследованию было подвергнуто 30 штаммов стафилококков, из них: 12 – *Staphylococcus aureus* и 18 коагулазонегативных стафилококков (CNS) разных видов – *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*.

Бактериальную дезоксирибонуклеиновую кислоту экстрагировали с помощью реактивов «ДНК-экспресс» («Литех», Россия). Циклический синтез фрагментов ДНК осуществляли с использованием амплификатора «Терцик МС-2» («ДНК-технология», Россия). Для определения наличия генов резистентности использовали специфические олигонуклеотидные праймеры [10, 11], синтезированные фирмой «Синтол» (Россия) (табл. 1).

Ген *bar* кодирует белок, ассоциированный с биопленками; *ica A* и *ica D* – полисахарид межклеточной адгезии; *eno* – ламининсвязывающий белок; *clf A* и *clf B* – факторы слипания А и В (клампинг-факторы – *Clf A* *Clf B*); *fnb A* и *fnb B* – фибронектинсвязывающие белки А и В; *fib* – фибриногенсвязывающие белки.

Реакцию амплификации проводили по следующей программе: 1 цикл денатурации ДНК при 94 °C

Таблица 1

Олигонуклеотидные праймеры в диагностике генов резистентности

| Ген          | Олигонуклеотидная последовательность (5'→3')              | Размер продукта, п.н. |
|--------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------|
| <i>bap</i>   | CCCTATATCGAAGGTGTAGAATTGCAC<br>GCTGTTGAAGTTAATACTGTACCTGC | 970                   |
| <i>ica A</i> | CCTAACTAACGAAAGGTAG<br>AAGATATAGCGATAAGTGC                | 1315                  |
| <i>ica D</i> | AAACGTAAGAGAGGTGG<br>GGCAATATGATCAAGATAC                  | 381                   |
| <i>clf A</i> | ATTGGCGTGGCTTCAGTGCT<br>CGTTTCTTCCGTAGTTGCATTTG           | 292                   |
| <i>clf B</i> | ACATCAGTAATAGTAGGGGGCAAC<br>TTCGCACTGTTTGTGTTTGCAC        | 205                   |
| <i>eno</i>   | ACGTGCAGCAGCTGACT<br>CAACAGCATYCTTCAGTACCTTC              | 302                   |
| <i>fnb A</i> | CATAAATTGGGAGCAGCATCA<br>ATCAGCAGCTGAATTCCCATT            | 127                   |
| <i>fnb B</i> | GTAACAGCTAATGGTCAATTGATACT<br>CAAGTTCGATAGGAGTACTATGTTC   | 524                   |
| <i>fib</i>   | CTACAACTACAATTGCCGTCAACAG<br>GCTCTTGTAAGACCATT'TTCTTCAC   | 404                   |

(5 мин), затем 30–35 циклов амплификации (денатурация ДНК – 95 °С (30 сек), отжиг праймеров – 47–56 °С (30 сек) и стадию элонгации – 72 °С (45 сек) и 1 цикл завершения амплификации – 72 °С (10 мин).

Продукты амплификации анализировали путем электрофоретического разделения в горизонтальном 1,5% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, ТАЕ буферной системе с использованием стандартных наборов фирмы «ИнтерЛабСервис». В качестве маркеров использовали маркер длин ДНК 100+ bp DNA Ladder (ЕвроГен). Положительное заключение о наличии гена делали при обнаружении в дорожке специфической светящейся полосы определенной массы, которую устанавливали по линейке молекулярных масс.

Статистический анализ результатов проводился с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Значимость различия средних величин оценивали с помощью методов вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, статистически значимыми отличиями показателей считали при значениях  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

При бактериологическом исследовании секрета простаты стафилококки выделяли в 69,8% случаев. При этом в монокультуре они обнаружены в 43,3%, в ассоциациях с *E. faecalis* – в 33,2%, ассоциации разных видов стафилококков составляли 23,2%. Монокультуры были представлены *S. aureus* и разными видами коагулазоотрицательных стафилококков (*CNS*): *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*. В двухкомпонентных ассоциациях *S. warneri* выделялся совместно с *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Обсемененность секрета простаты составляла в среднем  $5 \times 10^4$  КОЕ/мл.

У выделенных штаммов стафилококков разных видов определен комплекс биологических свойств (биопрофили), включающий их вирулентные и персистентные характеристики (рис. 1).

Анализ особенностей биопротеилов стафилококков показал широкую распространенность гемолитической активности как у золотистых стафилококков, так и у *CNS* ( $77,8 \pm 12,8\%$  и  $100\%$ ), при этом выраженность ГА у золотистых стафилококков в 1,8 раза превышала данный показатель у *CNS* ( $63,5 \pm 7,1$  и  $35,8 \pm 2,5\%$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Коагулазонегативные стафилококки чаще чем *S. aureus* проявляли антилизоцимную активность ( $77,8 \pm 9,8$  против  $52,7 \pm 13,7\%$ ) с достоверно более высокими значениями признака ( $1,00 \pm 0,15$  мкг/мл и  $0,51 \pm 0,13$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ). Способностью образовывать биопленки обладали все изученные изоляты золотистого стафилококка и  $66,7 \pm 11,1\%$

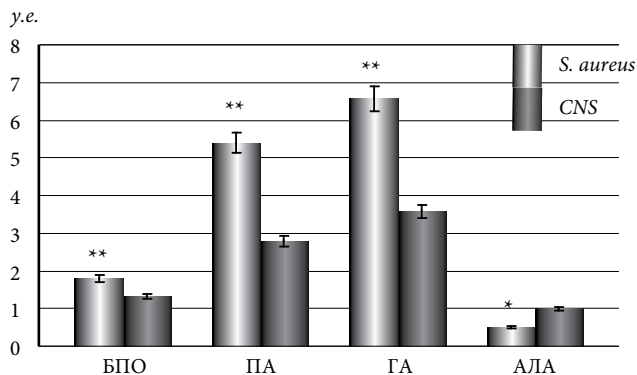


Рис. 1. Экспрессия факторов вирулентности и персистенции стафилококков, выделенных из секрета предстательной железы у мужчин с хроническим бактериальным простатитом.

Примечание: БПО – биопленкообразование (y. e.); АЛА – антилизоцимная активность (мкг/млхОП); ГА – гемолитическая активность ( $\times 10\%$ ); ПА – показатель адгезии ( $\times 10\%$ ); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

штаммов CNS, а экспрессия признака у первых составляла  $1,79 \pm 0,10$  у. е., у вторых –  $1,33 \pm 0,06$  у. е. ( $p < 0,05$ ). Способностью к адгезии обладали все изученные штаммы стафилококков, однако отмечены существенные различия в экспрессии признака у штаммов бактерий разной видовой принадлежности. Показатель адгезии у *S. aureus* составлял  $54,1 \pm 0,51\%$ , а у CNS –  $28,0 \pm 0,36\%$  ( $p < 0,01$ ). При этом среди *S. aureus* показатель адгезии изменялся от 38 до 75%, с преобладанием высоко адгезивных штаммов (92%). Среди CNS были выявлены как низкоадгезивные (33%), так и штаммы со средним (45%) и высоким уровнем ПА (22%).

Кроме того, у стафилококков было изучено наличие генетических детерминант патогенности. Полученные результаты свидетельствовали о вариативности частоты встречаемости изученных генов у штаммов стафилококков разных видов (табл. 2), при этом генетические детерминанты патогенности *eno*, *ica D*, *ica A* выявлены у изолятов всех изученных видов, а гены *fnb A*, *fnb B*, *clf A*, *clf B*, *fib* – только у культур *S. aureus*. Ген *bar* у изученных штаммов не обнаружен.

У всех изолятов стафилококков обнаружен ген *eno*, установлено его изолированное присутствие у штаммов *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, а также в разных комбинациях с другими генами у изолятов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. warneri*.

Сочетание двух генов зафиксировано у всех штаммов *S. warneri* (*eno*, *ica D*) и 75% культур *S. epidermidis* (*eno*, *ica A*). У изолятов *S. aureus* отмечены следующие сочетания трех и четырех генов: *eno*, *ica D*, *fnb A*; *eno*, *ica A*, *ica D*, *fnb A* соответственно. Половина культур *S. aureus* характеризовалась наличием комплекса из 6 генов патогенности (*eno*, *ica D*, *fnb A*, *clf A*, *clf B*, *fib*), у 25% штаммов золотистого стафилококка зарегистрировано 7 генов, детерминирующих факторы патогенности (*eno*, *ica A*, *ica D*, *fnb A*, *clf A*, *clf B*, *fib*).

#### Обсуждение полученных данных

Анализ биофильей стафилококков, выделенных из секрета простаты у больных ХБП, показал, что данные микроорганизмы вне зависимости от их таксономической принадлежности (*S. aureus* или CNS) характеризуются выраженным патогенным потенциалом, который определяется наличием у них комплекса вирулентных и персистентных свойств, включая адгезивную, гемолитическую, антилизоцимную активность и способность к образованию биопленок.

Наличие у изученных нами золотистых стафилококков выраженной способности к адгезии, а также

обнаружение у них генов, детерминирующих белки, способные связываться с некоторыми поверхностными белками эукариотических клеток (ламинином, фибронектином, фибриногеном) в конечном счете могут привести к формированию восходящей инфекции из уретры с последующей колонизацией тканей предстательной железы. Отмеченное нами существенное отличие генов, кодирующих адгезию, у штаммов *S. aureus*, подтверждает разницу между этим и другими видами стафилококков, что ранее было продемонстрировано при анализе у них вирулентных и персистентных характеристик на фенотипическом уровне [12].

Важными патогенными факторами бактерий являются токсины, повреждающие клетки хозяина и нарушающие их метаболизм, что делает среду биотопа более благоприятной для стафилококков. Таким секретиремым фактором вирулентности является  $\alpha$ -гемолизин, относящийся к порообразующим токсинам, лизирующим эритроциты и ядродержащие клетки, который выявлен нами у большинства изолятов стафилококков, при этом выраженность признака была выше у штаммов *S. aureus*.

Экспрессия микроорганизмами указанных патогенных признаков, очевидно, обеспечивает развитие инфекционно-воспалительного заболевания, а длительному переживанию возбудителя в организме способствуют персистентные характеристики стафилококков [13], в частности их адгезивность, биопленкообразование и антилизоцимная активность. Представляет интерес характеристика генов, участвующих в формировании биопленок. Ранее было показано, что не только *S. epidermidis*, но и *S. aureus* характеризуются наличием оперона *ica*, ответственного за продукцию полисахаридов биопленки [14]. Ген *ica D*, входящий в состав этого оперона, был обнаружен нами у всех изученных штаммов золотистого стафилококка и 25% штаммов CNS и, напротив, ген *ica A* зарегистрирован чаще у CNS. Следовательно, разные виды стафилококков различаются по наличию генов, детерминирующих способность образовывать биопленки. Длительному персистированию микроорганизмов при простатите способствует также их способность инактивировать лизоцим [14]. Обнаружение нами антилизоцимной активности более чем у половины штаммов стафилококков указывает на несомненную значимость этого признака в реализации инфекционного процесса и подтверждается результатами других авторов [15].

Патогенные фено- и генопрофили микроорганизмов, выделенных при ХБП, могут использоваться, с одной стороны, в качестве критерия для поиска

Таблица 2

Распространенность генов адгезии у стафилококков разных видов

| Вид стафилококка          | Наличие у штаммов изученных генов (абс., %) |              |              |            |              |              |              |              |            |
|---------------------------|---------------------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|                           | <i>bar</i>                                  | <i>ica A</i> | <i>ica D</i> | <i>eno</i> | <i>fnb A</i> | <i>fnb B</i> | <i>clf A</i> | <i>clf B</i> | <i>fib</i> |
| <i>S. aureus</i> (n = 12) | 0                                           | 2/16,6       | 12/100       | 12/100     | 12/100       | 1/12,5       | 9/75,0       | 9/75,0       | 9/75,0     |
| CNS (n = 18)              | 0                                           | 8/44,4       | 4/22,2       | 18/100     | 0            | 0            | 0            | 0            | 0          |

и идентификации возбудителя, а с другой – для разработки эффективных подходов к терапии пациентов с указанной патологией.

#### Заключение

Установлено, что золотистые стафилококки характеризуются более высокими значениями ПА, ГА и БПО по сравнению с коагулазонегативными стафилококками, тогда как у последних выше экспрессия АЛА. Отмечено существенное отличие генов, детерминирующих адгезию и способность образовывать биопленки, у штаммов *S. aureus* по сравнению с CNS.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** исследования были проведены в рамках госзадания FUUG–2022-0007 «Исследование симбиотических систем про- и эукариот в биологии и медицине».

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – КОЛ, ПОА, ПТМ

Сбор и обработка материала – МСВ, ПОА, ПТМ

Статистическая обработка – ПОА

Написание текста – КОЛ, ПОА, ВАГ

Редактирование – КОЛ, ПОА, ПТМ, ВАГ

#### Литература / References

1. Смерницкий А.М., Красняк С.С. Результаты сравнительного исследования препарата «Тубосан» в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;(15):116–22. [Smernickij AM, Krasnyak SS. Results of a comparative study of Tubosan in the complex therapy of patients with chronic bacterial prostatitis. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;(15):116–22 (In Russ.)]. doi: 10.29188/2222-8543-2022-15-3-116-122
2. Божедомов В.А. Современные возможности лечения хронического простатита. Обзорная статья. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(3):10–22. [Bozhedomov VA. Modern possibilities of treatment of chronic prostatitis. A review article. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(3):10–22 (In Russ.)].
3. Stamatiou K, Magri V, Perletti G, Rekleiti N, Lacroix R, Moschouris H. Gram-positive microorganisms isolated during chronic bacterial prostatitis investigation. A retrospective study. *Hellenic Urology*. 2019;30(4):35–49.
4. Карташова О.Л., Пашкова Т.М., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Мавзютов А.Р., Гриценко В.А. *Staphylococcus aureus*: генетическое разнообразие с учетом источника выделения. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2018;3:10. [Kartashova OL, Pashkova TM, Tyapayeva YaV, Belozerceva YuP, Kurlaev PP, Mavzyutov AR, Gricenko VA. *Staphylococcus aureus*: genetic diversity according to source of isolation. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2018;3:10 (In Russ.)]. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/KOL-2018-3.pdf>. doi: 10.24411/2304-9081-2018-13014
5. ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика. Москва: Стандартинформ, 2006;33. [GOST R 52379-2005 Good Clinical Practice. Moskva: Standartinform. 2006;33 (In Russ.)].
6. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Н.Н. Фотометрическое определение антилизиминной активности микроорганизмов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1997;(4):117–20. [Buharin OV, Valyshev AV, Elagina NN. Photometric determination of antilyszyme activity of microorganisms. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1997;(4):117–20 (In Russ.)].
7. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu. Rev. Microbiol.* 2000;(54):49–79.
8. Гизатулина С.С., Биргер М.О., Кулинич Л.И. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных колоний и типу адгезинов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1991;(4):21–3. [Gizatulina SS, Birger MO, Kulnich LI. A method for assessing the state of the human intestinal microflora by the number of adhesive-active colonies and the type of adhesins. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1991;(4):21–3 (In Russ.)].
9. Ханина Е.А. Определение гемолитической активности микроорганизмов фотометрическим методом с использованием сапонина. *Сборник материалов региональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов*. Оренбург. 2003;174–5. [Hanina EA. Determination of hemolytic activity of microorganisms by photometric method using saponin. *Collection of materials of the regional scientific-practical conference of young scientists and specialists*. Orenburg. 2003;174–5 (In Russ.)].
10. Tristan A, Ying L, Bes M, Etienne J, Vandenesch F, Lina G. Use of multiplex PCR to identify *Staphylococcus aureus* adhesins involved in human hematogenous infection *J. Clin. Microbiol.* 2003;(41):4465–7.
11. Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Gotz F. The intercellular adhesion (ica) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation *Infect. Immun.* 1999;(67):5427–33.
12. Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н., Смолягин А.И. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;(4):99–103. [Kartashova OL, Norkina AS, Chajnikova IN, Smolyagin AI. Phenotypic characteristics of staphylococci and local immunity in bacterial carriage. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2009;(4):99–103 (In Russ.)].
13. Пашкова Т.М., Попова Л.П., Карташова О.Л. Фено- и генотипический профиль стафилококков как возбудителей эндогенных инфекций. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2019;(3):9. [Pashkova TM, Popova LP, Kartashova OL. Pheno- and genotypic profile of staphylococci as pathogens of endogenous infections. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2019;(3):9 (In Russ.)]. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/KOL-2019-3.pdf>. doi: 10.24411/2304-9081-2019-13026
14. Набока Ю.Л., Коган М.И., Черническая М.Л., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Ферзаули А.Х. Микробный спектр секрета предстательной железы и факторы персистенции бактерий, обнаруженных при хроническом бактериальном простатите. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2012;(3). [Naboka YuL, Kogan MI, Chernickaya ML, Gudima IA, Ibishev HS, Ferzauli AH. Microbial spectrum of prostate secretion and persistence factors of bacteria found in chronic bacterial prostatitis. *Bulletin of Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2012;(3) (In Russ.)]. [Электр. ресурс] URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2012-3%20/Articles/10Naboka.pdf>
15. Гриценко В.А., Бирюкова Т.В., Вялкова А.А., Иванов Ю.Б. Видовая структура и характеристика био профиля стафилококков – возбудителей перинатальной инфекционно-воспалительной патологии у детей Оренбурга. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;(5):90–5. [Gricenko VA, Biryukova TV, Vyalkova AA, Ivanov YuB. Species structure and characteristics of the bioprofile of staphylococci – causative agents of perinatal infectious and inflammatory pathology in children in Orenburg. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;(5):90–5 (In Russ.)].