

**АХМЕТ БАЙТҰРСЫНОВ АТЫНДАҒЫ ҚОСТАНАЙ Өңірлік
УНИВЕРСИТЕТІ**

ӘОЖ 619:579.861.2(547.2)

Қолжазба негізінде

АЛИЕВА ГУЛЬНУР КОЗЫЕВНА

**Солтүстік Қазақстан аймағында таралған *Staphylococcus spp.*
штамдарының төзімділік бейіндерінің айырмашылығы мен түрішілік
ерекшеліктері**

6D120200-Ветеринариялық санитария

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін

Отандық ғылыми кеңесшісі:
Чужебаева Гульжаган Джамбуловна,
қауымдастырылған профессор (доцент)

Шетелдік ғылыми кеңесшісі:
Рита Шюгждинене в.ғ.д.,
Литвалық денсаулық ғылымы университеті
Литва Республикасы, Каунас қаласы

Қостанай, 2022

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР	4
АНЫҚТАМАР	5
БЕЛГІЛЕР, ҚЫСҚАРТУЛАР	7
КІРІСПЕ	8
1 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	13
1.1 Азықтан уланудың маңызды қоздырғышы ретінде стафилококктардың санитарлық маңызы	13
1.1.1 Стафилококктан азықтық улану	13
1.1.2 Үй жануарлары антибиотикке төзімді <i>S. aureus</i> штаммдарының резервуары	13
1.2 Стафилококктардың жіктелуі және биологиялық қасиеттері	15
1.2.1 Таксономия, жіктеу және филогения	15
1.2.2 Стафилококктарды зертханалық анықтау мен сәйкестендірудің биологиялық қасиеттері мен әдістері	16
1.3 Стафилококктардың патогендігі мен вируленттілігі туралы қазіргі заманғы түсінік	23
1.4 Стафилококктардың антибиотикке төзімділік механизмдері	31
2 НЕГІЗГІ БӨЛІМ	37
2.1 Зерттеу материалдары	37
2.2 Зерттеу әдістері	38
2.2.1 Сынамаларды іріктеу және дайындау	38
2.2.2 Микробиологиялық зерттеулер	38
2.2.3 Тұрақтылық гендерін анықтау.	45
2.2.4 Сенгер бойынша геннің 16S rRNA реттілігі арқылы микроорганизмдердің штаммдарын молекулалық-генетикалық анықтау	45
2.2.5 Микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға төзімділігін анықтау	46
2.2.6 Статистикалық зерттеу әдістері	49
3 ӨЗІНДІК ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ	50
3.1 Қазақстанның Солтүстік өңірінде жануарлардан, құстардан және жануарлардан алынатын өнімдерден <i>Staphylococcus spp</i> штаммдарын бөліп алу және оқшаулау	50
3.2 Әртүрлі биотоптардан оқшауланған стафилококк изоляттарының негізгі биологиялық қасиеттерін салыстырмалы түрде түр спектрін зерттеп, тұраралық ерекшеліктерін анықтау	64
3.3 Бактерияға қарсы препараттарға фенотиптік тұрақтылықты анықтау және стафилококктардың	

	резистентті және полирезистентті штаммдарын іріктеуді жүргізу	75
3.4	Стафилококктардың антибиотикке төзімді штаммдарының генетикалық профилін анықтау	97
4	ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН БАҒАЛАУ МЕН ЖАЛПЫЛАУ	105
	ҚОРЫТЫНДЫ	110
	ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	111
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	112
	ҚОСЫМШАЛАР	131

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертациялық жұмыста төмендегі стандарттар мен техникалық шарттарға сілтемелер жасалынды:

Қазақстан Республикасының "Ғылым туралы" Заңы 18.02.2011 ж. № 407-IV ҚРЗ. ҚР МЖМБС 5.04.034-2011: Қазақстан Республикасының Мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру стандарты. Жоғары оқу орнынан кейінгі білім. Докторантура. Негізгі ережелер (2012 жылғы 23 тамыздағы № 1080 өзгерістер)

МЕМСТ 2.105 - 95 жобалық құжаттаманың бірыңғай жүйесі. Мәтіндік құжаттарға қойылатын жалпы талаптар. Құжаттар

Ғылыми дәрежелерді беру қағидалары 2011 жылғы 31 наурыздағы № 127.

МЕМСТ 13928-84 дайындалған сүт және кілегей. Қабылдау ережелері, Сынама алу әдістері және оларды талдауға дайындау.

МЕМСТ 23455-79 "Мастоприм" препараты. Техникалық шарттар.

МЕМСТ 23453-2014 шикі сүт. Соматикалық жасушаларды анықтау әдістері.

МЕМСТ 31746-2012 коагулаза оң стафилококктар мен *Staphylococcus aureus* мөлшерін анықтау әдістері.

МемСТ Р 51447-2010 сәйкес жүргізілді. Ет және ет өнімдерін іріктеу.

МЕМСТ 1530-65 Пергамент қағазы.

МЕМСТ 1770-74 Өлшегіш зертханалық шыны ыдыс. Сыйымдылығы 100-250 см³ цилиндрлер, минзуркалар. Жалпы техникалық шарттар.

МЕМСТ 3546-54 Негізгі фуксин. Техникалық шарттар.

МЕМСТ 5962-67 Этил спирті - ректификат 96%. Техникалық шарттар.

МЕМСТ 6709-72 Тазартылған су. Техникалық шарттар.

МЕМСТ 9586-75 Стерильдейтін жабдық: булы тік автоклав, кептіру шкафтары.

МЕМСТ 10444.1 Грам бойынша бояуға арналған реактивтер мен ерітінділер.

АНЫҚТАМАЛАР

Осы диссертациялық жұмыста келесі терминдерге анықтамалар берілді:

Антибиотикке төзімділік	- қоздырғыш штаммының бір немесе бірнеше бактерияға қарсы препараттардың әсеріне төзімділігін, микроорганизмдер өсіндісінің бактерияға қарсы заттың әсеріне сезімталдығын (иммунитеті, тұрақтылығы) төмендету қабілеті.
Амплификация	- белгілі бір гендерден немесе құрылымдық гетерохроматиннің сегменттерінен тұратын хромосомалық ДНҚ бөлімдерінің қосымша көшірмелерін қалыптастыру процесі.
Бактериялар	- бұл өсімдік тектес бір клеткалы микроорганизмдер, хлорофиллсіз және ядросы жоқ.
Биологиялық материал	- жануарлар ауруларының диагностикасын жүргізу мақсатында іріктелген ұлпаның немесе биологиялық белсенді сұйықтықтың бөлігі.
Бета-лактамазалар	- микробқа қарсы химиотерапия үшін ең көп қолданылатын заттар класы бета-лактамдық антибиотиктермен күресуге бағытталған бактериялық ферменттер тобы
Генге тұрақтылық	- антибиотикті нашарлататын немесе оның жасушадан шығарылуына ықпал ететін ген, осылайша жасушаның антибиотикке төзімділігін қамтамасыз етеді.
ДНҚ денатурациясы	- бұл екі ішекті ДНҚ бір ішекті болып бөлінетін процесс.
Изолят	- бактериялардың белгілі бір түрінің биологиялық үлгіден оқшауланған таза өсіндісі.
Колония	- тығыз қоректік ортада (бетінде немесе оның тереңдігінде) бір отарлық түзуші бірліктің көбеюі кезінде пайда болатын микроорганизмдердің бір түрі өкілдерінің көрінетін оқшауланған шоғыры.
Полимеразды тізбекті реакция (ПТР)	- биологиялық материалда нуклеин қышқылының (ДНҚ) белгілі бір фрагменттерінің аз концентрациясын едәуір арттыруға мүмкіндік беретін молекулалық

Праймер	биологияның эксперименттік әдісі. - бұл нуклеин қышқылының қысқа фрагменті (олигонуклеотид), ДНҚ немесе мақсатты РНҚ, ДНҚ полимеразасымен (ДНҚ репликациясы кезінде) қосымша тізбекті синтездеу үшін тұқым ретінде қызмет етеді.
Сынама	- орны ауыстырылатын объектіден және биологиялық материалдан алынатын үлгі.
Таза өсінді	- бірдей биохимиялық және морфологиялық қасиеттері бар және олардың дақылдарының қасиеттері бірдей бір типтегі микроорганизмдердің жиынтығы.
Хромогендік орта	- микроорганизмдерді анықтауға және анықтауға, әртүрлі микроорганизмдер үшін нақты ферментативті әрекеттерді анықтауға мүмкіндік беретін орта.
Штамм	- бактериялардың, вирустардың, басқа микроорганизмдердің таза өсіндісі немесе белгілі бір уақытта және белгілі бір жерде оқшауланған жасуша өсіндісі.

БЕЛГІЛЕР, ҚЫСҚАРТУЛАР

Бұл диссертациялық жұмыста төмендегідей қысқартулар мен белгілеулер қолданылды:

ҚӨУ	Қостанай өңірлік университеті
ЖШС	Жауапкершілігі шектеулі серіктестік
БҰҰ	Біріккен Ұлттар Ұйымы
ДДҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
БҚП	Бактерияға қарсы препараттар
АИТВ	Адамның имунды тапшылық вирусы
ДНҚ	Дезоксирибонуклеин қышқылы
КТБ / мл	өлшем бірлігі, бір миллилитр сұйықтықтағы колония түзетін бірліктердің санын білдіреді
КТС	Коагулаза теріс стафилококктар
МБК	минималды басушы концентрация
ПТР	полимеразды тізбекті реакция
ПБА	пенициллин байланыстырушы ақуыз
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute(АҚШ клиникалық және зертханалық стандарттар институты)
EAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing https://www.eucast.org/ (антибиотиктерге сезімталдықты анықтау жөніндегі Еуропалық комитет)
Ph	қышқылды- сілтілі баланс
Мл	Миллилитр
Мм	Миллиметр
ЕПА	Ет-пептонды агар
ЕПС	Ет-пептонды сорпа
ИФТ	Иммуноферментті талдау
БҚП	Бактерияға қарсы препараттар
ДДӨ	Диско-диффузиялық әдіс

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі. *Staphylococcus* тұқымдасының бактериялары кең таралған микроорганизмдердің қатарына жатады. Олар адамдар мен жануарлардың әртүрлі биотоптарын колонизациялайды, суда, ауада және әртүрлі қоршаған орта объектілерінде болуы мүмкін [1].

Стафилококкты инфекциялар әр түрлі болуымен ерекшеленеді және 100-ден астам нозологиялық формаларды қамтиды. *Staphylococcus* тұқымдасының өкілдері ірінді-қабыну зооантропонозды аурулардың қоздырғыштары арасында жетекші орын алады. Стафилококкты тамақтан улану- бұл тамақ өнімдерінен болатын кең таралған аурулардың бірі және бүкіл әлемдегі қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларында елеулі алаңдаушылық туғызады[1,2,3].

Стафилококктардың әртүрлі түрлері ұзақ уақыт бойы көптеген зерттеушілердің ғылыми ізденістерінің объектісі болды, қазіргі уақытта бүкіл әлем ғалымдарын қызықтыруды жалғастыруда. Сондықтан коагулаза оң және коагулаза теріс стафилококктардың биологиялық қасиеттері мен вируленттілік факторларын зерттеуге арналған ғылыми еңбектер өте көп [60]. Бүгінгі күні молекулярлық-генетикалық типтеудің соңғы әдістері арқылы *Staphylococcus* тұқымдасына 45 түр мен 24 кіші түр кіретіні анықталды.

Сонымен қатар, егер адамдарда мекендейтін стафилококктардың түрлік құрамы мен биологиялық сипаттамалары жақсы зерттелген болса, ал жануарлар мен үй құстарын колонизациялайтын стафилококктардың түрлік әртүрлілігін және олардың қасиеттерін талдауға шектеулі зерттеулер арналған. Бұл көрсеткіштерге аумақтың географиялық ерекшеліктері, әртүрлі антропогендік факторлар және сыртқы ортаның, мал шаруашылығы кәсіпорындарының көптеген басқа жағдайлары әсер етеді [1,60].

Соңғы онжылдықтарда Қазақстанда, бүкіл әлем сияқты, жұқпалы аурулар қоздырғыштарының бактерияға қарсы препараттарға (БҚП) төзімділігінің тез таралуы байқалады. Соңғы жылдардағы басты мәселе-стафилококктардың резистентті түрлерінің кең таралуы және бірқатар антибиотиктердің тиімділігінің төмендеуі. Жануарларда тұрақты болатын төзімді клондар адамдарға азық-түлік тізбегі арқылы немесе жануарлармен тікелей байланыста болуы мүмкін. Микробқа қарсы препараттарға тұрақтылық үлкен әлеуметтік-экономикалық маңызға ие және әлемнің дамыған елдерінде ұлттық қауіпсіздікке қауіп ретінде қарастырылады. Микробтарға қарсы препараттарды бақылаусыз қолдану, ветеринарияда, мал шаруашылығында және құс шаруашылығында антибиотиктерді кеңінен қолдану, сондай-ақ мал өнімдерін өндіру мен сақтауда төзімділіктің өсу қаупін жаһандық деңгейге көтереді.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы микробқа қарсы тұрақтылыққа қарсы күресті қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың басым мәселелерінің бірі ретінде таниды [15,47].

2016 жылдың соңында БҰҰ-ға мүше елдер дәріге төзімді микроорганизмдермен күресу және микробқа қарсы препараттардың қолданылуын бақылауды қамтамасыз ету бойынша шаралар қабылдау қажеттілігі туралы бірлескен мәлімдеме қабылдады. Ұйымның бүкіл тарихында микроорганизмдердің антибиотикке төзімділігі мәселесі АИДВ-инфекциясы, Эбола және жұқпалы емес аурулардан (мысалы, жүрек ауруы, қант диабеті және т.б.) кейін Бас Ассамблеяның талқылауына шығарылған төртінші денсаулық мәселесі болды [2,3,45].

Қазіргі уақытта бактерияға қарсы препараттарды (БҚП) анықтау диско- диффузиялық әдіс, сорпадағы сериялық сұйылту әдісі, екі диск әдісі сияқты микробиологиялық әдістерге, сондай-ақ ферментативті колориметриялық реакцияларға негізделген әртүрлі коммерциялық сынақтарды қолдануға негізделген. Аталған дәстүрлі микробиологиялық әдістер микроорганизмнің фенотиптік сипаттамасына сәйкес келеді. Алайда, БҚП анықтау кезінде олар ең жақсы жағдайда ферменттің болу фактісін бағалауға мүмкіндік береді, бірақ ферменттің бірнеше жүз түрінің қайсысы бар екендігі туралы ақпарат бермейді.

Осыған байланысты антибиотикке төзімділікті зерттеу мен диагностикалаудың перспективалы бағыттарының бірі молекулярлық-генетикалық тәсілдерді қолдану болып табылады: полимеразды тізбекті реакция (ПТР), секвенирлеу, минисеквенирлеу [4]. ПТР көмегімен антибиотикке төзімділікті анықтау микробқа қарсы препараттардың әртүрлі топтарына төзімділіктің пайда болуын болжауға, сондай-ақ жергілікті және аймақтық деңгейде төзімді штаммдардың таралуын бағалауға мүмкіндік береді. Сондықтан ПТР арқылы антибиотикке төзімділікті анықтау дәстүрлі микробиологиялық тестілеуге тамаша қосымша болып табылады, ал кейбір жағдайларда балама болып табылады [5].

Зерттеудің мақсаты. Қазақстанның Солтүстік аймағында жануарлардан, құстардан және жануарлардан алынатын өнімдерден бөлініп алынған *Staphylococcus spp* штаммдарының төзімділік бейіндерінің айырмашылығы мен түрішілік ерекшеліктерін анықтау.

Зерттеу міндеттері:

1. Қазақстанның Солтүстік аймағында жануарлардан, құстардан және жануарлардан алынатын өнімдерден *Staphylococcus spp* штаммдарын бөліп алу және оқшаулау;
2. Әртүрлі биотоптардан оқшауланған стафилококк изоляттарының негізгі биологиялық қасиеттерін (вируленттілік, персистенция факторлары және т. б.) салыстырмалы түрде түр спектрін зерттеп, түрішілік ерекшеліктерін анықтау;

3. Бактерияға қарсы препараттарға фенотиптік тұрақтылықты анықтау және стафилококктардың резистентті және полирезистентті штаммдарын іріктеуді жүргізу;

4. Стафилококктардың антибиотикке төзімді штаммдарының генетикалық профилін анықтау.

Қорғауға шығарылатын негізгіздемелер

1. Қазақстанның Солтүстік өңіріндегі ауыл шаруашылығы жануарлары мен құстарының әртүрлі биотоптарынан бөлініп алынған стафилококктардың түрлік спектрі.

2. Стафилококктардың коагулаза оң және коагулаза теріс түрлерінің вируленттілік факторларының түрлері мен жиынтығы, түрішілік ерекшеліктері.

3. Бактерияға қарсы препараттардың әртүрлі топтарына стафилококк түрлерінің фенотиптік және генотиптік төзімділігі.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет ауыл шаруашылығы жануарларынан, құстардан және жануарлардан алынатын өнімдерден бөлініп алынған стафилококктардың әртүрлі штаммдарының түрлік ерекшеліктері мен биологиялық қасиеттеріне салыстырмалы талдау жүргізілді.

Стафилококктардың түрлік құрамы айтарлықтай әртүрлі болуымен ерекшеленетіні анықталды.

Стафилококктардың оқшауланған штаммдарының басым көпшілігі, соның ішінде КТС, бөлініп алынған көзіне қарамастан, вируленттілік факторларының белгілі бір жиынтығына ие екендігі көрсетілген.

Сонымен қатар, зерттелген штаммдар арасында вируленттілік факторларының белгілі бір жиынтығы бар өсінділер жиі анықталды.

Оқшауланған стафилококк өсінділерінің көпшілігі биоқабықша түзуге қабілетті, сонымен қатар лизоцимге төзімді екендігі анықталды.

Республикамыздың Солтүстік өңірінде алғаш рет мал шаруашылығы шаруашылықтарында және жануарлардан алынатын өнімдерінен оқшауланған стафилококк штаммдарының антибиотикке төзімділігіне талдау жүргізілді және вируленттіліктің генетикалық бейіні туралы мәліметтер алынды.

Сезімтал, төзімді және полирезистентті штаммдар табылды. Изоляттардың ең көп саны β - лактамдар тобындағы әртүрлі антибиотиктерге төзімді, ал аминогликозидтер мен сульфаниламидтер топтарына ең аз тұрақты изоляттар анықталды.

Жұмыстың тәжірибелік және теориялық маңыздылығы

Нәтижелер стафилококк экологиясы, әртүрлі көздерден оқшауланған стафилококк штаммдарының биологиялық қасиеттерінің ерекшеліктері мен айырмашылықтары туралы түсініктерді кеңейтеді.

Жұмыс тек іргелі ғана емес, сонымен қатар тәжірибелік маңызға ие: мал шаруашылығы өндірісінде *S.aureus* және коагулаза теріс стафилококктардың (КТС) әртүрлі түрлерінің кең таралу мүмкіндігін

көрсететін деректер алынды. Жануарлар мен құстарды колонизациялайтын стафилококктар арасында вируленттілік факторлары мен полирезистентті штаммдардың болуы жануарлардан алынатын өнімдер арқылы халықтың денсаулығына ықтимал қауіп төндіреді. Антибиотиктерге бактериялық төзімділікті білу аурумен сәтті күресу үшін өте маңызды. Жұмысты орындау барысында шаруашылықтардың ветеринарлық мамандары жануарлардың жұқпалы ауруларын, әсіресе сиырлардың маститтерін емдеуде изоляттардың бактерияға қарсы препараттарына сезімталдығын/төзімділігін анықтауға өте үлкен қызығушылық танытты.

Зерттеу нәтижелері негізінде: «Ветеринариялық санитария», «Ветеринариялық медицина» мамандығының студенттеріне арналған: «Микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын анықтау» атты студенттерге арналған оқу-әдістемелік құралы (Қосымша А) (орыс тілінде) авторлары Алиева Г.К және ғылыми кеңесші Чужебаева Г.Д және т.б. оқу процесіне енгізілді (оқу-әдістемелік кеңес отырысының № 2 хаттамасымен 24.02.2021 жылы бекітілген). Ұсынылған әдістемелік құралды «Ветеринариялық микробиология және вирусология» пәнінен дәрістер мен тәжірибелік сабақтарды беру барысында және микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын анықтау үшін қолдануға болады.

Зерттеу нәтижелерін енгізу актілері (Қосымша Б).

- оқу барысына енгізу актісі;

- өндіріске енгізу актісі Қостанай облысы, Федоров ауданы «Эдгар»

ШҚ;

- өндіріске енгізу актісі Қостанай облысы, Қарасу ауданы «Ак ниет»

ЖШС;

ПТР әдісімен резистенттілік гендерін анықтау үшін праймерлер мен зондтар әзірленді және "НУ ПТР әдісімен *S.aureus* антибиотикке төзімділігін анықтау үшін праймерлер мен флуоресцентті зондтардың түрге тән нуклеотидтер тізбегі" пайдалы моделіне ҚР патенті алынды (Қосымша В).

Масс-спектрометриялық талдау Ұлттық биотехнология орталығы, Протеомика және масспектрометрия зертханасында (Астана қ.) жүргізілді, Maldi-ToF MS әдісімен стафилококктардың штаммдары талданды. (Қосымша Г).

Жұмыс 2 ғылыми жоба аясында орындалды:

- 217 "Ғылымды дамыту" бюджеттік бағдарламасы, 102 "Ғылыми зерттеулерді гранттық қаржыландыру" кіші бағдарламасы бойынша ҚР БҒМ №АР05131447 "Қазақстанның Солтүстік өңіріндегі энтеропатогенді зооантропонозды аурулар қоздырғыштарының антибиотикке төзімділігінің мониторингі" гранттық қаржыландыру жобасы (Қосымша Д);

-267 "Білім мен ғылыми зерттеулердің қолжетімділігін арттыру" бюджеттік бағдарламасы шеңберінде ауыл шаруашылығы министрлігі қаржыландырған BR10764944 "Тамақ өнімдерінің қауіпсіздігін талдамалық бақылау және мониторинг жүргізу әдістерін әзірлеу" ғылыми-техникалық

бағдарламасы шеңберінде "Жануарлардан және жануарлардан алынатын шикізат пен өнімдерден бөлінетін патогендік микрофлораның антибиотиктерге төзімділігінің пайда болу тәуекелдерін талдау" жобасы, 101 "Ғылыми зерттеулер мен іс-шараларды бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру" кіші бағдарламасы;

2019 жылы Литва Республикасы, Каунас қаласында Литва денсаулық ғылымдары университеті, Микробиология және вирусология институтында шетелдік ғылыми кеңесші Рита Шюгжинененің басшылығымен диссертация тақырыбы бойынша зерттеулер жасалды (Қосымша Е).

Ғылыми зерттеулердің нәтижелерін апробациялау

Диссертация материалдары:

- 2018 жылғы 11 қазандағы Халықаралық ғылыми- тәжірибелік конференция мақалаларының жинағы 2 бөлім «Ғылым және ғылыми әлеует- қоғамның тұрақты дамуының негізі», Омега САЙНС, Магнитогорск қаласы.

- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы " А. Байтұрсынов оқулары-2019 " Қостанай қаласы.

- Ғылыми Кеңес отырыстарында (2018-2021ж.).

- А. Байтұрсынов атындағы ҚӨУ кафедрааралық отырыста(2022ж.) баяндалған және талқыланды.

Диссертация тақырыбы бойынша 7 мақала жарық көрді, оның ішінде ЖБҒССҚК ұсынған баспаларында 3 мақала, Ресейлік ғылыми дәйексөз индексі құрамына кіретін журналдарда 2 мақала, сонымен қатар Web of Science (Clarivate Analytics) және Scopus (Elsevier) халықаралық ақпараттық ресурстарына кіретін ғылыми басылымдарда жалпы ветеринария бойынша - 86 процентиль мен 15 процентиль 2 мақала басылып шықты.

Нәтижелердің сенімділік дәрежесі. Алынған мәліметтердің дұрыстығы жүргізілген зерттеулердің жеткілікті көлемімен, заманауи әдістерді қолданумен анықталады. ҒЗЖ нәтижелері AP05131447 "Қазақстанның солтүстік өңіріндегі энтеропатогенді зооантропонозды аурулар қоздырғыштарының антибиотикке төзімділігінің мониторингі" жобасы бойынша қорытынды есепте көрсетілген (тіркеу№ 0118PK00397, инв.№ 0220PK00538).

Автордың жеке үлесі. Автор зерттеудің барлық кезеңдеріне қатысты: изоляттарды оқшаулау және сәйкестендіру, вируленттілік факторларын, биоқабықшаның пайда болуын, лизоцимге төзімділікті, стафилококктардың БҚП-ға төзімділігін зерттеу, сондай-ақ ПТР әдісімен зерттеу. Әдеби дереккөздерге шолу және талдау, зерттеу нәтижелерін өңдеу, талдау және түсіндіруді автор жеке өзі жасады.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы диссертациялық жұмыс 142 компьютерлік мәтіннің беттерінде және кіріспеден, негізгі бөлімнен және қорытындыдан тұрады. Диссертациялық жұмыстың мәтінінде 50 кесте, 42 сурет, 2 формула, 8 қосымша бар. Пайдаланылған әдебиеттер тізімі 225 дереккөзден тұрады.

1. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

1.1 Азықтан уланудың маңызды қоздырғышы ретінде стафилококктардың санитарлық маңызы

1.1.1 Стафилококктан азықтық улану

Стафилококкты тағамнан улану-құрамында стафилококкты энтеротоксиндер бар, стафилококктардың вирулентті штаммдары түзетін өнімдерді тамаққа тұтынғаннан кейін пайда болатын жіті ішек аурулары. Стафилококкты тамақтан улану (токсикоз) - тамақтанатын және бүкіл әлемде қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларында үлкен алаңдаушылық тудыратын ең көп таралған аурулардың бірі [1,2,3].

Стафилококкты токсикоз барлық стафилококктардың ең патогенді - *Staphylococcus aureus* тудырады. *S. aureus* бұл терінің беткі инфекцияларынан бастап адамдар мен жануарлардағы ауыр және өлімге әкелетін инвазивті ауруларға дейін көптеген инфекциялар тудыруы мүмкін комменсальды және шартты патогенді микроорганизм. Бұл қарапайым бактерия токсинді қоздырғыштың, инвазивтіліктің және антибиотикке төзімділіктің үйлесуіне байланысты маңызды патоген болып табылады [4].

Пайда болу жиілігі бойынша стафилококкты токсикоздар барлық тағамдық инфекциялар арасында әлемде үшінші орын алады. Кейбір елдерде олар тамақтан улану этиологиясында жетекші орын алады, мысалы Финляндия, Испания және АҚШ-та олар 1-ші орында, Франция, Германия, Греция, Югославия және Канадада 2-ші орында, ал Ұлыбританияда 3-ші орында [5,6]. Еуропалық Одақтың зооноздардың үрдістері мен көздері, зооноздардың қоздырғыштары және тамақтанатын аурулардың өршуі туралы жиынтық есебінде 2015 жылы стафилококкты тағамдық токсикоинфекциялардың 434 өршуі тіркелгені көрсетілген [7]. Стафилококкты тағамдық токсикоинфекциялардың нақты жиілігі өте төмен деп саналады, өйткені қате диагноздың салдарынан көптеген спорадиялық эпизодтар мен ұсақ індеттер есепке алынбайды [3].

Стафилококкты токсикоздың жиі кездесетін себептері-сүт және сүт өнімдері, сонымен қатар стафилококкты токсиндері бар ет және ет өнімдері. Көптеген зерттеушілер сиырлардың сүт безіне әсер ететін *Staphylococcus aureus* сүт қауіпсіздігі мен антибиотиктерді қолдану мәселесіне байланысты халықтың денсаулығына қауіп төндіретінін айтады [8,9,10,11,12].

1.1.2 Үй жануарлары антибиотикке төзімді *S.aureus* штаммдарының резервуары

Тамақ өнеркәсібі үшін жаңа проблема-үй жануарларынан (LA-MRSA) метициллинге төзімді *S. aureus* штаммдарының пайда болуы. Соңғы 15 жыл ішінде LA-MRSA адамдарға ішінара бейімделіп, қоғамда және ауруханаларда таралды [13].

LA-MRSA алғаш рет 2005 жылы Франция мен Нидерландыда шошқа өсірушілер мен шошқаларда табылды [14,15]. Нидерландыдан келген зерттеушілер ST398 штаммына көрсетті қазіргі уақытта жануарлардан

оқшауланған адам ауруының 20% құрайды [16], сонымен қатар осы елде жаңадан табылған MRSA-ның 42% - ы, бұл жануарлар адамның стафилококк инфекцияларының маңызды резервуары болып табылады [17]. Жалпы халықпен салыстырғанда голландиялық шошқа өсірушілер MRSA отарлауына 760 есе бейім екендігі көрсетілген [18].

Американдық ғалымдар сонымен қатар үй жануарлары арасында айналатын метициллинрезистентті штамм *S.aureus* (LA-MRSA) адамдарда инфекцияның тез пайда болатын себебі болған жаңа патоген ретінде танылады деп мәлімдейді [8]. Сонымен, зерттеушілер LA-MRSA-ны Солтүстік Американың бірқатар елдерінде [19,20], Азияда [21,22] және Еуропада [23,24] анықтады. Бірнеше зерттеулерде метициллинрезистентті штамм *S.aureus* АҚШ пен Еуропаның фермаларында, сондай-ақ бөлшек саудада сатылатын етте көп мөлшерде табылды, бұл ферма қызметкерлері мен ет тұтынушылары үшін ықтимал мәселе болып табылады [8,19,21,23]. *S.aureus* өте жоғары таралуы-64,8% Айова, Миннесота және Нью-Джерси штаттарында сатылатын шошқа етінен анықталды [25]. Бұл зерттеуде MRSA таралуы 6,6% құрады. Сонымен қатар, *S.aureus* штаммдары шошқалардан [14,15], құс [26,27] және ірі қара малдардан [23,28] бөлініп алынды.

Патогендік микроорганизмдердің антибиотикке төзімді түрлерімен инфекция кезінде тамақ инфекцияларының ауыр түрлері байқалады, оларды емдеу қиынға соғады. Сонымен қатар, жануарлардан алынатын тамақ өнімдеріндегі антибиотиктердің қалдықтары адам ағзасына еніп, ішек микрофлорасын тежейді, дисбактериозды, аллергиялық көріністерді, қайталама саңырауқұлақ инфекциясын тудырады, ағзаның қарсылығын төмендетеді, бүйрек пен гемопоэтические органдардың бұзылуын тудыруы мүмкін [29].

Патогендік стафилококктар гистотоксин, гемотоксин, энтеротоксин және лейкоцитин шығарады. Энтеротоксин энтерит тудыруға қабілетті, маститпен ауыратын сиырлардың сүтінде жинақталады. Сүт өнімдерінде (кілегей, сүзбе) осындай токсиндердің болуы тамақ стафилококкты токсикоинфекциясын тудырады. Лейкоцитиннің әсерінен лейкоциттердің ыдырауы және лизисі жүреді. Стафилококктардың уытты штамдары жануарлардың мүшелері мен тіндерінде травматикалық перикардит, өкпенің қабыну процестері, мастит, эхинококкоз және фасциолез кезінде кездеседі. Жануарлардың ағзалары мен ұлпаларын микроорганизмдермен тірі кезінде дамуы ауру және шаршаған жануарларда (стресс нәтижесінде) байқалуы мүмкін. Алайда, жануарларды сою және одан кейінгі операциялар кезінде микробтар ет пен мүшелерге қоршаған ортадан (экзогендік себу) және асқазан-ішек жолынан (эндогендік себу) енуі мүмкін [30,31].

Көбінесе мұндай өндірістерде стафилококктармен экзогендік ластанудың көзі адамдар болып табылады. Әр түрлі іріңді процестерде, сондай-ақ жоғарғы тыныс жолдарының созылмалы ауруларында (ринит,

тонзиллит және т.б.) адамның қоршаған ортаға шығаратын стафилококктарының саны артады [32].

Соңғы онжылдықтардағы стафилококктардың эволюциялық белсенділігі жаңа клиникалық маңызды *S.aureus* штамдарының пайда болуымен ерекшеленді, олардың шығу тегі ет және сүт өндірісімен байланысты, бұл азық-түлік тізбегі арқылы өтетін *S.aureus* штамдарын бақылаудың маңыздылығын көрсетеді.

1.2 Стафилококктардың жіктелуі және биологиялық қасиеттері

1.2.1 Таксономия, жіктеу және филогения

Стафилококктар-табиғатта кең таралған микроорганизмдер тобы. Стафилококктардың атауы грек сөзінен шыққан "стафилос" – "жүзім, кластер және" кокос – "жидек, астық. Стафилококктар Firmicutes типіне, Bacilli класына, Bacillales ретіне, Staphylococcaceae тұқымдасына және Staphylococcus тұқымдасына жатады [32,33].

Staphylococcaceae тұқымдасы стафилококктардан басқа, Staphylococcaceae тұқымдасына Jeotgalicoccus, Macroccoccus, Nosocomiicoccus және Salinicoccus ұрпақтары кіреді [34]. Jeotgalicoccus және Salinicoccus түрлері әртүрлі тамақ өнімдері мен қоршаған орта үлгілерінен алынды. Бүгінгі таңда Macroccoccus тұқымдасы тұяқтыларға бейімделген жеті түрге ие [35].

Таксондарға жіктеу тарихи түрде Staphylococcus және Microccoccus тұқымдары Planococcus және Stomatococcus ұрпақтарымен бірге бірдей Microccoccaceae тұқымдасына жатады. Молекулярлық филогенетикалық және химотаксономиялық талдаулар әртүрлі грам-оң және каталаза оң кокктың бір-бірімен тығыз байланысты емес екенін көрсетті. Қазір Staphylococcaceae тұқымдасы Bacillaceae, Listeriaceae, Paenibacillaceae, Planococcaceae және басқа отбасылармен бірге Bacillales класының Bacillales тобына кіреді.

Бациллалар- бұл ДНҚ-да G+C жұптарының өте төмен грам-оң бактерияларды қамтитын Firmicutes түрінің бөлігі. Керісінше, Actinobacteria типі қазір G+C жұптарының жоғары құрамымен сипатталатын микрококктардың түрлерін қамтиды [36,37,38].

Стафилококктардың түрлері мен кіші түрлерін қазіргі уақытта фенотиптік белгілері бойынша сәйкестендірудің орнына стафилококктардың түрлерін анықтаудың молекулалық әдістері келді. Зерттеушілер әртүрлі гендерге, көбінесе *hsp 60* [39], *16S pPHK* гені [40,41], *fem A* [42], *tuf* [43], *RPO B* [44], сондай-ақ *kat* [45] гені және т. б. сияқты үй шаруашылығына бағытталған молекулярлық талдауларды кеңінен қолданады.

Жоғары сезімталдығы мен ерекшелігіне байланысты молекулярлық маркерлер стафилококк түрлерін дәл анықтау және жіктеудің балама құралы болып табылады [46].

2008 жылы Отто-фон-Герике университетінің (Германия) ғалымдары В. Ghebremedhin, F. Layer, W. König, B. König Staphylococcus түрлерін филогенетикалық талдау және дұрыс емес сәйкестендіру ықтималдығын азайту үшін балама молекулярлық құрал ретінде гендердің ішінара реттілігін қолданды. Зерттеулер нәтижесінде ғалымдар Staphylococcus тұқымына 45 түр

мен 24 кіші түр кіретінін анықтады, олар 16S рРНҚ және *gar* генінің реттілік нәтижелері бойынша 11 кластерге және сәйкесінше 4 кластерге жатқызылуы мүмкін [47].

Gar генін ретке келтіру нәтижелері бойынша барлық стафилококктар оларды 3 кладаға бөлді. Кладистика организмдердің топтарын – олардың ұқсастығын, туыстығын, пайда болу реттілігін қарастырады. Клада- жалғыз ортақ ата-бабаның ұрпағы болып табылатын организмдер тобы [48]. Кладалар арасында стафилококктардың 4 ұқсас тобы (кластерлері) анықталды:

1. *S. hyicus/S. intermedius*;
2. *S. sciuri*;
3. *S. haemolyticus/S. simulans*;
4. *S. aureus/ S. epidermidis*.

Алғашқы кладаға *S. hyicus/S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. chromogenes*, *S. delphini* және *S. intermedius* кіреді. Екінші кладаға 2 топ кіреді: *S. sciuri* тобы, оған: *S. sciuri* және *S. lentus* және *S. haemolyticus/S. simulans* тобы, оған *S. haemolyticus*, *S. xylosus*, *S. muscae*, *S. simulans*, *S. schleiferi subsp. schleiferi*, *S. carnosus subsp. carnosus*, *S. caprae*, және *S. felis* кіреді.

Үшінші клада тек *S. aureus/S. epidermidis* тобынан тұрады, оның ішінде *S. aureus*, *S. hominis subsp. hominis*, *S. warneri*, *S. epidermidis*, *S. capitis subsp. capitis*, және *S. lugdunensis*. Сонымен қатар, *S. auricularis*, *S. cohnii* және *S. saprophyticus* тобына *S. saprophyticus subsp saprophyticus*, *S. equorum subsp. equorum*, *S. gallinarum*, *S. arlettae* және *S. kloosii* кіреді.

Соңғы онжылдықта көбірек таксономиялық өзгерістер пайда болды. Кодталмайтын 16S рРНҚ генінің төрт локусына және ақуызды кодтайтын үш генге (*dnaJ*, *rpoB* және *tuf*), Lamers et al. *Staphylococcus* тұқымына арналған молекулалық мәліметтерге негізделген, 15 кластерлік топқа бөлетін нақтыланған жіктеуді ұсынды. Бұл топтар фенотиптік қасиеттері бойынша алты түрлер тобына (*Auricularis*, *Hyicus-Intermedius*, *Epidermidis-Aureus*, *Saprophyticus*, *Simulans* және *Sciuri* түрлер тобы) жататындығы көрсетілген [49]

Егер 2014 жылы *Staphylococcus* тұқымын құрайтын 47 түр мен 23 кіші түр нақты сипатталған болса, онда молекулалық зерттеу әдістерінің дамуы *Staphylococcus* тұқымын құрайтын түрлердің номенклатурасын қазіргі уақытта 51 түрге және 27 кіші түрге дейін кеңейтуге мүмкіндік берді [50,51, 52,53,54,55].

Staphylococcus тұқымының алуан түрлілігіне қарамастан, адамдар мен жануарлардың әртүрлі уытты және инфекциялық-қабыну ауруларының қоздырғышы ретінде белгілі *S.aureus* тәжірибелік қызығушылық тудырады [56,57,58,59].

1.2.2 Стафилококктарды зертханалық анықтау мен сәйкестендірудің биологиялық қасиеттері мен әдістері

Staphylococcus тұқымының өкілдері құрылымдық ерекшеліктерден басқа бірқатар белгілерді (физиологиялық және биохимиялық) біріктіреді, мысалы,

тамақтану түрі бойынша олар химорганотрофтар және тыныс алу түрі бойынша факультативті анаэробтар (*S. saccharolyticum* және *S. aureus subsp. anaerobius* түрлерінен басқа) [47].

Стафилококктарды оқшаулау және жиі кездесетін түрлерді анықтау, өсіру әдістері салыстырмалы түрде қарапайым. Диагностикалық тұрғыдан алғанда, коагулаз теріс және коагулаз оң стафилококк түрлерінің, әсіресе биоматериал немесе тамақ өнімдерінің үлгілерінде нақты және сенімді айырмашылықты жүргізу маңызды талап болып табылады. Коагулаза оң нәтижеге негізінен *S. aureus* жатады. Стафилококктарды түрлік деңгейінде әсіресе таза өсінді жағдайында анықтау, жалпылама қабылданған [60].

Стафилококк колониясының морфологиясы мен өзгергіштігі факультативті анаэробтар болып табылады, қарапайым қоректік ортада 35-40С температурада және рН 7,0-7,5 аэробты жағдайда жақсы өседі. Сұйық қоректік ортада көбею кезінде стафилококктар біркелкі бұлдыр болады. ЕПА әдетте, стафилококктардың көптеген түрлері мөлшері 2-3 мм болатын пигментацияланбаған, тегіс, тұтас, жылтыр және мөлдір емес колонияларды көрсетеді. Инкубацияның 2-3 күнінен кейін колонияның диаметрі 3-6 мм жетеді. Аз немесе аз сұр-сары, сары немесе сары-қызғылт түсті пигменттелген колониялар *S. chromogenes*, *S. devriesei*, *S. lugdunensis*, *S. sciuri*, *S. vitulinus*, *S. warneri* және *S. xylosus*-қа тән. Стафилококктардың басқа түрлерінде сарғыш пигментация болуы мүмкін. Кейбір түрлерде, мысалы, *S. haemolyticus* және *S. lugdunensis* колониялардың айналасында бета-гемолиздің анық емес немесе айқын аймағын байқауға болады. Колониялардың түсі аэробты жағдайда стафилококктармен синтезделген пигменттің болуына байланысты. [33,36,61,62]. Пигменттің пайда болуы стафилококктардың нақты белгісі емес, бірақ кейбір мәліметтер бойынша селективті емес ортада (ет-пептонды агар, Хоттингер агары) немесе сары уыз-тұзды және сүтті-тұзды агарында пигменттің пайда болу сипаты штаммның энтеротоксигендік қасиеттері туралы белгілі бір ақпаратты береді. Сонымен қатар Ефимочкина Н.Р. бірлескен авторларымен бірге анықтаған 29 коагулаз оң энтеротоксигендік штамдардың 15 (51,7%) айқын анықталған алтын сары пигмент және 12 (41,4%) сарғыш түстері *S. aureus*-ке тән. Сонымен қатар, ірімшіктің бір үлгісінен коагулаз оң стафилококктардың 2 штаммы оқшауланған кезде, А типті энтеротоксин өте жоғары концентрацияда тек алтын түсті пигмент беретін штамм шығарды, ал ақ пигменті бар штамм энтеротоксиндер өндірмеді. Сонымен қатар, коагулаз оң уытты емес штаммдардың ішінде алтын түсті немесе сары түсті пигмент 36% жағдайда табылды.

Құрамында глицин, литий хлориді, натрий пируваты, калий теллуриді және сарыуызы эмульсиясы бар Байрд-Паркер селективті ортаға арналған өсінділердің нәтижелері коагулазаның оң *S. aureus* штамдарының болуын неғұрлым жоғары дәрежеде бағалауға мүмкіндік береді [63]. Галофильді (тұзға төзімді) бактериялардың өкілдері бола отырып, олар натрий хлоридінің қоректік ортасында (10-15%) жоғары концентрацияда жақсы

өседі. Сондықтан стафилококктар үшін NaCl құрамы жоғары қоректік орта: сарыуызды-тұзды агар (СТА), сүтті-тұзды агар (СТА), сүтті-сарыуызды-тұзды агар (ССТА) элективті болып табылады. Сарыуыз-тұзды агарында патогендік стафилококктар лецитиназа ферментінің көмегімен жұмыртқаның сарысы лецитинінің ыдырауына байланысты кемпірқосақ жиегімен қоршалған колониялар құрайды. Қан агарында алтын стафилококк гемолиз аймағымен қоршалған колонияларды құрайды, мысалы, эпидермальды стафилококк гемолиз аймағын құрмайды [60,64,65].

S. aureus сонымен қатар тұрақты және қайталанатын инфекцияға ықпал ететін кішкентай колониялары бар (SCV) нұсқаларды құра алады. In vitro SCV жасушаларына айтарлықтай зиян келтірместен "жасыра" алады және антибиотиктерден және иелерді қорғаудан салыстырмалы түрде қорғалған. Кейінірек олар жабайы типтегі вирустық фенотипке оралуы мүмкін, бұл инфекцияның қайталануына әкелуі мүмкін [66,67].

Стафилококктардың биохимиялық белсенділігі жоғары: олар аэробты жағдайда көптеген көмірсуларды сірке қышқылына газсыз ашытады. Атап айтқанда, *S. aureus* қышқылға глюкозаны, сахарозаны, лактозаны, маннитті ыдыратады және мальтозаны ашытпайды. Стафилококктардың әртүрлі түрлері көмірсулардың әртүрлі спектрін ашытады. Анаэробты жағдайда глюкозаны ашытуға арналған тест дифференциалды диагностикалық мәнге ие. Сүт қышқылының пайда болуымен анаэробты жағдайда глюкозаның ашытуы стафилококктарға тән және оларды стрептококктардан ажыратады. Бұл тестті жүргізу үшін ВР индикаторы бар дайын ортаны (суда еритін көк) немесе бромтимол көк индикаторы бар Хью-Лейфсон ортасын пайдаланыңыз. Бастапқы орта күлгін (ВР индикаторы бар орта) немесе жасыл (Хью-Лейфсон ортасы) түске ие. Аэробты бактериялар глюкозаны тотықтырады, яғни қышқылды тек вазелин майы жоқ ортада түзеді. Анаэробты бактериялар глюкозаны ашытады, яғни тек вазелин майы бар ортада қышқыл түзеді. *Staphylococcus aureus* құрамына кіретін факультативті анаэробтар глюкозаны аэробты және анаэробты жағдайда жояды. Стафилококктар желатинді түтікше түрінде сұйылтады, ақуыздар аммиак пен күкіртсутекке дейін ыдырайды, индол түзбейді [33, 68,69,70,71,72,73,74].

Диагностикалық зертханаларда *S. aureus*-ті басқа коагулаза теріс стафилококктардан ажырату үшін дәстүрлі түрде қолданылатын әдіс-бұл фибриногенді фибринге айналдыратын жасушадан тыс бос коагулазамен қоян қан плазмасының коагуляциясына негізделген пробирка сынағы. Осы критерийдің негізінде зертханалық диагностикада *S. aureus* штаммдары (түр белгісі) анықталады. Жасуша қабырғасына байланысты жабысу факторын анықтау-тарихи түрде "коагулаза" деп те аталады, агглютинация сынағы төмен сезімталдық пен ерекшелікке байланысты біршама ескірген [75,76].

Төмен сезімталдықты және коагулаза пробиркасын инкубациялаудың ұзақ уақытын болдырмау үшін *S. aureus*-ті 5 және 8 типті жабысу факторды, А ақуызын және капсулаларды анықтау негізінде анықтауға мүмкіндік беретін латекс - агглютинацияның жедел тестілері жасалып, қолданылады.

Бұл үшінші буын тестілері, олар бұрынғы ұрпақтарға қарағанда жоғары сезімталдықпен (> 98-100%) және біршама аз ерекшелікпен (72-99%) сипатталады [77].

Атап айтқанда, стафилококктардың теріс, бірақ жабысу факторларға қатысты оң түрлері *S.lugdunensis*, *S.schleiferi subsp schleiferi*, *S. sciuri subsp. carnaticus*, *S. sciuri subsp. rodentium* төмен спецификацияны тудыруы мүмкін. Төмен ерекшелігі стафилококктардың кейбір штамдарында пайда болатын жалған оң реакциялардың нәтижесі болуы мүмкін, өйткені олар, мысалы, *S.haemolyticus* және *S. hominis*-ке тән 8 типті капсула полисахаридіне ие. Осы капсула түрлерін білдіретін стафилококктардың шығарылу жиілігі сәйкесінше адам мен малдан оқшауланған изоляттар үшін шамамен 2% және 16% екендігі дәлелденді. *S. epidermidis* үшін капсулярлық емес ақуыз антигенінің жоғары көрінісі латекс-агглютинация тестінің жалған оң нәтижелерін бере алады. *S. saprophyticus* штамдарын сынау жасуша қабырғасының нақты гемагглютиниіне байланысты жалған оң нәтижеге әкелуі мүмкін [77,78,79,80,81,82]

Қазіргі уақытта күнделікті микробиологиялық зерттеулер зертханаларында әртүрлі әдістер кеңінен қолданылады: классикалық әдістерден бастап толық автоматтандырылған сәйкестендіру жүйелеріне дейін және бактерияға қарсы препараттарға сезімталдықты тексеру. Бактериялар мен саңырауқұлақтарды дәстүрлі (фенотиптік) сәйкестендіру морфологиялық сипаттамаларды талдауды, бояуды, биохимиялық сынақтарды қамтиды, оларды бүгінде Автоматты панельдерді (Microscan, Siemens Healthcare Diagnostics; BD Phoenix Automated Microbiology System; VITEK, bioMeriex) қолдана отырып жасауға болады. Фенотиптік диагностикалық әдістерге негізделген барлық Автоматты бактериологиялық анализаторлар микроорганизмдердің кең спектрін анықтайды. Мысалы, VITEK Автоматты бактериологиялық анализаторлары инновациялық автоматты жүйені кең деректер базасымен біріктіреді, жұмыс процесіне толығымен біріктіріледі, сонымен бірге олар жоғары автономиямен, қауіпсіздікпен, стандарттаудың жоғары деңгейімен, қысқа зерттеу хаттамасымен және түсіндірумен сипатталады. Алайда, фенотиптік сипаттамаға негізделген әдістер олардың метаболикалық белсенділіктің ауырлығына және / немесе морфологиялық ерекшеліктеріне байланысты болуымен қиындайды, сондықтан көптеген изоляттар әлі де жақсы анықталмаған және толық және дәл анықтау үшін қосымша әдістер жиі қажет. Сонымен қатар, фенотиптік анықтамалықтардың мәліметтер базасын қазіргі жағдайда сақтау маңызды мәселе болып табылады. Бұл жүйелер *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* және *S. saprophyticus* сияқты стафилококктарды сәтті ажыратады, аз кездесетін түрлерді дәл анықтау кезінде әсіресе *S. hominis* және *S. warneri*, өзгермелі (83,84,85). Сонымен қатар, мұндай әдістер талдауға көп уақытты қажет етеді (әдетте, кем дегенде 4-18 сағат) және қымбат шығын материалдары. Сонымен қатар, зерттеушіде көбінесе зерттелетін микроорганизмнің түрі туралы алдын-ала ақпарат болуы

керек (мысалы, грам бойынша алдын-ала бояу, содан кейін микроскопия жүргізу).

Биохимиялық сәйкестендірудің заманауи тәсілдері матрицалық лазерлік десорбциялық иондауды - уақытша аралық масс-спектрометрияны (MALDI-TOF MS) қолданумен алмастырылуда.

Матрицалық активтендірілген лазерлік десорбциясы/ионизациясы бар уақытша аралық масс-спектрометрияның дамуы клиникалық микробиологиялық зертханаларда микроорганизмдерді күнделікті сәйкестендіруге көзқарасты толығымен өзгертті. Бұл әдіс жоғары өнімділікпен, тиімділікпен және төмен бағамен ерекшеленеді. ПТР енгізумен салыстырғанда, бірақ инфрақұрылымға қойылатын талаптар аз және белгілі бір дағдылардың қажеттілігі аз, MALDI-TOF MS күнделікті микробиологиялық диагностикада түбегейлі өзгеріске әкелетін революциялық жаңа диагностикалық құралға айналды [86]. Бұл әдістің сенімді сәйкестендіру қабілеті соңғы бірнеше жылда көптеген микроорганизмдер, соның ішінде стафилококк түрлері үшін көрсетілді. Көптеген зерттеулерде стафилококктарды, соның ішінде CoNS-ті түрлер деңгейінде анықтау үшін 97% ерекшелігі туралы айтылады [87,88,90,91,92] MALDI-TOF MS стандартталған әдістерін қолдану көптеген клиникалық маңызды бактерияларды түрге дәл анықтауға мүмкіндік береді. Бұл технологияны қолдану кезінде белгілі бір микроорганизмнің ерекше "саусақ ізі" болып табылатын ақуыз молекулаларының едәуір санының, негізінен рибосомалық ақуыздардың спектрлік сипаттамалары талданады. Осындай жоғары ерекшелікке қол жеткізу үшін мәліметтер базасының сапасы және өсіру жағдайлары сияқты ауыспалы параметрлерді стандарттау өте маңызды. Осы мақсатта қолданылатын заманауи қосымшалар масс-спектрометрия мен биоинформатиканың қуатты мүмкіндіктерін біріктіреді [93,94,95,96,97,98,99,100].

Жоғары өнімді сәйкестендірудің және одан әрі молекулалық сипаттаманың тағы бір әдісі - ПТР технологиясын біріктіретін тәсіл, ол әмбебап және мақсатты генге тән праймерлер жиынтығына негізделген, иондану-масс-спектрометриясы бар (ESI-MS) (101).

Нуклеин қышқылдарының негізіндегі тәсілдермен сәйкестендіру тез дамып, молекулалық-генетикалық әдістерді кеңінен қолдану стафилококктардың зертханалық диагнозын айналып өте алмады. Жоғарыда келтірілген стафилококкты фенотиптік сәйкестендірудің кемшіліктері стафилококкты анықтау үшін нақты нәтиже бермейді (Беккер соавт., 2014), сонымен қатар фенотиптік сәйкестендірудің көптеген әдістері жануарлардың қоздырғыштарына емес, адамдардан оқшауланған микробтарға арналған (Zadoks and Watts, 2014). Нәтижесінде стафилококктарды анықтау дәлдігі күшейту, будандастыру және ретке келтіру процедураларына негізделген генотиптік тәсілдерге қарағанда фенотиптік әдістер үшін төмен (Zadoks and Watts, 2009; Becker et al., 2014) [36,102].

XX ғасырдың аяғында молекулалық зерттеу әдістерінің дамуы *Staphylococcus* тұқымын құрайтын түрлердің номенклатурасын кеңейтуге мүмкіндік берді, қазіргі уақытта жоғарыда айтылғандай 51 түр мен 27 кіші түр бар.

Молекулярлық-генетикалық талдау әдістерін қолдану микроорганизмдердің эпидемиялық маңызды штаммдарын сәйкестендіруге жұмсалатын уақытты қысқартуға және метициллинрезистентті стафилококктар туындатқан адамдар мен жануарлар арасындағы аурулардың мониторингін жақсартуға мүмкіндік береді [103].

Қазір өсірілетін *S. aureus* изоляттарын молекулалық тексеру үшін көптеген коммерциялық сынақтар бар, олар көбінесе антибиотикке төзімді гендерді және токсиндерді шығаруға жауап беретін гендерді анықтауға мүмкіндік береді. Штаммның уытты потенциалын бағалау үшін полимеразды тізбекті реакцияны (ПТР), кері транскрипциясы бар ПТР (РТ-ПТР) және сандық РТ-ПТР жүргізуге болады.

Бүгінгі таңда стафилококктардың көптеген түрлерін диагностикалау үшін ПТР-дің көптеген модификациялары жасалды: ПТР дуплексі, мультиплексті ПТР, "ұялық" немесе кірістірілген ПТР (Nested PCR), RAPD PCR [106,107,108]. Медициналық микробиологиялық зертхана ғалымдары (Нидерланды) Loopen et al. 2011 жылы *Staphylococcus* және *S. aureus* TUF генін анықтайтын нақты уақыттағы дуплексті ПТР жасалды [109]. 2016 жылы Бразилиялық зерттеушілер (E. Gandra, M. Fernandez, J. Silva, W. Жануарлар сүтіндегі *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius* and *S. hyicus* анықтау үшін пус генінің тізбегіне мультиплексті ПТР ойлап тапты [110].

2018 жылы корей ғалымдары J. Kim, J. Hong, J. Lim, S. Neu E. Roh soda генінің учаскелері негізінде мультиплексті полимеразды тізбекті реакцияны (ПТР) жасады, оны авторлардың пікірінше коагулазонегативті стафилококктарды түрлік сәйкестендіру үшін пайдалануға болады. Американдық ғалымдар (Adkins P. R. F., et al.) 2017 жылы *Staphylococcus hyicus* сәйкестендіру үшін мультиплексті ПТР әзірледі, ал 2018 жылы groV және tuf гендеріне негізделген ПТР әдістерімен интрамаммарлы инфекциялар кезінде бөлінген стафилококктарды түрлік сәйкестендіру бойынша зерттеу нәтижелерін ұсынды. [111,112,113].

Көптеген жағдайларда ғалымдар әмбебап кездесетін гендердің консервативті аймақтарын күшейтеді, содан кейін жүйелілік пен талдау, бұл түрлер немесе кіші түрлер деңгейінде саралауға мүмкіндік береді.

Молекулярлық-генетикалық тәсілдерге негізделген биологиялық материалдағы инфекциялық агенттерді анықтау үшін диагностикалық тестілерді әзірлеудегі басты мәселе талдау үшін оңтайлы "мақсатты" (ген фрагменті) таңдау болып табылады [114]. Әдетте ПТР және секвенирлеу арқылы стафилококктарды анықтау үшін қолданылатын әмбебап нысандарға рибосомалық гендер (16S және 23S рРНҚ гендері және олардың спейсерлік тізбегі), глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (*gap*), гираза гені (*gyrA*), марганецке тәуелді супероксиддисмутаза гені (*sodA*), РНҚ полимеразы (*rpoB*)

бета-субуниттер гені, TU (*tuf*) элонгация факторы гені және 60 кДа (HSP60 / GroE) жылу соққысы ақуызы гені жатады [115,116,117,118,119,120].

Нәтижелердің сенімділігі тізбекті талдау үшін қолданылатын мәліметтер базасының сапасына байланысты.

Стафилококктардың генетикалық сипаттамасы үшін молекулалық терудің әртүрлі әдістері де кеңінен қолданылады. Молекулярлық әдістер тамақтан улануды тудырған (адам немесе жануар шыққан) аурудың немесе ластанудың көзі туралы ақпарат береді. Алайда, бұл әдістердің кемсітушілік қабілеттерінде айырмашылықтары бар және оларды әдістерді біріктіру арқылы кеңейтуге болады [60].

Алтын түстес стафилококктың клондық құрылымын сенімділіктің жоғары дәрежесімен бағалауға мүмкіндік беретін молекулярлық-генетикалық типтеудің ең жиі қолданылатын әдістерінің бірі- А жерүсті протеині генінің вариабельді Х-сегментін секвенирлеу әдісі (sra-сиквенстипирлеу). Бұл әдіс стафилококк инфекциясының жергілікті эпидемиялық өршуін тергеу үшін және осы микроорганизмнің жекелеген эпидемиялық клондарының ғаламдық таралуын зерттеу үшін қолданылатыны көрсетілген [121].

Импульсті өрістегі гель электрофорезі (PFGE) MRSA штаммдары арасындағы генетикалық байланысты зерттеудің алғашқы молекулярлық әдістерінің бірі болды [122]. Cookson B., Robinson D., Monk A. et al. PFGE деректеріне сәйкес жоғары кемсітушілік қабілетіне ие және MRSA инфекцияларының таралуын бақылау үшін сәтті қолданылады [122]. Бұл әдіс бактериалды геномды сирек кездесетін шектеу ферменттерімен фрагментациялау арқылы зерттеуді қамтиды, бұл фрагменттерді мезгіл-мезгіл өзгертін электр өрісінің әсерінен одан әрі бөледі, бұл геномның ұзын бөліктерін бөлуге мүмкіндік береді (10 б.з. д. 10 млн. б. з. д.). Бұл әдіс КТС әртүрлі түрлерін теру үшін қолданылады, соның ішінде *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri*, алайда, бұл әдіс бірқатар шектеулерге байланысты әртүрлі көздерден жиналған штамдардың көп мөлшерін талдауға аз қолайлы: біріншіден, PFGE профильдеріндегі айырмашылық штамдар арасында филогенетикалық ұқсастықтың болмауын міндетті түрде көрсетпейді, екіншіден, бағалаудың кейбір субъективтілігіне байланысты зертханалар арасында мәліметтер алмасу қиын болуы мүмкін, үшіншіден, бұл мүмкін емес. PFGE профильдерін пайдалану кезінде штаммды белгілі клондық сызықтарға жатқызу қиын [122,123].

ДНҚ реттілігіне негізделген жаңа әдістер осы шектеулердің көпшілігін жеңуге және теру нәтижелерін орталықтандырылған мәліметтер базасымен тікелей салыстыруға мүмкіндік береді. PFGE – ге қарағанда салыстырмалы немесе жоғары ажыратымдылыққа ие осындай әдістердің бірі-ауыспалы сілтемелермен (MLVA) тандемді қайталауды көп фокустық талдау. MLVA бірнеше геномдық локустарда ДНҚ-ның тандемдік қайталануларының (VNTR) табиғи вариацияларын анықтауға негізделген. Бұған ПТР күшейту және VNTR әр локусына сәйкес келетін ампликондардың мөлшерін анықтау арқылы қол жеткізіледі.

Көп локустық секвенирлеу (MLST) ішкі фрагменттерді, әдетте "үй шаруашылығында" 7 негізгі генің ретке келтіруге негізделген. Бүгінгі таңда стафилококктар үшін MLST схемасы екі түрге әзірленді және сыналды: коагулаз оң түрі - *S. aureus* [124] және КТС үшін - *S. epidermidis* [125]. *S. epidermidis* изоляттарын MLST әдісімен теру үшін келесі гендердің нуклеотидтер тізбегі анықталады: карбамат киназасы (*arcC*), шикиматдегидрогеназа (*aroE*), ABC тасымалдаушысы (*gtr*), нуклеотидтердің дұрыс сәйкес келмеуіне байланысты қателерді түзету ақуызы (ДНҚ mismatch repair protein (*mutS*)), пиримидин оперонының реттеуші ақуызы (*pyrR*), триозофосфатизомераза (*tpiA*), ацетил-КоА-ацетил-трансферазалар (*yqiL*). MLST Онлайн деректер базасы (<http://saureus.mlst.net/>) қазіргі уақытта құрамында 2300-ден астам сиквенс типті (ST) алтын түстес стафилококктың 4500-ге жуық штаммы бар. MLST жергілікті індеттерді зерттеу үшін жеткілікті кемсітушілік қабілетіне ие емес, өйткені "үй шаруашылығы" гендерінде нуклеотидті алмастырулардың жинақталуы салыстырмалы түрде баяу процесс болып табылады және бактериалды изоляттың MLST профилі уақыт өте тұрақты. Алайда, бұл әдіс жаһандық эпидемиология мен популяция құрылымын зерттеу үшін өте қолайлы. *Staphylococcus aureus* үшін MLST 2000 жылы M. Enright және басқалар жасаған [126]. Бұл әдістің нәтижелердің бірегейлігі және зерттелетін клиникалық изоляттар туралы алынған ақпаратты салыстыруға және талдауға мүмкіндік беретін мәліметтер базасының болуы сияқты артықшылықтарына байланысты [123,127].

Толық геномдық жүйелеу зерттелетін штаммдардың генетикалық ерекшеліктері туралы, оның ішінде зерттелетін штаммның патогендік және эпидемиялық әлеуетін анықтайтын жеке гендер мен жылжымалы генетикалық элементтердің болуы туралы толық ақпарат алуға мүмкіндік береді [103].

КТС изоляттарының толық геномдық нуклеотидтік тізбегін талдау КОС және КТС патогендік факторларын зерттеудің ең перспективті әдістерінің бірі болып табылады. Бұл әдіс инфекциялық процестердің әртүрлі қоздырғыштарының, соның ішінде стафилококктардың патогендік механизмдерін зерттеуде кеңінен қолданылады. Стафилококктардың толық геномдық нуклеотидтер тізбегін талдау бойынша алғашқы жұмыстар жарияланды. Бүгінгі күні NCBI базасының деректері бойынша КТС көптеген түрлерінің нуклеотидтік тізбектері анықталды және аннотацияланды [127].

1.3 Стафилококктардың патогендігі мен вируленттілігі туралы қазіргі заманғы түсінік

S. aureus вируленттілік факторларының арсеналы кең, құрылымдық және секрецияланған өнімдер инфекцияның патогенезінде маңызды рөл атқарады. Стафилококктардың екі маңызды ерекшелігі бір вируленттілік факторы патогенезде бірнеше функцияны орындай алады және бірнеше вируленттілік факторлары бірдей функцияны орындай алады [128,129].

Коагулаз оң және коагулаз теріс стафилококктардың патогенділігі олар шығаратын токсиндер мен ферменттердің Үйлестірілген белсенділігінің,

сондай-ақ жануарлар мен адам ағзасының жасушадан тыс матрицалық және плазмалық ақуыздарын байланыстыратын бактериялық бетіндегі ақуыздардың көп мөлшерінің нәтижесі болып табылады. Осы факторлардың әсері экологиялық көрсеткіш болып табылады және оның макро деңгейде көрінуі үшін изолят жоғары ықтималдықпен патогендіктің барлық факторларын білдіретін болады [130,131].

Қазіргі идеяларға сәйкес, стафилококктардың биологиялық белсенділігіне байланысты организмде патогендік факторлардың үш тобы бөлінеді.

Біріншісі - микроорганизмнің тропикалық тіндерін белсенді түрде табуға, бекітуге, отарлауға және басып алуға қабілеттілігін анықтайтын патогендік факторлар, екіншісі - микроорганизмнің қабылдаушы ағзаны қорғау факторларына қарсы тұру және онда көбею қабілетін анықтайтын патогендік факторлар, үшіншісі-макроорганизмнің мүшелері мен ұлпаларындағы патологиялық процестердің дамуына әкелетін патогендік факторлар [132].

Бірінші топқа адгезия факторлары жатады. Стафилококктар адгезия факторларының үлкен жиынтығына ие [60]. Адгезия-инфекциялық процесті дамытудың алғашқы қадамы. Бұл ұлпалардың колонизациясын қамтамасыз етеді және көптеген бактериялардың табиғи өмір салтының қажетті шарты болып табылады. Стафилококктардың адгезиясы стафилококктардың жасуша қабырғасының молекулаларының эпителий жасушасының үстірт құрылымдарымен әрекеттесуі арқылы жүзеге асырылады. Стафилококктардың жасуша қабырғасын құрайтын ақуыздар, тейхой қышқылдары адгезиялық қасиеттерді қамтамасыз етеді [60]. Жабысқақ потенциал *S. aureus* белгілі бір адгезиндермен байланысты, олар осы түрде жабысқақ матрицалық молекулалар тобына топтастырылған. *S.epidermidis* те бұл потенциал эукариоттық жасушаларға қосылуды қамтамасыз ететін полисахаридті адгезиндерге байланысты [130,131,133]. Жоғарыда айтылғандай, адгезия процесінде әртүрлі ақуыздар қатысады. Фибронектинді байланыстыратын ақуыздар FnBPA және FnBPB және A (ClfA) жабысу факторы фибриногенмен байланысатын ең маңызды адгезиндер болып табылады. Schaffer, A.C.et al. (2016), басқа ақуыздармен CWA ақуызы бактериялардың адгезиясына ықпал ететіндігі көрсетілген жабысу факторы (ClfB) және беттік детерминант A (IsdA). Бактериялардың макроорганизмнің эпителий жасушаларына қосылуына қатысатын басқа CWA ақуыздары-SdrC, SdrD және SasG, сонымен қатар жақында ашылған SasX ақуызы [134,135,136,137].

Стафилококктар адгезияның барлық факторларын бір уақытта пайдаланбайды. Мысалы, тейхой қышқылдары өзара әрекеттесудің бастапқы кезеңінде маңызды, ал ClfB және IsdA колонизацияның кейінгі кезеңдерінде қажет [138,139].

Жақында зерттеушілер *S. aureus* патогенділігіндегі әртүрлі көп функционалды ақуыздардың функциялары туралы көптеген мәліметтер

жинады және мұндай ақуыздардың тізімі едәуір артады. *S. aureus* бұл ақуыздарды инфекция (IMPДН, GAPДН, энoлаза және т.б.), иммуномодуляция (FnBP, LipA, Spa және т. б.), биоқабықшалардың пайда болуы (аутолизин, энoлаз және т. б.) сияқты инфекциялық процестің негізгі кезеңдерінде қолданады [140].

S. aureus штаммдарына тән қасиеттердің бірі А ақуызын қалыптастыру қабілеті. А ақуызының антигендік, аллергендік қасиеттері бар, Т және В лимфоциттердің көбеюін тудырады. Бактериялық жасушаның бетінде орналасқан ол әр түрлі кластағы иммуноглобулиндердің Fc бөлігін спецификалық емес байланыстырады, бұл комплемент жүйесі мен фагоциттердің қызметін бұзады. *S. aureus* сонымен қатар инфекция орнына нейтрофилдер мен химотаксистің экстравазациясына жол бермейтін химотаксисті тежейтін стафилококк ақуызын немесе жасушадан тыс адгезия ақуызын шығаруы мүмкін [141,142].

Инвазия факторларын "агрессия ферменттері" жатады. Стафилококк инфекцияларының патогенезіне микроортаны өзгертетін және микроорганизмдердің өсуі мен көбеюі үшін қолайлы жағдай жасайтын бірқатар ферменттермен ұсынылған тіршілік процесінде стафилококктар шығаратын экстрацеллюлярлы биологиялық белсенді заттар қатысады. Олар макроорганизмнің ұлпалары мен жасушаларын бұзады, осылайша патогендік микроорганизмдер мен олардың токсиндерін жұқтырған ұлпаларға таратады. Мұндай ферменттерге плазмокоагулаза, гиалуронидаза, лецитиназа, каталаза, ДНҚ-аза және басқа ферменттер жатады. *S. aureus* үшін тән ферменттер плазмакоагулаза және ДНҚ-азасы болып табылады, қалған ферменттер тұрақты емес [143].

Гиалуронидаза ферментінің болуы *S. aureus*-тің маңызды белгісі. Гиалуронидаза глюкоурон қышқылының полимері және дәнекер ұлпаның құрамына кіретін N-ацетилглюкозамин болып табылатын гиалурон қышқылының гидролитикалық бөліну және деполимеризация реакцияларын катализдейді [144,145].

Гиалуронидазаның әрекеті нәтижесінде жасушааралық кеңістіктердегі сұйықтық қозғалысының жоғарылауымен ұлпалардың өткізгіштігі артады, осылайша микроорганизмнің дәнекер ұлпалық кедергілер арқылы өтуіне және жалпыланған инфекциялық процестің дамуына ықпал етеді. Патогендік стафилококктардың 90% - дан астамы гиалуронидазды шығару қабілетіне ие.

Стафилококктарда ДНҚ негізінің болуы ықтимал энтеропатогенділікті көрсетеді. ДНҚ-аза эндо және экзонуклеаза белсенділігіне ие, кальций иондарының қатысуымен ДНҚ және РНҚ молекулаларындағы фосфодиэфир байланыстарын ыдыратады. *S. aureus*-те бұл белгінің пайда болу жиілігі шамамен 99% құрайды, ал басқа түрлер үшін ДНҚ негізінің пайда болуы әр түрлі болады. ДНҚ негізі мен басқа нуклеазалардың маңызды айырмашылығы-оның терморезистенттілігі (tna aza). Алайда, қазіргі уақытта ТҰК негіздерінің болуы стафилококктардың басқа түрлеріне де анықталды

(*S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. caprae*, *S. carnosus*, *S. simulans*, *S. capitis*) [146,147].

Өсіндінің айналасында ДНҚ қосылған қоректік агарда ДНҚ болған кезде, бактериялық ДНҚ-азамен ДНҚ-ны деполимеризациялау арқылы ағарту аймақтары пайда болады [148].

Фибринолизин патологиялық процестің жалпылануына ықпал ететін жергілікті қабыну ошағын шектейтін фибринді ерітеді.

Алтын түсті стафилококктарда лецитиназа мен липазаның болуы жасуша мембраналарының құрамына кіретін лецитиннің бұзылуына ықпал етеді. Лецитиназа стафилококктың таралуына ықпал ететін жасуша мембранасының лецитинін ерітеді; ферменттің болуын сары уызды тұзды агардағы колония айналасындағы жұмыртқаның сарысы лецитинінің бөліну өнімдерінің бұлтты аймақтарында (лецитиназа сынағы) зерттеледі. Лецитиназа липовителлиннің ыдырауын тудырады, ал липаза беткі кемпірқосақ қабықшасы пайда болуына жауап береді [60]

Әдебиетте *S. aureus* штаммдары сипатталған, олар осы белгіге ие емес [148], екінші жағынан, патогенді емес стафилококктар лецитиназаның болуымен сипатталуы мүмкін.

Стафилококк липазалары негізінен жасушадан тыс жерде шығарылады, онда олар бірнеше функцияларды орындайды, олардың кейбіреулері санитарлық мәнге ие. Стафилококктан тыс жасушадан тыс липазалар патогендік құбылыстарға байланысты шамадан тыс көрінеді; олар сонымен қатар теріде және шаш фолликулаларында бактериялардың қоректенуін жақсарту, негізгі жасуша мембраналарының бұзылуы, адгезияны жеңілдету және тіндерге ену арқылы адамдар мен жануарларда патологияның пайда болуына ықпал етеді [149].

Нейроминидаза нейрамин қышқылын бұзады және эпителий жасушаларының ішіне енуіне және жоғарғы тыныс жолдарының алдыңғы бөлімдерінің шырышты қабатында ұзақ уақыт сақталуына ықпал етеді. Кәсіби емес фагоциттерде жасушаішілік ұзақ болу байқалды (сүт бездерінің түтігінің эпителийі, бүйрек тіндері).

Сонымен қатар, *S. aureus* жасуша мембранасында тері тесігін қалыптастыру арқылы ақ қан клеткаларының бұзылуына әкелетін лейкоцидиндер шығарады.

Патогенділіктің екінші тобына стафилококкты қорғау факторларына жасушаларды фагоцитоздан қорғайтын микрокапсула жатады.

"Қорғаныс ферменті" деп аталатын плазмокоагулаза стафилококктардың патогенділігінің негізгі факторы болып табылады. Осы негізде стафилококктар коагулаз оң (*S. aureus*) және коагулаз теріс стафилококктар (*S. epidermidis* және *S. saprophyticus* және т.б.) болып бөлінеді. Плазмокоагулаза фибриногеннің пайда болуын тудырады, нәтижесінде әр бактерия фибрин тосқауылымен (ақуыз капсуласы) жабылады, бұл фагоциттердің стафилококкқа әсерін азайтады. Стафилококк коагулазасы фибриногенге протромбиннің қатысуымен ғана әсер етеді, оның өзара

әрекеттесуі нәтижесінде фибриногеннің фибринге айналуын қамтамасыз ететін стафилотромбин кешені пайда болады [60, 150,151]. Организмде айналатын коагулазаның үлкен концентрациясы қанның ұюының бұзылуына, гемодинамиканың бұзылуына және тіндердің оттегі ашығуына әкеледі. Плазмалық коагуляцияны тудыру қабілеті 44 кдн молекулалық массасы бар жасушадан тыс термолабильді ақуыздың болуымен байланысты.

Сондай-ақ, коагулаза генінің "жұмысында" ақаулары бар *S. aureus* коагулаз теріс штамдарының болу мүмкіндігін атап өткен жөн [60].

Тағы бір фермент – каталаза, бактерияларды оттегіне тәуелді микробиоцидті қорғаныс механизмдерінің әсерінен қорғайды. В-лактамық антибиотиктердің құрылымын бұзатын β -лактамазалардың (пеницилиназа) болуы да тән. Синтез R-плазмидпен басқарылады [152,153].

Қазіргі уақытта стафилококктар туа біткен иммунитет факторларының әсеріне төзімділікке ие болды. *S. aureus* лизоцимге төзімді. Стафилококктардың жасушалық қабырғасы салмағы бойынша 50% пептидогликаннан тұрады, бірақ анти-лизоцим ферментінің әсерінен бұзылу болмайды. *S. aureus*-тің өзі де лизоцимопродукциямен сипатталады [154]. *S.aureus* белгілі бір жасырын факторлардың болуына байланысты комплементті инактивациялауға қабілетті, ал стафилококктардың басқа түрлерінде бұл белсенділік анықталған жоқ [155].

Патогенділіктің екінші тобына жататын қорғаудың маңызды факторларының бірі-биоқабықша пайда болуы. Стафилококктар жануарлар мен адам ағзасында биоқабықша белсенді түрде қалыптастырады. Бұл *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemoliticus* және олардың басқа түрлеріне қатысты [128]. Биоқабықша құрамында олар микробқа қарсы препараттардың әсеріне, сондай-ақ адамның иммундық жүйесі тарапынан болатын шабуылдарға [129,130] төзімділікке ие болады, сондықтан стафилококкты биоқабықша инфекциялар ұзаққа созылған ағыммен, қайталануларға бейімділікпен және микробқа қарсы терапияның дәстүрлі әдістерінің әсерінің болмауымен сипатталады.

Стафилококктар полисахаридтер мен ақуыз биоқабықшасын құруға қабілетті. Экзополисахарид (polysaccharide intercellular adhesin - PIA) жасушадан тыс матрицаның маңызды бөлігі болып табылады, ол бактериялық патогенділіктің маңызды механизмдеріне, ең алдымен биоқабықша пайда болуына және иммунитеттен жалтаруға ықпал етеді. Патогенездегі рөлі арқасында PIA вакциналарды жасау үшін әлеуетті компонент ретінде зерттеушілердің үлкен қызығушылығын тудырады [131,132].

Полисахаридті биоқабықша (PIA-тәуелді). Полисахаридті жасушааралық адгезин (PIA) биоқабықша матрицасының маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Оған төрт құрылымдық және бір реттеуші геннің опероны болып табылатын *isaRADBC* локусының гендері қатысады [133]. Биоқабықша пайда болуының бұл нұсқасы *S. epidermidis* штамдарына тән.

Биоқабықшаның пайда болуының басқа механизмі *S. aureus* штаммдарына тән. Олар ақуыз биоқабықшаларының (PIA-тәуелсіз) қалыптасуымен сипатталады, ал Rbf (biofilm formation Regulator) ақуызы қатысады.

S. epidermidis штаммдары жағдайлардың үштен бір бөлігінде ғана PIA тәуелсіз биоқабықша құрайды, ал басқаларында – PIA-тәуелді, бұл стафилококктардың осы түрлеріндегі биоқабықша процесінің айтарлықтай айырмашылығын көрсетеді [133,134].

Сонымен қатар, MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) тобының басқа беттік ақуыздары биоқабықша түзілу процесіне қатысады.

Биоқабықша пайда болу процесінде бактериялардың ДНҚ-сы маңызды рөл атқарады, ол полианикалық сипатына байланысты биоқабықша матрицасының катионды немесе бейтарап молекулаларының берік бекітілуіне ықпал етеді [128].

Тіпті бір түрдің ішінде барлық штамдардың биоқабықша қалыптастыру мүмкіндігі бола бермейді. Мысалы, *S. aureus* клиникалық изоляттарының 22 - ден 32% - на дейін биоқабықша түзбейді [135,136]. Costa, R. A., de Lira, J. V. & Aragão, M. F. шикі, пастерленген және ультра жоғары температуралы (UHT) сүттен оқшауланған *Staphylococcus aureus* штаммдарында биоқабықшалардың пайда болуы пастерленген және зарарсыздандырылған сүттен 100% *S. aureus* изоляттарында және шикі сүттен 81,8% штаммдарда байқалды. Биоқабықша шығаратын дәріге төзімді *S. aureus* штаммдарының изоляттарында 46,7% (14/30) табылды [137].

Словак және поляк ғалымдарының зерттеулеріне келсек Словакия мен Польшадан әртүрлі тұқымды 42 жылқының нәжісінен оқшауланған коагулазонегативті стафилококктардың әртүрлі түрлерімен биоқабықшаның қалыптасуын дәлелдеді. Жылқы нәжісінде коагулазонегативті стафилококктардың *Staphylococcus capitis*, *S. cohnii subsp cohnii*, *S. cohnii subsp. urealyticus*, *S. cohnii subsp. casei*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. pasteurii*, *S. sciuri*, *S. vitulinus*, *S. warneri* және *S. xylosus* түрлерінің өзгергіштігі анықталды. Жиырма екі штамм биоқабықшаның жоғары өнімін көрсетті; 10 штамм төмен сапалы биоқабықшаөнімдерін көрсетті. Биоқабықшаның ең көп пайда болуы *S. xylosus* түрлерінде тіркелді [11].

Осылайша, биоқабықшалардың қалыптасуы эволюция процесінде қалыптасқан күрделі күрделі процесс, әртүрлі өмір сүру жағдайларында өмір сүру тәсілі ретінде. Стафилококктарда оны жүзеге асырудың әртүрлі факторлары бар. Бұл оларға қолайсыз жағдайларда "жайлы" өмір сүруге, қоршаған ортаның зиянды факторларынан қорғалуға және ең бастысы әртүрлі бактерияға қарсы препараттардың әсеріне қарсы тұруға мүмкіндік береді.

Патогенділіктің үшінші тобына макроорганизмнің мүшелері мен ұлпаларындағы патологиялық процестердің дамуына себеп болатын факторлар жатады.

Осы факторлардың ішінде *S. aureus* стафилококкты энтеротоксиндердің (СЭ) 23 түрін [157], сондай-ақ токсикалық шок синдромының токсинін (TSST-1), эксфолиативті токсиндерді (ExTA және ExTB) шығару қабілетін ерекше атап өту керек. Бұл токсиндер (СЭ және TSST-1) табиғаты бойынша 24-30 Kd молекулалық салмағы бар ақуыздар болып табылады, олардың әрқайсысы иммундық жүйеге күшті әсер етеді. СЭ, TSST-1 суперантигендер (SAgs) деп аталады және иммундық танудың әдеттегі механизмдерін айналып өтудің ерекше қабілетіне ие. Олардың *in vivo* негізгі функциясы иммундық реакцияны басу болуы мүмкін.

Кейбір зерттеушілер С. Schmitt et al классификациясын қолданады [158], яғни әрекет ету механизмі бойынша барлық токсиндерді бес топқа бөледі:

Бірінші топтың өкілдері-кеуек түзетін токсиндер. Теріге, өкпеге, шырышты мембраналарға, тамыр жүйесіне зақым келген кезде негізгі рөл ең алдымен цитолитикалық немесе мембрананы зақымдайтын токсиндерге жатады. *S. aureus* кеуек (цитолитикалық) токсиндердің 3 класын шығарады:

- 1) бір компонентті α -гемолизин және β -гемолизин;
- 2) бикомпонентті лейкотоксиндер және γ -гемолизин;
- 3) Δ -токсинді және фенол еритін модулиндерді қоса алғанда, қысқа амфибилді пептидтер [159].

Бір компонентті цитолитикалық токсиндер *S. aureus* α -гемолизин (Hla; α -токсин) – *S. aureus* патогенділігінің ең жақсы сипатталған және ең маңызды факторы. Стафилококк инфекциясының патогенезіндегі Hla рөлі көп қырлы және токсиннің эукариоттық жасушалардың әртүрлі түрлерінің реакция сипатына әсер ету қабілетімен анықталады. Ол түрлер мен жасушалардың ерекшелігімен сипатталады. Қоянның қызыл қан клеткалары оған өте сезімтал, ал адамның қызыл қан клеткалары әлдеқайда аз сезімтал [160]. α -токсиннің әсері дозаға тәуелді

Ерте зерттеулердің нәтижелері Hla -да өлім, гемолитикалық және дермoneкротикалық қасиеттердің бар екенін көрсетті [161].

Генетикалық зерттеулердің деректері, сондай-ақ протеомдық талдау Hla секрециясының жоғары деңгейі бар штаммдардың, ең алдымен MRSA-ның ауруханадан тыс штамдарының, оның ішінде эксперименттік модельдерде де вируленттілігі жоғары екенін көрсетеді.

β -Гемолизин (Hlb) - әлдеқайда аз зерттелген басқа бір компонентті цитолитикалық токсин. β -гемолизиннің әсерінен эритроциттердің лизисі төмен температуралы жасушаларға (суық лизис) әсер еткеннен кейін ғана байқалады, бұл осы токсиннің басқа көбіктенетін токсиндерге қарағанда төмен белсенділігін көрсетеді.

Hlb-нің басқа патогенетикалық маңызды қасиеттерінің ішінде оның ДНҚ-ның қатысуымен ковалентті түрде олигомерлену және биоқабықшалардың пайда болуына қатысу қабілетін атап өткен жөн [162].

Бикомпонентті лейкотоксиндер және γ -гемолизин (Hlg) бикомпонентті уыттар S - және F-субуниттер ретінде белгіленетін протеиндердің 2 кластан тұрады; олардың әрқайсысы бөлек синтезделеді және секрецияланады [163].

Тікелей жасуша лизисі-екі компонентті токсиндердің негізгі патофизиологиялық қызметі. Олар бірқатар жасушалық процестерді бастай алады және туа біткен иммундық жүйенің *S. aureus*-қа жауап беруіне айтарлықтай әсер етеді.

δ -Токсин және фенол еритін модулиндер мембранаға әсер ететін токсиндердің бұл класы кішкентай пептидтердің 2 тұқымдасынан тұрады. Фенол еритін модулиндер тұқымдасы α (PSM α) 60 жыл бұрын сипатталған δ -гемолизинді қамтиды

(Hld) және жақында анықталған PSM α 1-4 және PSM-мес ұзындығы 20-26 аминқышқылдары [164].

Екінші топ ақуыз синтезін тежейтін токсиндер осы токсиндердің субстраттары элонгация факторлары және рибосомалық РНҚ болып табылады.

Үшінші топқа қайталама хабаршылардың (делдалдардың) пайда болуын тудыратын токсиндер кіреді. Бактериялық токсиндер эукариоттық жасушаның жеке ақуыздарының жұмысына әсер етуі мүмкін, бұл оның өліміне әкелмейді. Бұл үшін олар цитотоксикалық некротикалық фактор (CNF) сияқты жасушадан тыс сигналдарға жасушалық реакцияны күшейтуге және бұрмалауға қабілетті екінші реттік делдалдарды белсендіреді [159,165]. Цитоскелетті реттеуде (Rho ақуыздар тұқымдасы), везикулярлық тасымалда (Rab ақуыздар тұқымдасы) және жасушалардың өсуі мен дифференциациясын реттеуде (Ras ақуыздар тұқымдасы) кішкентай ГТФ байланыстыратын ақуыздардың маңызды рөлі анықталды.

Сондықтан, осы ақуыздар арқылы негізгі жасушалық процестерге әсер ете алатын бізге әлі белгісіз токсиндер болуы мүмкін [159,164].

4 - топ-протеолитикалық токсиндер.

5 - топ-иммундық жауаптың активаторлары.

Оларға А-Е, G және H серотиптерінің стафилококкты энтеротоксиндері жатады; стафилококкты TSST-1. Жеке бактериялық токсиндер иммундық жүйенің Т жасушалары мен антигенді жасушаларына тікелей әсер етуі мүмкін. Осы түрдегі токсиндердің ең үлкен тобы пирогендік токсиндер-суперантигендер (PTSAg) деп аталады. Т - жасушалық экспансияның салдары 1, 2 және 6 типті интерлейкиндердің, гамма интерферонның, альфа және бета ісіктерінің некроз факторларының және т.б. жаппай шығарылуы болып табылады [166]. Бұл цитокиндер бірге гипотензияны, жоғары температураны және диффузды эритематозды бөртпелерді тудырады [167]

Алтыншы топқа *Staphylococcus aureus* суперантиген ақуыздары жатады.. Миллион Т-лимфоциттердің бірін белсендіретін әдеттегі антигендерден айырмашылығы, суперантигендер Т-лимфоциттердің оннан бірін белсендіреді. Себебі, олар алдыңғы ферментативті өңдеусіз, антигенді ұсынатын жасушаның II класының HLA молекуласына қосылып, Т лимфоциттерінің антигенді танитын рецепторларының β -тізбегінің ауыспалы аймағымен байланысады, бірақ оның басқа бөлімдерімен емес. Т-лимфоциттердің мұндай күшті активтенуі ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, интерферон- γ

цитокиндерінің гиперпродукциясымен сипатталатын шамадан тыс және басқарылмайтын иммундық реакцияны тудырады. *Staphylococcus aureus* бірқатар суперантигендерді — стафилококк токсиндерінің пирогеннің (PTSAg) деп аталатын суперантигендік белсенділігі бар ақуыздарды құрайды. Олардың ерекшелігі-иммундық жүйенің жасушаларына, пирогендікке және эндотоксикалық шоктың күшеюіне күшті ынталандырушы әсер [168].

Бөлінетін ақуыздардың бұл тобына классикалық стафилококкты энтеротоксиндер (SEs), энтеротоксинге ұқсас ақуыздар (Sels), TSST-1 токсиндері және мүмкін қабыршақтайтын токсиндер жатады. Бүгінгі таңда SEA -дан SEIV-ге дейін 23 түрлі энтеротоксин SEs зерттелді. Олардың барлығы суперантигендердің қасиеттеріне ие [169,170]. Бұл белоктар топтарға бөлінеді: классикалық стафилококк энтеротоксиндері (кл. СЭ) - SEA, SEB, SEC (SEC1, SEC2, SEC3, SEC-ovine және SEC-bovin түрі), SED, SEE; жаңа стафилококк энтеротоксиндері (жаңа СЭ) - SEH, SEG, SEI, SER, SES, SET; энтеротоксин тәрізді ақуыздар — SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SEIP, SEIQ, SEIU және SEIU2 және SEIV; стафилококкты токсикалық шок токсині TSST-1, алғаш рет SEF ретінде сипатталған, құсу белсенділігі ұқсас [171,172,173].

Сегіз негізгі стафилококк энтеротоксині бар: А, В, С1-3, D, Е және Н. Олар тамақ токсикозын тудырады. *S. aureus* барлық штамдары бұл токсинді шығармайды, оның синтезі Ent плазмидімен кодталады.

Жетінші топқа токсикалық шок синдромының токсині — TSST-токсин жатады. *S. aureus* токсикалық шок синдромының токсинін шығарады. Бұрынғы атаулар — стафилококкты пирогендік экзотоксин С және стафилококкты энтеротоксин К. Токсикалық шок синдромының токсинін шығаратын стафилококк штамдары токсикалық шок синдромын тудырады. Бұл токсиндердің әрқайсысы кем дегенде үш қасиетке ие: пирогендік, суперантигендік және эндотоксиннің өлім әсерін арттыру мүмкіндігі. *Staphylococcus aureus* шығаратын TSST-1 токсинінің патофизиологиялық рөлі стафилококкты токсикалық шок синдромының дамуына негізделген капиллярлық тамыр эндотелийіне дозаға тәуелді қабынуға қарсы және цитотоксикалық әсердің дамуымен анықталады. Бұл токсиннің эпителий жасушаларына күшті қабынуға қарсы әсері тіндерде деструктивті өзгерістер тудыратын және шырышты қабаттардың тосқауыл функциясының күйін және эпителийдің тұтастығын бұзатын шырышты қабықтарға нейтрофилдердің ағуын ынталандырумен байланысты [174,175,176].

1.4 Стафилококктардың антибиотикке төзімділік механизмдері

Резистенттілік (тұрақтылық) деп микроорганизмнің осы штаммның (түрдің) басқа микроорганизмдеріне қарағанда препараттың едәуір үлкен концентрациясына төзу немесе емдік дозаларда антибиотиктерді, сульфаниламидтер мен нитрофурандарды енгізу кезінде макроорганизмде қол жеткізілгеннен асатын концентрацияларда даму қабілеті түсініледі.

Микроорганизмдердің төзімді штамдары стихиялық мутация нәтижесінде бактериялық жасуша геномының өзгеруімен жүреді. Соңғысы

бактерияға қарсы препараттардың бактерияларының ДНҚ-ға бағытталған әсерімен байланысты емес, олар тек таңдаулы агенттердің ролін атқарады. Іріктеу процесінде химиотерапиялық препараттардың әсерінен сезімтал микроорганизмдер өледі, ал төзімді микроорганизмдер қоршаған ортада сақталады, көбейеді және таралады. Алынған төзімділік бекітіліп, бактериялардың кейінгі ұрпақтарына мұра болады. Даму жылдамдығы мен тұрақтылықтың ауырлығы қоздырғыштың түріне және тіпті штаммына байланысты. Бактерияға қарсы препараттарға ең тез және жиі төзімділік стафилококктарда, эшерихияда, микоплазмада, протейда, көк ірің таяқшасында пайда болады [177].

Тарихи тұрғыдан алғанда, *S. aureus* тұрақтылық пенициллин енгізілгеннен кейін 2 жыл ішінде пайда болды. 1942 жылы пенициллинге төзімді алғашқы *S. aureus* штаммы табылды. Жартылай синтетикалық антибиотик метициллин 1950 жылдардың соңында жасалды, ал метициллинге төзімді *S. aureus* (MRSA) 1960 жылы клиникалық түрде анықталды. *S. aureus*-тің әртүрлі антибиотиктерге төзімділігімен байланысты өршулер толқын тәрізді жүреді. *S. aureus* пенициллинге төзімді эпидемиялық штамдарынан кейін Англияда алғаш рет табылған "архаикалық" MRSA штамдары пайда болды. Бастапқыда бұл індет Еуропамен шектелді. Алайда, 1980-ші жылдардан бастап жаңа асыл тұқымдылар пайда болды, бұл дүниежүзілік апатқа әкелді, ол әлі де жалғасуда [178]. Стафилококктарда метициллин-резистенттілік (MRS) барлық β -лактамдық антибиотиктерге төзімділіктің индикаторы болып табылады, ол бүгінгі күні ванкомицинге төзімділікпен қатар ең жоғары клиникалық мәнге ие. Мал шаруашылығында қолданылатын β -лактамды антибиотиктер саны бойынша ең көп топ. β -лактамдық антибиотиктер тобына микробқа қарсы препараттардың төрт негізгі тобы кіреді: пенициллиндер, цефалоспорины, монобактамылар және карбапенемдер. β -лактамды антибиотиктердің тиімділігі оларға төзімділіктің пайда болуына байланысты төмендеуі мүмкін [179]. Стафилококктардың метициллинге төзімділік механизмі 80-жылдардың басында шешілді. Бұл микроорганизмдермен β -лактамды антибиотиктерге төмен аффинділігі бар қосымша пенициллинді байланыстыратын ақуызды (ПБА2а немесе ПБА2') алумен байланысты болды. ПБА2а "стафилококктық хромосомалық кассета *mec*" (staphylococcal cassette chromosome *mec* – SCC*mec*) жылжымалы генетикалық элементінің құрамына кіретін Меса геномымен кодталады [180,181]. SCC*mec* шығу тегі белгісіз. *mecA* гені метициллинге төзімділіктің дамуына тікелей жауап береді. Бұл метициллинге сезімтал штамдардың геномында гомологиялық гендердің болмауымен расталады. Гомологиялық аминқышқылдарының тізбегі *S. sciuri* геномында табылды, бірақ бұл микроорганизм бета-лактамды антибиотиктердің әсеріне сезімтал [182,183].

Пенициллинді байланыстыратын ақуыздар (ПБА) бактериялардың жасуша қабырғасының пептидогликан синтезіне қатысатын транспептидаздар. *S. aureus* 4 негізгі ПБА шығарады. Антибиотиктер бірқатар ақуыздармен қайтымды байланысады, бірақ негізгі әсер барлық β -

лактамдардың құрылымдық ядросына кіретін төрт мүшелі циклде C-N байланысының бұзылуымен бірге қайтымсыз ацилфермент кешенінің пайда болуымен байланысты. Эволюция барысында нүктелік мутациялардың жиналуына байланысты кейбір ақуыздар бұл кешенді гидролиздеу қабілетіне ие болды, бұл β -лактамазалардың пайда болуына әкелді. Реакция механизміне сүйене отырып, β -лактамазаларды пептидазаларға жатқызу керек. ПБА және β -лактамазалардың барлық тізбегін салыстырмалы талдау осы ақуыздарда жалпы прекурсордың болуы туралы гипотезаны растады [61]. В-лактамдардың әсері ПБА құрылымдық компоненттерінің байланыстырылуына және бактериялардың жасуша қабырғасының синтезіне байланысты. ПБА2а, осы топтың басқа ақуыздарынан айырмашылығы, β -лактамдарға төмен жақындыққа ие, бұл оған негізінен байланыссыз қалуға мүмкіндік береді және оның белсенділігін қамтамасыз етеді [60].

SCCmec-тің төрт түрі сипатталған, олар жеке құрылымдық элементтердің болуымен және олардың орналасуымен ерекшеленеді. Барлық түрлерге ортақ-бұл *mecA* генінің, сондай-ақ *ccrA* және *ccrB* гендерінің болуы. Олар кодтайтын ақуыздар *mecA*-ның *S. aureus* геномына ерекше интеграциялануын жүзеге асырады. Бұдан басқа, SCCmec кешенінің алғашқы үш түрінің құрамына тобрамицинге және канамицинге резистенттіліктің *aadD* - гені, тетрациклинге резистенттіліктің *tetK* - гені, эритромицинге резистенттіліктің *ermA* - гені сияқты басқа топтардың антибиотиктерге резистенттілігіне жауап беретін генетикалық құрылымдар кіреді [184,185]. Алғашқы үш типтегі SCCmec негізінен 1990 жылға дейін жиналған MRSA нозокомиальды изоляттарынан бөлінді, IV түрі кейінірек ауруханадан тыс штаммдарда табылды. SCCmec-тің алғашқы үш түрі салыстырмалы түрде үлкен массаға ие (≥ 34000 тпн), бұл олардың бактериофагтармен немесе плазмидтермен тасымалдануын қиындатады. IV типті транспозондардың, біріктірілген плазмидтердің және антибиотикке төзімділіктің басқа гендерінің SCCmec-тегі болмауы ауруханадан тыс MRSA-ның нозокомиальды антибиотиктерге сезімталдығын түсіндіреді және көлденең берілу үшін элементті аз етеді [186,187,188].

SCCmec IV типі сау адамдардың терісінің резиденттік микрофлорасының бөлігі болып табылатын *S. epidermidis*-те жиі анықталады, бұл осы кешенді осы микроорганизмдерден теріні колонизациялайтын *S. aureus* штаммдарына беру мүмкіндігі туралы болжам жасауға мүмкіндік берді. Алайда, SCCmec алған алғашқы стафилококктар *S. haemolyticus* болған және тек кейіннен бұл элемент басқа коагулазонегативті стафилококктар мен *S. aureus* берген [186].

Аминогликозидтер, тетрациклиндер, макролидтер және фторхинолондар сияқты антибиотиктердің басқа кластарына төзімді КТС изоляттары сипатталған. КТС көбінесе триметоприм-сульфаметоксазолға (20% - дан 40% - ға дейін) және рифампицинге 6 сезімтал болып қалады.

Көптеген жылдар бойы метициллинрезистентті стафилококктар тек ауруханалық қоздырғыштар ретінде қарастырылды, алайда соңғы уақытта жағдай нашарлау жағына қарай өзгерді, өйткені бұл қоздырғыштар ауру

жануарлардан және жануарлардан алынатын өнімдерден бөлінетін ауруханадан тыс жұқпаларды көбірек туындатады [183].

Қазіргі уақытта ол популяциямен байланысты инфекциялардың негізгі себептерінің бірі болды және екі жағдайда да резервуарлар құрды. Ауруханадан тыс MRSA инфекцияларының жиілігі олар алғаш рет 1980 жылдары сипатталғаннан бері өсуде [189,190]. Бұл MRSA эпидемиологиясы бүкіл әлемде әртүрлі популяциялармен (CA-MRSA) байланысты MRSA штамдарының пайда болуымен өзгерді дегенді білдіреді. CA-MRSA ауруханалық MRSA (HA-MRSA) генетикалық жағынан ерекшеленеді, ол β -лактамдық емес антибиотиктерге аз төзімді, SCC тес-тің аз нұсқасын орындайды және цитотоксинді, Пантон-Валентайн лейкоцидинін (PVL) жиі шығарады [191,192,193]. CA-MRSA штамдары дәстүрлі түрде медициналық мекемелерден тыс популяциялармен шектелді. Олар пайда болған кезде олар тек жеңіл ауруларды тудырды, олар терінің және жұмсақ тіндердің асқынбаған инфекцияларымен шектелді. Демек, бұл бір кездері CA-MRSA-ны HA-MRSA-дан ажыратуға негіз болды. Алайда, жақында бұл анықтаманың бұлыңғырлығы байқалды және CA-MRSA штамдарының таралуы артты. Штаммдардың осы екі түрінің арасындағы эпидемиологиялық және молекулалық айырмашылықтар аз анықталған, өйткені Денсаулық сақтау мекемелеріне CA-MRSA-ның енуі туралы көптеген есептер CA-MRSA-ны ауруханаішілік аурудың этиологиялық агенті ретінде анықтаған [189, 194,195].

MRSA таралуы және жұқтыру қаупі ауруханалардан қоғамға және одан әрі жануарларға дейін өсті. MRSA инфекциясы бірқатар жануарларда, қолда ұсталатын үй жануарларында да, жабайы жер үсті және су түрлерінде де тіркелген. Мал шаруашылығында және басқа да ауылшаруашылық қызметтерінде микробқа қарсы препараттарды таңдамай қолдану MRSA-ның мал арасында кең таралуына ықпал етті. Ол Германиядағы шошқалардың 40% - дан астамын, ірі қара малдың 20% - ын және үнді фермаларының 20-90% - ын қамтыды. Көптеген зерттеулер көрсеткендей, малмен байланыста болған адамдар отарлау және малға байланысты MRSA (LA-MRSA) жұқтыру қаупі жоғары. Зерттеулер көрсеткендей, шошқа өсірушілердің 23-32% - ы Нидерландыдағы шошқа фермаларынан MRSA тасымалдаушылары болып табылады. Солтүстік Америкада бұл көрсеткіш шамамен 20% құрайды. Бұл мәліметтер мал мен басқа жануарлардың MRSA адам инфекцияларының тұрақты резервуары бола алатындығын көрсетеді [13, 196,197,198,199].

Жануарлардың терісі мен шырышты қабығын флора ретінде колонизациялайтын кейбір коагулазонегативті стафилококктар (CoNS) қазіргі уақытта адамның терісі мен жұмсақ ұлпаларының инфекцияларында, бактериемия мен сепсиске оқшауланған. Ауылшаруашылық жануарларының комменсалы болып табылатын *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis* және *Staphylococcus xylosus* басқа жағдайларда оппортунистік инфекциялар тудыруы мүмкін.

Weese et al. (2005) және Walther et al. (2008) жануарларда MRSA бар екендігі туралы хабарлады. Басқа жануарлар да MRSA тасымалдаушылары болса да, шошқалар барлық шошқалар арасында тез таралатын типтік MRSA-ны қамтитын өмірлік маңызды мысалдар болып табылады (Cunyu et al. 2010 ; Van den Broek et al. 2009). Бұл штаммдар шошқа өсірушілердің арасында табылды, бұл зооноздардың берілуін көрсетеді (Denis et al. 2009 ; Van den Broek et al. 2009) [200,201,202,203,204].

Adegoke, A. A., Okoh, A. I. (2014) антибиотиктерге жоғары фенотиптік төзімділік және LA -MRSA штаммдарында белгілі бір байланысты тұрақтылық гендерінің болуы туралы хабарлайды, олар халықтың денсаулығына қауіп төндіреді және жануарлар қоршаған ортадағы антибиотикке төзімділік детерминанттарының маңызды резервуары болып табылады [205].

Микробқа қарсы препараттар жануарлардың жеміне үнемі қосылып отырады, бұл денсаулықты сақтайды және малдың өнімділігін арттырады, бірақ оларды жемде шамадан тыс пайдалану бактерияға қарсы препараттарға төзімділіктің жоғарылауына әкелді. Адамдар микробқа қарсы тұрақтылықты азық-түлік тізбегі немесе қоршаған орта (ластанған су, ауа, топырақ немесе көң) арқылы ала алады [206].

Soimala T. et al және басқа авторлар мәліметтері бойынша. (2020) *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) ұсақ жануарлардың медицинасында маңызды емдік мәселеге айналды, өйткені олардың микробқа қарсы дәрі-дәрмектерге төзімділігі және олардың ауруханаішілік қоздырғыштар ретіндегі рөлі [207,208,209].

Молекулярлық генетикалық теру әдістерінің көмегімен MRSA-ның ғаламдық таралуы эпидемиялық болып табылады. Аурудың өршуі *S. aureus* белгілі бір клондық топтарымен, атап айтқанда клондық кешен штаммдарымен (Clonal complex, CC) байланысты екені анықталды [210].

Метициллинге сезімтал *S. aureus*-тен айырмашылығы, MRSA клиникалық изоляттарының басым көпшілігі генетикалық сызықтардың немесе клондардың шектеулі санына жатады, олар 14 мультиокустық секвенирлеу (MLST) нәтижелері және бета-лактамы антибиотиктерге төзімділікті анықтайтын мес (SCCmec) стафилококкты кассеталар құрылымының ерекшеліктері бойынша анықталады.

MRSA штамдарының 88% - ы 11 клондық кешендердің біріне жататындығы дәлелденді (CC1, CC5, CC8, CC9, CC12, CC15, CC22, CC30, CC45, CC51/121). Ең көп тарағандары- SCC мес әртүрлі типтері бар эпидемиялық клондардан тұратын CC5 және CC8 клондық кешендер. CC8 клондық кешенінің ішінде жеке бұтақты білдіретін ST 239 тобы ерекше көп. Клональды кешендердің ішінде секвенирленген гендердің құрылымында 1-3 мутациямен ерекшеленетін сиквенстиптерге бөлуге болады. MRSA-ның белгілі бір генетикалық "бэкграундқа" жататындығы мен мес ДНҚ-ның белгілі бір түрінің мазмұны арасында тікелей байланыс орнатылған [211,212].

Мал шаруашылығымен байланысты метициллин-төзімді *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) - ветеринариядағы салыстырмалы түрде жақында пайда болған құбылыс. Бастапқыда ол бір клональды кешенмен (CC), CC398-мен шектелгенімен, ол бірнеше клональды кешендерге дейін кеңейіп, клональды кешендердегі кіші түрлердің алуан түрлілігін арттырды. Әр түрдің таралуы географиялық тұрғыдан анықталады; мысалы, Еуропадағы ең көп таралған клондық кешен-CC398, ал Азияда ол CC9. Ауылшаруашылық жануарларында болумен қатар, метициллинге төзімділік үй жануарларында (мысықтар мен иттерде) жиі кездеседі және бұл қарсылық жоғарылаған сияқты [189,213]. Жануарлардан шыққан CC398 MRSA клондық сызығы ірі қара малдың маститі мен күркетауықтардағы аяқ буындарының қабынуының себебі болып табылады [189,214,215,216].

Алайда, үй жануарларының эпидемиологиясы мүлдем өзгеше болып көрінеді және кейбір *Staphylococcus pseudintermedius* және адам тектес клондармен, сондай-ақ метициллинге сезімтал *S. aureus* (MSSA) CC398 [189].

MRSA клондары мен штамдарын импульстік өрістегі гель электрофорезі (PFGE), көп фокустық тізбекті теру (MLST), SCC механикалық теру және *spa*- теру сияқты әртүрлі теру әдістерімен анықтауға болады. Осылайша алынған ақпарат эпидемиологиялық тұрғыдан індетті бақылау, отарлаудың ықтимал көзін (мысалы, мал немесе адам) анықтау және қоғамдық және ауруханалық штаммдарды саралау үшін пайдалы болуы мүмкін. Кейбір изоляттарды (мысалы, CC398) белгілі бір әдістермен анықтау мүмкін емес (мысалы, *Sma*I-PFGE). Сондықтан кейде кейбір штаммдарды анықтау үшін әдістердің тіркесімі қажет болуы мүмкін.

MRSA-ның таралуы мен эпидемиологиясы үнемі өзгеріп отырады және әр түрлі географиялық аймақтарда жаңа MRSA клондары пайда болады. Сондықтан әр параметрде сипаттамаларды, мінездеменің ерекшелігін және жаңа штаммдардың берілу бағыттарын бақылау арқылы MRSA-ға қатысты үнемі қырағылық қажет [217,218,219].

1. НЕГІЗГІ БӨЛІМ

2.1 Зерттеу материалдары

Стафилококктардың фенотиптік қасиеттерін анықтау бойынша зерттеулер А. Байтұрсынов атындағы Қостанай өңірлік университетінің Қолданбалы биотехнология ғылыми зерттеу институтының микробиологиялық зертханасының базасында жүргізілді.

Зерттеу объектісі ретінде 2018-2021 жылдары микробиологиялық зерттеулер бөліміне келіп түскен сүт және сүт өнімдерінің, жануарлар мен құстардан биологиялық материалдың, жануарлардан алынатын өнімдердің үлгілері пайдаланылды.

Жұмыста келесі материалдар пайдаланылды:

Оқшауланған өсінділерді сәйкестендіру үшін АҚ "НПО Микроген" қоян плазмасы, Грам бойынша жағындыларды бояуға арналған бояғыштар жиынтығы, сутегі асқын тотығының 3% ерітіндісі), бақылау штамдары қолданылды: *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus subsp. aureus* ATSS 6538.

- Өнім үлгілеріндегі стафилококктарды анықтау үшін қоректік орталарды: тұз сорпасы, сарыуыз-тұзды агар, сүтті-тұзды агар және тұзды-маннит агары (ФБУН ГНЦ қолданбалы микробиология және биотехнология, Санкт-Петербург), Байрд – Паркер агары (Merck KGaA, Германия), CHROMagar Mastitis (CHROMagar, Франция) және қан агары пайдаланды (HiMedia, Үндістан). Диско-диффузиялық әдіспен антибиотикке төзімділікті зерттеу Мюллер-Хинтон ортасында жүргізілді (ЖАҚ НИЦФ, Санкт-Петербург).

Өсінділерді биохимиялық сәйкестендіру "Стафи-тест" тест-жүйелерін (ERBA Lachema, Чехия) пайдалана отырып жүргізілді. Стафилококктардың биологиялық қасиеттері классикалық микробиологиялық әдістермен анықталды.

- Антибиотиктері бар дискілер (Пастер атындағы эпидемиология және микробиология ҒЗИ, Санкт-Петербург): ампициллин (10 мкг), амоксициллин (25 мкг), бензилпенициллин (10 ЕД), стрептомицин (10 мкг), цефоперазон (75 мкг), цефокситин (30 мкг), канамицин (30 мкг), неомицин (30 мкг), гентамицин (120 (30 мкг), тетрациклин (30 мкг), доксициклин (30 мкг), ципрофлоксацин (5 мкг), норфлоксацин (10 мкг), эритромицин (15 мкг), тилозин (15 мкг) триметопримі бар сульфаметокзол (1,25/23,75); (16 антибиотик)

Жабдықтар: А типті БМБ-2 "Ламинар-С" -1,5 ламинарлық бокс, ОРТИКА B510BF зертханалық тринокулярлық микроскоп, кептіру шкафы, термостат (ТС-1/80СПУ), ХВ220А аналитикалық таразылар (Precisa), айнымалы көлемді мөлшерлегіштер (1 – 1000 мкл) (Eppendorf), бу стерилизаторы (ВК-75-01), центрифуга-вортекс (Microspin FV-2400 Biosan), Qubit® 3.0 флуориметр, simpllamp Thermal Cycler градиент күшейткіші, генетикалық анализатор 3500 (Applied Biosystems), сандық ПТР жүргізуге

арналған амплификаторлар (Proflex, quantstudio), камера үшін электрофорез (Peglab), QUANTUM (гельді құжаттау жүйесі (Vilber LOURMAT;)).

2.2 Зерттеу әдістері

Зерттеу барысында микробиологиялық және молекулалық биологиялық әдістер қолданылды. Оқшауланған өсінділерді анықтау үшін морфологиялық, культуралық, биохимиялық белгілер кешені қолданылды, қажет болған жағдайда Сенгер бойынша геннің 16s rRNA реттілігі қолданылды.

2.2.1 Сынамаларды іріктеу және дайындау

Сынамаларды іріктеу және дайындау МЕМСТ 26809-86 "Сүт және сүт өнімдері. Қабылдау ережелері, іріктеу әдістері және сынамаларды талдауға дайындау". Шаруашылықтарда сүт сынамаларын және базарларда сатылатын сүт және сүт өнімдерін (қаймақ, сүзбе) іріктеу асептика ережелерін сақтай отырып, қақпағы бар таза, стерильді ыдысқа жүргізілді. Ет және ет өнімдерін іріктеу МемСТ Р 51447-2010 сәйкес жүргізілді. Ет және ет өнімдері. Іріктеу әдістері.

2.2.2 Микробиологиялық зерттеулер

Зерттеу алгоритмі

Сүт өнімдерінің үлгілеріндегі *S. aureus* анықтамасы МемСТ 30347-2016 [3] және МемСТ 31746-2012 "Тамақ өнімдері. Коагулаз оң стафилококктардың санын анықтау және анықтау әдістері және *Starhylosossus aureus*", МемСТ Р 54674-2011 "Құс еті, құс етінен жасалған қосымша өнімдер мен жартылай фабрикаттар. *Staphylococcus aureus* анықтау және анықтау әдісі".

Зерттеу алгоритмі:

1. Сәйкестендіру:

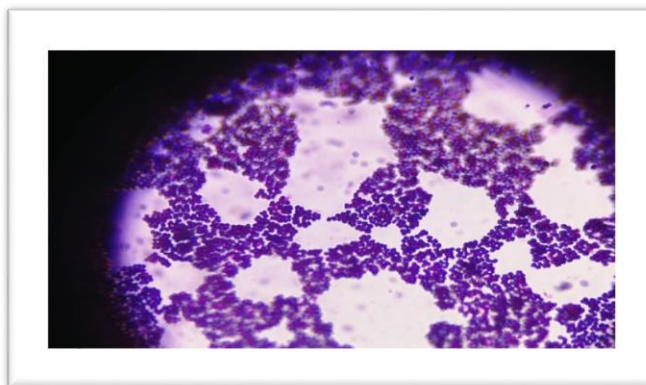
- морфологиялық қасиеттерін зерттеу;
- биохимиялық қасиеттерін зерттеу.

2. Вируленттілік факторларын зерттеу:

- коагулаза белсенділігін зерттеу (қоян плазмасының коагуляциясы);
- гемолитикалық белсенділікті зерттеу;
- лецитовителлаз белсенділігін зерттеу;
- ДНҚ-аздық белсенділігін зерттеу.
- биоқабықша пайда болуын зерттеу

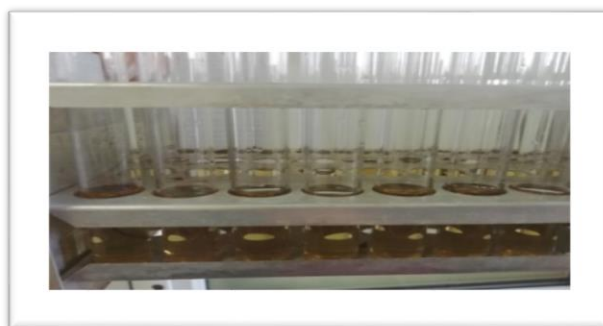
3. Антибиотиктерге сезімталдықты диско-диффузиялық әдіспен зерттеу.

Жеткізілген материалдардан жағындылар дайындалды және оларды грам бойынша бояды. Жағындыларда домалақ грам оң кокктарды анықтадық олар жүзім тәрізді орналасқан (сурет 1).



Сурет 1- Грам әдісімен боялған стафилококктар

Барлық сынамаларды ең алдымен тұз сорпасында ектік. Пробиркалар 24-48 сағат бойы 37°C температурада инкубацияланды (сурет 2).



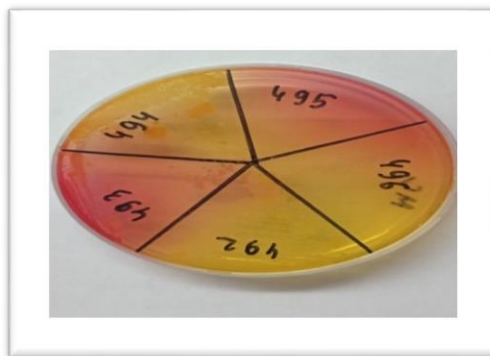
Сурет 2- Тұз сорпасына егілген сынамалар

Оқшауланған колониялар алу үшін Петри ыдысындағы тығыз селективті-диагностикалық ортаның бірінің бетіне егілген әр пробиркадан дақылдарды егу жүргізілді: сүтті тұз агары, жұмыртқаның сарысы тұзды агары, Байрд-Паркер агары, Chromagar Mastitis және қан агары.

Өсіп келе жатқан микроорганизмдердегі коагулаз оң стафилококктарға жататындығын растау үшін грам түсіне қатынасы және қоянның қан плазмасын коагуляциялау мүмкіндігі анықталды.

Тұзды сорпадағы стафилококктардың өсуі ортаның бұлыңғыр болуымен анықталды. Содан кейін сарыуызды тұзды агарына немесе сүтті тұзды агарына, қан агары бетіне егілді. Себінділері бар Петри шыныаяқтары 37°C температурада 24-48 сағат инкубацияланды, содан кейін стафилококктарға тән колониялардың өсуі байқалды.

ТМА - да стафилококк колониялары дөңгелек, агар бетінен сәл көтеріліп, диаметрі 2,0-2,5 мм, сары, алтын, лимон сары, кілегей, ақшыл немесе ақ түсті боялған (сурет 3).



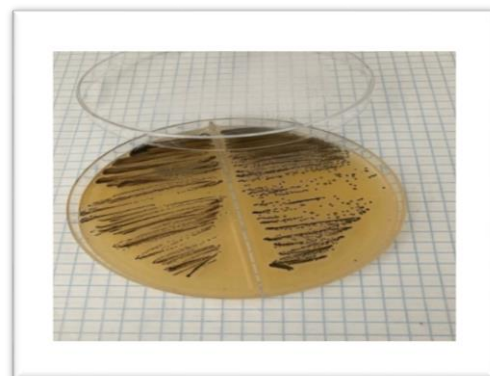
Сурет 3- Тұзды маннит агарындағы стафилококктар колониясы.

Сары уызды тұзды агарда стафилококктардың колониялары лецитиназа белсенділігі аймағын көрсетеді (сурет 4).



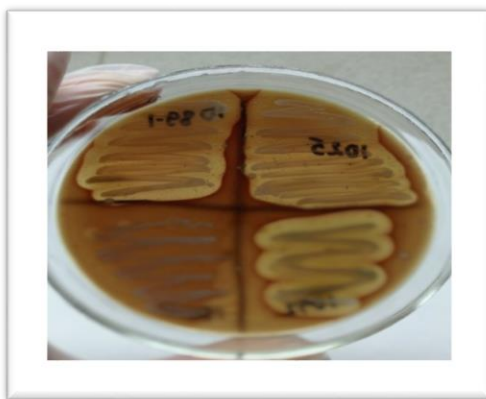
Сурет 4 - Сары уызды тұзды агардағы стафилококктардың лецитиназа белсенділігі

Байрд-Паркер агарында 24 сағат инкубациядан кейін стафилококктар қара немесе сұр түсті, жылтыр, дөңес, мөлдір аймақпен қоршалған типтік колонияларды құрады (сурет 5). 24 сағат инкубациядан кейін колонияның тікелей жанында мөлдір аймақта колонияны қоршап тұрған опалесцентті сақина пайда болуы мүмкін. Әрі қарай, 48 сағаттық инкубациядан кейін колониялардың диаметрі 1,0 - 1,5 мм-ден 1,5-2,5 мм-ге дейін болды.



Сурет 5- Байрд- Паркер агарындағы стафилококктар колониясы
Стафилококктардың патогенділігін анықтау

Селективті ортаға егумен қатар, стафилококктардың вируленттік қасиеттерің зерттеу үшін қан агарына ектік (сурет 6).



Сурет 6- Қан агарындағы стафилококктардың гемолиз түзуі

Каталазалық тест.

Каталаза сынағы-сутегі асқын тотығын оттегі мен суға ыдырату арқылы каталаза ферментінің болуын көрсететін сынақ. Сутегі асқын тотығына аз мөлшерде бактериялар қосылады (3%). Егер оттегі көпіршіктері байқалса, бұл бактерияда каталаза ферменті бар дегенді білдіреді, өйткені ол сутегі асқын тотығының оттегі мен суға ыдырауын катализдейді (сурет 6).



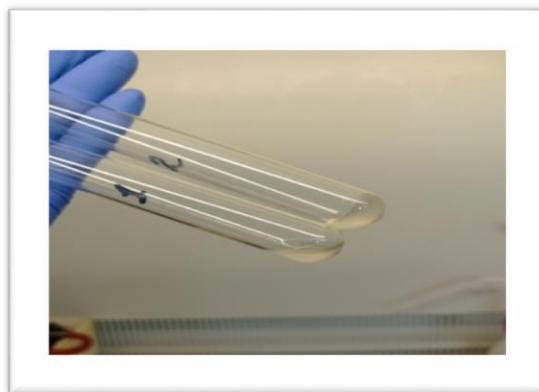
Сурет 6- Сутегі асқын тотығының бактерияны катализдеуі

Плазмокоагуляция реакциясын қою

Асептика ережелерін сақтай отырып, қолайлы мөлшердегі стерильді пробиркаларға алдын-ала дайындалған қоян плазмасы 1 мл көлемінде құйылады, содан кейін пробиркаға 18-24 сағаттық өсіндіні бір ілмегі енгізілді. Пробиркалар термостатқа 37 С температураға орналастырылды.

Пробирканы қисайту арқылы 4-6 сағат инкубациядан кейін плазманы коагуляцияға зерттеді.

Пробиркадағы плазма ұйю плазмокоагуляцияның пайда болғанын көрсетеді. Кейбір жағдайларда тромб соншалықты айқын, сондықтан сұйықтық толығымен қатайды. Егер нәтиже теріс болса, плазма сұйық болып қалады. Бақылау пробиркасында ұю белгілері болмауы тиіс(сурет 7).



Сурет 7 - 1-теріс нәтиже; 2- оң нәтиже

Стафилококктардың патогенділігін анықтау кезінде плазмокоагуляция реакциясынан қатар, ДНҚ белсенділігі сыналды.

ДНҚ белсенділігі сынағы сынақ материалы Петри шыныаяқтары бетіне кең жолақты (ұзындығы 2 см) егілді. Бір шыныаяққа 4-5 түрлі үлгілер қолданылды. Инкубация температурасы 37°C. Колонияларды алғаннан кейін 1N тұз қышқылының бір тамшысын немесе 0,1% толуидин көк ерітіндісінің бірнеше тамшысын қосыңыз.

Дезоксирибонуклеазаны өсіру ортасында ДНҚ-мен реакция нәтижесінде сұйылтылған тұз қышқылы болған кезде, олар тұз қышқылымен тұндырылмаған ДНҚ-ның еритін нуклеотидтерінің фракциялары бар мөлдір аймақпен қоршалды. Толуидин көк полимерленген ДНҚ-мен боялған кешендерді құрады (сурет 8).



Сурет 8 - ДНҚ-на тест

ДНҚаздық -оң сынақ: тұз қышқылы – егу жанасуын қоршап тұрған мөлдір аймақ, қалған шыныаяқ күңгірт болып қалды (5 минуттан кейін); толуйдинді көк – егу жанасуының айналасында қызғылт ореол пайда болды, қалған шыныаяқ көк болып қалды. ДНҚаза-теріс сынақ: тұз қышқылы – егу жанасуының айналасында мөлдір аймақ жоқ. Толуйдинді көк – егу айналасында қызғылт ореол болмады.

Стафитест 24 пайдалана отырып стафилококк штаммдарын түрлік сәйкестендіру.

Таза 24 сағаттық өсіндіден қан агарына тұзды ерітіндіде суспензия

дайындалды. Суспензия мұқият гомогенделген. Суспензияның мөлдірлігі McFarland шкаласы бойынша 2 дәрежеге сәйкес келді. Сонымен қатар, өсінді тазалығын, оның өсу қасиеттерін тексеру немесе қосымша сынақтар жүргізу үшін қанды агарға өсінді суспензиясын себу жүргізілді.

Бактериялардың суспензиясы мұқият шайқалды. Тиісті үш қатарлы жолақтың барлық тесіктеріне 100 мкл суспензия егілді. 1-ші қатардағы H,G,F тесіктеріне егілгеннен кейін (уреаз, аргинин, орнитин сынақтары) 2 тамшы стерильді парафин майы қосылды.

Әрі қарай, 20-24 сағат ішінде 37°C температурада инокуляцияланған планшет инкубацияланды.

Келесі күні новобиоцинге төзімділікті бағалады және нәтижелерін арнайы бланкқа жазамыз. Биохимиялық тесттердің реакциясын ескеріп, олардың да нәтижелерін бланкқа енгізіледі. Сәйкестендіру "Реакцияларды түсіндіру" кестесіне сәйкес тест жүйелерін визуалды оқу арқылы жүргізілді (сурет 9).



Сурет 9- Стафитест 24 арқылы стафилококктардың түрлік ерекшеліктерін анықтау

S. aureus изоляттарының биоқабықшалар түзу қабілетін анықтау.

Оқшауланған *S. aureus* изоляттары полистирол планшетінде индикация әдісімен биоқабықша түзілу қабілетіне тексерілді.

Кристалды күлгін бояғышты пайдаланып полистирол планшетінде биоқабықшаның түзілуін индикациялау және сандық анықтау.

Биоқабықшаларды қалыптастыру үшін стандартты концентрациясы $1,5 \times 10^8$ КОЭ/мл (Макфарланд бойынша 0,5) ет пептонды сорпасындағы құрамындағы микроорганизмдердің суспензиясы 24 сағат ішінде +37°C температурада полистирол планшетінде инкубацияланды. Суспензия 150 мкл мөлшерінде жалпақ түбі бар планшеттің тесіктеріне егілді, бір изолят үшін сенімді нәтиже алу үшін 12 ойық қолданылды. Теріс бақылау ретінде бактериясыз 150 мл сорпасы бар тесіктер қолданылды. Оң бақылау ретінде анықтамалық *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* subsp. ATCC 6538, биоқабықша түзілу (БТ) қабілеті бар штамм қолданылды [109-110].

Инкубациядан кейін планктондық бактериялар жойылды. Планшет 4 рет 150 мкл тазартылған сумен жуылды. Полистирол планшетінде пайда болған

биоқабықша әр ойыққа 160 мкл 2,5% глютар альдегидін қосу арқылы бекітілді. Экспозициядан кейін 5 минут ішінде планшет әр ойыққа 200 мкл тазартылған сумен 4 рет жуылды. Биоқабықшаларды бояу үшін планшеттің ойықтарына 5 минут ішінде 180 мкл 0,25% кристалды күлгін ерітінді енгізілді. Кейін планшет қайтадан тазартылған сумен жуылды, әр ойыққа 4 рет 200 мкл. Планшетті бөлме температурасында 10 минут құрғатыңыз. Жасушалардан бояу ерітіндісін алу үшін ойықтарға бөлме температурасында 10 минут экспозициясы бар 200 мкл 33% мұзды сірке қышқылының ерітіндісі қосылды. Ерітіндінің оптикалық тығыздығын өлшеу 620 нм толқын ұзындығында Multiskan көп арналы микробиологиялық спектрофотометрде жүргізілді [891-899].

Спектрофотометрде алынған мәліметтер бойынша 12 тәжірибелік ойықтардың оптикалық тығыздығының орташа арифметикалық мәні формула (1) бойынша есептелді:

БҚ түзу қабілеті	Формула
жоғары	$4x OT_6 < OT_y$
орташа	$2x OT_6 < OT_y \leq 4x OT_6$
төмен	$OT_6 < OT_y \leq 2x OT_6$
жоқ	$OT_y \leq OT_6$

(1)

Ескерту: OT_6 -бақылаудың оптикалық тығыздығы, үлгінің OT_y -оптикалық тығыздығы.

Есептеулер Excel бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Әрі қарай, нәтиже белгілі мәліметтермен салыстырылды (1-кесте) және микроорганизмдердің биоқабықшаларды қалыптастыру қабілетін анықтады.

Кесте 1- Микроорганизмдердің биоқабықша қалыптастыру қабілеті

Микроорганизмдердің биоқабықша қалыптастыру қабілеті	Орташа салмағы
жоқ	0 мкг/ойыққа
төмен	0 -9,4 мкг/ ойыққа
орташа	9,4 -28 мкг/ ойыққа
жоғары	28 мкг/ ойыққа

2.2.3 Тұрақтылық гендерін анықтау.

Полимеразды-тізбекті реакция (ПТР) әдісімен бета-лактамдар тобының бактерияға қарсы препараттарына жататын *pus*, *tesA*, *BlaZ* гендерінің, макролидтер тобының *ermC* генінің, AAC(6)-*aph2*, *aph(3)* гендерінің, аминогликозидтер тобының *ant6*, *tetK*, *tetM* тетрациклиндер тобының және

сульфаниламидтердің dfrg, dfrK гендерінің анықтадық (кесте 2).

Кесте 2 – Резистентті гендерді анықтау үшін қолданылатын праймерлер тізімі

Ген	Реттілік (5' - 3')	Өлшемі (н.ж)	T ⁰ C	Сілтеме
mecA-1	5' GGGATCATAGCGTCATTATTC3'	527	61 ⁰ C	EURL
mecA-2	5' AACGATTGTGACACGATAGCC3'			EURL
nuc-1	5' TCAGCAAATGCATCACAACAG3'	255	61 ⁰ C	EURL
nuc-2	5' CGTAAATGCACTTGCTTCAGG3'			EURL
ermC-1	5' ATCTTTGAAATCGGCTCAGG3'	295	48 ⁰ C	Jensen et al 2002 MDR 8: 369-74
ermC-2	5' C A AACCCGT ATTCCACGATT3'			Jensen et al 2002 MDR 8: 369-74
tetM-F	5' GTTAAATAGTGTCTTGGAG 3'	656	45 ⁰ C	Aerestrup et al 2000 DMID 37:127-137
tetM-R	5' CT A AG AT ATGGCTCTAACAA 3'			Aerestrup et al 2000 DMID 37:127-137
tetK-F	5' TTAGGTGAAGGGTTAGGTCC 3'	718	55 ⁰ C	Aerestrup et al 2000 DMID 37:127-137
tetK-R	5' GCAAACATTCAGAAAGCA 3'			Aerestrup et al 2000 DMID 37:127-137
aac6-aph2-F	5' CAGAGCCTTGGGAAGATGAAG 3'	348	61 ⁰ C	Perreten et al 2005 JAC 43 2291-2302
aac6-aph2-R	5' CCTCGTGTAATTCATGTTCTGGC 3'			Perreten et al 2005 JAC 43 2291-2302
anh3-III -F	5' GTC AT ACC ACTTGTC CGC 3'	609	57 ⁰ C	Perreten et al 2005 JAC 43 2291-2302
anh3-III-R	5' GTC AT ACC ACTTGTC CGC 3'			Perreten et al 2005 JAC 43 2291-2302
blaZ-F	5' CAGTTCACATGCCAAAGAG 3'	772	50 ⁰ C	Schnellmann et al 2006 JCM 44 4444-4454
blaZ-R	5' TACACTCTTGGCGGTTTC 3'			Schnellmann et al 2006 JCM 44 4444-4454
dfrK-fw	5' GCTGCGATGGAT A AG AAC AG 3'	214	50 ⁰ C	Kadlec et al 2010 AAC 54 3475-3477
dfrK-rv	5' GG ACG ATTTT AC AACC ATTA A AGC 3'			Kadlec et al 2010 AAC 54 3475-3477
dfrG-F	5' TTTCTTT GATT GCTGCG ATG 3'	501	51 ⁰ C	FMV
dfrG-R	5' AACGC ACCCGTT AACTC A AT 3'			FMV

ДНҚ-ды 100С-та 10 минут қайнату әдісімен бөлдік. Амплификацияны праймерлерге арналған нұсқауларға сәйкес жүргізілді. ПТР нәтижелерін бейнелеу QUANTUM ультракүлгін трансиллюминатордағы 1,5% агарозды геледе жүргізілді.

2.2.4 Сенгер бойынша геннің 16S rRNA реттілігі арқылы микроорганизмдердің штамдарын молекулалық-генетикалық анықтау

Геномдық ДНҚ өндірушінің хаттамасына сәйкес (Thermo Fisher Scientific Baltics, Vilnius, Lithuania) GENEJET genomic DNA Purification Kit арқылы бактериялардың 24 сағаттық өсінділерінен оқшауланған. Үлгілердегі ДНҚ концентрациясы Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (life Technologies, Oregon, USA) көмегімен анықталды. Генетикалық маркер ретінде әмбебап праймерлер арқылы алынған 16S rRNA генінің бөлімі пайдаланылды: 8F (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') [6] және 806R (5'-ggactaccagggtatcta-3') [7].

Реакция қоспасы 25 мкл мөлшерінде дайындалды: 12,5 мкл Q5® Hot start high-Fidelity 2x Master Mix (New England Biolabs Ins., USA); 10 мкм концентрациядағы 1,2 мкл әмбебап праймерлер жұбы; ДНҚ үлгі және су. Апликация режимі келесі циклдардан тұрды: 5 минут ішінде 95°C, содан кейін: 95°C – 30 секунд, 55°C – 40 секунд, 72°C – 50 сек - 30 цикл; 10 минут ішінде 72°C-та созылу.

ПТР өнімін тазарту CleanSweep™ PCR Purification (Life Technologies, Carlsbad, CA) реагентінің көмегімен жүргізілді.

Бактериялардың 16S rRNA генінің фрагменттерін секвенирлеу Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, АҚШ) өндірушінің хаттамасына сәйкес (BIGDYE® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit Protocol Applied Biosystems, АҚШ), содан кейін бөлу арқылы жүргізілді.

Секвенирлеу нәтижелері SEQ (Applied Biosystems) бағдарламасында өңделді. 16S rRNA гендерінің гомологиялық нуклеотидтер тізбегін іздеу АҚШ Ұлттық биотехнологиялық ақпарат орталығының (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) Gene Bank халықаралық деректер базасында BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды. [8]. Филогенетикалық талдау MEGA 6 бағдарламалық жасақтамасын қолдана отырып жүргізілді. Нуклеотидтер тізбегін туралау ClustalW алгоритмін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Масс-спектрометриялық талдау Ұлттық биотехнология орталығы, Протеомика және масспектометрия зертханасында (Астана қ.) жүргізілді. 337 нм азотты лазермен жабдықталған Microflex™ (Bruker Daltonics, Германия) МАЛДИ масс-спектрометрінің көмегімен жүзеге асырылды. Барлық өлшеулер оң иондарды анықтау арқылы сызықтық режимде жүргізілді. Масс-спектрлерді жинақтау үшін лазерлік сәулелену қуаты үлгіні десорбциялау-иондау үшін жеткілікті ең төменгі шекті мән деңгейінде орнатылды. Масс-спектрометр параметрлері m/z диапазоны үшін 2000-нан 20000-ға дейін оңтайландырылған. Сыртқы калибрлеу белгілі E. coli ақуыздарының нақты массалық мәндерін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Bruker Daltonics (Германия) компаниясының бағдарламалық жасақтамасы масс-спектрлерді жазу, өңдеу және талдау үшін пайдаланылды: flexControl 2.4 (Build 38) және flexAnalysis 2.4 (build 11). Массаны өлшеу дәлдігі ± 2 болды. Бактериялардың түрлерін сәйкестендіру алынған масс-спектрлерді MALDI Biotyper 2.0 (Bruker Daltonics, Германия) бағдарламалық пакетінің көмегімен қолда бар дерекқорлармен салыстыру арқылы жүргізілді.

2.2.5 Микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға төзімділігін анықтау

Антибиотиктерге сезімталдықты анықтау үшін диско-диффузионды әдістер (ДДӘ) қолданылды.

Зерттелетін микроорганизмнің (инокулум) суспензиясын дайындау

Барлық тестілеу әдістерінің маңызды сәттерінің бірі зерттелетін бактериялық өсімдінің суспензия стандарты болып табылады, оның концентрациясы $1,5 \cdot 10^8$ КТБ /мл болуы керек. Концентрация көрсеткіші

бойынша егуді бағалауды қабылдау Biosan, DEN-1 денситометрінің көмегімен оптикалық тығыздықты өлшеу болып табылады. Құрылғының жұмыс принципі оптикалық тығыздықты өлшеуге негізделген, содан кейін нәтижелерді Макфарланд бірліктері түрінде сандық түрде ұсынады.

Агардағы өсіндіден инокулум дайындау

Инокулумды дайындау үшін McFarland тұңбалық стандартына сәйкес 0,5 тығыздығына дейін стерильді изотоникалық ерітіндідегі колонияларды тікелей суспензиялау әдісі қолданылды. Стерильді бактериологиялық таяқшамен 24 сағат ішінде агарда өскен бірнеше колонияларды таңдаймыз. Морфологиялық жағынан бірдей колониялар жиналды. Алынған материал стерильді изотоникалық ерітіндіде салып, біртекті болғанша мұқият араластырылды. Суспензия 15-20 минут ішінде қолдануға жарамды.

Диско-диффузиялық әдіс (ДДӘ)

Нұсқаулыққа сәйкес қоректік орта - Мюллер - Хинтон агарын дайындаймыз. ДДӘ сезімталдығын анықтаудағы маңызды нюанстардың бірі-Петри табақшасындағы қоректік орта қабатының қалыңдығы. Агар қабатының қалыңдығы $4\pm 0,5$ мм болатындай етіп, ортаны стерильді шыныаяқтарға құйды. Петри табақшаларына еріген ортаны қоспас бұрын, олар тегіс көлденең бетке жайып қояды. Бұл ережелер микроорганизмдердің өсіп келе жатқан колонияларының мөлшері мен формасы қоректік ортаның біркелкі бөлінген қабатына байланысты сақталуы керек. Агар толығымен орнатылғанша шыныаяқтарды жылжытуға болмайды.

Қолданар алдында агардың беті құрғақ екеніне көз жеткізу керек. Агардың бетінде немесе қақпақтың ішкі жағында көрінетін ылғал тамшылары конденсат болмауы керек.

Бактериялық суспензияны дайындау және егу

Бактериялық суспензияны дайындалған агар шыныаяқтарына тарату үшін стерильді мақта тампондары қолданылды. Тампон бактериялық суспензиясы бар түтікке малынған. Олар өсіп келе жатқан ортаның бетіне осы тампонмен 3 бағытта "агарға" себілді. Антибиотикалық дискілерді бактериялық суспензия егілгеннен кейін 15 минуттан кешіктірмей агар бетіне жағу керек. Дискінің агармен байланысы толық және тығыз болуы керек. Агардың бетіне жағылғаннан кейін дискілерді жылжыту мүмкін емес, өйткені антибиотиктің ортаның диффузиясы бірден басталады. Бір Петри табақшасындағы дискілердің саны өсудің тежелу аймақтарының қабаттасуын және антибиотиктердің өзара әрекеттесуін болдырмау үшін шектелуі керек деп есептелді. Өсуді тежейтін аймақтардың диаметрлерін дәл өлшеу мүмкіндігін қамтамасыз ету маңызды.

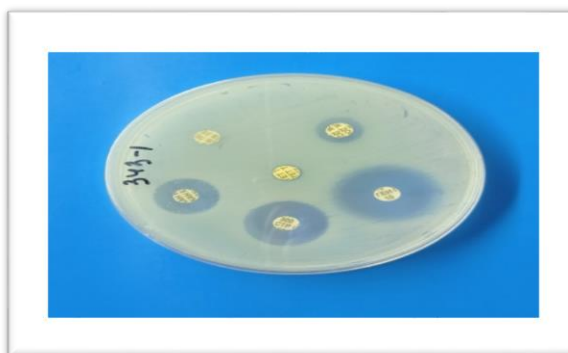
Инкубация алдында шыныаяқтарды төңкеріп, дискілердің агар бетінен құлап кетпейтініне көз жеткізді. Инкубация антибиотикалық дискілерді қолданғаннан кейін 15 минуттан кейін жүргізілді. 24 сағат ішінде +37°C температурада инкубацияланды. Осыдан кейін дискілердің айналасында микробтардың өсуін тежейтін аймақтардың болуы туралы нәтижелер

ескерілді, бұл нұсқауларға сәйкес патогеннің препаратқа сезімталдығын немесе оның осы антибиотикке төзімділігін көрсетеді (сурет 10).



Сурет 10-Диско-диффузды әдіспен бактерияға қарсы препараттарға сезімталдықты анықтау

Нәтижелерді есепке алу. Инкубация уақыты аяқталғаннан кейін Петри табақшалары қараңғы бетке төңкеріліп орналастырылды, шағылысқан жарықта есепке алынды. Агар шыныаяқтарында бактериялық өсудің біркелкі үздіксіз қабаты болды. Антибиотикалық дискілердің айналасындағы өсуді тежейтін аймақтың шеті біркелкі шеңбер түрінде болды. Микроорганизмдердің өсуін тежеу аймақтары миллиметрге дейінгі дәлдікпен сызғышпен өлшенді [177] (сурет11).



Сурет 11 - Антибиотиктермен стафилококктардың өсуін тежейтін аймақтар

Нәтижелерді European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 11.0 нұсқасы [221], клиникалық және зертханалық стандарттар институты (CLSI) [220], сондай-ақ "№ 1 микробқа қарсы сезімталдықты анықтауға арналған дискілер жиынтығының" нәтижелерін түсіндіру критерийлеріне сәйкес жүзеге асырылды [222].

2.2.6 Статистикалық зерттеу әдістері

Статистиканы өңдеу үшін біз Манн – Уитни критерийін қолданамыз (Манн-Уитни U-критерийі). Бұл критерий параметрлік емес статистикалық критерий болып табылады және сандық өлшенген қандай да бір белгінің

деңгейі бойынша екі тәуелсіз және байланысты емес шағын үлгілер арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін пайдаланылады, мысалы, дәрілік препараттардың тиімділігін бағалау, екі топтағы биохимиялық зерттеу нәтижелерін салыстыру, жаңа физиотерапиялық емдеу әдістері және т. б. бұл әдіс қиылысатын екі жолдың арасында мәндер аймағы жеткілікті аз екенін анықтайды. Критерий мәні неғұрлым аз болса, үлгілердегі параметр мәндері арасындағы айырмашылықтар соғұрлым сенімді болады. Манн-Уитнидің U-критерийі тәуелсіз үлгілер үшін студенттің t - критерийіне параметрлік емес балама ұсынады және формула (2) бойынша анықталады:

$$U = n_x * n_y + \frac{n(n+1)}{2} - T, \quad (2)$$

мұндағы n_x және n_y -үлгі көлемі, n-дәреже сомасы бар үлгі көлемі, T- X және Y үлгілерінен алынған дәрежелердің үлкен сомасы.

Статистикалық маңызды айырмашылықтар туралы салыстырылған топтарда алынған нәтижелер р мәнімен анықталды. Бұл зерттеудегі маңызды деңгейі 0,05 құрайды.

3 ӨЗІНДІК ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ

3.1 Қазақстанның Солтүстік өңірінде жануарлардан, құстардан және жануарлардан алынатын өнімдерден *Staphylococcus spp* штаммдарын бөліп алу және оқшаулау

Ғылыми-зерттеу жұмыстарын жүргізу кезеңінде Қостанай және Солтүстік Қазақстан облыстарының сауда орындарында, ет өңдеу кәсіпорындарында (сою пункттерінде), мал шаруашылығы кәсіпорындарында жануарлар мен құстардан, жануарлардан алынатын өнімдерден (шикізат және дайын өнім) 1811 биологиялық материал үлгісі іріктелді. Зерттеуге арналған материалдар Қостанай, Солтүстік Қазақстан облыстарының аудандарынан, сондай-ақ Қостанай, Петропавл, Арқалық, Рудный қалаларының шаруашылықтарынан жеткізілді (кесте 3).

Кесте 3 - Зерттелген биологиялық материалдың түрлері

№	Материалдың түрі	Сынама саны
1	Сүт	916
2	ІҚМ биоматериалы	161
3	Шошқа биоматериалы	47
4	ІҚМ мұрын қуысы, ішектің жұғындылары	216
5	Шошқалардың мұрын қуысы, ішектің жұғындылары	68
6	Мал шаруашылығы құрылғыларынан алынған жұғындылары	85
7	Тауықтардан, қаздардан клоакальды жұғындылары	43
8	Жұмыртқа	122
9	Тауық еті	82
10	Қаз еті	19
11	Сары май	15
12	Қаймақ	31
13	Ірімшік	6
	Барлығы	1811

Зерттеу материалы және алынған нәтижелер 3 топқа бөлінді: Бірінші топ -жануарлар мен құстардың патологиялық материалы, екіншісі - жануарлардан алынатын өнімдер, үшіншісі - сыртқы орта объектілері (кесте 4).

Кесте 4- Әртүрлі көздерден оқшауланған микроорганизмдердің түрлік спектрі

№	Зерттеу үшін материалдар	Сынама саны	Бөлініп алынды	%
1	Жануарлар мен құстардан алынған патологиялық материалдар	535	181	33,8
2	Мал шаруашылығы өнімдері	1191	139	11,67
3	Сыртқы орта объектілері	85	22	25,8
	Барлығы	1811	342	18,88

Стафилококктардың түрлік спектрін зерттеу үшін ірі қара малдан, шошқадан, құстардан, жануарлардан алынатын өнімдерден биологиялық және патологиялық материалдардың әртүрлі түрлеріне микробиологиялық зерттеулер жүргізілді(кесте 5).

Кесте 5- Әртүрлі көздерден оқшауланған микроорганизмдердің түрлік спектрі

№	Штамм атауы	Жануарлар мен құстардың биоматериалы	Жануар тектес өнімдер	Жабдық жұғындылары	Барлығы	%
1	<i>S. aureus</i>	28	41	-	69	20,17±14,78
2	<i>S. intermedius</i>	21	7	3	31	9,06±16,84
3	<i>S. chromogenes</i>	24	7	-	31	9,06±16,84
4	<i>S. sciuri</i>	3	1	-	4	1,16±18,3
5	<i>S. xylosus</i>	7	13	-	20	5,84±17,44
6	<i>S. cohnii</i>	20	16	2	38	11,11±16,46
7	<i>S. agnetis</i>	24	8	-	32	9,35±16,79
8	<i>S. fleurettii</i>	2	4	-	6	1,75±18,2
9	<i>S. simulans</i>	7	13	-	20	5,84±17,44
10	<i>S. arlettae</i>	16	15	-	31	9,06±16,84
11	<i>S. gallinarum</i>	11	5	2	18	5,26±17,55
12	<i>S. saprophyticus</i>	13	5	12	30	8,77±16,9
13	<i>S. hyicus</i>	5	4	3	12	3,50±17,87
	Барлығы	181	139	22	342	

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 1811 материал сынамасынан стафилококктардың 13 түріне жатқызылған 342 изолят бөлінді.

Бұл ретте оқшауланған стафилококктардың ең көп саны *S. aureus* -69 изолятқа (20,17± 14,78%) жатады, олардың негізгі бөлігі маститті сүттен және ішек жолдары шайындыларынан оқшауланған.

Екінші орында *S. cohnii* 38 (11,11± 16,46%), *S. agnetis* - 32 изолят (9,35± 16,79%), сондай-ақ айтарлықтай мөлшерде оқшауланған *S.intermedius*, *S. arlettae* және *S. chromogenes* 31 изолят (9,06 ±16,84%)кұрады, *S. saprophyticus*- 30 изолят (8,77±16,9%), *S. simulans* және және *S. xylosus* - 20 изолят (5,84± 17,44%), *S. gallinarum* - 18 изолят (5,26±17,55%).

Ең аз бөлінен *S. hyicus* саны -12 изолят (3,50 ± 17,87%) *S. fleurettii* - 6 изолят (1,75± 18,2%), *S. sciuri* - 4 изолят (1,16 ± 18,3%) болды.

Стафилококктар жануарлардың кез-келген ұлпаға немесе мүшесіне әсер етіп, 100-ден астам түрлі ауруларды тудыруы мүмкін. Әдеби деректерге сүйенсек, көптеген ауылшаруашылық және үй жануарлары мен құстардан патогенді немесе шартты патогенді стафилококктардың оннан астам түрі бөлінеді [17].

Стафилококктар қалыпты микрофлораның өкілдері ретінде жануарлар мен құстардың әртүрлі биотоптарын колонизациялай алады, бір-бірімен және басқа микроорганизмдермен байланыста болады [19.21].

Қазіргі уақытта мастит этиологиясында ұсақ жануарлардың басқа ірінді-қабыну ауруларында коагулаза теріс стафилококктардың (КТС) тудыруы мүмкін туралы көбірек деректер бар.

Ірі қара малдан оқшауланған стафилококктардың түрлік спектрін салыстыру кезінде биотоптарда әртүрлі түрлердің пайда болу жиілігі өзгергені анықталды (кесте 6).

Кесте 6 - Ірі қараның әр түрлі биотоптарынан оқшауланған *Staphylococcus* тұқымдас бактериялардың спектрі

№	Түрі	Барлығы бөлініп алынған өсінділер%		Биотоптардан алынған өсінділер саны	
		саны	%	Ішкі мүшелер (пат. материал)	Тік ішек пен мұрын қуысының ағындылары
1	<i>S. aureus</i>	16	17,02±8,09	16	-
2	<i>S. arlettae</i>	8	8,51±8,92	-	8
3	<i>S. agnetis</i>	10	10,63±8,71	-	10
4	<i>S. intermedius</i>	7	7,44±9,02	7	-
5	<i>S. chromogenes</i>	12	12,76±8,5	-	12
6	<i>S. saprophyticus</i>	9	9,57±8,81	-	9
7	<i>S. fleurettii</i>	2	2,12±9,54	-	2
8	<i>S. xylosus</i>	7	7,44±9,02	4	3
9	<i>S. cohnii</i>	12	12,76±8,5	7	5
10	<i>S. simulans</i>	7	7,44±9,02	2	5
11	<i>S. gallinarum</i>	4	4,25±9,33	3	1
Барлығы		94		39	55

Түрлердің саны айтарлықтай ерекшеленбегеніне қарамастан, ішкі мүшелерден 39, тік ішек пен мұрын қуысының ағындылары әртүрлі спектрлі стафилококктардың 55 түрі оқшауланған. *S. aureus* тек ішкі мүшелерден оқшауланған, ал тік ішек пен мұрын қуысының ағындыларынан мүлдем оқшауланбаған. Сонымен қатар *S. saprophyticus*, *S. arlettae*, *S. agnetis*, *S. fleurettii* және *S. chromogenes* тек тік ішек пен мұрын қуысының ағындыларынан анықталды, олар ішкі ағзалардың патологиялық материалынан оқшауланған жоқ. Жағдайлардың тек 45,6% бір жануардың әртүрлі биотоптарынан стафилококктардың ұқсас түрлері оқшауланған, ең алдымен олар вирулентті *S. aureus* және кең таралған, шартты түрде патогенді *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. simulans* (кесте 7).

Шошқалардан оқшауланған стафилококктардың түрлік спектрін салыстыру кезінде *S. intermedius*, *S. chromogenes* вирулентті изоляттарының басым болуын атап өту керек.

S. aureus шошқа өсіру үшін экономикалық маңызы бар инфекциялардың қоздырғышы емес, өйткені олар әдетте жаралар арқылы инфекцияға байланысты спорадикалық және бір бөлек сипаттамаға ие. Кесте 7

Кесте 7 - Шошқалардың әртүрлі биотоптарынан бөлініп алынған стафилококктардың түрлік спектрі

№	Стафилококктар түрі	Бөлініп алынған өсінділер%		Биотоптардан алынған өсінді саны	
		саны	%	Ішкі мүшелер (пат. материал)	Тік ішек пен мұрын қуысының ағындылары
1	<i>S. aureus</i>	4	8,51±6,34	3	1
2	<i>S. intermedius</i>	9	19,14±5,6	9	-
3	<i>S. chromogenes</i>	7	14,89±5,9	3	4
4	<i>S. sciuri</i>	3	6,38±6,49	-	3
5	<i>S. hyicus</i>	5	10,63±6,19	2	3
6	<i>S. cohnii</i>	6	12,76±6,05	3	3
7	<i>S. agnetis</i>	5	10,63±6,19	2	3
8	<i>S. arlettae</i>	4	8,51±6,34	4	-
9	<i>S. saprophyticus</i>	4	8,51±6,34	-	4
Барлығы		47		26	21

Шошқалардан не бәрі 47 изолят бөлініп алынған. Соның ішінде 26 изолят ішкі мүшелерден, ал 21 изолят тік ішек пен мұрын қуысының ағындыларынан.

Шошқалардан оқшауланған стафилококктардың түрлік спектрін салыстыру кезінде *S. intermedius*, *S. chromogenes* вирулентті изоляттарының басым болуын атап өту керек.

S. intermedius және *S. chromogenes* шошқа өсіру үшін экономикалық маңызы бар инфекциялардың қоздырғышы емес, өйткені олар әдетте жаралар арқылы инфекцияға байланысты спорадикалық және оқшауланған.

Төрт изолят *S. aureus*, *S. arlettae* және *S. saprophyticus* және әр түрдің үш изоляты *S. sciuri*, *S. hyicus*, *S. cohnii* және *S. agnetis* тік ішек пен мұрын қуысының ағындылары оқшауланған.

S. sciuri және *S. hyicus* - "шошқа майы ауруы" деп аталатын шошқаның ауыр стафилококк ауруының қоздырғыштары, бұл 3 айға дейінгі торайлар тері ауруы, терінің зақымдалуына, экссудациясына, эрозияға әкеледі. Көптеген зерттеулер өлім-жітімнің (5-90%) және сырқаттанушылықтың (10-90%) айтарлықтай деңгейін растайды, бұл бүкіл әлемдегі шошқа майының ауруымен байланысты. *S. hyicus* және *S. sciuri*-мен байланысты аурулардан басқа, шошқалар *S. aureus*, коагулазонегативті стафилококктар *S. epidermidis*, *S. intermedius*, *S. chromogenes* және т.б. сияқты стафилококктардың сау тасымалдаушылары бола алады және олар көбінесе

мұрын ағындарында, тері беттерінде және нәжісте кездеседі, әртүрлі анатомиялық аймақтардағы таралу көрсеткіштері 40% - дан 67% - ға дейін. Бұл микрофлораның кейбір түрлеріне қатысты ерекше алаңдаушылық олардың патогендік штаммдарға берілуі мүмкін микробқа қарсы және ауыр металдарға төзімділіктің тасымалдаушысы болып табылады.

Біздің зерттеулеріміздің ең үлкен пайызын сүт және сүт өнімдері алады, бұл стафилококктар стрептококктармен бірге ірі қара маститінің негізгі қоздырғыштарының бірі болып табылады. Бұл факт оқшауланған изоляттардың санымен (114) және олардың әртүрлілігімен -13 түрімен расталады (кесте 8).

Кесте 8 Сүт және сүт өнімдерінен бөлініп алынған стафилококктардың түрлік спектрі

№	Стафилококктар түрі	Бөлініп алынған өсінділер %		Сүт	Сүт өнімдері
		саны	%		
1	<i>S. aureus</i>	36	31,57±7,34	25	11
2	<i>S. intermedius</i>	7	6,14±10,07	5	2
3	<i>S. chromogenes</i>	7	6,14±10,07	5	2
4	<i>S. sciuri</i>	1	0,87±10,63	1	-
5	<i>S. xylosus</i>	9	7,89±9,88	9	-
6	<i>S. fleurettii</i>	4	3,50±10,35	4	-
7	<i>S. agnetis</i>	6	5,26±10,16	4	2
8	<i>S. simulans</i>	13	11,40±9,5	5	8
9	<i>S. arlettae</i>	12	10,52±9,6	7	5
10	<i>S. saprophyticus</i>	5	4,38±10,25	5	-
11	<i>S. cohnii</i>	9	7,89±9,88	6	3
12	<i>S. hyicus</i>	3	2,63±10,44	1	2
13	<i>S. gallinarum</i>	2	1,75±10,54	2	-
Барлығы		114		79	35

Оқшауланған стафилококктардың құрылымында изоляттардың ең көп саны *S.aureus* -31,57% құрайды. Жоғарыда айтылғандай, *S.aureus* санитарлық-гигиеналық маңызы зор, өйткені 95% жағдайда тамақтан улану *S.aureus* шығаратын экзотоксиндер тобынан туындайды, олар инфекция кезінде тағамдарда жиналады [35]. Осыған байланысты *S.aureus* анықтау сиыр сүтіндегі сүт шаруашылығы үшін маңызды мәселе ғана емес, сонымен қатар сүт пен сүт өнімдерін тұтыну арқылы тамақтан улану мүмкіндігіне байланысты халықтың денсаулығына үлкен қауіп төндіреді.

Коагулаза теріс стафилококктар 68,42% құрады, олардың басқаларына қарағанда *S. simulans* -11,4 %, *S. arlettae* -10,5%, *S. xylosus* және *S. cohnii* - 7,8% тіркелді, көптеген елдерде коагулазонегативті стафилококктар біртіндеп интрамаммарлы инфекциялармен байланысты этиологиялық агенттер ретінде танылады. Коагулаза теріс стафилококктардың көптеген түрлері интрамаммарлы инфекцияларға қатысады, дегенмен ірі қара маститінде жиі бөлінетін коагулаза теріс стафилококктар *S.chromogenes*,

S.simulans, *S.xylosus*, *S.hyicus* және *S.haemolyticus* [5,6,7], бұл біздің нәтижелерімізге сәйкес келеді.

Коагулаза теріс стафилококктар сонымен қатар гемолизин, лейкоцидин, липаза, протеазалар және ДНҚ сияқты вируленттілікке ықпал ететін бірнеше токсиндер мен ферменттерді шығарады. *S. chromogenes* штаммдарында *S.aureus* сияқты қабыну параметрлерін тудыратын бөлінетін цитотоксикалық факторлардың болуын анықтады [167,173].

Әдетте, адамдардағы стафилококкты тамақтан улану құс еті мен жұмыртқаны тұтынумен байланысты. *Staphylococcus aureus* тудыратын инфекция үй құстарына тән және көбінесе сүйектерде, сіңір қынаптарында және аяқ-қол буындарында локализацияланған.

Әдебиеттерге сәйкес, құстар мен құс өнімдерінен жиі бөлінетін стафилококктарға *S. aureus*, *S. epidermidis* және *S. gallinarum* жатады [6,11, 15]. Стафилококктар көбінесе тамақтандыру және тамақ өнеркәсібі кәсіпорындарының жабдықтарының жуындыларынан бөлінеді, әсіресе олардың санитарлық жағдайы нашар болғанда [6, 11, 15] (кесте 9).

Кесте 9 - Құстардан бөлініп алынған стафилококктардың түрлік спектрі

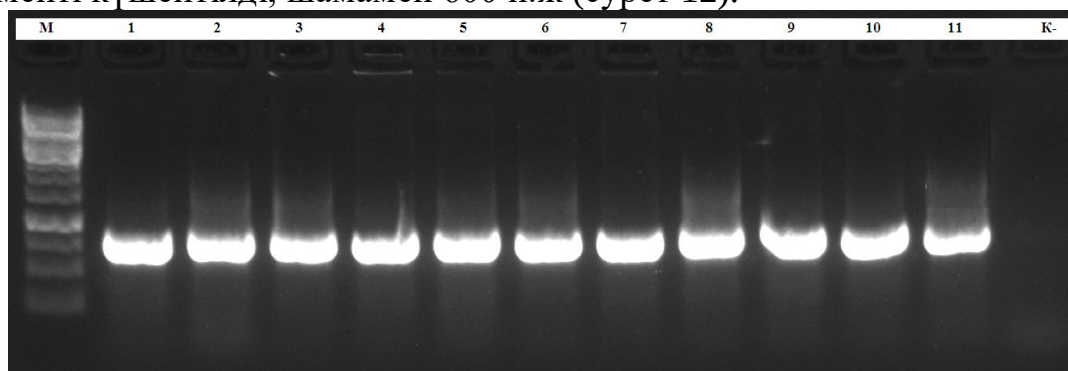
№	Стафилококктар түрі	Бөлініп алынған өсінділер %		Өсінділер саны		
		саны	%	Құс шаруашылығы өнімдері (жұмыртқа, құс ұшасы мен субөнімдер)	Биоматериалдар (қаз бен тауықтардың клоакальді ағындылары)	Құс фабрикасының құрылғыларынан алынған
1	<i>S. aureus</i>	13	14,94±7,98	5	8	-
2	<i>S. chromogenes</i>	5	5,74±8,84	2	3	-
3	<i>S. agnetis</i>	11	12,64±8,2	2	9	-
4	<i>S. gallinarum</i>	12	13,79±8,09	3	7	2
5	<i>S. cohnii</i>	11	12,64±8,2	7	2	2
6	<i>S. xylosus</i>	4	4,59±8,95	2	2	-
7	<i>S. intermedius</i>	8	9,19±8,52	-	5	3
8	<i>S. hyicus</i>	4	4,59±8,95	1	-	3
9	<i>S. arlettae</i>	7	8,04±8,63	3	4	-
10	<i>S.saprophyticus</i>	12	13,79±8,09	-	-	12
Барлығы		87		5	40	22

9-кестеде келтірілген мәліметтерге сәйкес, құстардың стафилококктары әртүрлілігімен сипатталды (10 түр): *S.aureus* (14,94±7,98%), *S.gallinarum* және *S.saprophyticus* (13,79±8,09%), *S.cohnii* және *S.agnetis* (12,64±8,2%), негізгі түрлер болды. Сонымен қатар, кейбір жағдайларда құстардан *S.intermedius* (9,19±8,52%), *S.arlettae* (8,04±8,63%), *S.chromogenes* (5,74 ±8,84%), *S.hyicus* және *S.xylosus* (4,59±8,95%) бөлінді. *S.hyicus* балапандар мен күрке тауықтарда фибриногетеролитикалық блефариттің пайда болуымен байланысты.

Құс фабрикаларының жабдықтарынан негізінен *S.saprophyticus* және *S.gallinarum* (13,79 ±8,09) көп бөлінді. Айта кету керек, құс фабрикасындағы тауықтардың ұшасынан кез-келген стафилококкты бөліп алу мүмкін болмады, оқшауланған изоляттардың көп бөлігі үй қаздары мен тауықтардың сынамаларына және ішінара сауда нүктелерінен алынған сынамалар. Біздің зерттеулерімізде бірде-бір *S.epidermidis* штаммы оқшауланбаған.

Фенотиптік сынақтар стафилококктарды, әсіресе коагулазонегативті препараттарды дұрыс ажырата алмайтындығына байланысты оқшауланған изоляттардың 16S РНҚ генінің реттілігі жүргізілді.

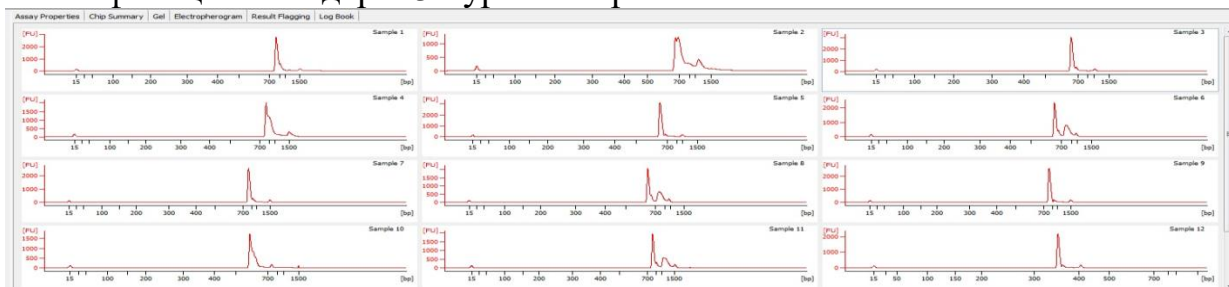
Осы мақсатта ПТР әдісімен алынған ДНҚ-дан геннің 16s rRNA фрагменті күшейтілді, шамамен 600 н.ж (сурет 12).



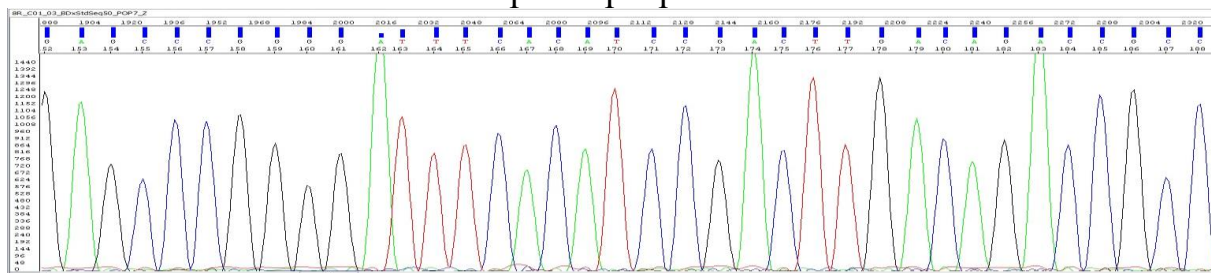
М -Маркер ұзындығы O'GeneRuler 1 kb DNA Ladder; 1-11 сынамалар,
К- теріс бақылау

Сурет 12 - ПТР өнімі, 16S rRNA генінің бөлігіне арналған әмбебап
праймерлермен алынған

Agilent 2100 биоанализаторының көрсеткіштері бойынша амплификация өнімдері 13-суретте көрсетілген.



Сурет 13 - Agilent 2100 биоанализаторындағы геннің 16s rRNA
бөлігіне әмбебап праймерлермен алынған ПТР өнімі

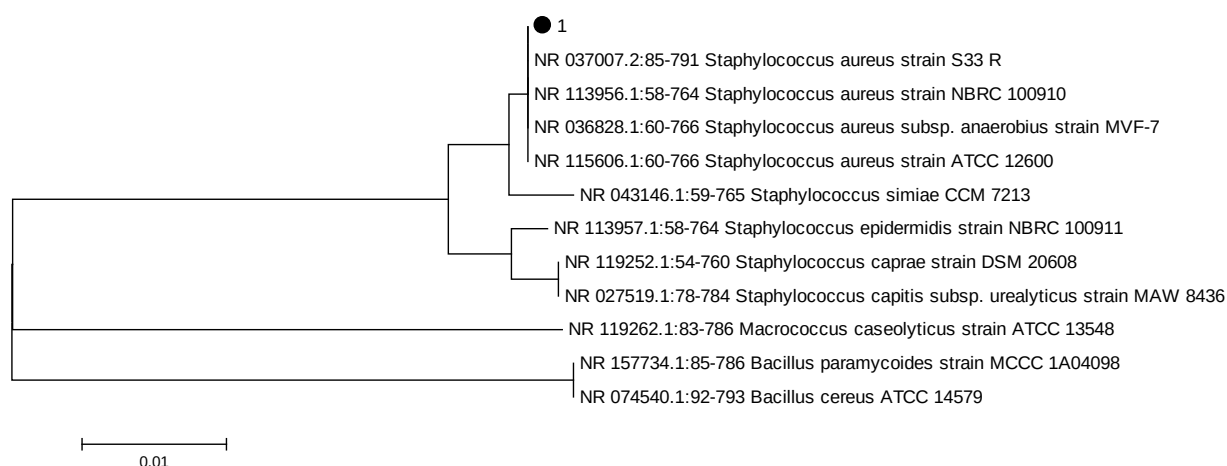


ABI 3500 генетикалық анализаторының мәліметтері бойынша нуклеотидтер тізбегінің электрофореграммасы

Нуклеотидтер тізбегін талдау. Анықталатын штамм генінің 16S rRNA нуклеотидтер тізбегі талданды және SeqA (Applied Biosystems) бағдарламалық құралында жалпы тізбекке біріктірілді. Осыдан кейін соңғы фрагменттер алынып тасталды (праймерлердің нуклеотидтер тізбегі, сапа көрсеткіші төмен фрагменттер) бұл бізге BLAST алгоритмі бойынша GeneBank-те анықталған шамамен 600 н.ж нуклеотидтер тізбегін алуға мүмкіндік берді.

Зерттелетін штаммдардағы 16S rRNA генінің тізбегін филогенетикалық талдаудың нәтижелері Neiighbor-Joining кластерлік генетикалық қашықтықты есептеу әдісін қолдана отырып, MEGA6 бағдарламасында салынған филогенетикалық дің түрінде ұсынылған (14-22 суреттер).

1. *Staphylococcus aureus*



Сурет 14 -Филогенетикалық діңі *S. aureus*

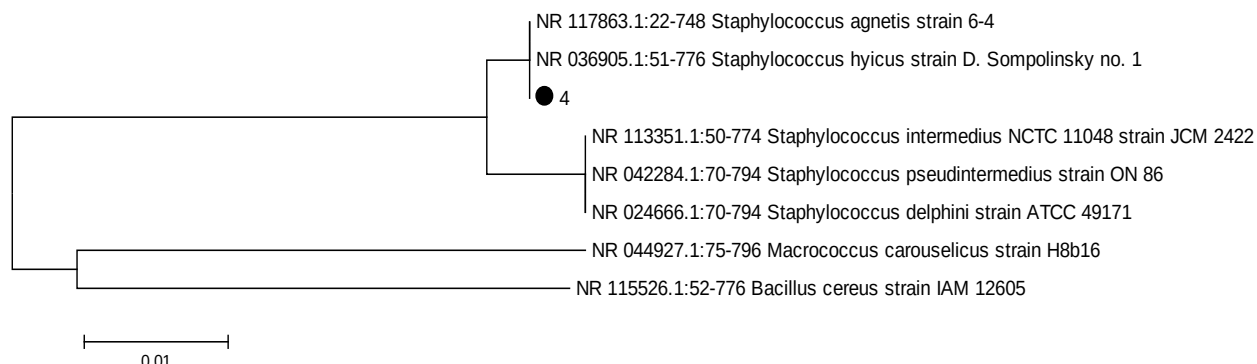
Ең жақын *S. aureus* штаммдары бар гомология дәрежесі 100,0% құрады (кесте 10).

Кесте 10 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Per. Ident	Accession
Staphylococcus aureus strain S33 R	1306	1306	100%	0.0	100.0%	NR_037007.2
Staphylococcus aureus strain NBRC 100910	1306	1306	100%	0.0	100.0%	NR_113956.1
Staphylococcus aureus subsp. anaerobius strain MVF-7	1306	1306	100%	0.0	100.0%	NR_036828.1
Staphylococcus aureus strain						NR_115606.1

ATCC 12600	1306	1306	100%	0.0	100.0%	
------------	------	------	------	-----	--------	--

2. *Staphylococcus sp.*



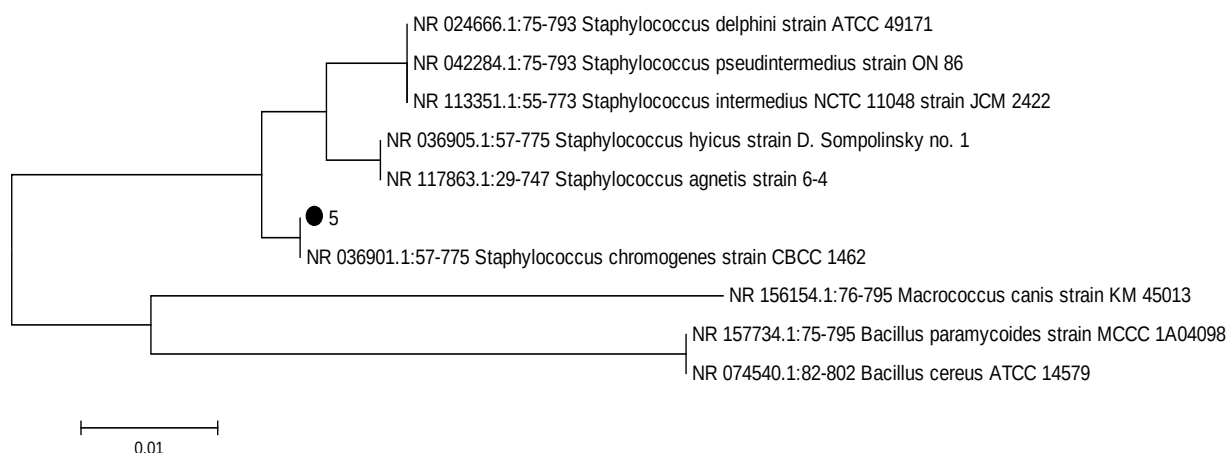
Сурет 15-*S. aureus* филогенетикалық діні

Штаммен гомология дәрежесі NR 117863.1: 22-748 *Staphylococcus agnetis* strain 6-4 және NR 036905.1: 51-776 *Staphylococcus hyicus* strain D. Sompolinsky no. 1 -100% құрайды (кесте 11).

Кесте 11 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Per. Ident	Accession
<i>Staphylococcus agnetis</i> strain 6-4	1343	1343	100%	0.0	100.00%	NR_117863.1
<i>Staphylococcus hyicus</i> strain D. Sompolinsky no. 1	1341	1341	99%	0.0	100.0%	NR_036905.1
<i>Staphylococcus intermedius</i> NCTC 11048 strain JCM 2422	1301	1301	99%	0.0	99.03%	NR_113351.1

3. *Staphylococcus chromogenes*



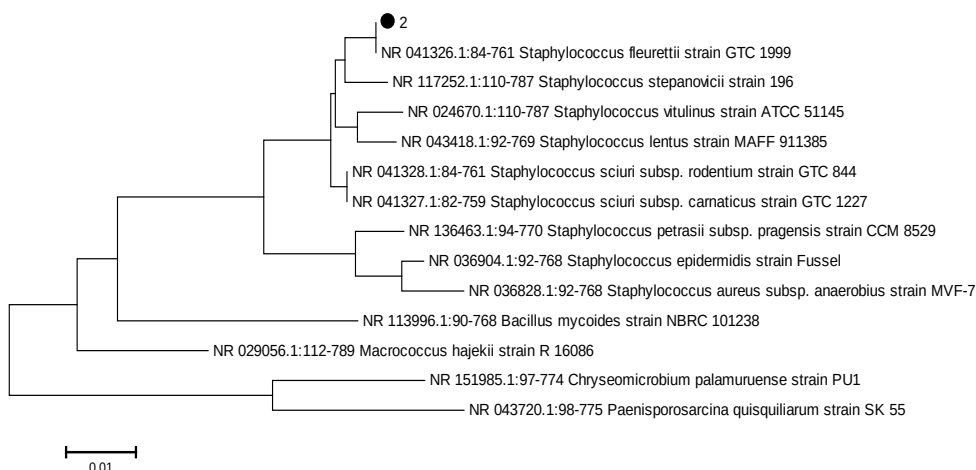
Сурет 16 - *S. chromogenes* филогенетикалық діңі

Штаммен гомология дәрежесі NR 036901.1: 57-775 *Staphylococcus chromogenes* strain CBC 1462- 100.00% құрайды (12-кесте)

Кесте 12 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	Evalue	Per. Ident	Accession
<i>Staphylococcus chromogenes</i> strain CBCC 1462	1328	1328	100%	0.0	100.00%	NR_036901.1
<i>Staphylococcus intermedius</i> NCTC 11048 strain JCM 2422	1279	1279	100%	0.0	98.75%	NR_113351.1
<i>Staphylococcus agnetis</i> strain 6-4	1279	1279	100%	0.0	98.75%	NR_117863.1
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> strain ON 86	1279	1279	100%	0.0	98.75%	NR_042284.1

4. *Staphylococcus fleurettii*



Сурет 17 - *S. fleurettii* филогенетикалық діңі

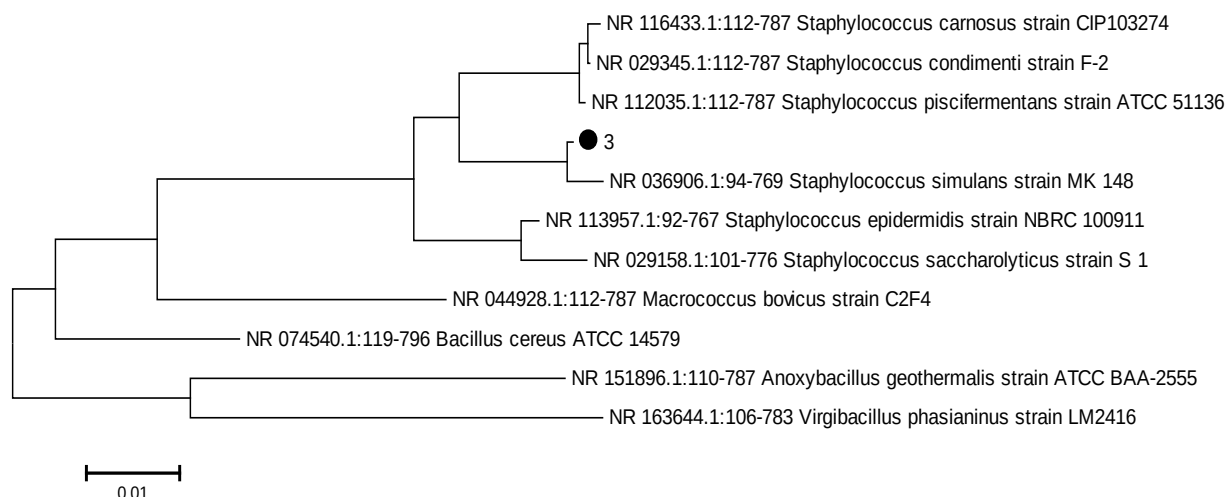
Штаммен гомология дәрежесі NR 041326.1: 84-761 *Staphylococcus fleurettii* strain GTC 1999 -100,00% құрады (13-кесте).

Кесте 13 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	Evalue	Per. Ident	Accession
Mammaliicoccus fleurettii strain GTC 1999 16S ribosomal RNA, partial sequence	859	859	100%	0.0	100.00%	NR_041326.1
Staphylococcus sciuri strain RCB474 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	832	832	100%	0.0	98.92%	KT260686.1
Staphylococcus sp. Y82-MSE-	856	856	99%	0.0	100.00%	JN853125.1

E14 16S ribosomal RNA gene, partial sequence						
Staphylococcus stepanovicii 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	832	832	100%	0.0	98.92%	KR732655.1

5. *Staphylococcus simulans*



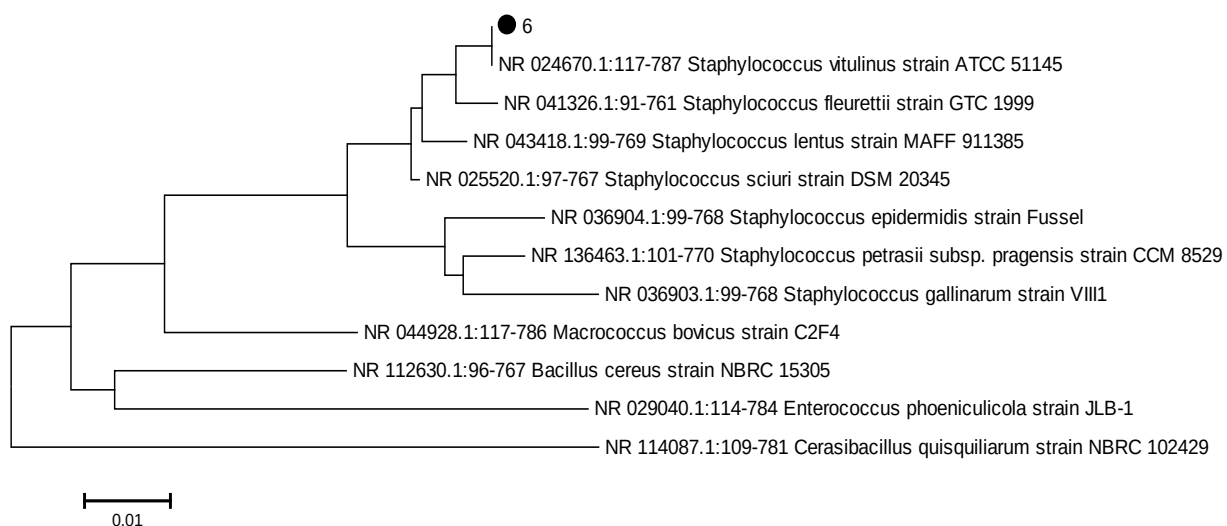
Сурет 18 - *S. simulans* филогенетикалық діңі

Штаммен гомология дәрежесі NR 036906.1: 94-769 *Staphylococcus simulans* strain MK148- 99,56% құрады (14-кесте).

Кесте 14 -Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	Evalue	Per. Ident	Accession
<i>Staphylococcus simulans</i> strain CM4 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	953	953	100%	0.0	100.00%	AY126233.1
<i>Staphylococcus simulans</i> strain NCTC7944 genome assembly, chromosome: 1	911	5441	98%	0.0	98.64%	LR134264.1
<i>Staphylococcus simulans</i> strain NCTC11046 genome assembly, chromosome: 1	911	5452	98%	0.0	98.64%	LS483313.1

6. *Staphylococcus vitulinus*



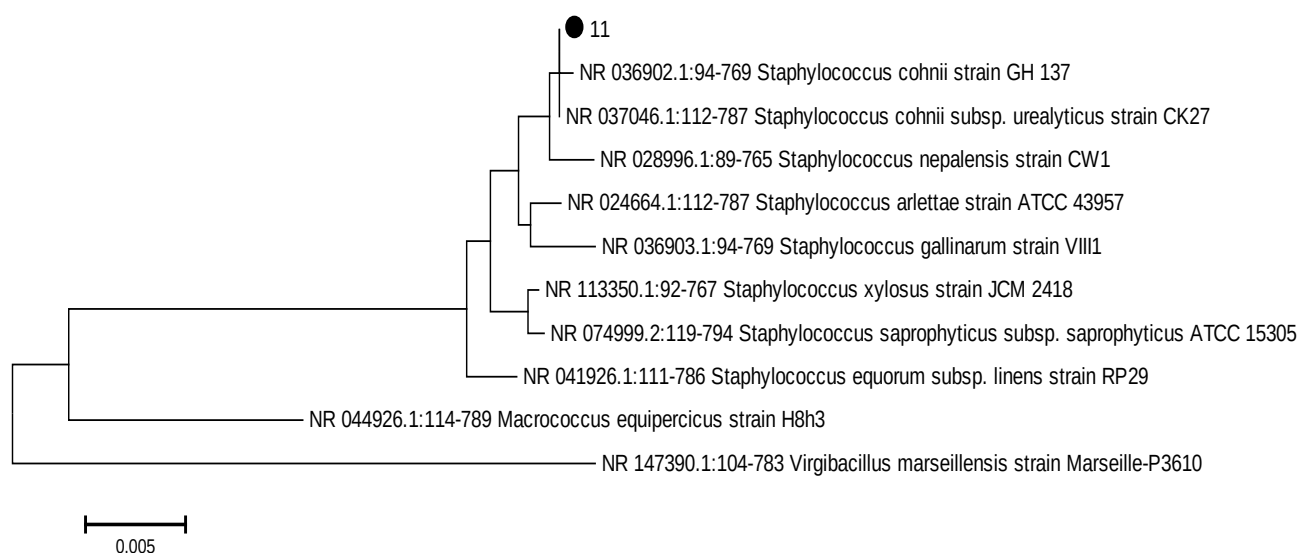
Сурет 19 - *S. Vitulinus* филогенетикалық діңі

Штаммен дәрежесі NR 024670.1: 117-787 *Staphylococcus vitulinus* strain ATCC 51145 -99,85% құрады (15-кесте).

Кесте 15- Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	Evalue	Per. Ident	Accession
Staphylococcus vitulinus strain JZ R-63 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	1349	1349	100%	0.0	100.00%	MH119704.1
Staphylococcus aureus strain JS-1 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	1330	1330	100%	0.0	99.59%	MK054200.1
Staphylococcus sciuri subsp. sciuri strain NCTC12103 genome assembly, chromosome: 1	1315	7867	100%	0.0	99.18%	LS483305.1
Staphylococcus sp. Ag7 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	1343	1343	100%	0.0	99.86%	JN257097.1

7. *Staphylococcus cohnii*



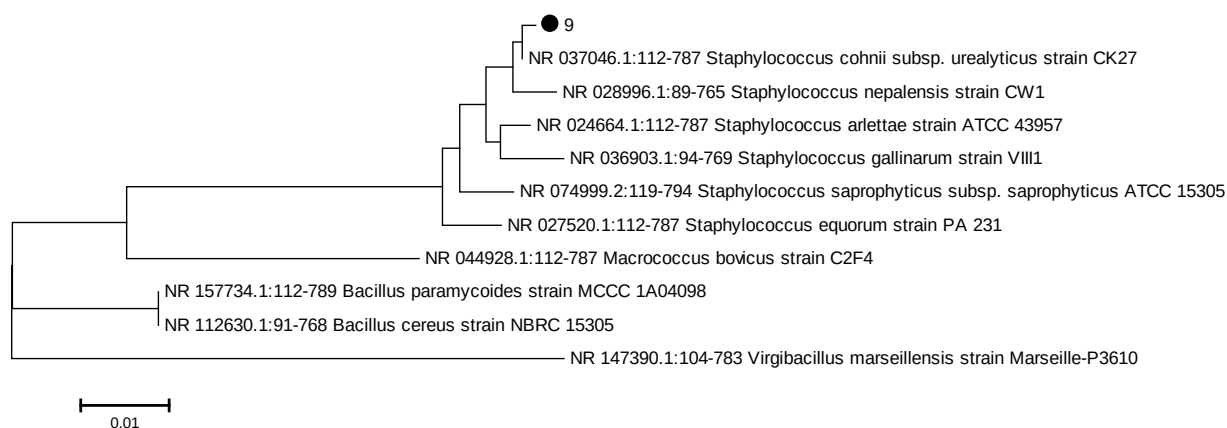
Сурет 20 - *S. cohnii* филогенетикалық діңі

Штаммен гомология дәрежесі NR 036902.1: 94-769 *Staphylococcus cohnii* strain GH 137 99,85% құрады (16-кесте).

Кесте 16 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

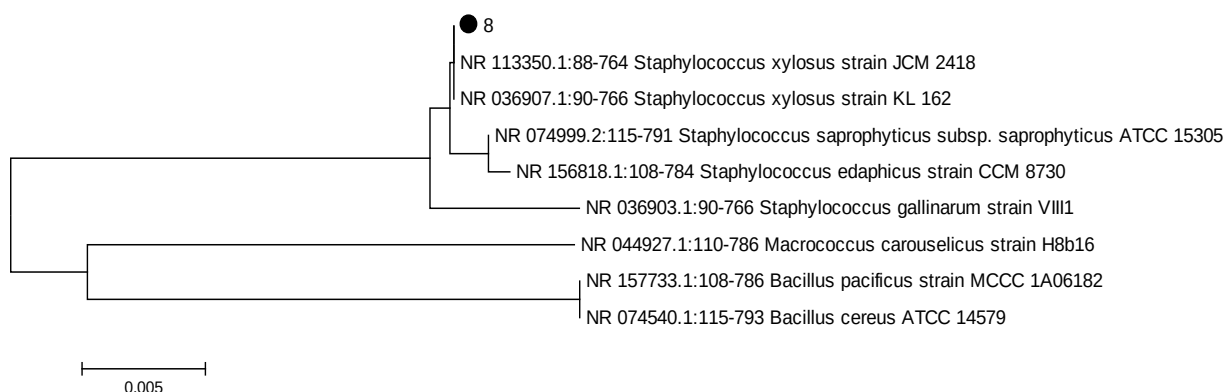
Description	Max score	Total score	Query cover	Evalue	Per. Ident	Accession
Staphylococcus cohnii partial 16S rRNA gene, isolate B1	1674	1674	100%	0.0	99.89%	HG941657.1
Staphylococcus cohnii strain GH 137 16S ribosomal RNA, partial sequence	1674	1674	100%	0.0	99.89%	NR_036902.1
Staphylococcus cohnii subsp. cohnii strain PCM 2108 16S ribosomal RNA gene, partial sequence; 16S-23S ribosomal RNA intergenic spacer, complete sequence; and 23S ribosomal RNA gene, partial sequence	1670	1670	99%	0.0	99.89%	MF678873.1
Staphylococcus cohnii subsp. cohnii strain TE8 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	1670	1670	99%	0.0	99.89%	MH057389.1

8. *Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticus*



Сурет 21 - *Cohnii subsp. urealyticus* филогенетикалық діңі

9. *Staphylococcus xylosus*



Сурет 22 - *Cohnii subsp. Xylosus* филогенетикалық діңі

Штаммен гомология дәрежесі NR 113350.1:88-764 *Staphylococcus xylosus* strain JCM 2418 - 100.00% құрайды (кесте 17).

Кесте 17 - Халықаралық NCBI дерекқорындағы 16S rRNA генінің нуклеотидтер тізбегін анықтау нәтижелері

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Per. Ident	Accession
<i>Staphylococcus xylosus</i> strain JCM 2418	1251	1251	100%	0.0	100.00%	NR_113350.1
<i>Staphylococcus xylosus</i> strain KL 162	1251	1251	100%	0.0	100.00%	NR_036907.1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> subsp. <i>saprophyticus</i> ATCC 15305	1240	1240	100%	0.0	99.70%	NR_074999.2
<i>Staphylococcus edaphicus</i> strain CCM 8730	1234	1234	100%	0.0	99.56%	NR_156818.1

MALDI-ToF MS әдісімен стафилококктардың 13 түрінің 45 штаммы талданды. Бұл ретте 2-ден 2,29 дейінгі score мәнмен түрдің ықтимал

сәйкестендіруімен тұқымның сенімді сәйкестендірілуімен 24 (53,3%) изолят анықталды, ал қалған 13 (28,9 %) изоляттар түрді жоғары ықтималды сәйкестендіру дәрежесімен анықталды, олар 2,3 – 3 дейінгі score мәндерді құрады. Тұқымның ықтимал сәйкестендірілуі 3 (6,7%) изолятта жүргізілді, 5 (11,1%) изолят түрлік сәйкестендіруден өтпеді.

MALDI-ToF MS нәтижелері 16S rRNA гені бойынша молекулярлық сәйкестендіру деректеріне сәйкес келді. Зерттеуге ұсынылған 12 *S. aureus* изоляттарының ішінен осы әдіспен 12 изолят түрді жоғары ықтималды сәйкестендірумен расталды.

Осылайша, ғылыми-зерттеу жұмыстарын жүргізу кезеңінде Қостанай және Солтүстік Қазақстан облыстарының сауда орындарында, ет өңдеу кәсіпорындарында, мал шаруашылығы кәсіпорындарында жануарлар мен құстардан, жануарлардан алынатын өнімдерден биологиялық материалдың 1811 үлгісі іріктелді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 1811 материал сынамасынан стафилококктардың 13 түріне жатқызылған 342 изолят бөлінді.

Бұл ретте оқшауланған стафилококктардың ең көп саны *S. aureus* -69 изолятқа ($20,17 \pm 14,78\%$) жатады, олардың негізгі бөлігі маститті сүттен және ішек жолдары шайындыларынан оқшауланған.

Екінші орында *S. cohnii* 38 ($11,11 \pm 16,46\%$), *S. agnetis* - 32 изолят ($9,35 \pm 16,79\%$), сондай-ақ айтарлықтай мөлшерде оқшауланған *S.intermedius*, *S. arlettae* және *S. chromogenes* 31 изолят ($9,06 \pm 16,84\%$) құрады, *S. saprophyticus* - 30 изолят ($8,77 \pm 16,9\%$), *S. simulans* және *S. xylosus* - 20 изолят ($5,84 \pm 17,44\%$), *S. gallinarum* - 18 изолят ($5,26 \pm 17,55\%$).

Ең аз бөлінен *S. hyicus* саны -12 изолят ($3,50 \pm 17,87\%$) *S. fleurettii* - 6 изолят ($1,75 \pm 18,2\%$), *S. sciuri* - 4 изолят ($1,16 \pm 18,3\%$) болды.

3.2 Оқшауланған стафилококк изоляттарының негізгі биологиялық қасиеттерін зерттеу және түрішілік ерекшеліктерді анықтау

Оқшауланған штамдардың биологиялық қасиеттерін зерттеу үшін біз жануарлардың барлық түрлерінен жиі ерекшеленетінін ескере отырып ең маңызды 5 түрдің штамдарын қолдандық: *S.aureus*, *S.intermedius*, *S.chromogenes*, *S.cohnii*, *S.arlettae* штамдарын алдық.

Барлығы 200 изоляттың қасиеттерін зерттеу жүргізілді, оның ішінде ірі қара малдан оқшауланған 126 штамм (*S.aureus* -52, *S.intermedius* -14, *S.chromogenes* - 19, *S.cohnii* - 21, *S.arlettae* 20), 30 шошқадан (*S.aureus* -4, *S.intermedius* -9, *S.chromogenes* - 7, *S.cohnii* - 6, *S.arlettae* -4), сондай-ақ құстардан оқшауланған изолят (*S. aureus* -13, *S. intermedius* - 8, *S. chromogenes*-5, *S. cohnii*-11, *S. arlettae* -7).

Стафилококктардың түрішілік ерекшеліктерін зерттеу үшін ірі қара, шошқа және құстардың әртүрлі биотоптарынан оқшауланған стафилококктардың вируленттілігінің дәстүрлі факторларына

салыстырмалы зерттеулер жүргізілді. Ірі қара малдан, шошқадан және құстардан оқшауланған изоляттардың гемолитикалық, лецитовеллаздық және ДНК-дық белсенділіктерді зерттеу нәтижелері 18,19,20 -кестелерде келтірілген.

Кесте 18 - Ірі қара малдан оқшауланған *Staphylococcus* бактерияларының вируленттілік факторлары

Стафилококк түрлері	Қасиеттерінің кездесу жиілігі, %					
	Гемолитикалық белсенділік		Лецитовеллаздық белсенділік		ДНК-дық белсенділік	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i> n= 52	49	94,23± 0,4	47	90,38±0,67	50	96,15± 0,27
<i>S. intermedius</i> n= 14	9	64,28± 1,34	3	18,75±3,05	10	74,42± 1,11
<i>S. chromogenes</i> n=19	2	10,52± 4,01	-	0,00	6	31,57± 3,06
<i>S. cohnii</i> n=21	1	4,76± 4,47	-	0,00	3	14,28± 4,02
<i>S. arlettae</i> n= 20	1	5,00± 4,36	-	0,00	4	20,00± 3,67

Ірі қара малдан оқшауланған стафилококктардың вируленттілік факторларын зерттеу үшін биоматериалдан, сүттен және сүт өнімдерінен оқшауланған изоляттар біріктірілді.

Жануарлардың әртүрлі биотоптарынан оқшауланған стафилококк түрлерінің штаммдарының вируленттілік факторларының түрішілік айырмашылықтарын салыстыру үшін стафилококктардың ең көп бөлініп алынған 5 түріне: *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. arlettae*- ге талдау жүргізілді. Кестеден көріп отырғаныңыздай, оқшаулау көзіне қарамастан, зерттелген өсінділердің барлығы дерлік гемолитикалық белсенділікті көрсетті, оның ішінде *S. aureus* изоляттары 50 изоляттың ішінде 49 изолят ең үлкен гемолитикалық белсенділікке ие болды.

Зерттеу нәтижесінде лецитовеллазалық белсенділікті тек ірі қара малдан, шошқадан және құстардан бөлініп алынған *S. aureus* изоляттары мен ірі қарадан бөлініп алынған *S. intermedius* 14 изолятының ішінде 3 изоляты көрсетті.

Ал ДНКазалық белсенділікке келетін болсақ: барлық зерттелген стафилококктың 5 түріде ДНКазалық белсенділікке ие болды. Ең жоғарғы нәтиже ірі қара малдан бөлінген *S. aureus* 52 изоляттан 50 изолят және *S. intermedius* 14 изоляттан 10 изолят белсенділік танытты.

Коагулаза теріс стафилококктардың ішінде вируленттіліктің ең үлкен факторлары әсіресе ірі қара малдан оқшауланған *S. intermedius* штаммдары болды.

Осы микроорганизмдерде бірқатар вируленттілік факторларының болуы бұл түрлердің жануарлар ауруларының дамуында белгілі бір рөл атқару мүмкіндігін көрсетеді.

Шошқалардан оқшауланған *S.aureus* изоляттарында вируленттілік факторларының толық жиынтығы болды (кесте 19).

Кесте 19 - Шошқалардан оқшауланған *Staphylococcus* бактерияларының вируленттілік факторлары

Стафилококк түрлері	Қасиеттерінің кездесу жиілігі, %					
	Гемолиткалық белсенділік		Лецитовеллаздық белсенділік		ДНК-дық белсенділік	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i> n= 4	4	100,00±0	3	75,00±0,57	2	50,00±1,15
<i>S. intermedius</i> n=9	6	66,66±1,06	-	0,00	5	5,55±1,41
<i>S. chromogenes</i> n=7	-	0,00	-	0,00	3	42,85±1,63
<i>S. cohnii</i> n=6	2	3,33±1,79	-	0,00	1	16,66±2,24
<i>S. arlettae</i> n= 4	-	0,00	-	0,00	1	25,00±1,73

Шошқалар жағдайында *S.aureus* изоляттарының 100,00±0,00% гемолитикалық белсенділікке ие болды. Лецитовеллаздық 75,00±0,57% және 50,00±1,15% ДНК-дық белсенділігі болды. Сондай-ақ, шошқалардан оқшауланған барлық КТС изоляттарында лецитовеллаздық белсенділігі болмады. Сонымен қатар, *S.aureus* штамдары *S.intermedius* (5,55±1,41%), *S.chromogenes* (42,85±1,63%), *S.cohnii* (16,66±2,24%), *S.arlettae* (25,00±1,73%) штамдарымен салыстырғанда ДНК-дық белсенділікке ие болды.

ДНК-дық және гемолитикалық белсенділік шошқалардан оқшауланған стафилококктардың барлық зерттелген түрлерінің өкілдерінде тіркелді. *S. intermedius* штамдары жоғарыдағы КТС ішінен вируленттілік факторларының үлкен жиынтығына ие болды.

Кесте 20 - Құстардан оқшауланған *Staphylococcus* бактерияларының вируленттілік факторлары

Стафилококк түрлері	Қасиеттерінің кездесу жиілігі, %					
	Гемолиткалық белсенділік		Лецитовеллаздық белсенділік		ДНК-дық белсенділік	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i> n=13	13	100,00	9	69,23± 1,15	5	38,46±2,3
<i>S.intermedius</i> n=8	6	75,00 ±0,75	-	0,00	1	12,50±2,64
<i>S.chromogenes</i>	1	20,00±2	-	0,00	1	20,00±2

n=5						
<i>S. cohnii</i> n=11	-	0,00	-	0,00	2	18,18±2,84
<i>S. arlettae</i> n= 7	1	14,28±2,44	-	0,00	3	42,85±1,63

Құстардан оқшауланған *S.aureus* штамдары, шошқа изоляттары сияқты, 100,00% гемолитикалық белсенділікке ие болды. Лецитовелла белсенділігі тек *S.aureus* 69,23±1,15% штамдарына ие болды, бірақ *S.aureus* штамдарының лецитовелла және ДНҚ-азналық белсенділігі ірі қара мен шошқадан оқшауланған изоляттардан статистикалық тұрғыдан төмен екенін атап өткен жөн. *S. intermedius* изоляттары адамның эритроциттеріне қатысты 75,00±0,75% айтарлықтай гемолитикалық белсенділік көрсетті. *S.arlettae* 42,85±1,63% штамдары салыстырмалы түрде маңызды ДНҚ -дық белсенділігін көрсетті. Әр түрлі ірі қара биотоптарының изоляттары сияқты, вируленттілік факторларының ең аз жиынтығы *S.cohnii* штамдарына ие болды, олар тек ДНҚ-дық белсенділігін көрсетті - 18,18± 2,84% (кесте 20).

Кейіннен жануарлардың әртүрлі биотоптарынан оқшауланған зерттелетін стафилококк түрлерінің штамдарының вируленттілік факторларының түрішілік айырмашылықтарына салыстырмалы талдау жүргізілді (21-кесте).

Кесте 21- Жануарлардың әртүрлі биотоптарынан оқшауланған зерттелген стафилококк түрлерінің штамдарының вируленттілік факторларын салыстырмалы талдау

м/о түрі	Жануар түрі	n	Қасиеттерінің кездесу жиілігі, %								
			Гемолитикалық белсенділік			Лецитовеллаздық белсенділік			ДНҚ-дық белсенділік		
			абс.	%	p	абс.	%	p	абс.	%	p
<i>S. aureus</i>	ІҚМ	52	49	94,23±0,4	0,9	47	90,38±0,6 7%	0,8	50	96,15±0,27	0,8
	Шошқа	4	4	100,0		3	75,0±0,58		2	50,00±1,15	
	Құстар	13	13	100,0 ± 0,00		9	69,23±1,15		5	38,46± 2,3	
<i>S. intermedius</i>	ІҚМ	14	9	64,28±1,38	0,6	3	21,42±3,05	0,09	10	74,42± 1,11	0,5
	Шошқа	9	6	66,66±1,06		0	0		5	55,55± 1,41	
	Құстар	8	6	75,00±0,76		0	0		1	12,50± 2,64	
<i>S. chromogenes</i>	ІҚМ	19	2	10,52± 4	0,09	0	0		6	31,57± 3,06	0,3
	Шошқа	7	0	0		0	0		3	42,85± 1,63	
	Құстар	5	1	20,00± 2		0	0		1	20,00± 2	

<i>S. cohnii</i>	ІҚМ	21	1	4,76± 4,47	0,07	0	0		3	14,28± 16,2	0,1
	Шошқа	6	2	3,33± 1,78		0	0		1	16,66± 2,23	
	Құстар	1 1	0	0		0	0		2	18,18± 2,84	
<i>S. arlettae</i>	ІҚМ	20	1	5,00± 4,35	0,07	0	0		4	20,0± 3,67	0,3
	Шошқа	4	0	0		0	0		1	25,00± 1,73	
	Құстар	7	1	14,28± 2,44		0	0		3	42,85± 1,63	

Ескерту: р-айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы (абсолютті көрсеткіштер үшін есептеу).

21-кестеден көріп отырғаныңыздай, оқшаулау көзіне қарамастан, зерттелген өсінділердің барлығы дерлік гемолитикалық белсенділікті көрсетті, *S. aureus* изоляттары ең үлкен гемолитикалық белсенділікті ие болды.

Сонымен қатар, ірі қара, шошқа және құс биотоптарынан оқшауланған барлық изолят қызыл қан жасушаларының гемолизіне әртүрлі қабілеттерін көрсетті. Ірі қара малдан оқшауланған 52 *S. aureus* изоляттың ішінде 49(94,23±0,4%) гемолитикалық белсенділік, 47(90,38%±0,67%) лецитовеллаздық белсенділік, 50 (96,15±0,27) ДНК-дық белсенділік көрсетті. Бұл изоляттардың барлығы мастит сүтінен оқшауланған. Қалған штамдар негізінен β-типті гемолизді көрсетті, ол эритроциттерге қалыпты әсер етуімен сипатталады.

Коагулазонегативті стафилококктардың ішінен *S. intermedius* штамдары гемолитикалық белсенділікті 9 штамм (64,28±1,38), ДНК-дық қасиеттерді 10 (74,42± 1,11), лецитовеллаздық белсенділік 3 (21,42±3,05) бойынша жоғары нәтижелер көрсетті. Айта кету керек, *S. intermedius* штамдары адамның эритроциттерімен лизисте болып, бірақ қой эритроциттерін лизиске алмады.

S. chromogenes, *S. cohnii*, *S. arlettae* изоляттары 100% жағдайда α типті гемолизді көрсетті.

Күтілгендей *S. aureus* штаммы жоғары дәрежеде соматикалық торшалары жоғары сиыр сүтінен бөлініп алынған 50 (96,15±0,27) изолят ДНК-дық белсенділік көрсетті. Ең төмен ДНК-дық белсенділікті 5(38,46± 2,3) құс және құс өнімдерінен бөлініп алынған әртүрлі биотоптардан болды.

Зерттеу нәтижелері коагулазонегативті стафилококктардың барлық зерттелетін түрлерінің коагулазонегативті стафилококктарының изоляттары мен *S. aureus* арасындағы лецитовелла белсенділігінің болуындағы сенімді айырмашылықтарды көрсетеді. Ірі қара малдан оқшауланған 3 *S. intermedius* штаммы (21,42±3,05%) болды, олардың колониялары лецитиназа сияқты инвазия мен агрессия факторының болуын көрсететін әлсіз айқын кемпіркосақ жиегімен қоршалған.

Коагулаза теріс стафилококктардың ішінде вируленттіліктің ең үлкен факторлары әсіресе ірі қара малдан оқшауланған *S. intermedius* штамдары болды.

Осы микроорганизмдерде бірқатар вируленттілік факторларының болуы бұл түрлердің жануарлар ауруларының дамуында белгілі бір рөл атқару мүмкіндігін көрсетеді.

Осылайша, зерттелетін стафилококк штаммдарында вируленттілік факторларының болуына қатысты түрішілік айырмашылықтар және оқшаулау көзіне байланысты кейбір айырмашылықтар анықталды.

Әр түрлі нысандардан оқшауланған стафилококктардың тұрақтылық факторлары

Стафилококктардың биоқабықша қалыптастыру қабілеті мен лизоцимге төзімділігі тұрақтылықтың негізгі факторлары болып табылады, олар негізінен олардың әртүрлі жағдайларда, соның ішінде қолайсыз жағдайларда өмір сүре береді [129,130,134]. Табиғатта биоқабықша барлық жерде кездеседі, олар микробтық жасушалардан және полисахаридтерден, ақуыздардан және ДНҚ-дан тұратын өз өндірісінің жасушадан тыс матрицасынан тұрады. [128,134].

S.aureus стафилококктардың басқа түрлері жануарлар мен адам ағзасында биоқабықшалар белсенді түрде қалыптастырады [130,168]. Биоқабықшаның құрамында стафилококктар микробқа қарсы препараттардың әсеріне, макроорганизмнің иммундық жүйесінің шабуылдарына және басқа да қолайсыз факторларға төзімді болады. [128,168]. Сондықтан ұзаққа созылатын, қайталанатын стафилококк инфекциясы ретінде көрінетін патогенділіктен басқа, олар тамақ өнімдерінің патогендермен ластануының тұрақты көзі бола алады [3, 135, 138.].

Біз салыстырмалы түрде ең маңызды бес түрдің -*S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. arlettae*, ірі қара малдан, шошқалар мен құстардан және өнімдерден оқшауланған биоқабықшаның түзілуін зерттедік.

Биоқабықша әртүрлі жағдайларда стафилококктардың өмір сүруін анықтайтындығына байланысты, олар *S. aureus* штаммдарын бөлек зерттелді, олар тамақ өнімдерінен және жануарлардың ішкі мүшелеріненің жұғындыларынан оқшауланған (кесте 22).

Кесте 22- Азық өнімдерінен оқшауланған *S.aureus* штаммдарының биоқабықша қалыптастыру қабілетіне арналған тестілеу нәтижелері

№	Штаммдар	ОТ орташа арифметикалық мәні	Сынама ОТ мен бақылау ОТ арасындағы айырмашылық	Биоқабықша массасының орташа мәні мкг/ойыққа	Нәтиже
1	<i>S. aureus</i>	0,345833334	0,235	28,01	жоғары
2	<i>S. aureus</i>	0,214333333	0,145083333	0,08	төмен
3	<i>S. aureus</i>	0,34883002	0,310	28,59	жоғары
4	<i>S. aureus</i>	0,228	0,15875	0,09	төмен
5	<i>S. aureus</i>	1,58012	0,233011	29,3	жоғары
6	<i>S. aureus</i>	1,54802	0,22933	28,1	жоғары
7	<i>S. aureus</i>	0,232333333	0,163083333	0,098	төмен
8	<i>S. aureus</i>	0,1315	0,06375	0,03	жоқ

9	<i>S. aureus</i>	0,150333333	0,0415	3,9	төмен
10	<i>S. aureus</i>	1,6215	0,280023	32,02	жоғары
11	<i>S. aureus</i>	0,131166667	0,063416667	0,03	жоқ
12	<i>S. aureus</i>	1,47012	0,143011	29,01	жоғары
13	<i>S. aureus</i>	1,37201	0,10902	28,5	жоғары
14	<i>S. aureus</i>	0,194333333	0,0855	9,89	орташа
15	<i>S. aureus</i>	1,54507	0,22302	31,06	жоғары
16	<i>S. aureus</i>	1,29812	0,10311	28,3	жоғары
17	<i>S. aureus</i>	0,17325	0,1175	14,74	орташа
18	<i>S. aureus</i>	0,142583333	0,086833333	9,899	орташа
19	<i>S. aureus</i>	0,172916667	0,117166667	14,66	орташа
20	<i>S. aureus</i>	0,19	0,13425	17,43	орташа
21	<i>S. aureus</i>	0,15	0,041166667	3,85	төмен

Жоғарыда айтылғандай, биоқабықша түзілуінің белгілі қабілеті бар *S.aureus* анықтамалық штаммы оң бақылау ретінде пайдаланылды. Неғұрлым сенімді нәтиже үшін әр изоляттың оптикалық тығыздығы 12 қайталануда анықталды (планшеттің 12 ойығы) және орташа арифметикалық мән есептелді.

Тамақ өнімдерінен (негізінен субклиникалық маститтердің сүтінен) оқшауланған *S. aureus* изоляттарын сынау нәтижелері 9 изоляттың жоғары (42,85%), 5 изоляттың орташа (23,80%), 5 изоляттың биоқабықша түзілу қабілеті төмен (23,80%), екі изолятта биоқабықша жоқ.

Ішкі мүшелерден, жұғындылардан оқшауланған *S. aureus* изоляттарын, сынау нәтижелері олардың 10-ы жоғары (47,60%), 7 изолят орташа (33,33%), 3 изолят-биоқабықша түзілу қабілеті төмен (14,28%), бір изолятта биоқабықша жоқ екенін көрсетті (кесте 23).

Кесте 23 - Ішкі мүшелерден, жұғындылардан бөлініп алынған *S. aureus* штаммдарының биоқабықша қалыптастыру қабілетіне арналған тестілеу нәтижелері

№	Штаммдар	ОТ орташа арифметикалық мәні	Сынама ОТ мен бақылау ОТ арасындағы айырмашылық	Биоқабықша массасының орташа мәні мкг/ойық	Нәтиже
1	<i>S. aureus</i>	0,1475	0,098416667	11,69	орташа
2	<i>S. aureus</i>	1,5966	0,248166	31,1	жоғары
3	<i>S. aureus</i>	0,051	0,001916667	0,07	жоқ
4	<i>S. aureus</i>	1,59012	0,243011	29,06	жоғары
5	<i>S. aureus</i>	1,6115	0,260023	32,01	жоғары
6	<i>S. aureus</i>	1,59501	0,24732	29,6	жоғары
7	<i>S. aureus</i>	1,85602	0,31012	32,08	жоғары
8	<i>S. aureus</i>	1,27202	0,340020	34	жоғары
9	<i>S. aureus</i>	0,058083333	0,015666667	0,00512	жоқ
10	<i>S. aureus</i>	1,27201	0,10102	28,2	жоғары
11	<i>S. aureus</i>	1,178247	0,0945	28,09	жоғары
12	<i>S. aureus</i>	0,164583333	0,108833333	13,236	орташа
13	<i>S. aureus</i>	0,179833333	0,124083333	15,787	орташа

14	<i>S. aureus</i>	1,8215	0,340023	32,6	жоғары
15	<i>S. aureus</i>	0,209166667	0,109416667	13,45	орташа
16	<i>S. aureus</i>	0,1035	0,022666667	1,739	төмен
17	<i>S. aureus</i>	1,47201	0,21002	28,7	жоғары
18	<i>S. aureus</i>	0,27375	0,174	24,32	орташа
19	<i>S. aureus</i>	1,9978	0,56912	32,21	жоғары
20	<i>S. aureus</i>	0,225666667	0,125916667	16,11	орташа
21	<i>S. aureus</i>	0,243083333	0,143333333	18,93	орташа

Алынған нәтижелер көрсеткендей, бірінші топтағы (тағамнан оқшауланған) және екінші топтағы (жануарлар биоматериалынан) *S. aureus* изоляттарында биоқабықшаларды қалыптастыру қабілеті шамамен 42,85% және 47,60% құрайды. Бірақ екінші топ орташа биоқабықша изоляттардан едәуір көп (33,33% және 23,80%) және бірінші зерттеуге қарағанда (23,80%) төмен биоқабықшалары екіншіде (14,28%) аз болды.

Алынған мәліметтерге сүйене отырып, тірі организмде өмір сүру, иммундық қорғанысты жеңу және т.б. стафилококктар биоқабықша түзілуін қамтитын тұрақтылық факторларын күшейтуге мәжбүр.

S. intermedius, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. arlettae* түрлерінде, жалпы коагулазонегативті стафилококктар сияқты, агрессияға жауап беретін вируленттілік детерминанттары жоқ, бірақ олар тірі организмдер мен субстраттарда қосылу, басып кіру және тұрақты болу қабілетіне ие [128,129]. Осыған байланысты олардың биоқабықша пайда болу дәрежесі тексерілді (кесте 24-27).

Кесте 24 - *S. Intermedius* изолятында биоқабықшаның қалыптастырылуы

Биоқабықша қалыптастыру қабілеті	Биоқабықша түзейтін изоляттар саны	
	Саны	%
жоқ	15	48,38± 2,92
төмен	8	25,80± 4,2
орташа	6	19,35± 4,56
жоғары	2	6,45± 5,29
Барлығы	31	100 %

S. intermedius биоқабықша қалыптастыру қабілетіне тестілеу нәтижелері көрсеткендей-48,38± 2,92% биоқабықша изоляттары түзілмейді, 25,80± 4,2% изоляттарда биоқабықшалардың түзілу деңгейі төмен. Сонымен қатар, *S.intermedius* сияқты патогенді емес коагулазотрөгативті стафилококк түрлерінде де 6,45± 5,29% жоғары қабілетті изоляттар және 19,35± 4,56% орташа биоқабықша түзуге қабілетті изоляттар анықталды.

Кесте 25 - *S. chromogenes* изолятында биоқабықшаның қалыптастырылуы

Биоқабықша	Биоқабықша түзейтін изоляттар саны
------------	------------------------------------

қалыптастыру қабілеті	Саны	%
жоқ	8	25,80± 4,2
төмен	15	48,38± 2,92
орташа	8	25,80± 4,2
жоғары	0	-
Барлығы	31	100 %

Алынған нәтижелер көрсеткендей, *S. chromogenes* изоляттарында биоқабықша түзу қабілеті де бар, бірақ изоляттардың тек 25,80± 4,2% - ы орташа деңгейде болды. 74,18± 7,12% - дан астамында ол жоқ немесе төмен.

Кесте 26 - *S. cohnii* изолятында биоқабықшаның қалыптастырылуы

Биоқабықша қалыптастыру қабілеті	Биоқабықша түзейтін изоляттар саны	
	Саны	%
жоқ	7	18,42± 5,1
төмен	12	31,57± 4,27
орташа	8	21,05± 4,93
жоғары	11	28,94± 4,44
Барлығы	38	100 %

Жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде *S. cohnii* изоляттарында стафилококктардың коагулазотрегативті түрлерінің арасында биоқабықша түзілуінің жоғары деңгейі (28,94± 4,44%), сондай-ақ айтарлықтай орташа деңгейі (21,05± 4,93%) байқалды. Штамдардың жартысына жуығы (49,99± 9,28) биоқабықша түзілу деңгейі төмен немесе жоқ.

Кесте 27 -*S. arlettae* изолятында биоқабықшаның қалыптастырылуы

Биоқабықша қалыптастыру қабілеті	Биоқабықша түзейтін изоляттар саны	
	Саны	%
жоқ	14	48,27± 2,83
төмен	9	31,03± 3,78
орташа	6	20,68± 4,35
жоғары	-	0
Барлығы	29	100 %

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S. arlettae* штамдарының шамамен 80% - ы биоқабықша түзбейді немесе олардың түзілу деңгейі өте төмен. Бірақ 20,68± 4,35% изоляттар биоқабықша қалыпты өндіруге қабілетті.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *S. aureus* изоляттары (47% - ға дейін) биоқабықша түзудің ең жоғары қабілетіне ие екендігі анықталды және коагулазонегативті түрлер арасында *S. cohnii*, зерттелгендердің шамамен 30% - ы биоқабықшалар түзуге салыстырмалы түрде жоғары қабілетке ие. *S.aureus*-тің 42 штаммының ішінде тек 3(7,14%) штаммда биоқабықша

шығару мүмкіндігі мүлдем болмады, ал сегіз штаммда ол төмен болды. *S. aureus* 13 (30,95%) штаммында биоқабықша түзілуінің орташа деңгейі болды.

Коагулазонегативті стафилококктар негізінен биоқабықшалардың түзілуінің төмен дәрежесін: *S. intermedius* -31-ден 8(25,80%) штамм, *S. chromogenes*-31-ден 15(48,38%) штамм, *S. cohnii*-38-ден 12(31,57%) штамм, *S. arlettae* зерттелген 29 штаммнан 9(31,03%) көрсетті.

Кейіннен біз *S. aureus* және КТС арасында биоқабықша түзу қарқындылығын салыстырдық. Келесі заңдылықтар анықталды (кесте 28)

Кесте -28 Жануарлар мен құстардан оқшауланған *S. aureus* және КТС биоқабықша түзу қарқындылығы

Стафилококктар	Биоқабықша қалыңдығының орташа мәні және оқшаулау көзі		
	ІҚМ	Шошқалар	Құстар
<i>S. aureus</i> (n=42)	0,517±0,162	0,525±0,131	0,523±0,127
КТС (n=129)	0,464±0,071	0,414±0,074	0,405±0,079

Ірі қара малдан және құстардан оқшауланған *S. aureus* және КТС биоқабықша қалыптастыру қабілетін салыстыру кезінде биоқабықшаның қалыңдығында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ. Жануарлар мен құстардан оқшауланған *S. aureus* штаммдары, сондай-ақ алу көзіне байланысты КТС арасында статистикалық маңызды айырмашылықтар мен түрішілік айырмашылықтар анықталған жоқ. Биоқабықшаның пайда болу қабілеті мен осы белгінің ауырлығы температура режимдеріне байланысты болуы мүмкін болғандықтан, біз әртүрлі температурада *S. aureus* изоляттарында биоқабықшаның пайда болуын зерттедік. Стафилококк дақылдары бар планшеттер 24 сағат ішінде 37°C және 42°C инкубацияланды. 42°C Синкубацияны таңдау сыналатын нысандар ретінде жануарлардан да, құстардан да оқшауланған стафилококк дақылдарының болуына байланысты болды, соңғысының дене температурасы 42°C.

Жоғарыда айтылғандай, оқшауланған стафилококк өсінділерде зерттелген тұрақтылықтың тағы бір факторы лизоцимге төзімділік болды. Оқшаулау көзі мен түріне қарамастан, зерттелген стафилококктардың барлық штамдары (p=184) лизоцимге төзімділіктің белгілі бір дәрежесіне ие болды. Зерттелетін өсінділердің осы қасиетінің дәрежесі 29-кестеде келтірілген.

Кесте 29 - Жануарлар мен құстардан оқшауланған *Staphylococcus* бактерияларының лизоцимге төзімділігі

Стафилококк түрі	Жануар түрі, n	Жануарлар мен құстардан оқшауланған <i>Staphylococcus</i> бактерияларының лизоцимге төзімділік дәрежесі					
		төмен		орташа		жоғары	
		абс. %	p	абс. %	p	абс. %	p

<i>S. aureus</i> 53	ІҚМ-25	4 (16,00±4,29)	0,13	5 (20,00±4,08)	0,21	16 (64,00±1,84)	0,66
	шошқа-11	2 (18,18±2,85)		2 (18,18±2,85)		7 (63,63±1,26)	
	құстар-17	1 (5,88±4,00)		4 (23,52±3,25)		12 (70,58±1,25)	
<i>S. intermedius</i> 31	ІҚМ -14	11 (78,57±0,83)	0,81	3 (21,42±3,05)	0,19	-	
	шошқа-9	6 (66,66±1,06)		3 (33,33±2,12)		-	
	құстар -8	8 (100,0±0,00)		-		-	
<i>S. chromogenes</i> 31	ІҚМ -19	11 (57,89±1,89)	0,58	4 (21,05±3,54)	0,23	4 (21,05±3,54)	0,23
	шошқа-7	4 (57,14±1,22)		1 (14,28±2,45)		2 (28,57±2,04)	
	құстар -5	3 (60,00±1,00)		2 (40,00±1,50)		1 (20,00±2,00)	
<i>S. cohnii</i> 38	ІҚМ -21	16 (76,19±1,12)	0,76	4 (19,04±3,80)	0,21	1 (4,76±4,47)	0,02
	Шошқа -6	5 (83,33±0,45)		1 (16,16±2,21)		-	
	құстар -11	8 (72,72±0,95)		3 (27,27±2,53)		-	
<i>S. arlettae</i> 31	ІҚМ -20	17 (85,00±0,69)	0,84	1 (5,00±4,36)	0,09	2 (10,00±4,13)	0,06
	шошқа-4	4 (100,0±0,00)		-		-	
	құстар -7	5 (71,42±0,82)		2 (28,57±2,04)		-	

Ескерту: р-айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы (абсолютті көрсеткіштер үшін есептеу).

Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, *S. aureus* өсінділері (64% - дан 70,6% - ға дейін) лизоцимге ең жоғары төзімділікке ие болды, өйткені бұл түр штамдарының негізгі вегетациялық локустарының бірі жоғарғы тыныс жолдарының шырышты қабаты болып табылады. Бұл жануарлардан да, құстардан да оқшауланған штамдарға қатысты. *S. intermedius* оқшаулау көзіне қарамастан, бұл белгінің төмен ауырлық дәрежесін көрсетті (ірі қара малдан 78,57% және құстардан 100%). Олармен бірге *S. cohnii* және *S. arlettae* өсінділерінде төмен тұрақтылық тіркелді. Оқшаулау көзіне байланысты лизоцимге төзімділіктің ауырлық дәрежесі бойынша түрішілік айырмашылықтарға келетін болсақ, ешқандай жағдайда статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ. Басқаша айтқанда, әртүрлі иелердің биотоптарын колонизациялайтын бір түрдегі стафилококктардың штамдары зерттелетін белгінің ауырлық дәрежесі бойынша бір-бірінен ерекшеленбеді. Кейіннен біз құстардан да, қызметкерлерден де оқшауланған

S. aureus штамдары мен КТС-дың лизоцимге төзімділік дәрежесін салыстырдық (кесте 30).

Кесте 30 - *S. aureus* және КТС-дың лизоцимге төзімділік дәрежесін зерттеу нәтижелері

Стафилококктар	Өсінді саны мен лизоцимге төзімділік көрсету дәрежесі		
	төмен	орташа	жоғары
<i>S. aureus</i> (n=53)	7 (13,20±6,68)	11 (20,75±6,15)	35 (66,03±2,94)
КТС (n=131)	98 (74,80±2,89)	23 (17,55±9,47)	10 (7,63±10,61)
p	0,57	0,18	0,24

p- айырмашылықтардың статистикалық маңыздылығы (абсолютті көрсеткіштер үшін есептеу).

S. aureus және КОС өсінділерінің лизоцимге төзімділігін талдау кезінде осы белгінің төмен және жоғары дәрежесі бар штамдар саны бойынша олардың арасындағы статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. Сонымен, *S. aureus* изоляттары көбінесе жоғары дәрежесіне (66,03±2,94) ие болды. Керісінше, КТС-тар көбінесе төзімділіктің төмен дәрежесін (74,80±2,89) көрсетті. Орташа дәрежеге келетін болсақ, ол көбінесе КТС –дың изоляттарына тән болды. Осылайша, *S. aureus* өсінділері лизоцимнің әсеріне ең айқын төзімділігімен ерекшеленді.

Осыған орай, зерттелетін *S. aureus* штамдарының барлығы дерлік, оқшаулау көзіне қарамастан, жоғары төзімділікпен сипатталды мүмкін бұл вегетациялық орынға тәуелді емес шығар.

3.3 Бактерияға қарсы препараттарға фенотиптік тұрақтылықты анықтау және стафилококктардың резистентті және полирезистентті штамдарын іріктеуді жүргізу

Оқшауланған және анықталған 69 *S.aureus* изоляттары, 31 *S. intermedius* изоляттары, 31 *S.chromogenes* изоляттары, 4 *S.sciuri* изоляттары, 20 *S.xylosus* изоляттары, 38 *S.cohnii* изоляттары, 32 *S.agnetis* изоляттары, 6 *S.fleurettii* изоляттары, 20 *S.simulans* изоляттары, 31 *S. arlettae* изоляты, 38 *S.gallinarum* изоляты, 30 *S.saprophyticus* изоляты, 12 *S.hyicus* изоляттары келесі фармакологиялық топтардың бактерияға қарсы препараттарына сезімталдығы үшін сыналды:

- β-лактамы антибиотиктер (ампициллин, амоксицилин, бензилпенициллин, цефоперазон, цефокситин);
- Аминогликозидтер (стрептомицин, канамицин, неомицин гентамицин);
- Тетрациклиндер (тетрацилин, доксицилин);
- Макролидтер (эритромицин, тилозин);
- Фторхинолондар (ципрофлоксацин, норфлоксацин,);
- Сульфаниламидтер (триметоприм/сульфаметоксазол);

Жүргізілген көптеген зерттеулер *S.aureus* антибиотикке төзімділігі жоғары микроорганизмдердің бірі екенін дәлелдеді [177,179]. Егер бұл соңғы

уақытқа дейін медициналық стационарларда айналымда болған *S. aureus*-қа қатысты болса, онда қазіргі уақытта мал шаруашылығы көптеген дәрілерге төзімді стафилококк резервуары ретінде әрекет етеді және инфекциялық бақылаудың қазіргі шаралары бұл бактериялардың таралуын шектеу үшін тиімсіз [180]. Біз жүргізген зерттеулер бұл фактіні растайды.

Оқшауланған және анықталған 69 *S.aureus* изоляттарын сынау нәтижелері бойынша олардың ең көп саны амоксициллинге - 41 (59,4%), ампициллинге - 39 (56,2%), цефакситинге - 38 (55,1%), цефоперазонға - 37 (53,6%), бензилпенициллинге 36 (52,2%), ципрофлоксацинге және тетрациклин - 34 (49,2%), норфлокацин және тилозинге 31 (44,9%) изолят төзімді (кесте 31).

Кесте 31 - *S.aureus* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляцияттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.aureus</i> n=69	β-лактамыдар	ампициллин	39	56,2±3,64	55,3±3,7
		амоксициллин	41	59,4±3,4	
		бензилпенициллин	36	52,2±4,0	
		цефоперазон	37	53,6±3,88	
		цефокситин	38	55,1±3,76	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	6	8,7±7,64	7,9±5,5
		канамицин	5	7,2±7,76	
		неомицин	0	0,0	
		гентамицин	11	15,9±7,03	
	тетрациклиндер	тетрациклин	34	49,2±4,24	45,6±4,5
		доксидиклин	29	42,0±4,85	
	макролидтер	эритромицин	27	39,1±5,09	42,0±4,8
		тилозин	31	44,9±4,61	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	14	20,3±6,67	20,3±6,6
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	34	49,2±4,24	47,1±4,4
		норфлоксацин	31	44,9±4,61	

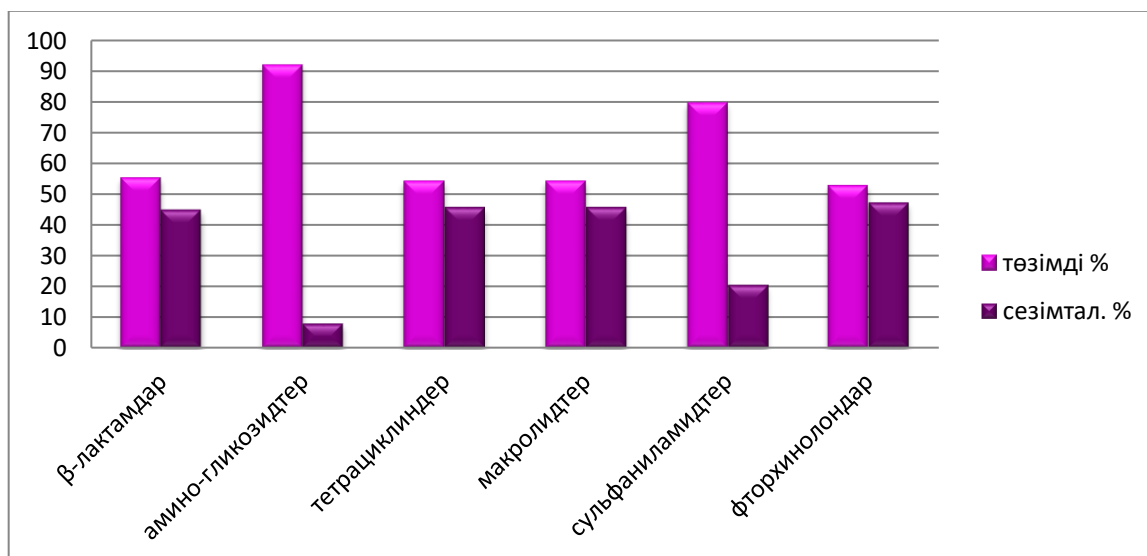
Кестеден көріп отырғанымыздай, *S. aureus* изоляттарының ең көп саны β - лактамыды антибиотиктерге орта есеппен 55,3%, фторхинолондарға 47,1%, тетрациклиндерге 45,6% жоғары төзімділік көрсетті.

Зерттелген 69 *S.aureus* изоляттарының ішінен антибиотиктерге төзімділік 43 (62,3%) *S. aureus* изоляттарын көрсетті, 26 (37,7%) изоляттар барлық БҚП топтарына сезімтал болды.

Аминогликозидтер тобына ең аз төзімді штамдар - 7,9%, сульфаниламидтер - 20,3% құрады.

43 изоляттың 41 (95,3%) *S. aureus* изоляттары β - лактамдар тобының БҚП -ға төзімділігін көрсетті. Оның ішінде 5 (12,2%) изоляттар осы топтың бір антибиотикіне төзімді болды; 13 (36,1%) изоляттар екі антибиотикке, 14 (34,1%) бірден үш антибиотикке, олардың төртеуіне 5 (12,2%) және β -лактамдар тобының барлық бесеуіне 4 (9,8%) изолят төзімді болды.

Сондай - ақ, белгіленген резистенттілігі бар 43 *S. aureus* изоляттарының ішінен-7 (16,3%) изоляттар бір БҚП тобына төзімді болды; 12 (27,9%) изоляттар бір мезгілде екі топтың БҚП -на төзімді, 9 (20,9%) изоляттар бірден үш топқа, 7 (16,3%) төрт изоляттарға төзімді болды; 5 (11,6%) БҚП бес және 3 (7,0%) изолят алты тобына төзімді болды (сурет 23).



Сурет 23 - БҚП әртүрлі топтарына *S. aureus*-тің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

Коагулазонегативті стафилококктар, *S. aureus* сияқты патогенділікке ие емес, бірақ зерттеушілердің пікірінше, олар БҚП-ға төзімділігі жоғары.

Коагулазонегативті стафилококктар микробқа қарсы төзімділік гендерінің және стафилококк түрлері арасындағы қарсылық гендерінің жылдам көлденең тасымалдануына ықпал ететін төзімділікпен байланысты жылжымалы генетикалық элементтердің маңызды резервуары ретінде әрекет етеді.

S. intermedius 31 изолятын зерттеу нәтижелері бойынша ең көп саны ампициллинге, цефокситинге, тетрациклинге - 20 (64,5%) штамм, амоксициллинге, цефаперазонға, канамицинге және норфлоксацинге - 19 (61,2%) штамм, ципрофлоксацинге және гентамицинге әрқайсысы 18 (58,1%) штамм төзімді екенін көрсетті (кесте 32).

Кесте 32 - *S. intermedius* штаммының антибиотикограммасы

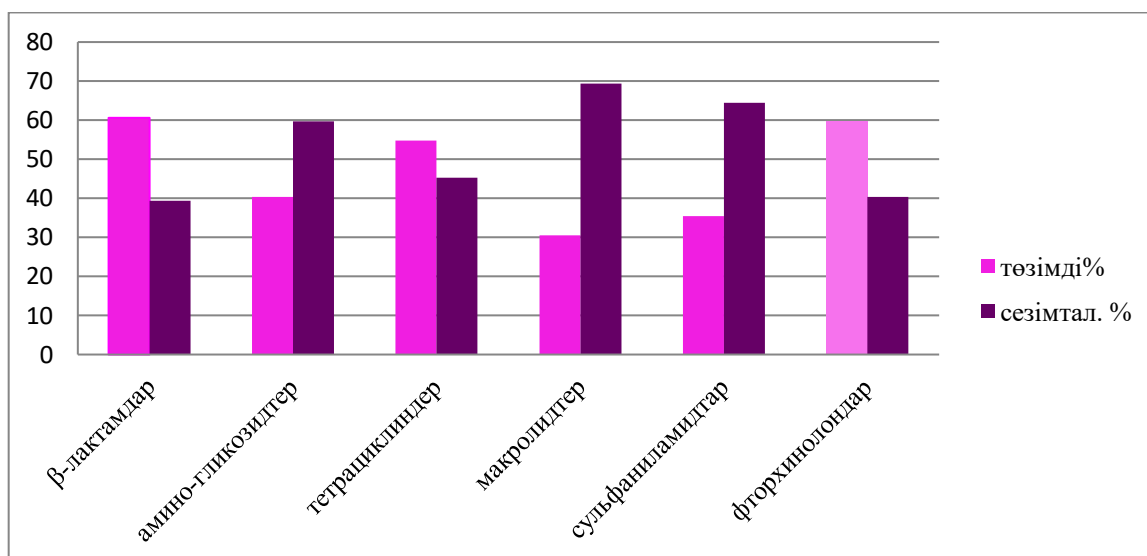
Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S. intermedius</i> n=31	β-лактамыдар	ампициллин	20	64,5±2,01	60,6±2,23
		амоксициллин	19	61,2±2,19	
		бензилпенициллин	16	51,6±2,74	
		цефоперазон	19	61,2±2,19	
		цефокситин	20	64,5±2,01	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	13	41,9±3,29	40,3±1,96
		канамицин	19	61,2±2,19	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	18	58,1±2,37	
	тетрациклиндер	тетрациклин	20	64,5±2,01	54,8±2,56
		доксидиклин	14	45,1±3,1	
	макролидтер	эритромицин	0	0	30,6±1,09
		тилозин	19	61,2±2,19	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	11	35,5±3,65	35,5±3,65
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	18	58,1±2,37	59,7±2,82
		нофлоксацин	19	61,3±2,19	

Зерттелген 31 *S.intermedius* изоляттарының ішінен антибиотиктерге төзімділік 20 (64,5%) изолят көрсетті, 11 (35,5%) изолят барлық БҚП топтарына сезімтал болды.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.intermedius* изоляттарының ең көп саны β - лактамыды антибиотиктерге, фторхинолондарға және тетрациклин тобының БҚП-на жоғары сезімталдықты көрсетті. 20 төзімді изоляттың ішінде β-лактамыдар тобындағы антибиотиктерге төзімділік 20 (100%) *S. intermedius* көрсетті.

Макролидтерге төзімді штамдардың ең аз саны анықталды - орташа есеппен 30,6%.

S. intermedius 20 төзімді штаммының 6-сы (30,0%) - бір БҚП тобына, 8 - і (40,0%) - екі БҚП тобына, 4-і (20,0%) изоляттар бір мезгілде үш топқа, 1 (5,0%) изоляттар 4 БҚП тобы: β-лактамыдарға, тетрациклиндер мен фторхинолондар, аминогликозидтерге төзімді болып шықты. Маститті сүттен 6 БҚП тобына төзімді 1 (5,0%) штамм бөлінді (сурет 24).



Сурет 24 - БҚП әртүрлі топтарына *S. intermedius* -тің сезімтал және төзімді штамдарының арақатынасы (%)

S. chromogenes 31 изолятын сынау нәтижелері бойынша олардың 22-де (70,9%) амоксициллинге жоғары төзімділік, 21-де (67,7%) ципрофлоксацинге, 20-да (64,5%) - бензилпенициллинге және цефокситинге, 19 (61,2%) изоляттар норфлоксацинге төзімді. *S. chromogenes* гентамицин мен эритромицинге (әрқайсысы 17 изолят - 54,8%), тетрациклин мен тилозинге (әрқайсысы 15 изолят - 48,3%), сульфаметоксазол/триметопримге - 12 (38,7%) төзімді (кесте 33)

Кесте 33 -*S.chromogenes* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.chromogenes</i> n=31	β-лактамыдар	ампициллин	13	41,9±3,29	57,4±2,41
		амоксициллин	22	70,9±1,64	
		бензилпенициллин	20	64,5±2,01	
		цефоперазон	14	45,1±3,1	
		цефокситин	20	64,5±2,01	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	16	51,6±2,74	26,6±8,25
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	17	54,8±2,56	
	тетрациклиндер	тетрациклин	15	48,3±2,92	24,1±1,46
		доксидиклин	0	0	
	макролидтер	эритромицин	17	54,8±2,56	51,5±2,74
		тилозин	15	48,3±2,92	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол	12	38,7±3,47	38,7±3,47

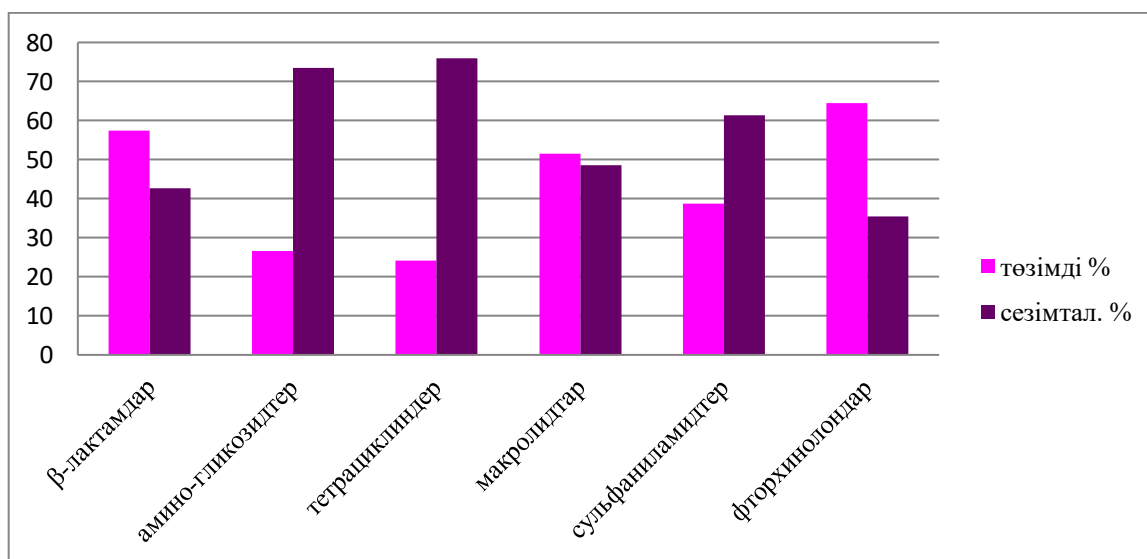
		/триметоприм			
	фторхинолодар	ципрофлоксацин	21	67,7±1,83	64,5±2,01
		норфлоксацин	19	61,2±2,19	

Зерттелген 31 *S. chromogenes* изоляттарының ішінен антибиотиктерге төзімділік 22 (71,0%) изоляттарда анықталды, 9 (29,0%) изоляттар барлық БҚП топтарына сезімтал болды.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S. chromogenes* изоляттарының ең көп саны фторхинолондарға (64,5%) және β - лактамды антибиотиктерге (57,4%) жоғары төзімділікті көрсетті. В-лактамы антибиотиктерге төзімділік жалпы санынан 22 изолят көрсетті - 22 (100%).

Тетрациклин тобындағы антибиотиктерге төзімді штамдардың ең аз саны анықталды - орташа есеппен 24,1%.

S. chromogenes изоляттарына төзімділік танытқан 22 изолятының 6 - сы (27,3%) бір БҚП тобына төзімді болып шықты, 7-уі (31,8%) бір мезгілде екі топтың БҚП-на төзімді болды; 5 (22,7%) бір мезгілде 3 топқа (β-лактамы фторхинолондар мен макролидтер) төзімділік көрсетті; 3 (13,6%) штамм АБП-ның 4 тобына (β-лактамыдарға, тетрациклиндерге және фторхинолондарға, сульфаниламидтерге) төзімді болып шықты; 1 (4,5%) штамм БҚП-ның 5 тобына тұрақтылық көрсетті (сурет 25).



Сурет 25 - БҚП әртүрлі топтарына *S. chromogenes* -тің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

S. sciuri изоляттары ампициллин - 2 (50%), амоксициллин - 3 (75%), бензилпенициллин - 2 (50%), тетрациклин - 1 (25%), тилозин - 1 (25 %), сульфаметоксазол/триметоприм - 2 (50%), ципрофлоксацин-1 (25%) изоляттар (кесте 34).

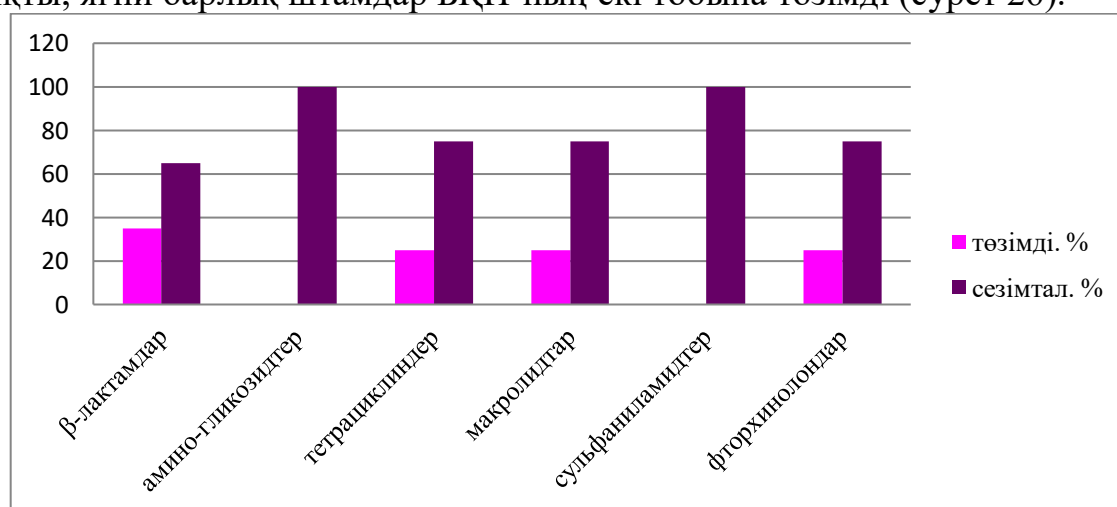
Кесте 34 - *S. sciuri* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті	Жалпы	Топ
-------	-------------	-----------	-------------	-------	-----

			штамдар саны	изоляттар санынан %	бойынша орташа %
<i>S.sciuri</i> n=4	β-лактамыдар	ампициллин	2	50,0±1,15	35,0±0,58
		амоксисициллин	3	75,0±0,58	
		бензилпенициллин	2	50,0±1,15	
		цефоперазон	0	0	
		цефокситин	0	0	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	0	0	0
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	0	0	
	тетрациклиндер	тетрациклин	1	25,0 ±1,73	25,0±0,87
		доксисицилин	0	0	
	макролидтер	эритромицин	0	0	25,0±0,87
		тилозин	1	25,0 ±1,73	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/триметоприм	0	0	0
	фторхинолондар	ципрофлоксацин	1	25,0 ±1,73	25,0±0,87
		норфлоксацин	0	0	

Антибиотиктерге төзімділік барлық 4 *S. sciuri* изоляттарында анықталған. Кестеден көріп отырғанымыздай, изоляттардың ең көп саны β - лактамыды антибиотиктерге және сульфаниламидтерге жоғары сезімталдықты көрсетті: 4 *S. sciuri* изоляттарының 3 штаммы (75,0%) β-лактамды антибиотиктерге, 1 штаммы (25,0%) макролидтерге төзімділігін көрсетті.

Аминогликозидтерге ең аз төзімділік анықталды - 0%. 4 штаммның - 2-уі β-лактамдар мен тетрациклиндер тобының БҚП-ға төзімділігін көрсетті, сондай-ақ 2 штамм макролидтер мен фторхинолондарға төзімді болып шықты, яғни барлық штамдар БҚП-ның екі тобына төзімді (сурет 26).



Сурет 26 - БҚП әртүрлі топтарына *S.sciuri* -дің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

S. xylosus 20 штаммының зерттеу нәтижелері стрептомицинге - 12 (60,0%) ең жоғары төзімділікті көрсетті; бензилпенициллинге, тилозинге, ципрофлоксацинге 11 (55 %) изолятқа төзімділік болды. 10 (50%) изоляттар ампициллинге төзімді (кесте 35).

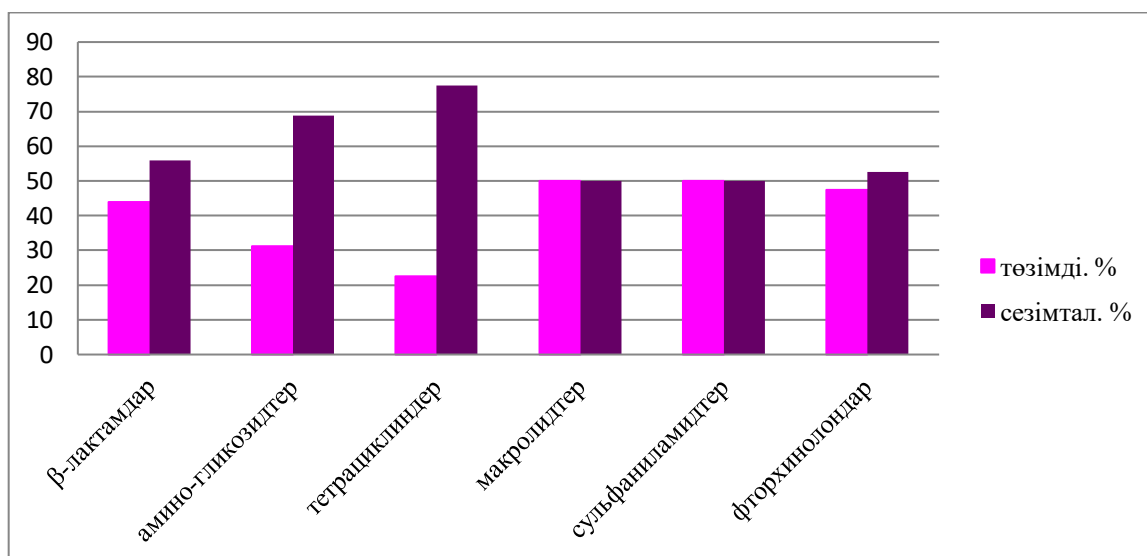
Кесте 35 - *S.xylosus* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.xylosus</i> n=20	β-лактамыдар	ампициллин	10	50,0±2,29	44,0±2,57
		амоксациллин	6	30,0±3,21	
		бензилпенициллин	11	55,0±2,06	
		цефоперазон	9	45,0±2,52	
		цефокситин	8	40,0±2,75	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	12	60,0±1,84	31,2±3,15
		канамицин	3	15,0±3,9	
		неомицин	3	15,0±3,9	
		гентамицин	7	35,0±2,98	
	тетрациклиндер	тетрациклин	5	25,0±3,44	22,5±3,56
		доксациклин	4	20,0±3,67	
	макролидтер	эритромицин	9	45,0±2,52	50,0±2,29
		тилозин	11	55,0±2,06	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	10	50,0±2,29	50,0±2,29
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	11	55,0±2,06	47,5±2,41
		норфлоксацин	8	40,0±2,75	

20-дан 12 (60,0%) *S.xylosus* изоляттары БҚП-на төзімді болып шықты, 8 (40,0%) изоляттар БҚП -ның барлық топтарына сезімталдығын көрсетті.

Кестеден көріп отырғанымыздай, ең көп *S. xylosus* аминогликозидтерге - 12 (100%) изоляттарға жоғары төзімділік көрсетті, дегенмен топ бойынша орташа төзімділік көрсеткіші 31,2% және β - лактамыды антибиотиктерге - 11 (91,7%), топ бойынша орташа - 44% изоляттарға тең. Тетрациклиндерге ең аз тұрақты штаммдар анықталды-22,5%.

12 төзімді 6 (50,0%) штаммның 2 БҚП тобына төзімділік көрсетті; сондай-ақ 3 (25,0%) штамм бір мезгілде үш БҚП тобына сезімтал болды; 2 (16,7%) штамм бірден 4 БҚП тобына: аминогликозидтерге, фторхинолондарға β-лактамыдарға және сульфаниламидтерге төзімді болды және 1 (8,3%) штамм 5 топқа: β-лактамыдар, аминогликозидтер, фторхинолондар, сульфаниламидтер және тетрациклиндер төзімділік көрсетті ол (сурет 27).



Сурет 27 - БҚП әртүрлі топтарына *S. xylosus* -тің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

S. cohnii 38 штаммдарын зерттеу нәтижесінде амоксициллинге - 21 (55,3%), тетрациклинге - 21 (55,3%), бензилпенициллинге және ципрофлоксацинге - 19 (50%) изоляттардан, эритромицинге - 17 (44,7%), цефоперазонға - 16 (42,1%), тилозинге 15 (39,4%) жоғары төзімділік деңгейі анықталды. Штаммдар канамицинге - 11 (28,9%), стрептомицинге - 9 (23,6%) аз төзімді. Неомицин мен доксициклинге, сульфаметоксазол/триметоприм - 0-ге төзімді штаммдар анықталған жоқ (кесте 36).

Кесте 36- *S. cohnii* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S. cohnii</i> n=38	β-лактамыдар	ампициллин	15	39,4±3,78	47,9±3,26
		амоксициллин	21	55,2±2,79	
		бензилпенициллин	19	50,0±3,12	
		цефоперазон	16	42,1±3,62	
		цефокситин	20	52,6±2,96	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	9	23,6±4,77	21,7±3,32
		канамицин	11	28,9±4,44	
		неомицин	-	0	
		гентамицин	13	34,2±4,11	
	тетрациклиндер	тетрациклин	21	55,2±2,79	27,6±1,39
		доксициклин	-	0	
	макролидтер	эритромицин	17	44,7±3,45	42,0±3,62
		тилозин	15	39,4±3,78	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/	-	0	0

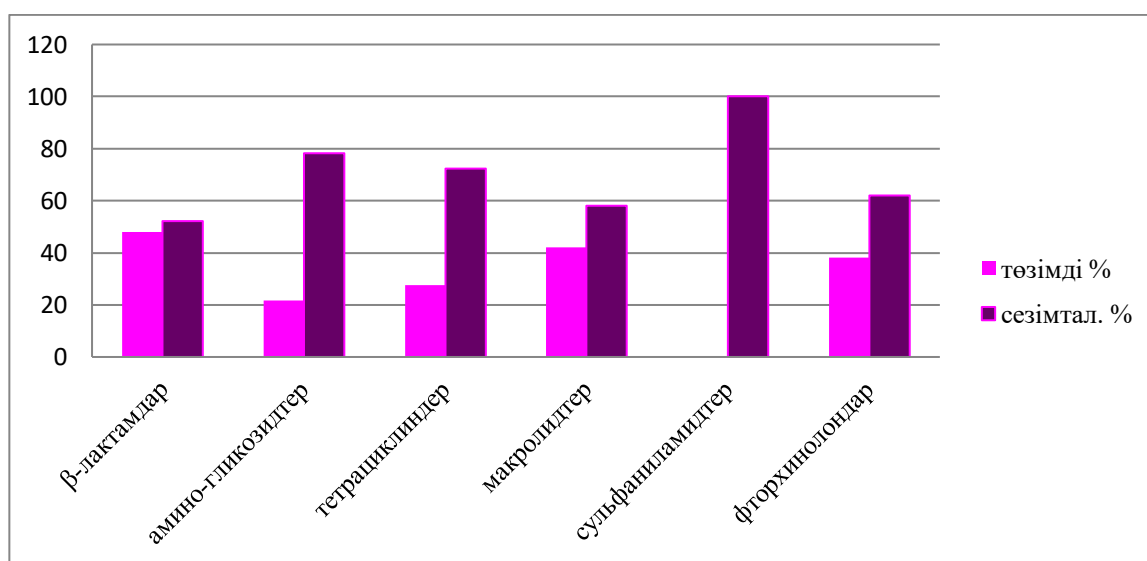
		триметоприм			
	фторхинолодар	ципрофлоксацин	19	50,0±3,12	38,1±3,86
		норфлоксацин	10	26,3±4,6	

Зерттелген 38 *S. cohnii*-ден 21 (55,3%) изолятқа төзімділік анықталды, 17 (44,7%) изоляттарда БҚП-ға сезімталдық анықталды.

S. cohnii штамдарының ең көп саны тетрациклин тобына (тетрациклин), β - лактамды антибиотиктерге және фторхинолондарға жоғары төзімділікті көрсетті. β-лактамыр тобының антибиотиктерге төзімділігі барлық БҚП-ге төзімді 21 изолятың 21-ін көрсетті.

Сульфаниламидтерге ең аз төзімді -0%, аминогликозидтер-21,7% штаммдар анықталды.

S. cohnii изоляттары барлық БҚП-ға топтарына, оның ішінде 2 топқа - 13 (61,9%) изоляттарға; 3 топқа - 4 (19,0%); 4 топқа - 3 (14,3%) (β - лактамдарға, сульфаниламидтерге, аминогликозидтерге, фторхинолондарға); 5 топқа (β - лактамдар, сульфаниламидтер, аминогликозидтер, фторхинолондар, макролидтер) - 1 (4,8%) изоляттар төзімді болды (сурет 28).



Сурет 28 - БҚП әртүрлі топтарына *S. cohnii* -дің сезімтал және төзімді штамдарының арақатынасы (%)

Зерттеу нәтижелері бойынша *S. agnetis* 32 штаммы цефоперазонға - 14 (43,7%), тетрациклинге - 14 (43,7%), бензилпенициллинге - 13 (40,6%), ципрофлоксацинге - 13 (40,6%), тилозинге - 12 (37,5%), цефокситинге - 11 (34,3%) ең төзімді болды), ампициллин - 10 (31,2%), амоксициллин - 7 (21,8%), сульфаметоксазол/триметоприму - 3 (9,3%) изолят төзімді болды (кесте 37).

Кесте 37 - *S.agnetis* штаммының антибиотикограммасы

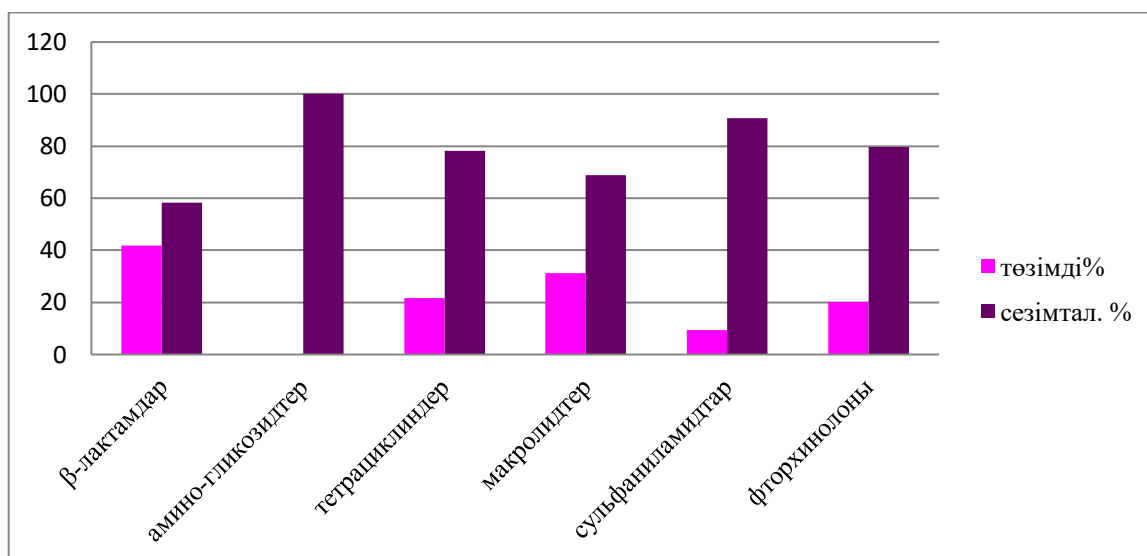
Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.agnetis</i> n=32	β-лактамыдар	ампициллин	13	40,6±3,41	41,8±3,34
		амоксисициллин	14	43,7±3,23	
		бензилпенициллин	13	40,6±3,41	
		цефоперазон	14	43,7±3,23	
		цефокситин	13	40,6±3,41	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	0	0	0
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	0	0	
	тетрациклиндер	тетрациклин	14	43,7±3,23	21,8±1,62
		доксисицилин	0	0	
	макролидтер	эритромицин	8	25,0±4,31	31,2±3,95
		тилозин	12	37,5±3,59	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	3	9,3±5,21	9,3±5,21
	фторхинолоныдар	ципрофлоксацин	13	40,6±3,41	20,3±1,71
		норфлоксацин	0	0	

Зерттелген 32 изолятының ішінде *S.agnetis* 15 (46,9%) төзімді, 17 (53,1%) изоляттарға сезімтал болып шықты.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.agnetis* изоляттарының ең көп саны β - лактамыды антибиотиктер мен макролидтерге жоғары төзімділікті көрсетті, аминогликозидтер тобының БҚП-не төзімді, сульфаниламидтерге төзімділігі төмен болды. β-лактамыдар тобының антибиотиктеріне 15 изолятының 15 (100,0%) барлық БҚП-на төзімділік көрсетті.

Аминогликозидтерге ең аз- орта есеппен 0%, сульфаниламидтер - 9,3% төзімді штамдар анықталды.

S.agnetis (n=15) төзімді изоляттары: БҚП- тың 1 тобына - 3 (20,0%) изолят, 2 топқа АВР - 7 (46,6%); 3 топқа - 4 (26,7%); 4 топқа (β - лактамыдар, тетрациклиндер, аминогликозидтер және фторхинолоныдар) - 1 (6,7%) изолят төзімді (сурет 29).



Сурет 29 - БҚП әртүрлі топтарына *S. agnetis* -дің сезімтал және төзімді штамдарының арақатынасы (%)

Зерттеу нәтижесінде *S. fleurettii* 6 штаммы ампициллинге - 5 (83,3%), цефоперазонға - 5 (83,3%), цефокситинге - 5 (83,3%), тетрациклинге - 4 (66,6%), бензилпенициллинге - 3 (50,0%), ципрофлоксацинге - 3 (50,0%), норфлоксацин - 3 (50,0%), эритромицин - 3 (50,0%) изоляттар төзімді (кесте 38).

Кесте 38 - *S. fleurettii* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S. fleurettii</i> n=6	β-лактамыдар	ампициллин	5	83,3±0,45	73,3±0,72
		амоксисицилин	4	66,7±0,89	
		бензилпенициллин	3	50,0±1,34	
		цефоперазон	5	83,3±0,45	
		цефокситин	5	83,3±0,45	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	0	0	0
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	0	0	
	тетрациклиндер	тетрациклин	4	66,6±0,89	49,9±1,34
		доксисицилин	2	33,3±1,79	
	макролидтер	эритромицин	3	50,0±1,34	41,6±1,57
		тилозин	2	33,3±1,79	
	сульфаниламидтар	сульфаметоксазол/триметоприм	1	16,7±2,24	16,7±2,24

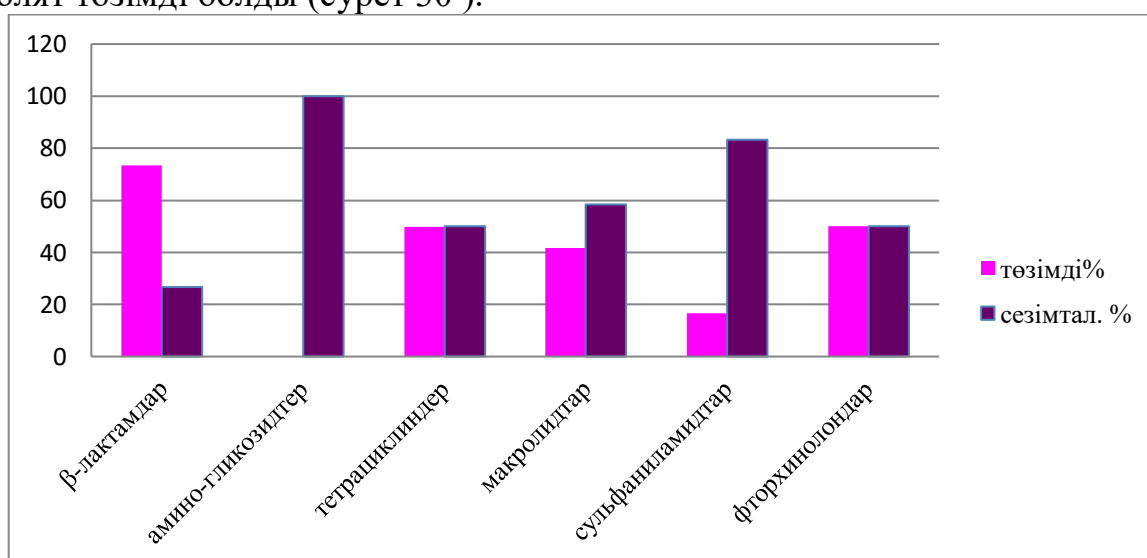
	фторхинолодар	ципрофлоксацин	3	50,0±1,34	50,0±1,34
		норфлоксацин	3	50,0±1,34	

Барлық 6 изолят (100%) БҚП-ға төзімді болып шықты.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.fleurettii* изоляттарының ең көп саны β-лактамдарға - 73,3%, фторхинолондарға - 50,0%, тетрациклин тобына - 49,9% орташа жоғары төзімділік көрсетті. β - лактамдар тобының антибиотиктерінің *S.fleurettii* изоляттары жалпы 5 (83,3%)төзімділік көрсетті.

Аминогликозидтерге төзімділік анықталмаған. Сульфаниламидтерге ең аз төзімді штаммдар -16,7% құрады.

6 төзімді изоляттың бір тобына БҚП (β - лактамдар) - 1 (16,7%) изолят; екі топқа (β - лактамдар мен тетрациклиндер) - 2 (33,3%) изолят; бір уақытта үш топқа (β - лактамдар, тетрациклиндер, фторхинолондар) - 3 (50,0%) изолят төзімді болды (сурет 30).



Сурет 30 - БҚП әртүрлі топтарына *S.fleurettii*-дің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

20 штаммның ішінде *S.simulans* ампициллинге - 14 (70,0%), цефокситинге - 11 (55,0%) цефоперазонға - 9 (45,0%), тетрациклинге - 8 (40,0%), бензилпенициллинге - 6 (30,0%), амоксициллинге - 11(55,0%), тилозинге - 5 (25.0%) төзімді изоляттар, ал қалған БҚП-ға аз дәрежеде төзімді (кесте 39).

Кесте 39 - *S.simulans* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>simulans</i>	β-лактамдар	ампициллин	14	70,0±1,38	36,0±2,52

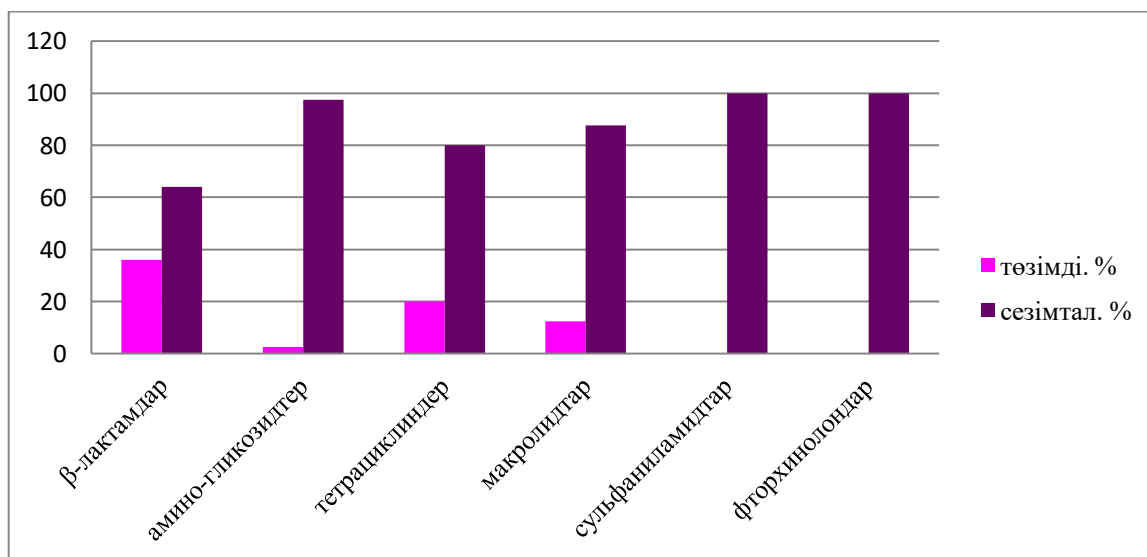
		амоксациллин	5	25,0±3,44	
		бензилпенициллин	6	30,0±3,21	
		цефоперазон	9	45,0±2,52	
		цефокситин	11	10,0±2,06	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	1	5,0±4,36	2,5±1,09
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	1	5,0±4,36	
	тетрациклиндер	тетрациклин	8	40,0±2,75	20,0±1,38
		доксициклин	0	0	
	макролидтер	эритромицин	0	0	12,5±1,72
		тилозин	5	25,0±3,44	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	0	0	0
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	0	0	0
		норфлоксацин	0	0	

Оқшауланған және зерттелген 20 изолятының 14 (70,0%) изоляты әр түрлі БҚП-ң топтарына төзімді, ал 6 (30,0%) изолят барлық БҚП-ға сезімтал.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.simulans* β - лактамды антибиотиктерге, тетрациклин тобына жоғары қарсылық көрсетті. β - лактам топтарының антибиотиктерге төзімділігі 14 (100%) *S.simulans* изоляттарын көрсетті, олардың 14 әртүрлі БҚП топтарына жалпы төзімді.

Сульфаниламидтер мен фторхинолондарға төзімділік анықталмады-0%. Аминогликозидтерге ең аз төзімді штамдар анықталды-2,5%

14 төзімді изолятының бір тобына 4 (28,6%); екі топқа - 3 (21,4%); үш топқа - 7 (50,0%) *S.simulans* изоляттары төзімді болды (сурет 31).



Сурет 31 - БҚП әртүрлі топтарына *S.simulans* -тің сезімтал және төзімді штамдарының арақатынасы (%)

Сынақ нәтижелері бойынша *S.arlettae* 31 штаммы амоксициллинге - 16 (51,6%), цефоперазонға - 16 (51,6%), цефокситинге - 16 (51,6%), ампициллинге - 15 (48,3%), бензилпенициллинге 15 (48,3%), тетрациклинге - 13 (41,9%), норфлоксацинге - 8 (25,8 %) изолят төзімді болды (кесте 40).

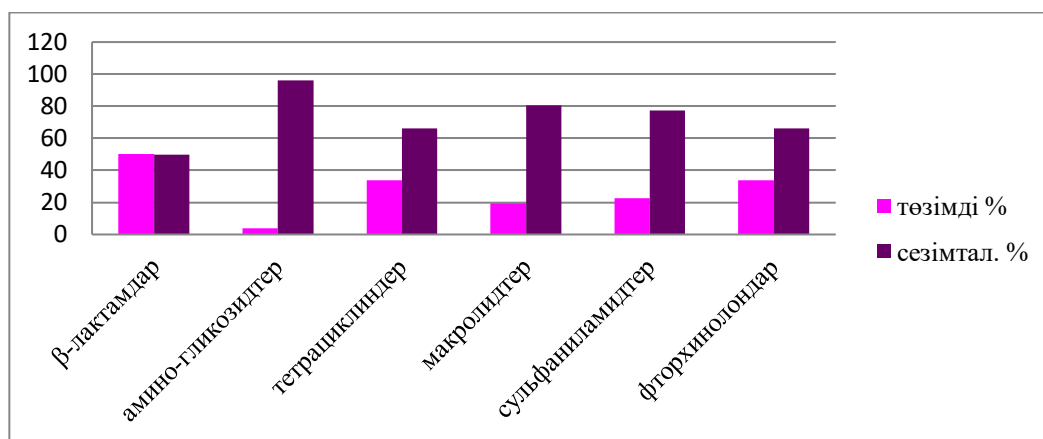
Кесте 40 - *S.arlettae* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.arlettae</i> n=31	β-лактамыдар	ампициллин	15	48,3±2,92	50,3±2,81
		амоксициллин	16	51,6±2,74	
		бензилпенициллин	15	48,3±2,92	
		цефоперазон	16	51,6±2,74	
		цефокситин	16	51,6±2,74	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	0	0	4,0±2,6
		канамицин	0	0	
		неомицин	1	3,2±5,48	
		гентамицин	4	12,9±4,93	
	тетрациклиндер	тетрациклин	13	41,9±3,29	33,8±3,74
		доксидиклин	8	25,8±4,2	
	макролидтер	эритромицин	7	22,6±4,38	19,3±6,76
		тилозин	5	16,1±4,75	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	7	22,6±4,38	22,6±4,38
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	8	25,8±4,2	33,8±3,74
		норфлоксацин	13	41,9±3,29	

S.arlettae зерттеген 31 изолятының 17-сі (54,8%) әр түрлі БҚП топтарына төзімді болды, 14 (45,2%) изолят барлық БҚП топтарына сезімтал.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.arlettae* изоляттарының ең көп саны β - лактамыды антибиотиктерге жоғары тұрақтылық көрсетті - орташа есеппен 50,3%, тетрациклиндер мен фторхинолоны 33,8%. β - лактамы тобының антибиотиктерге жалпы 17 *S.arlettae* изоляттарының ішінде 16 төзімділік (94,1%) көрсетті.

Аминогликозидтерге 4,0%, макролидтер 19,3% ең аз төзімділік анықталды. 17 изолятының ішінен бір топқа 6 (35,3%) изолят; екі топқа - 3 (17,6%); үш топқа - 5 (29,4%), бес топқа АБП - 3 (17,6%) изолят төзімді болды (сурет 32).



Сурет 32 - БҚП әртүрлі топтарына *S.arlettae* -нің сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%).

Зерттеу нәтижесінде *S. gallinarum* 18 штаммы цефоперазонға - 15 (83,3%), амоксициллинге және цефокситинге 13 (72,2%), ампициллинге - 12 (66,7%), бензилпенициллинге - 11 (61,1%) изоляттарға көбірек төзімді екендігі анықталды. Олардың ішінде стрептомицинге, канамицинге төзімді изоляттар анықталған жоқ (кесте 41).

Кесте 41 - *S.gallinarum* штаммының антибиотикограммасы

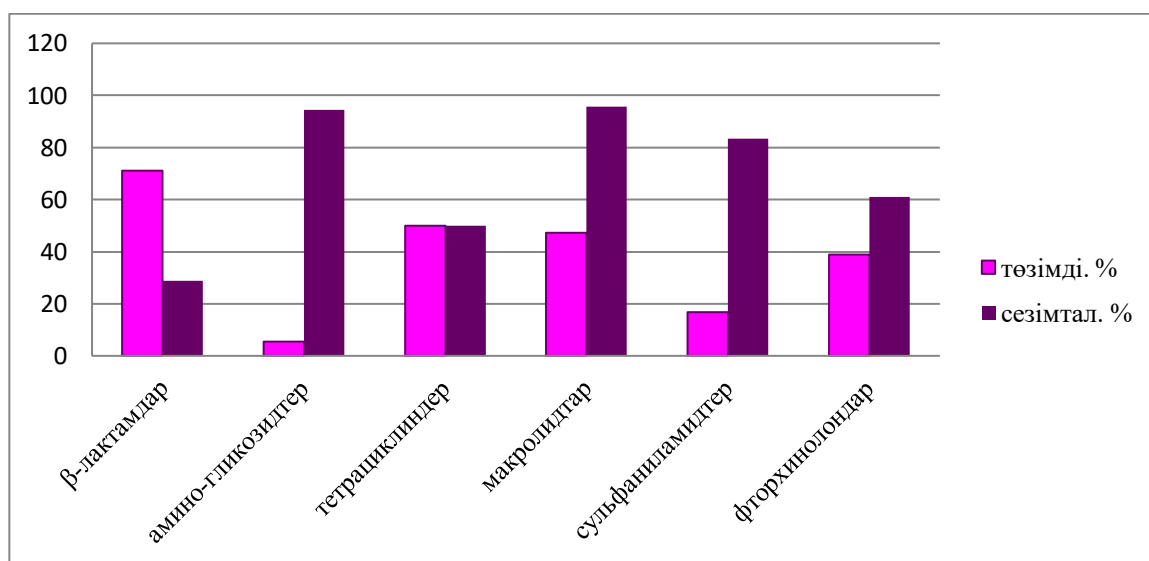
Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.gallinarum</i> 18	β-лактамыдар	ампициллин	12	66,7±1,46	71,1±1,26
		амоксициллин	13	72,2±1,21	
		бензилпенициллин	11	61,1±1,7	
		цефоперазон	15	83,3±0,73	
		цефокситин	13	72,2±1,21	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	0	0	11,1±3,88
		канамицин	0	0	
		неомицин	3	16,7±3,64	
		гентамицин	1	5,5±4,12	
	тетрациклиндер	тетрациклин	11	61,1±1,7	50,0±2,18
		доксикаклин	7	38,9±2,67	
	макролидтер	эритромицин	9	50,0±2,18	47,2±2,3
		тилозин	8	44,4±2,43	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	3	16,7±3,64	16,7±3,64
	фторхинолондар	ципрофлоксацин	9	50,0±2,18	38,9±2,67
		норфлоксацин	5	27,8±3,15	

Зерттелген 18 *S.gallinarum* изоляттарының 13 - і (72,2%) изоляттары әртүрлі БҚП топтарына төзімді, 5 (27,8%) изоляттар барлық БҚП-ға сезімтал болды.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.gallinarum* изоляттарының ең көп саны β - лактамды антибиотиктер мен макролидтерге жоғары төзімділік көрсетті. Төзімділердің ішінде β - лактамдар тобының антибиотиктерге төзімділігі 13 (100%) *S.gallinarum* изоляттары көрсетті.

Аминогликозидтерге -5,5%, сульфаниламидтер - 16,7% ең аз төзімді штаммдар анықталды.

13 төзімді штаммның бір топқа 3 - і (23,1%); екі топқа да 4 (30,8%) изолят; үш топқа - 3 (23,1%), төрт топқа - 2 (15,4%), бес топқа-1 (7,6%) изолят төзімді болды (сурет 33).



Сурет 33 - БҚП әртүрлі топтарына *S.gallinarum* -ның сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

S.saprophyticus цефокситинге - 15 (50,0%), ампициллинге - 14 (46,7%), цефоперазонға - 14 (46,7%), амоксициллинге - 13 (46,7%), бензилпенициллинге - 11 (36,7%), тетрациклинге-9 (30,0%) ең төзімді болды; Барлық штамдар стрептомицин, канамицин, сульфаметоксазол/триметопримге сезімтал болды (кесте 42).

Кесте 42 - *S.saprophyticus* штаммының антибиотикограммасы

Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.saprophyticus</i>	β -лактамыдар	ампициллин	14	46,7 $\pm$ 2,97	44,6 $\pm$ 3,08
		амоксициллин	13	43,3 $\pm$ 3,16	

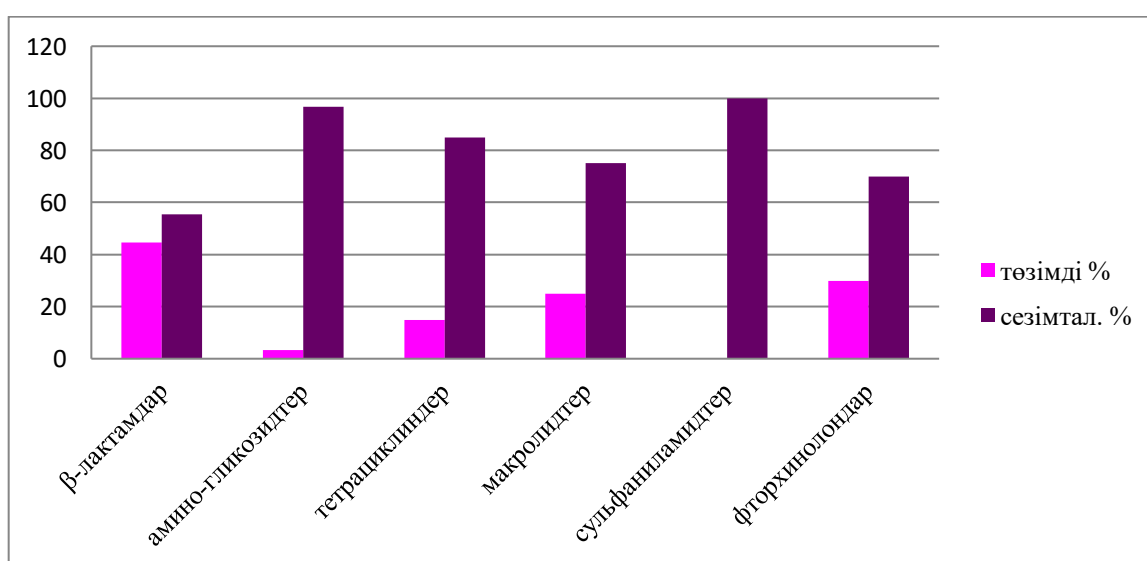
		бензилпенициллин	11	36,7±3,53	
		цефоперазон	14	46,7±2,97	
		цефокситин	15	50,0±2,79	
	амино-гликозидтер	стрептомицин	0	0	3,3±2,59
		канамицин	0	0	
		неомицин	3	10,0±5,01	
		гентамицин	1	3,3±5,39	
	тетрациклиндер	тетрациклин	9	30,0±3,9	15,0±1,95
		доксидиклин	0	0	
	макролидтер	эритромицин	6	20,0±4,46	25,0±4,18
		тилозин	9	30,0±3,9	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	0	0	0,0
	фторхинолоны	ципрофлоксацин	11	36,7±3,53	30,0±3,89
		норфлоксацин	7	23,3±4,27	

30 изолаттың 16-сы (43,3%) әр түрлі БҚП топтарына төзімді, ал 14 - і (56,7%) изолаттар барлық БҚП-ға сезімтал.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S.saprophyticus* изолаттарының ең көп саны β - лактамды антибиотиктер мен фторхинолондарға жоғары тұрақтылық көрсетті. β - лактамдар тобының антибиотиктеріне төзімділікті 15 (93,7%)изолат көрсетті, *S.saprophyticus* изолаттарының 16-сы БҚП топтарының барлығына төзімді.

Аминогликозидтерге (стрептомицин, канамицин), тетрациклин және сульфаниламидтер - 0,0% төзімділік мүлдем болмады

S.saprophyticus-тің БҚП-ға төзімді 16 изолаттың ішінде бір топқа 5 (31,2%); үш топқа - 5 (31,2%), төрт топқа - 5 (31,2%), алты топқа - 1 (6,3%) изолат төзімді болды (сурет 34).



Сурет 34 - БҚП әртүрлі топтарына *S.saprophyticus* -тың сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

S.hyicus 12 штаммының ішінде изоляттардың ең көп саны эритромицинге - 7 (58,3%), цефоперазонға - 6 (50,0%), ампициллинге - 5 (41,7%), тетрациклинге - 5 (41,7%), амоксициллинге - 4 (33,3 %), доксициклинге - 4(33,3%) төзімділік көрсетті; бензилпенициллин - 2 (16,6%), тилозин - 2 (16,6%) изолят аз төзімді. Бірде-бір изолят БҚП топтары: аминогликозидтер, сульфаниламидтер және фторхинолондарға төзімділігін көрсеткен жоқ (кесте 43).

Кесте 43 - *S.hyicus* штаммының антибиотикограммасы

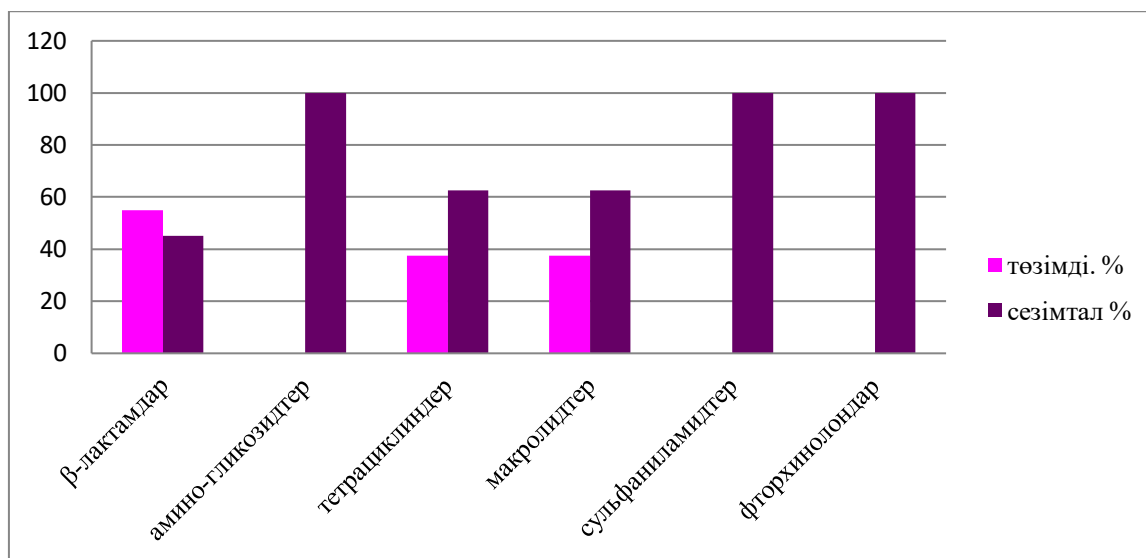
Атауы	БҚП топтары	БҚП атауы	Резистентті штамдар саны	Жалпы изоляттар санынан %	Топ бойынша орташа %
<i>S.hyicus</i> n=12	β-лактамыдар	ампициллин	6	50,0±1,81	54,9±1,63
		амоксициллин	7	58,3±1,51	
		бензилпенициллин	6	50,0±1,81	
		цефоперазон	7	58,3±1,51	
		цефокситин	7	58,3±1,51	
	амино- гликозидтер	стрептомицин	0	0	0,0
		канамицин	0	0	
		неомицин	0	0	
		гентамицин	0	0	
	тетрациклиндер	тетрациклин	5	41,7±2,11	37,5±2,26
		доксициклин	4	33,3±2,41	
	макролидтер	эритромицин	7	58,3±1,51	37,4±2,26
		тилозин	2	16,6±3,02	
	сульфаниламидтер	сульфаметоксазол/ триметоприм	0	0	0
	фторхинолондар	ципрофлоксацин	0	0	0
		норфлоксацин	0	0	

Зерттелген 12 штаммның ішінде 7 (58,3%) изолят БҚП-дың әртүрлі топтарына төзімділік көрсетті, ал 5 (41,7%) изолят БҚП-дың барлық топтарына сезімтал болды.

Кестеден көріп отырғанымыздай, *S. hyicus* изоляттарының ең көп саны β - лактамыды антибиотиктерге: тетрациклиндерге және макролидтерге жоғары төзімділік көрсетті. β - лактамыдар тобының антибиотиктерге төзімділігі жалпы алғанда 7 (100%) *S. hyicus* изоляттарын барлық БҚП-ға төзімділік көрсетті.

Сондай - ақ аминогликозидтерге, сульфаниламидтерге, фторхинолондарға-0,0%, төзімділік мүлдем болмады.

7 изоляттың ішінен бір топқа - 3 (42,8%); үш топқа - 3 (42,8%), төрт топқа - 1 (14,4%) төзімділік байқалды (сурет 35).



Сурет 35 - БҚП әртүрлі топтарына *S.hyicus* -тың сезімтал және төзімді штаммдарының арақатынасы (%)

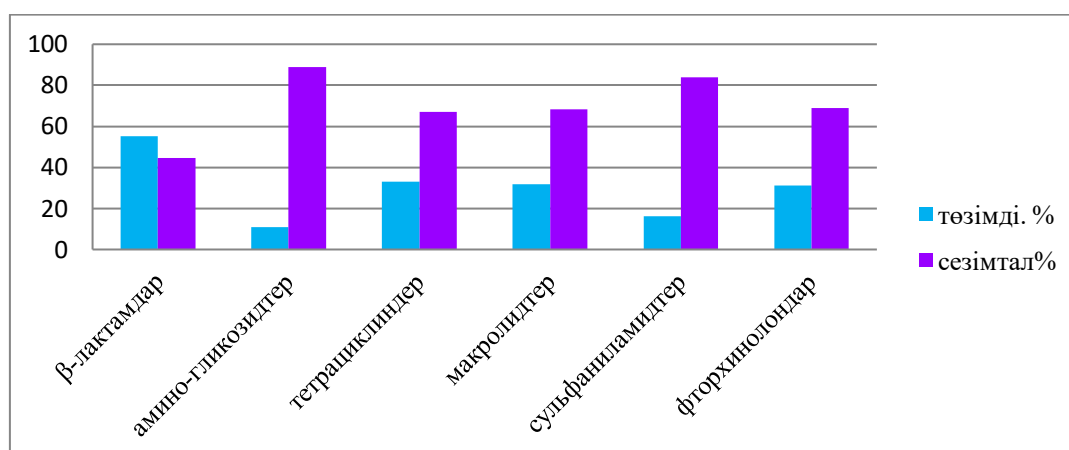
Осылайша, 342 стафилококк изоляттарының БҚП-ға төзімділігі/сезімталдығын тексеру нәтижесінде олардың 210-ы (61,4%) тұрақтылықты көрсетті, 132 (38,6%) изоляттар барлық тексерілетін бактерияға қарсы препараттарға сезімталдықты көрсетті (кесте 44).

Кесте 44- Стафилококк изоляттарын БҚП-ға төзімділігі және сезімталдығын тексеру нәтижесі

№	Изоляттар	Зерттелгендер саны	Сезімталдар саны		Резистенттілер саны		Оның ішінде β - лактамыларға резистенттілер	
			п	%	п	%	п	%
1	<i>S.aureus</i>	69	26	37,7±5,21	43	62,3±3,15	41	59,4±3,39
2	<i>S.intermedius</i>	31	11	35,5±3,65	20	64,5±2,01	20	64,5±2,01
3	<i>S.chromogenes</i>	31	9	29,0±4,02	22	71,0±1,64	22	71,0±1,64
4	<i>S. sciuri</i>	4	-	0,0	4	100,0±0,00	3	75,0±0,58
5	<i>S. xylosus</i>	20	8	40,0±2,75	12	60,0±1,84	11	55,0±2,06
6	<i>S. cohnii</i>	38	17	44,7±3,45	21	55,3±2,79	21	55,3±2,79
7	<i>S. agnetis</i>	32	17	53,1±3,45	15	46,9±3,78	15	46,9±3,78
8	<i>S. fleurettii</i>	6	-	0,0±0,00	6	100,0±0,00	5	83,3±0,45
9	<i>S. simulans</i>	20	6	30,0±3,21	14	70,0±1,38	14	70,0±1,38
10	<i>S. arlettae</i>	31	14	45,2±3,1	17	54,8±2,56	16	51,6±2,74
11	<i>S. gallinarum</i>	18	5	27,8±3,15	13	72,2±1,21	13	72,2±1,21
12	<i>S.saprophyticus</i>	30	14	46,7±2,97	16	53,3±2,79	15	50,0±2,6

13	<i>S. hyicus</i>	12	5	41,7±2,11	7	58,3±1,51	7	58,3±1,51
	Барлығы:	342	132	38,6±11,3 7	210	61,4±7,15	203	59,4±7,53

Кестеден көріп отырғанымыздай, изоляттардың ең көп саны β - лактамдар тобындағы әртүрлі антибиотиктерге төзімділікті зерттелген 342 изоляттың 210-і, бұл 61,4% құрайды. Төзімді стафилококктардың 96,7%-на дейін төзімділік β -лактамдар тобына жатады. β - лактамды БҚП төзімділіктің ең жоғары пайызы (төзімділердің жалпы санының 100% дейін) *S.intermedius*, *S.chromogenes* *S.cohnii*, *S.agnetis*, *S.simulans*, *S.gallinarum*, *S.saprophyticus*, *S.hyicus*, *S.aureus*- 95,3% анықталды. Тұрақты және сезімтал стафилококк изоляттарының арақатынасы (сурет 36) көрсетілген .



Сурет 36 - Тұрақты және сезімтал стафилококк изоляттарының арақатынасы

Суреттен көріп отырғанымыздай, стафилококк изоляттарының тұрақтылығы орта есеппен БҚП топтары бойынша: β - лактамдар тобына - 55,3%, тетрациклиндер -32,9%, макролидтер - 31,8%, фторхинолондар-31,1% құрады.

Аминогликозидтер тобына- 11,0% және сульфаниламидтер - 16,1% ең аз төзімді штамдар анықталды.

Зерттелген стафилококк изоляттары барлық бактерияға қарсы препараттарға олардың ішінде: бір топқа 44 - і (20,9%), екі топқа 69 - ы (32,8%) -, үш топқа 55 - і (26,2%) , төрт топқа 25-і (11,9%), бес топқа - 13-і (6,2%), алты топқа 4 (1,9%) изолят төзімді болды (кесте 45).

Кесте 45- Стафилококк штамдарының антибиотиктердің әртүрлі топтарына төзімділігінің арақатынасы.

№	Штаммдар	Антибиотик топтары						
		Барлығы резистентті	1	2	3	4	5	6
1	<i>S. aureus</i>	43	7	12	9	7	5	3
2	<i>S. intermedius</i>	20	6	8	4	1	-	1

3	<i>S. chromogenes</i>	22	6	7	5	3	1	-
4	<i>S. sciuri</i>	4	-	4	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	12	-	6	3	2	1	-
6	<i>S. cohnii</i>	21	-	13	4	3	1	-
7	<i>S. agnetis</i>	15	3	7	4	1	-	-
8	<i>S. fleurettii</i>	6	1	2	3	-	-	-
9	<i>S. simulans</i>	14	4	3	7	-	-	-
10	<i>S. arlettae</i>	17	6	3	5	-	3	-
11	<i>S. gallinarum</i>	13	3	4	3	2	1	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	16	5	-	5	5	1	-
13	<i>S. hyicus</i>	7	3	-	3	1	-	-
	Барлығы:	210	44	69	55	25	13	4

Кестеден көріп отырғаныңыздай, стафилококк изоляттары көбінесе бактерияға қарсы препараттардың бір, екі және үш тобына төзімді болды.

Стафилококктардың 4 изоляты, оның ішінде 3 *S.aureus* изоляты және 1 *S.intermedius* изоляты зерттелетін бактерияға қарсы препараттардың барлық топтарына өте төзімді болды. Бұл штамдар мастит сүтінің үлгілерінен оқшауланған.

Осылайша, мал шаруашылығы мен құс шаруашылығында патогендік (CoPS) және патогендік емес (CoNS) көп дәріге төзімді стафилококктардың кең таралуы біздің аймақ пен жалпы республика үшін де шындық болып табылады. Қажетті шараларды қолданбасақ төзімділік тек өседі, бұл сайып келгенде халықтың денсаулығына үлкен зиян келтіреді.

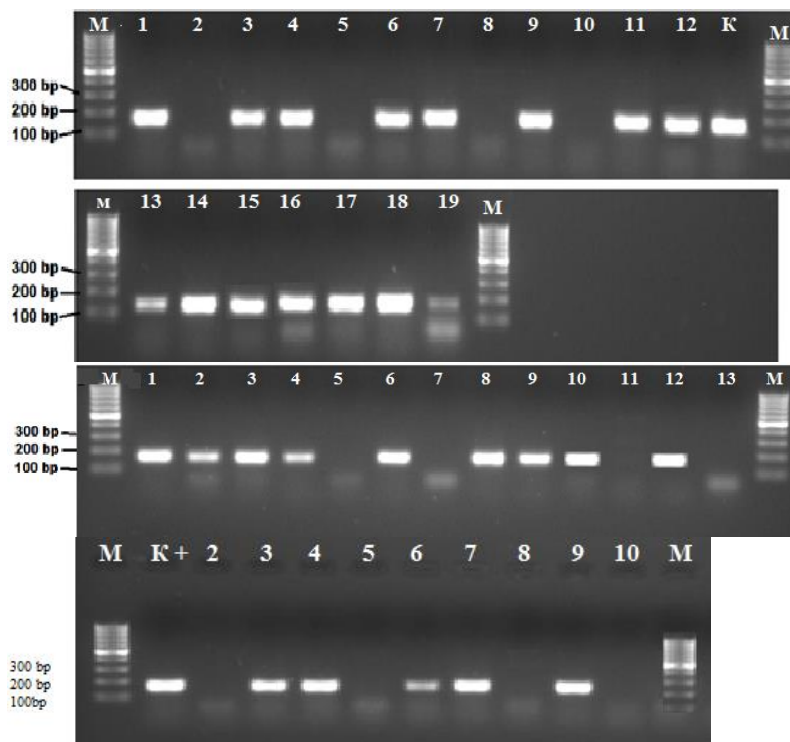
3.4 Стафилококктардың антибиотикке төзімді штамдарының генетикалық профилін анықтау

Бұдан бұрын әртүрлі биотоптардан оқшауланған стафилококктардың биологиялық қасиеттерінің түрішілік ерекшеліктерін бағалау үшін олардың фенотиптік белгілері зерттедік. Антибиотикке төзімділіктің генетикалық профилін бағалау үшін біз ПТР әдісімен зерттеулер жүргіздік, ол үшін фенотиптік зерттеу кезінде БҚП-ның 5 тобына төзімді болып шыққан стафилококк изоляттарының ДНҚ-сы пайдаланылды.

Стафилококкқа төзімділік гендерінің тұқымдастары NCBI биоақпараттық дерекқорында микробқа қарсы төзімділік гендерін аннотациялау үшін қолданылатын тізбектерден алынған: β -лактамын үшін - blaZ, mecA; макролидтер - ermC, msrA; аминогликозидтер - aac(6)-aph2, aph3-III; тетрациклиндер - tetK, tetM; сульфаниламидтер - dfrG, dfrK.

β -лактамын антибиотиктер тобына төзімділікті анықтау үшін стафилококк геномында blaZ және mecA гендерінің болуы анықталды.

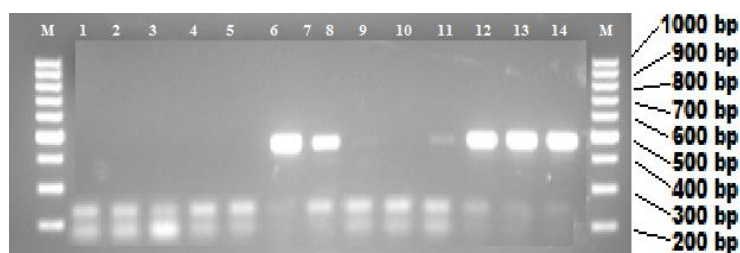
Сонымен, β -лактамын тобының БҚП-ға төзімді 203 стафилококк изоляттарында анықталды. Барлық 203 изолят әртүрлі уақытта blaZ және mecA гендеріне ПТР әдісімен зерттелді (сурет 37).



Сурет 37- *S.aureus* изоляттарының құрамында *blaZ* генін анықтаудағы ПТР өнімінің электрофореграммасы

Зерттеу нәтижелері *S.aureus* ДНҚ үлгілерінің 65,8% (27/41) *blaZ* генін тасымалдағанын көрсетті.

β - лактамдық антибиотиктерді бұзатын β -лактамазаның (*blaZ*) жұмысына жауап беретін *blaZ* генінен айырмашылығы, пенициллинді байланыстыратын жасуша қабырғасының ақуызын (PBP2a) кодтайтын *mecA* гені тек 5 *S.aureus* изоляттарында және бірнеше коагулазонегативті стафилококк изоляттарында анықталғанын атап өткен жөн. *mecA* гені метициллинге төзімділікті анықтайды, оның тобына β лактамды антибиотиктер кіреді (сурет38).



Сурет 38 - *S. aureus* изоляты өнімдерінен ПТР арқылы *mecA* генің анықтау электрофореграммасы

Фореграммда 5 *S.aureus* изоляттарынан *mecA* генін анықтау бойынша зерттеу нәтижелері ұсынылған. *blaZ* және *mecA* гендерін анықтау бойынша зерттеулер Литва денсаулық ғылымдары университетінің микробиология және вирусология институтының шетелдік ғылыми кеңесші Рита Шюгждинененің басшылығымен сапалы ПТР әдісімен жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 46-кестеде келтірілген.

Кесте 46 - ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының β - лактамдық БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

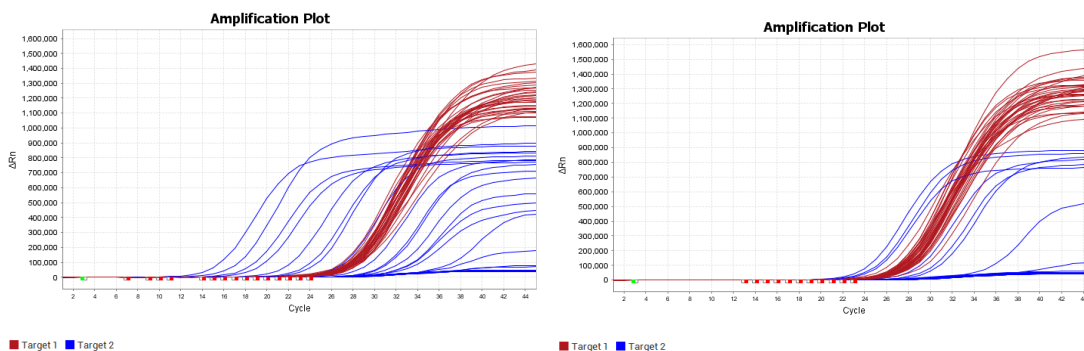
№	Стафилококк штаммдары	Төзімділер саны	BlaZ гені		mecA гені	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	41	27	65,8	5	12,2
2	<i>S. intermedius</i>	20	11	55,0	1	5,0
3	<i>S. chromogenes</i>	22	10	45,5	2	9,0
4	<i>S. sciuri</i>	3	2	66,7	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	11	8	72,7	-	-
6	<i>S. cohnii</i>	21	13	61,9	3	14,3
7	<i>S. agnetis</i>	15	11	7,3	1	6,7
8	<i>S. fleuretii</i>	5	3	60,0	-	-
9	<i>S. simulans</i>	14	9	64,2	2	14,3
10	<i>S. arlettae</i>	16	12	75,0	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	13	8	61,5	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	15	12	80,0	1	6,7
13	<i>S. hyicus</i>	7	5	71,4	-	-
	Барлығы:	203	131	64,5	15	7,4

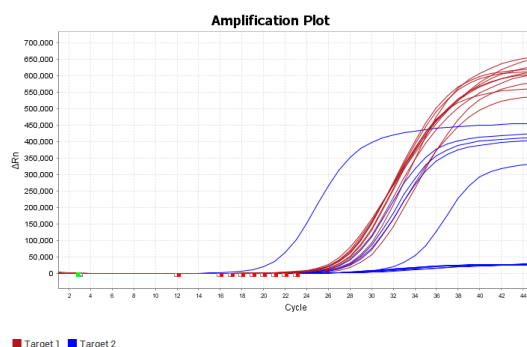
mecA гені тек 15 изолятта анықталады, дегенмен көптеген әдебиеттерге сәйкес ол зерттелетін штаммдардың көпшілігінде жиі кездеседі.

Мес -теріс *S. aureus-megi* бета- лактамға төзімділік механизмі ПБА 2 мутациясымен немесе стафилококкты беталактамазаның шамадан тыс экспрессиясымен байланысты.

Осылайша, нақты уақыттағы ПТР әдісі арқылы blaZ генін анықтау ерекше әдіс болып табылады, сезімталдық пен талдау жылдамдығы бойынша фенотиптік әдісті жеңеді. Стафилококктардағы blaZ генінің анықталуы стафилококктардың метициллинге төзімді штамдарын фенотиптік анықтауға балама ретінде қарастырылуы мүмкін.

Тетрациклинге төзімділік гендерін ПТР әдісімен анықтау үшін 172 фенотиптік төзімді стафилококк штамдары зерттелді (сурет 39, кесте 48).





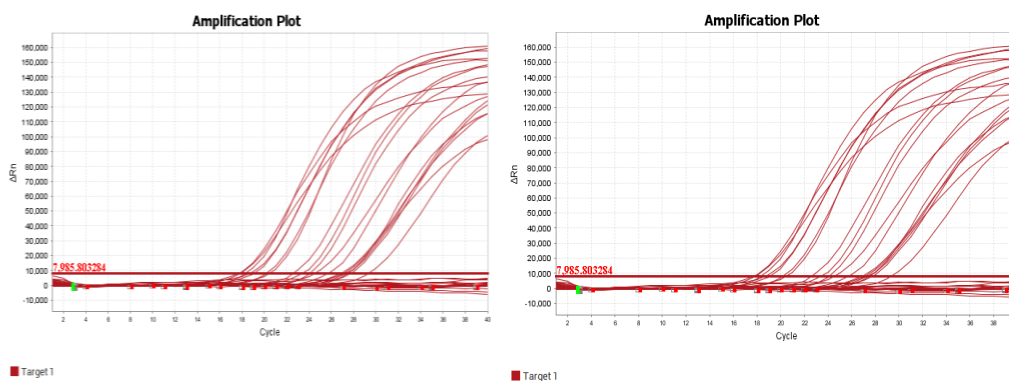
Сурет 39 - Тетрациклинге төзімділік (tetK, tetM) гендерінің аймақтарын *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. fleurettii*, *S. simulans*, *S. arlettae*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus* нақты уақыттағы детекциямен амплификациялау нәтижелері
Ескерту: (Target 1, FAM арнасы), (test) (target M2, VIC арнасы)

Кесте 47 - ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының тетрациклин тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	tetK гені		tetM гені	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	34	11	32,3	7	20,6
2	<i>S. intermedius</i>	23	6	26,1	4	17,4
3	<i>S. chromogenes</i>	15	5	33,3	3	20,0
4	<i>S. sciuri</i>	1	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	7	3	42,8	-	-
6	<i>S. cohnii</i>	21	7	33,3	4	19,1
7	<i>S. agnetis</i>	14	3	21,4	-	-
8	<i>S. fleurettii</i>	6	2	33,3	-	-
9	<i>S. simulans</i>	8	2	25,0	3	37,5
10	<i>S. arlettae</i>	15	4	26,7	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	12	3	25,0	3	25,0
12	<i>S. saprophyticus</i>	11	3	27,3	2	18,2
13	<i>S. hyicus</i>	5	1	20,0	-	-
	Барлығы:	172	50	29,1	26	15,1

Тетрациклиндер тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерін анықтау бойынша зерттеу нәтижелері тетрациклиндер тобының 172 БҚП-ға төзімді изоляттарының 76 изоляттарында tetK және tetM гендері анықталғанын көрсетеді, бұл фенотиптік резистенттер санының 44,2% құрайды.

ПТР әдісімен макролидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін 158 фенотиптік төзімді стафилококк штамдары зерттелді (сурет 40, кесте 48).



Сурет 40 - Макролидтерге төзімділік (*ermC*) генінің аймақтарын *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. fleurettii*, *S. simulans*, *S. arlettae*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus* нақты уақыттағы детекциямен амплификациялау нәтижелері
Ескерту: (Target1, FAM каналы)

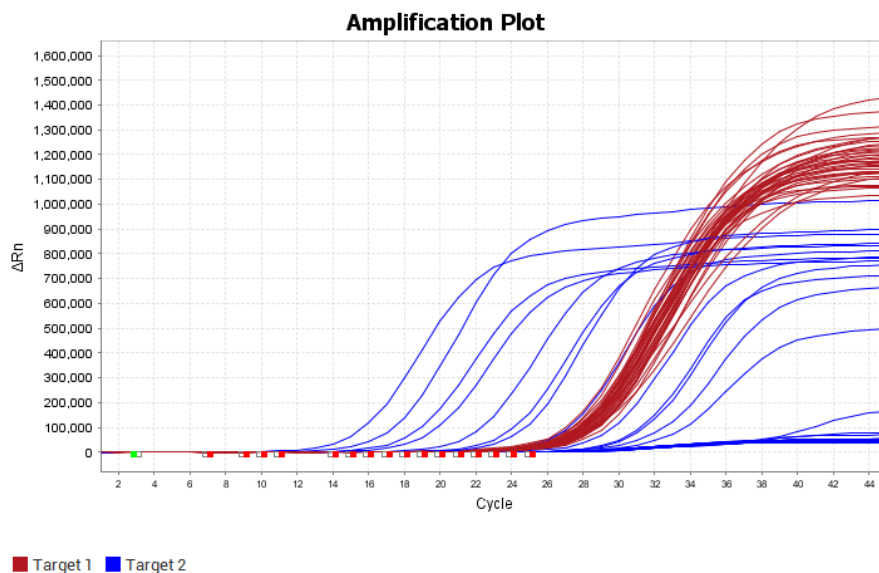
Кесте 48 - ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының макролидтар тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	ermC гені	
			саны	%
1	<i>S. aureus</i>	31	7	22,5
2	<i>S. intermedius</i>	19	4	21,1
3	<i>S. chromogenes</i>	18	3	16,7
4	<i>S. sciuri</i>	1	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	11	2	18,2
6	<i>S. cohnii</i>	19	5	26,3
7	<i>S. agnetis</i>	12	3	25,0
8	<i>S. fleurettii</i>	4	-	-
9	<i>S. simulans</i>	5	-	-
10	<i>S. arlettae</i>	8	2	25,0
11	<i>S. gallinarum</i>	11	3	27,3
12	<i>S. saprophyticus</i>	12	4	33,3
13	<i>S. hyicus</i>	7	1	14,3
	Барлығы:	158	34	21,5

Макролидтерге генотиптік төзімділік *ermC* генінің зерттелетін изоляттарында (21,5%) оқшаулану арқылы көрінді, бұл басқа жұмыстардың авторларымен сәйкес келеді [8]. Соколова және басқа авторлармен жасаған нәтижелері бойынша *Staphylococcus spp* төзімділігін анықтайтын *ermC* төзімділік гені 2-ші буын макролидтердің ДНҚ үлгілерінің 45,3% табылған [9].

Сол сияқты Sekiguchi et al. фенотиптік бейімділік пен *erm* гендерінің болуы арасындағы сәйкессіздікті анықтады. Олар бұл сәйкессіздік кодтау аймағындағы мутацияға байланысты болуы мүмкін деп мәлімдеді [10].

ПТР әдісімен сульфаниламидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 61 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді (сурет 41, кесте 49).



Сурет 41 - Сульфаниламидтерге төзімділік (*dfrG*, *dfrK*) гендерінің аймақтарын *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. fleurettii*, *S. simulans*, *S. arlettae*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus* нақты уақыттағы детекциямен амплификациялау нәтижелері

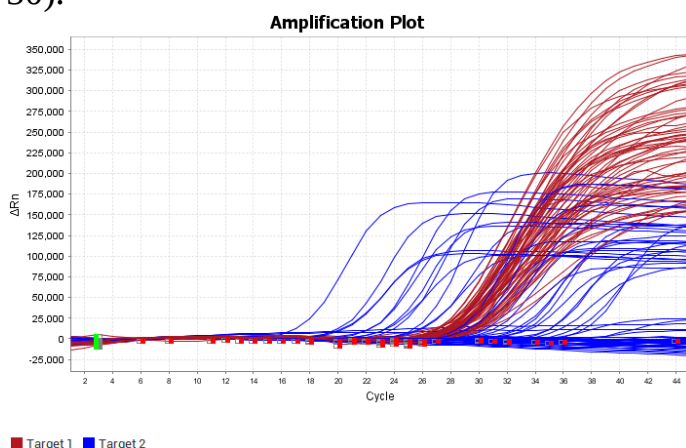
Ескерту: (Target1, FAM каналы (*dfrK*), Target2, VIC каналы)

Кесте 49 - ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының сульфаниламидтер тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штаммдары	Төзімділер саны	dfrG гені		гені	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	14	7	50,0	4	28,6
2	<i>S. intermedius</i>	11	4	36,4	2	18,2
3	<i>S. chromogenes</i>	12	4	33,3	4	33,3
4	<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	10	6	60,0	2	20,0
6	<i>S. cohnii</i>	-	-	-	-	-
7	<i>S. agnetis</i>	3	1	33,3	1	33,3
8	<i>S. fleurettii</i>	1	-	-	-	-
9	<i>S. simulans</i>	0	-	-	-	-
10	<i>S. arlettae</i>	7	2	28,6	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	3	1	33,3	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	0	-	-	-	-
13	<i>S. hyicus</i>	0	-	-	-	-
	Барлығы:	61	25	40,9	13	21,3

Кестеден көріп отырғанымыздай, стафилококктардың 61 төзімді штаммдарының ішінен жалпы алғанда 38 изолятта тұрақтылық гендері анықталды, бұл 62,3% құрады, оның ішінде *dfrG* гені 40,9% - да, *dfrK* гені 21,3% - да анықталды.

ПТР әдісімен аминогликозидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 93 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді (сурет 42, кесте 50).



Сурет 42- Аминогликозидтерге төзімділік гендерінің (aac(6)-aph2) аймақтарын *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. fleurettii*, *S. simulans*, *S. arlettae*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus* нақты уақыттағы детекциямен амплификациялау нәтижелері

Ескерту: (Target1, FAM каналы), (aph3-III) (Target2, VIC каналы)

Кесте 50 - ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының аминогликозидтер тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	aac(6)-aph2		aph3-III	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	12	10	83,3	-	-
2	<i>S. intermedius</i>	21	5	23,8	8	38,09
3	<i>S. chromogenes</i>	17	11	64,7	4	23,52
4	<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	12	8	66,6	2	16,66
6	<i>S. cohnii</i>	16	3	18,7	9	56,25
7	<i>S. agnetis</i>	0	-	-	-	-
8	<i>S. fleurettii</i>	0	-	-	-	-
9	<i>S. simulans</i>	2	1	50	-	50
10	<i>S. arlettae</i>	5	2	40	1	20
11	<i>S. gallinarum</i>	4	1	25	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	4	3	75	-	-
13	<i>S. hyicus</i>	0	-	-	-	-
	Барлығы:	93	44	47,3	24	25,8

Кестеден көріп отырғанымыздай, стафилококктардың 93 төзімді штамдарының 68 изолятта төзімділік гендері анықталды, бұл 73,1% құрады, оның ішінде aac (6)-aph2 гені 47,3%-да, аминогликозидтерге төзімділікке жауапты aph3 - III гені 25,8% - да фосфотрансфераза аминогликозиді ферментінің бөлінуі арқылы анықталды.

Стафилококк изоляттарының аминогликозидтеріне антибиотикке төзімділіктің фенотиптік және генотиптік профильдері арасында айтарлықтай сәйкестік дәрежесі анықталды.

Микроорганизмдердің аминогликозидтерге төзімділігінің негізгі механизмі антибиотик молекуласының бактериялық аминогликозидті өзгертетін ферменттер (АГӨФ) модификациясы болып табылады. Фосфорлану, ацетилдену немесе аденилдену сияқты процестер аминогликозидтердің бактериялық рибосомалармен тиімді байланысуына және ақуыз синтезін бұзуына жол бермейді, микробтық жасушаның өмірлік белсенділігін бұзады [11].

Фторхинолондар синтетикалық микробқа қарсы қосылыстар болып табылады. Фторхинолондарға төзімділік ақуыздардағы аминқышқылдарының алмастыруларына байланысты: NorA (G101S), GyrA гиразасының ДНҚ суббірліктері (S80F, S84L, H377R), GyrB (A440V, E317D), топоизомераза IV GrlA (Y80F) және GrlB (A438V) ДНҚ суббірліктері. Яғни, олардың төзімділігіне жауап беретін белгілі бір гендер жоқ. Осы себепті мұндай зерттеулер жүргізілмеген.

Айта кету керек, ҚР-да фторхинолондар (энрофлоксацин) алғаш рет 1994 жылы ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды өсіру кезінде емдік-профилактикалық мақсатта пайдалануға ресми түрде рұқсат етілген. Осы зерттеуде табылған фторхинолондарға төзімділік осы препараттарды оларға төзімділікті қалыптастыру түрінде қолданудың салдары өте ауқымды болғандығын көрсетеді.

Осылайша, біз стафилококктардың БҚП-ның 5 тобына төзімділігінің генетикалық профилін зерттедік.

Біздің зерттеулерімізде β -лактамды антибиотиктерге төзімділіктің генетикалық белгілері анықталды: BlaZ гені 203-тен 131-де (64,5%), месА гені тек 15 изолятта (11,4%) анықталды.

Тетрациклин тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерінің болуын зерттеу нәтижелері тетрациклин тобының 172 БҚП төзімді изоляттарының 76-сында (44,2%) tetK және tetM гендері анықталғанын көрсетті. Оның ішінде tetK гені 29,1% - да, ал tetM үлгілердің 15,1% кездеседі.

Макролидтерге генотиптік төзімділік ermC генінің зерттелетін изоляттарында (21,5 %), сульфанилоидты препараттарға төзімділік гендері 61 төзімді изоляттың 38 (62,3%) изоляттарында анықталды, оның ішінде dfrG гені 40,9%, dfrK гені 21,3% анықталды. Стафилококктардың 93 төзімді штаммдарының ішінде жалпы алғанда аминогликозидтерге төзімділік гендері 68 (73,1%) изоляттарда анықталды, олардың ішінде aac(6)-aph2 гені 47,3%, aph3-III гені 25,8% анықталды.

Стафилококк изоляттарының аминогликозидтеріне антибиотикке төзімділіктің фенотиптік және генотиптік профильдері арасында айтарлықтай сәйкестік дәрежесі анықталды.

Осылайша, зерттелген бактерияға қарсы препараттардың көпшілігі үшін (β -лактамыдар, макролидтер және аминогликозидтер) төзімділікті кодтайтын гендердің болуы мен сезімталдықты анықтаудың фенотиптік әдісінің деректері арасында сенімді байланыс орнатылды. Айқын фенотиптік резистенттілікте генетикалық резистенттіліктің болмауы резистенттілікті алудың балама жолының болуын болжайды: резистенттіліктің қосымша генетикалық маркерлерінің болуы, оны басқа хромосомалық гендер мен плазмидалармен кодтауы мүмкін. Жоғарыда айтылғандардың барлығы Солтүстік Қазақстан аумағында фенотиптік қана емес, сонымен қатар бактерияға қарсы препараттарға генотиптік төзімділігі бар энтеропатогендік аурулардың қоздырғыштарының айналымы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Фенотиптік және генотиптік әдістермен микробқа қарсы препараттарға төзімділіктің одан әрі мониторингі микробқа қарсы препараттардың әртүрлі топтарына төзімділіктің пайда болуын болжауға, сондай-ақ жергілікті және өңірлік деңгейлерде төзімді штаммдардың таралуын бағалауға мүмкіндік береді. Антибиотиктерді, соның ішінде бета-лактамыдарды, тетрациклиндерді, жануарлардың макролидтерін ұтымды қолдану микробқа төзімді бактериялардың тез таралуын бақылау үшін өте маңызды.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІН БАҒАЛАУ МЕН ЖАЛПЫЛАУ

Стафилококктар жануарлардың кез-келген ұлпасына немесе мүшесіне әсер етіп, 100-ден астам түрлі ауруларды тудыруы мүмкін. Әдеби деректерге сүйенсек, көптеген ауылшаруашылық және үй жануарлары мен құстардан патогенді емес немесе шартты патогенді стафилококктардың оннан астам түрі бөлінеді [45].

Стафилококктар қалыпты микрофлораның өкілдері ретінде жануарлар мен құстардың әртүрлі биотоптарын колонизациялай алады, бір-бірімен және басқа микроорганизмдермен байланыста болады [17]. Әр түрлі иелердің биотоптарында микроорганизмдердің болуы олардың биологиялық қасиеттерінің өзгеруіне ықпал етуі мүмкін.

Эволюциялық тұрғыдан бір-бірінен алшақ орналасқан "иелерден" оқшауланған стафилококктар биологиялық қасиеттердің айырмашылығымен сипатталады, биологиялық түрлер бір-бірінен неғұрлым алыс болса, бұл айырмашылықтар соғұрлым айқын болады.

Біздің жұмысымыздың міндеттерінің бірі әртүрлі иелердің биотоптарынан оқшауланған бактериялар түріндегі биологиялық қасиеттердің айырмашылықтарын зерттеуге арналған.

Зерттеушілердің пікірінше, зоонозды стафилококктарды (LA-MRSA) зертханалық бақылау қиынырақ. Соңғы жылдары жануарлардан оқшауланған төзімді және полирезистентті стафилококктар жиі кездеседі [60].

Ғылыми-зерттеу жұмыстарын жүргізу кезеңінде Қостанай және Солтүстік Қазақстан облыстарынан, Қостанай, Петропавловск, Аркалык, Рудный қалаларының сауда орындарынан, ет өңдеу кәсіпорындарынан (сою пункттерінде), мал шаруашылығы кәсіпорындары, жануарлар мен құстардан, жануарлардан алынатын өнімдерден (шикізат және дайын өнім) биологиялық материалдың 1811 үлгісі іріктелді.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 1811 материал сынамасынан стафилококктардың 13 түріне жатқызылған 342 изолят бөлінді.

Бұл ретте оқшауланған стафилококктардың ең көп саны *S. aureus* - 69 изолятқа ($20,17 \pm 14,78\%$) жатады, олардың негізгі бөлігі маститті сүттен және ішек жолдары шайындыларынан оқшауланған.

Екінші орында *S. cohnii* 38 ($11,11 \pm 16,46\%$), *S. agnetis* - 32 изолят ($9,35 \pm 16,79\%$), сондай - ақ айтарлықтай мөлшерде оқшауланған *S. intermedius*, *S. arlettae* және *S. chromogenes* 31 изолят ($9,06 \pm 16,84\%$) құрады, *S. saprophyticus* - 30 изолят ($8,77 \pm 16,9\%$), *S. simulans* және *S. xylosus* - 20 изолят ($5,84 \pm 17,44\%$), *S. gallinarum* - әрқайсысы 18 изолят ($5,26 \pm 17,55\%$).

Бөлінген изолят саны бойынша саны аз *S. hyicus* - 12 изолят ($3,50 \pm 17,87\%$) *S. fleurettii* - 6 изолят ($1,75 \pm 18,2\%$), *S. sciuri* - 4 изолят ($1,16 \pm 18,3\%$).

Қазіргі уақытта мастит этиологиясында және ұсақ жануарлардың басқа ірінді-қабыну ауруларында коагулаза теріс стафилококктардың (КТС) ықтимал мәні туралы көбірек деректер бар.

Оқшауланған штамдардың биологиялық қасиеттерін зерттеу үшін біз жануарлардың барлық түрлерінен жиі ерекшеленетінін ескере отырып ең маңызды 5 түрдің штамдарын қолдандық: *S.aureus*, *S.intermedius*, *S.chromogenes*, *S.cohnii*, *S.arlettae* штамдарын алдық.

Барлығы 200 изоляттың қасиеттерін зерттеу жүргізілді, оның ішінде ірі қара малдан оқшауланған 126 штамм (*S. aureus* -52, *S. intermedius* -14, *S. chromogenes* - 19, *S. cohnii* - 21, *S. arlettae* 20), 30 шошқадан (*S. aureus* -4, *S. intermedius* - 9, *S. chromogenes* - 7, *S. cohnii* - 6, *S. arlettae* -4), сондай - ақ 44 құстардан оқшауланған (*S. aureus* -13, *S. intermedius* - 8, *S. chromogenes*-5, *S. cohnii*-11, *S. arlettae* -7).

Стафилококктардың түрішілік ерекшеліктерін зерттеу үшін ірі қара, шошқа және құстардың әртүрлі биотоптарынан оқшауланған стафилококктардың вируленттілігінің дәстүрлі факторларына салыстырмалы зерттеулер жүргізілді. Осыған орай ірі қара малдан, шошқадан және құстардан оқшауланған изоляттардың гемолитикалық, лецитовителлаздық және ДНҚ-дық белсенділіктерді зерттедік.

Зерттелетін барлық түрлердің ішінде *S.aureus* изоляттарында вируленттілік факторлары басым болды

Ірі қара, шошқа және құс биотоптарынан оқшауланған барлық 342 изолят қызыл қан жасушаларының гемолизіне әртүрлі қабілеттерін көрсетті. Ірі қара малдан оқшауланған 52 *S. aureus* изоляттың ішінде 49(94,24±0,4%) гемолитикалық белсенділік, 47(90,38%±0,67%) лецитовителлаздық белсенділік, 50 (96,15±0,27) ДНҚ-дық белсенділік көрсетті. Бұл изоляттардың барлығы мастит сүтінен оқшауланған. Қалған штамдар негізінен β-типті гемолизді көрсетті, ол эритроциттерге қалыпты әсер етуімен сипатталады. Коагулазонегативті стафилококктардың ішінен *S.intermedius* штамдары гемолитикалық белсенділік, ДНҚ-дық қасиеттер бойынша жоғары нәтижелер көрсетті. Айта кету керек, *S. intermedius* штамдары адамның эритроциттерімен лизисте болып, бірақ қой эритроциттерін лизиске алмады.

S. chromogenes, *S. cohnii*, *S. arlettae* изоляттары 100% жағдайда α типті гемолизді көрсетті.

S. aureus штамдары күтілетін жоғары ДНҚ-азиялық белсенділікті көрсетті, бұл тағы да соматикалық жасушалары жоғары сиырлардың сүтінен (97,3%) анықталған изоляттар болды. ДНҚ-азналық белсенділіктің ең төменгі көрсеткіші әртүрлі құс биотоптары мен құс өнімдерінен оқшауланған штамдарда анықталды (52,9%).

Зерттеу нәтижелері коагулазонегативті стафилококктардың барлық зерттелетін түрлерінің коагулазонегативті стафилококктарының изоляттары мен *S.aureus* арасындағы лецитовителла белсенділігінің болуындағы сенімді айырмашылықтарды көрсетеді. Ірі қара малдан оқшауланған 3 *S.intermedius* штаммы (21,42±3,05%) болды, олардың колониялары лецитиназа сияқты

инвазия мен агрессия факторының болуын көрсететін әлсіз айқын кемпірқосақ жиегімен қоршалған.

Коагулаза теріс стафилококктардың ішінде вируленттіліктің ең үлкен факторлары әсіресе ірі қара малдан оқшауланған *S.intermedius* штамдары болды.

Осы микроорганизмдерде бірқатар вируленттілік факторларының болуы бұл түрлердің жануарлар ауруларының дамуында белгілі бір рөл атқару мүмкіндігін көрсетеді.

Вируленттілік факторларының болуына қатысты сенімді түрішілік айырмашылықтар *S.aureus* штамдарының ДНҚ-дық белсенділігімен ерекшеленді: ірі қара малдан оқшауланған *S.aureus-ма* (96,15% изоляттар) және құстардан оқшауланған *S.aureus-ма* (38,46% изоляттар), сондай - ақ ірі қара мен құстардан оқшауланған *S.aureus-тың* лецитовелаздық белсенділігін 90,38% және 69,23% изоляттар құрайды. Шошқалар мен құстардан оқшауланған *S. intermedius* изоляттарында ДНҚ-лық белсенділіктің 55,5% және 12,5%. айырмашылықтары анықталды. Лецитовелаздық белсенділікке келетін болсақ ІҚМ-дан оқшауланған *S. intermedius* изоляттарында 21,42% байқалды, қалған изоляттарында лецитовелаздық белсенділікк мүлдем болмады

Біз салыстырмалы түрде ең маңызды бес түрдің - *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. arlettae*, ірі қара малдан, шошқалар мен құстардан және өнімдерден оқшауланған биоқабықшаның түзілуін зерттедік.

Биоқабықша әртүрлі жағдайларда стафилококктардың өмір сүруін анықтайтындығына байланысты, олар *S.aureus* штамдарын бөлек зерттелді, олар тамақ өнімдерінен және жануарлардың ішкі мүшелеріненің жұғындыларынан оқшауланған

Алынған нәтижелер көрсеткендей, бірінші топтағы (тағамнан оқшауланған) және екінші топтағы (жануарлар биоматериалынан) *S.aureus* изоляттарында биоқабықшаларды қалыптастыру қабілеті шамамен 42,85% және 47,60% құрайды. Бірақ екінші топ орташа биоқабықша изоляттардан едәуір көп (33,33% және 23,80%) және бірінші зерттеуге қарағанда (23,80%) төмен биоқабықшалары екіншіде (14,28%) аз болды.

Алынған мәліметтерге сүйене отырып, тірі организмде өмір сүру, иммундық қорғанысты жеңу және т.б. стафилококктар биоқабықша түзілуін қамтитын тұрақтылық факторларын күшейтуге мәжбүр.

S. intermedius, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. arlettae* түрлерінде, жалпы коагулазонегативті стафилококктар сияқты, агрессияға жауап беретін вируленттілік детерминанттары жоқ, бірақ олар тірі организмдер мен субстраттарда қосылу, басып кіру және тұрақты болу қабілетіне ие [128,129]. Осыған байланысты олардың биоқабықша пайда болу дәрежесі тексерілді Коагулазонегативті стафилококктар негізінен биоқабықшалар зерттелген штамдар саны бойынша төмен дәрежесін көрсетті: *S. intermedius* - 25,80%, *S. chromogenes* - 48,38%, *S. cohnii* - 31,57%, *S. arlettae* - 31,03% . Ірі қара

малдан және құстардан оқшауланған *S.aureus* және КТС биоқабықша қалыптастыру қабілетін салыстыру кезінде биоқабықшаның қалыңдығында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ

342 стафилококк изоляттарының БҚП-ға төзімділігі/сезімталдығын тексеру нәтижесінде олардың 210-ы (61,4%) резистентті, ал 132 изолят (38,6% %) изолят барлық бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын көрсетті. Изоляттардың ең көп саны β - лактамдар тобындағы әртүрлі антибиотиктерге төзімді зерттелген 342 изоляттың 203-і, бұл 59,3% құрайды. Төзімді стафилококктардың 96,7%-на дейін төзімділік β -лактамыз тобына жатады. β - лактам тобының белгілі бір бактерияға қарсы препараттарына төзімділіктің ең жоғары пайызы (төзімділердің жалпы санының 100% дейін) *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. simulans*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus*, *S. aureus* - 95,3% - да анықталды.

Аминогликозидтер тобына- 11,0% және сульфаниламидтер - 16,1% ең аз төзімді штамдар анықталды.

Зерттелген стафилококк изоляттары барлық бактерияға қарсы препараттарға олардың ішінде: бір топқа 44 - і (20,9%), екі топқа 69 - ы (32,8%) -, үш топқа 55 - і (26,2%) , төрт топқа 25-і (11,9%), бес топқа - 13-і (6,2%), алты топқа 4 (1,9%) изолят төзімді болды

Антибиотикке төзімділіктің генетикалық профилін бағалау үшін біз ПТР әдісімен зерттеулер жүргіздік, ол үшін фенотиптік зерттеу кезінде БҚП-ның 5 тобына төзімді болып шыққан стафилококк изоляттарының пайдаланылды. Біздің зерттеулерімізде β -лактамыз антибиотиктерге төзімділіктің генетикалық белгілері анықталды: *BlaZ* гені 203-тен 131-де (64,5%), *mesA* гені тек 15 изолятта (11,4%) анықталды Тетрациклин тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерінің болуын зерттеу нәтижелері тетрациклин тобының 172 АВР төзімді изоляттарының 76-сында (44,2%) *tetK* және *tetM* гендері анықталғанын көрсетті. Оның ішінде *tetK* гені 29,1% - да, ал *tetM* үлгілердің 15,1% - кездеседі.

Макролидтерге генотиптік төзімділік *ermC* генінің зерттелетін изоляттарында (21,5 %), сульфанилоидты препараттарға төзімділік гендері 61 төзімді изоляттың 38 (62,3%) изоляттарында анықталды, оның ішінде *dfgG* гені 40,9%, *dfgK* гені 21,3% анықталды. Стафилококктардың 93 төзімді штамдарының ішінде жалпы алғанда аминогликозидтерге төзімділік гендері 68 (73,1%) изоляттарда анықталды, олардың ішінде *aac(6)-aph2* гені 47,3%, *aph3-III* гені 25,8% анықталды.

Стафилококк изоляттарының аминогликозидтеріне антибиотикке төзімділіктің фенотиптік және генотиптік профильдері арасында айтарлықтай сәйкестік дәрежесі анықталды.

Осылайша, зерттелген бактерияға қарсы препараттардың көпшілігі үшін (β -лактамыз, макролидтер және аминогликозидтер) төзімділікті кодтайтын гендердің болуы мен сезімталдықты анықтаудың фенотиптік әдісінің деректері арасында сенімді байланыс орнатылды. Айқын фенотиптік резистенттілікте генетикалық резистенттіліктің болмауы резистенттілікті

алудың балама жолының болуын болжайды: резистенттіліктің қосымша генетикалық маркерлерінің болуы, оны басқа хромосомалық гендер мен плазмидалармен кодтауы мүмкін. Жоғарыда айтылғандардың барлығы Солтүстік Қазақстан аумағында фенотиптік қана емес, сонымен қатар бактерияға қарсы препараттарға генотиптік төзімділігі бар энтеропатогендік аурулардың қоздырғыштарының айналымы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Фенотиптік және генотиптік әдістермен микробқа қарсы препараттарға төзімділіктің одан әрі мониторингі микробқа қарсы препараттардың әртүрлі топтарына төзімділіктің пайда болуын болжауға, сондай-ақ жергілікті және өңірлік деңгейлерде төзімді штаммдардың таралуын бағалауға мүмкіндік береді. Жануарларды емдеуде антибиотиктерді ұтымды қолдану микробқа төзімді бактериялардың тез таралуын бақылау және алдын алу үшін өте маңызды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген ғылыми зерттеулер мен нәтижелер келесі тұжырымдар жасауға мүмкіндік береді:

1. Сауда орындарында жануарлар мен құстардан, жануарлардан алынатын өнімдерден (шикізат және дайын өнім) биологиялық материалдың 1811 үлгісі зерттелді, 342 стафилококк изоляты бөлінді.

2. Стафилококктардың түрлік құрамы айтарлықтай әртүрлілігімен ерекшеленетіні анықталды. Культуральдық, биохимиялық, молекулярлық-генетикалық және масс-спектрометриялық әдістермен коагулаза оң және коагулаза теріс стафилококктардың 13 түрі анықталды: *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. chromogenes*, *S. sciuri*, *S. xylosus*, *S. cohnii*, *S. agnetis*, *S. fleurettii*, *S. simulans*, *S. arlettae*, *S. gallinarum*, *S. saprophyticus*, *S. hyicus*.

3. Барлық изоляттардың негізгі биологиялық қасиеттері және ең маңызды бес түрдің дәстүрлі вируленттілік факторларының түрішілік ерекшеліктері зерттелді - *S.aureus*, *S.intermedius*, *S.chromogenes*, *S.cohnii*, *S.arlettae*. Оқшаулау көзіне байланысты зерттелетін стафилококк штаммдарында вируленттілік факторларының болуына қатысты түрішілік айырмашылықтар анықталды. Стафилококктардың оқшауланған штамдарының басым көпшілігі, соның ішінде КТС, алу көзіне қарамастан, вируленттілік факторларының белгілі бір жиынтығына ие екендігі көрсетілген.

4. Бөлінген стафилококк дақылдарының көпшілігі биоқабықшалар тұзуге қабілетті және лизоцимге төзімді екендігі анықталды.

5. Республиканың солтүстік облыстарының мал шаруашылығы шаруашылықтарында және жануарлардан алынатын өнімдерде айналатын стафилококк штаммдарының антибиотикке төзімділігіне талдау жүргізілді. Төзімді және полирезистентті штамдар орнатылған. Изоляттардың ең көп саны β - лактамдар тобындағы әртүрлі антибиотиктерге төзімді, ең аз төзімді штамдар аминогликозидтер тобына - 11,0% және сульфаниламидтер тобына - 16,1% анықталды.

6. Вируленттіліктің генетикалық профилі туралы мәліметтер алынды. Зерттелген бактерияға қарсы препараттардың көпшілігі үшін (β -лактамдар, макролидтер және аминогликозидтер) төзімділікті кодтайтын гендердің болуы мен сезімталдықты анықтаудың фенотиптік әдісінің деректері арасында сенімді байланыс орнатылған.

ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

1. Жануарлардың жұқпалы аурулары кезінде биоматериалдан ветеринариялық зертханаларға жіберіп бөлінген қоздырғыштардың бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығына зерттеулерді көрсете отырып, және бактерияға қарсы препараттарды таңдау бойынша ұсынымдармен зерттеу хаттамасын беру.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Antonello Paparella, Annalisa Serio, Chiara Rossi Giovanni, Mazzarrino Clemencia, Chaves López. Стафилококковое пищевое отравление (SFP). Chapter 6 - Food-Borne Transmission of Staphylococci Available online 30 March 2018;

2 Jhalka Kadariya, Tara C. Smith, and Dipendra Thapaliya. Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health// BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 827965, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/827965>;

3 Абаев И.В., Скрыбин Ю.П., Кисличкина А.А., Коробова О.В., Мицевич И.П., Мухина Т.Н., Богун А.Г., Дятлов И.А. Геномный анализ штаммов Staphylococcus aureus клональной линии 30 — возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2017;72 (5):346–354. doi: 10.15690/vramn889);

4 Murray RJ. Recognition and management of Staphylococcus aureus toxin-mediated disease. Intern Med J. 2005;35 Suppl 2:S106–119. doi: 10.1111/j.1444-0903.2005.00984.x.;

5 Д.С. Батаева, М.Ю. Минаев, А.А. Махова Идентификация энтеротоксигенных стафилококков в мясном сырье. Теория и практика переработки мяса, №4. 2016. С.19. doi 10.21323/2414-438x-2016-1-4-19-27;

6 Sarkar A.A. Antimicrobial resistance and virulence markers in methicillin sensitive Staphylococcus aureus isolates associated with nasal colonization // A. Sarkar, A. Raji, G. Garaween, O. Soge, J. Rey-Ladino, W. Al-Kattan, A. Shibl, A. Senok — Microbial Pathogenesis. — 2016. — V. 93. — № 4. — P. 8–12;

7 The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. EFSA Journal. 2016;14(12):e04634. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4634;

8 Jhalka Kadariya, Tara C. Smith, and Dipendra Thapaliya. Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health. BioMed Research International Volume 2014, Article ID 827965, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/827965>;

9 Luca Grispoli, Luca Massetti, Paola Sechi, Maria F. Iulietto, Margherita Ceccarelli, Musafiri Karama, Paul A. Popescu, Francesco Pandolfi, and Beniamino T. Cenci-Goga Short communication: Characterization of enterotoxin producing Staphylococcus aureus isolated from mastitic cows//Journal of Dairy Science Vol. 102 No. 2, 2019 <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15373>

10 Foodborne bacteria in dairy products: Detection by molecular techniques Nathaly Cancino-Padilla¹, María Angélica Fellenberg¹, Wendy Franco², Rodrigo A. Ibáñez¹, and Einar Vargas-Bello-Pérez¹ ¹ Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, D// Ciencia e investigación agraria 44(3):215-229. 2017, DOI: 10.7764/rcia.v44i3.1811

11 C. Verraes, G. Vlaemynck, S. Ван Weyenberg, Ливны Де

Zutter (UGent), G. Дайбе, М. Синдских, Мике Uyttendaele, L. Герман. A review of the microbiological hazards of dairy products made from raw milk//International Dairy Journal P. 32-44, 2015, DOI: 10.1016/j.idairyj.2015.05.011

12 Wendie L. Claeys, Sabine Cardoen, Georges Daube, Jan De Block. Raw or Heated Cow Milk Consumption: Review of Risks and Benefits//Food Control 31(1):251–262, May 2013, DOI: 10.1016/j.foodcont.2012.09.035

13 E. Martin, G.Lina, O.Dumitrescu. *Staphylococcus aureus*. Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition) 2014 Pages 501-507. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00317-7>

14 T. C. Smith and N. Pearson, “The emergence of *Staphylococcus aureus* ST398,” Vector-Borne and Zoonotic Diseases, vol. 11, no. 4, pp. 327–339, 2011;

15 M. Wulf and A. Voss, “MRSA in livestock animals—an epidemic waiting to happen” Clinical Microbiology and Infection, vol. 14, no. 6, pp. 519–521, 2008;

16 I. van Loo, X. Huijsdens, E. Tiemersma et al., “Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans,” Emerging Infectious Diseases, vol. 13, no. 12, pp. 1834–1839, 2007;

17 M. Monaco, P. Pedroni, A. Sanchini et al., “Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* responsible for human colonization and infection in an area of Italy with high density of pig farming,” BMC Infectious Diseases, vol. 13, article 258, 2013. R. Kock, J. Harlizius, N. Bressan et al., “Prevalence and molecu;

18 Sahreena Lakhundi, Kunyan Zhang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 Oct; 31(4): e00020-18. Published online 2018 Sep 12. doi: 10.1128/CMR.00020-18;

19 T. C. Smith, M. J. Male, A. L. Harper et al., “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in midwestern U.S. swine and swine workers,” PLoS ONE, vol. 4, no. 1, Article ID e4258, 2009;

20 T. Khanna, R. Friendship, C. Dewey, and J. S. Weese, “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers,” Veterinary Microbiology, vol. 128, no. 3-4, pp. 298–303, 2008;

21 L. Guardabassi, M. O’Donoghue, A. Moodley, J. Ho, and M. Boost, “Novel lineage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Hong Kong,” Emerging Infectious Diseases, vol. 15, no. 12, pp. 1998–2000, 2009;

22 J.A. Wagenaar, H. Yue, J. Pritchard et al., “Unexpected sequence types in livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): MRSA ST9 and a single locus variant of ST9 in pig farming in China,” Veterinary Microbiology, vol. 139, no. 3-4, pp. 405–409, 2009;

23 H. C. Lewis, K. Mølbak, C. Reese et al., “Pigs as source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark,” Emerging Infectious Diseases, vol. 14, no. 9, pp. 1383–1389, 2008;

24 C. Pombo, H. Hasman, L.M. Cavaco, J.D. da Fonseca, and F.M. Aarestrup, “First description of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC30 and

CC398 from swine in Portugal,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol.34, no.2, pp. 193–194, 2009;

25 A. M. O’Brien, B. M. Hanson, S. A. Farina et al., “MRSA in conventional and alternative retail pork products,” *PLoS ONE*, vol.7, no.1, Article ID e30092, 2012;

26 D. Persoons, S. van Hoorebeke, K. Hermans et al., “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry,” *Emerging Infectious Diseases*, vol. 15, no. 3, pp. 452–453, 2009;

27 M. N. Mulders, A. P. J. Haenen, P. L. Geenen et al., “Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in the Netherlands,” *Epidemiology and Infection*, vol.138, no.5, pp.743–755, 2010;

28 A. Feßler, C. Scott, K. Kadlec, R. Ehricht, S. Monecke, and S. Schwarz, “Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 from cases of bovine mastitis,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol.65, no.4, pp.619–625, 2010;

29 Стайлаб. Системные решения в пищевой аналитике. Premi® Test: тест-система для скрининга антибиотиков в мясе. Мясной ряд. № 3. 2012. С. 36

30 Antonello Paparella, Annalisa Serio, Chiara Rossi Giovanni, Mazzarrino Clemencia, Chaves López. Chapter 6 - Food-Borne Transmission of *Staphylococci*. Pet-To-Man Travelling *Staphylococci* (pp.71-94). Available online 30 March 2018. DOI:10.1016/B978-0-12-813547-1.00006-6;

31 Sahin S., Mogulkoc M. N., Kalin R. and Karahan M. Determination of the Important Toxin Genes of *Staphylococcus aureus* Isolated from Meat Samples, Food Handlers and Food Processing Surfaces in Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. Vol. 75 (2). June 2020. P. 42

32 *Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology* / P. D. Vos, G. M. Garrity, D. Jones, N. R. Krieg, W. Ludwig, F. A. Rainey, K.-H. Schleifer, W.B. Whitman. – Vol. III, The Firmicutes – 2009. – P. 392-421;

33 Литусов Н.В. Грамположительные аэробные кокки. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург 2016. С. 4-30;

34 Euzéby, J. P. 1997. List of bacterial names with standing in nomenclature: a folder available on the internet. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47:590–592;

35 Stackebrandt E, Rainey FA, Ward-Rainey NL. 1997. Proposal for a new hierarchic classification system, *Actinobacteria classis nov.* *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47:479–491. <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-47-2-479>;

36 Karsten Becker, Christine Heilmann, Georg Peters. Coagulase-Negative *Staphylococci*. *Clinical Microbiology Reviews*. Volume 27. № 4. 2014. p. 874-901;

37 Euzéby J. 2010. Validation list no. 132. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 60:469–472;

38 Stackebrandt E, Schumann P. 2000. Description of *Bogoriellaceae*

fam.nov., Dermacoccaceae fam. nov., Rarobacteraceae fam. nov. and Sanguibacteraceae fam. nov. and emendation of some families of the suborder Micrococcineae. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 50:1279–1285. <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-50-3-1279>;

39 Goh, S. H., Z. Santucci, W. E. Kloos, M. Faltyn, C. G. George, D. Driedger, and S. M. Hemmingsen. 1997. Identification of *Staphylococcus* species and subspecies by the chaperonin 60 gene identification method and reverse checkerboard hybridization. J. Clin. Microbiol. 35:3116–3121.

40 Edwards, K., M. E. Kaufmann, and N. A. Saunders. 2001. Rapid and accurate identification of coagulase-negative staphylococci by real-time PCR. J. Clin. Microbiol. 39:3047–3051. (14)

41 Gory, L., L. Millet, J. J. Godon, and M. C. Montel. 1999. Identification of *Staphylococcus carnosus* and *Staphylococcus warneri* isolated from meat by fluorescent in situ hybridization with 16S-targeted oligonucleotide probes. Syst. Appl. Microbiol. 22:225–228.

42 Vannuffel, P., M. Heusterspreute, M. Bouyer, B. Vandercam, M. Philippe, and J. L. Gala. 1999. Molecular characterization of *femA* from *Staphylococcus hominis* and *Staphylococcus saprophyticus*, and *femA*-based discrimination of staphylococcal species. Res. Microbiol. 150:129–141

43 Martineau, F., F. J. Picard, D. Ke, S. Paradis, P. H. Roy, M. Ouellette, and M. G. Bergeron. 2001. Development of a PCR assay for identification of staphylococci at genus and species levels. J. Clin. Microbiol. 39:2541–2547.

44 Blaiotta, G., D. Ercolini, C. Pennacchia, V. Fusco, A. Casaburi, O. Pepe, and F. Villani. 2004. PCR detection of staphylococcal enterotoxin genes in *Staphylococcus* spp. strains isolated from meat and dairy products. Evidence for new variants of *seG* and *seI* in *S. aureus* AB-8802. J. Appl. Microbiol. 97:719–730.

45 Blaiotta, G., Fusco, V., Ercolini, D., Pepe, O., and Coppola, S. 2010. Diversity of *Staphylococcus* Species Strains Based on Partial *kat* (Catalase) Gene Sequences and Design of a PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Assay for Identification and Differentiation of Coagulase-Positive Species (*S. aureus*, *S. delphini*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, and *S. schleiferi* subsp. *coagulans*). Journal of clinical microbiology, Jan. 2010, p. 192–201 Vol. 48, N° 1

46 Blaiotta, G., C. Pennacchia, D. Ercolini, G. Moschetti, and F. Villani. Combining denaturing gradient gel electrophoresis of 16S rDNA V3 region and 16S–23S rDNA spacer region polymorphism analyses for the identification of staphylococci from Italian fermented sausages. Syst. 2003. Appl. Microbiol. 26:423–433;

47 B. Ghebremedhin, F. Layer, W. König, B. König. Genetic Classification and Distinguishing of *Staphylococcus* Species Based on Different Partial *gap*, 16S rRNA, *hsp60*, *rpoB*, *sodA*, and *tuf* Gene Sequences / J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, No. 3. – P. 1019-1025. doi: 10.1128/JCM.02058-07;

48 Павлинов, И. Я. Кладистический анализ / Павлинов И. Я. – М. Издательство Московского университета, 1990. – 163с.;

49 Lamers RP, Muthukrishnan G, Castoe TA, Tafur S, Cole AM, Parkinson CL. 2012. Phylogenetic relationships among *Staphylococcus* species and refinement of cluster groups based on multilocus data. *BMC Evol. Biol.* 12:171. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2148-12-171>.

50 Balbutskaya A.A., Dmitrenko O.A., Skvortsov V.N. The modern characteristics of species identification of coagulase-positive bacteria of *Staphylococcus* genus. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (8): 497-502. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-8-497-502>;

51 De Bel A, Van Hoorde K, Wybo I, Vandoorslaer K, Echahidi F, DeBrandt E, Schumann P, Ieven M, Soetens O, Piérard D, Vandamme P. 2013. *Staphylococcus jettensis* sp. nov., a coagulase-negative staphylococcal species isolated from human clinical specimens. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 63:3250–3256. <http://dx.doi.org/10.1099/ijms.0.044438-0>;

52 Al Masalma M, Raoult D, Roux V. 2010. *Staphylococcus massiliensis* sp. nov., isolated from a human brain abscess. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 60:1066–1072. <http://dx.doi.org/10.1099/ijms.0.006486-0>;

53 Pantucek R, Svec P, Dajcs JJ, Machová I, Cernohlavkova J, Sedo O, Gelbicova T, Maslanova I, Doskar J, Zdrahal Z, Ruzickova V, Sedlacek I. 2013. *Staphylococcus petrasii* sp. nov. including *S. petrasii* subsp. *petrasii* subsp. nov. and *S. petrasii* subsp. *croceilyticus* subsp. nov., isolated from human clinical specimens and human ear infections. *Syst. Appl. Microbiol.* 36:90–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.syapm.2012.11.004>;

54 Tang YW, Han J, McCormac MA, Li H, Stratton CW. 2008. *Staphylococcus pseudolugdunensis* sp. nov., a pyrrolidonyl arylamidase/ ornithine decarboxylase-positive bacterium isolated from blood cultures. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 60:351–359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.11.005>;

55 Svec P, Vancanneyt M, Sedláček I, Engelbeen K, Stetina V, Swings J, Petrás P. 2004. Reclassification of *Staphylococcus pulvereri* Zakrzewska Czerwinska et al. 1995 as a later synonym of *Staphylococcus vitulinus* Webster et al. 1994. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54:2213–2215. <http://dx.doi.org/10.1099/ijms.0.63080-0>;

56 Kloos WE, Ballard DN, George CG, Webster JA, Hubner RJ, Ludwig W, Schleifer KH, Fiedler F, Schubert K. 1998. Delimiting the genus *Staphylococcus* through description of *Macrococcus caseolyticus* gen. nov., comb. nov. and *Macrococcus equiperficus* sp. nov., and *Macrococcus bovicus* sp. nov. and *Macrococcus carouselicus* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 48:859–877. <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-48-3-859>

57 Satar M, Özlü F. 2012. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk. J. Pediatr.* 54:449–457.

58 Khashu M, Osiovič H, Henry D, Al KA, Solimano A, Speert DP. 2006. Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative *Staphylococcus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 117:340–348. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0333>.

59 Liu PY, Huang YF, Tang CW, Chen YY, Hsieh KS, Ger LP, Chen YS, Liu YC. 2010. *Staphylococcus lugdunensis* infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors. J. Microbiol. Immunol. Infect. 43:478–484. [http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182\(10\)60074-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1684-1182(10)60074-6).

60 Гордина Е.М. Внутривидовые особенности бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных в условиях промышленного птицеводства. Диссерт. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь. 2015. С. 10

61 Д.А. Васильев, А.А. Щербаков, Л.В. Карпунина, С.Н. Золотухин, И.Г. Швиденко. Учебно-методическое пособие по методам общей бактериологии. Ульяновск. УлГСА. 2003. С. 24;

62 Рудаков Н.В. Краткий курс лекций по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие. - Омск, 2002. - 32 с.

63 Ефимочкина Н.Р., Куваева И.Б., Флуер Ф.С. Значение некоторых потенциально патогенных микроорганизмов в возникновении пищевых токсикозов. Сообщение 1. *S. aureus* и стафилококковые энтеротоксины. Вопросы питания. - №6. - 2011. С. 12;

64 Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: М: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2002. – 736 с.

65 Воробьев А.А. Медицинская и санитарная микробиология: учеб. пособие для студ. высш. мед. учеб. заведений / А.А. Воробьев, Ю.С. Кривошеин, В.П. Ширококов. – 2-е изд., стер. – М.: Издательский центр “Академия”, 2006. – 464 с.

66 Rachel J. Gordon, Franklin D. Lowy, Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue Supplement_5, June 2008, Pages S350–S359, <https://doi.org/10.1086/533591>

67 Kahl B, Herrmann M, Everding AS, et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1998; 177:1023–9.

68 Методы общей бактериологии. Под ред. Герхарда Ф. и др. М.: Мир, 1984 г., т.с. 127.

69 Электонный ресурс: <http://www.microbiology.ru>

70 Электонный ресурс: <http://ru.wikipedia.org>

71 Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 816 с.: илл.

72 Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.

73 Сбойчаков В.Б. Санитарная микробиология. Учебное пособие. 2007

74 Метаболизм микроорганизмов. Под ред. Егорова Н.С. М. – МГУ,

1986. – 256 с.

75 Камышный А.М., Топол И.А., Полищук Н.Н., Деген А.С., Букина Ю.В. Методические рекомендации для самостоятельной работы иностранных студентов при подготовке к практическим занятиям по микробиологии, вирусологии и иммунологии. Запорожье. Зап.МУ. 2019. Стр. 101-102.

76 Эл. Ресурс <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream>

77 Blake JE, Metcalfe MA. 2001. A shared noncapsular antigen is responsible for falsepositive reactions by *Staphylococcus epidermidis* in commercial agglutination tests for *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 39:544–550. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.2.544-550.2001>.

78 Meyer HG, Muthing J, Gattermann SG. 1997. The hemagglutinin of *Staphylococcus saprophyticus* binds to a protein receptor on sheep erythrocytes. Med. Microbiol. Immunol. (Berl.) 186:37–43. <http://dx.doi.org/10.1007/s004300050044>.

79 Van Griethuysen A, Bes M, Etienne J, Zbinden R, Kluytmans J. 2001. International multicenter evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 39:86–89. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.39.1.86-89.2001>.

80 Poutrel B, Mendolia C, Sutra L, Fournier JM. 1990. Reactivity of coagulase-negative staphylococci isolated from cow and goat milk with monoclonal antibodies to *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide types 5 and 8. J. Clin. Microbiol. 28:358–360.

81 Personne P, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Brun Y, Etienne J. 1997. Comparative performances of six agglutination kits assessed by using typical and atypical strains of *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 35:1138–1140.

82 Fournier JM, Bouvet A, Mathieu D, Nato F, Boutonnier A, Gerbal R, Brunengo P, Saulnier C, Sagot N, Slizewicz B. 1993. New latex reagent using monoclonal antibodies to capsular polysaccharide for reliable identification of both oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol. 31:1342–1344.

83 Kellogg JA, Hanna MD, Nelsen SJ, Sprengle LS, Thomas ML, Young KS. 2006. Predictive values of species identification from the Vitek Gram-positive identification card using clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. Am. J. Clin. Pathol. 106:374–377.

84 Olendzki AN, Barros EM, Laport MS, dos Santos KR, Giambiagi-deMarval M. 2014. Reliability of the MicroScan WalkAway PC21 panel in identifying and detecting oxacillin resistance in clinical coagulase-negative staphylococci strains. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 33:29–33. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1923-8>.

85 Bannerman TL, Kleeman KT, Kloos W. 2004. Evaluation of the Vitek systems Gram-positive identification card for species identification of coagulase-negative staphylococci. J. Clin. Microbiol. 31:1322–1325.

86 Andrew E. Clark, Erin J. Kaleta, Amit Arora, Donna M. Wolk Matrix-

Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry: a Fundamental Shift in the Routine Practice of Clinical Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews* Volume 26 № 3/ 2013/ p. 547–603. DOI: 10.1128/CMR.00072-12

87 Carbonnelle E, Beretti JL, Cottyn S, Quesne G, Berche P, Nassif X, Ferroni A. 2007. Rapid identification of staphylococci isolated in clinical microbiology laboratories by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flightmass spectrometry. *J. Clin.Microbiol.* 45:2156–2161. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02405-06>.

88 Dubois D, Leyssene D, Chacornac JP, Kostrzewa M, Schmit PO, Talon R, Bonnet R, Delmas J. 2010. Identification of a variety of *Staphylococcus* species bymatrix-assisted laser desorption ionization–time of flightmass spectrometry. *J. Cli.*

89 Tonamo A., Komlósi I., Varga L., Kačániová M., Peles F. Identification of ovine-associated staphylococci by MALDI-TOF mass spectrometry, *Acta Alimentaria*, 50(2) 2021.P 210-218. <https://akjournals.com/view/journals/066/50/2/article-p210.xml>;

90 Identification of staphylococci directly from positive blood culture bottles by MALDI-TOF MS system. *Mikrobiyol Bul.* 2014 Jul;48(3):377-84. Turkish. PMID: 25052104;

91 Waleed S. Shell, M. L. Sayed, Aatia A. El-Gedawy, Ghada M. El Sadek, A. A. Samy and Abdelhakam M.M. Ali. Identification of *Staphylococcus aureus* Causing Bovine Mastitis using MALDI-TOF Fingerprinting. *International Journal of Dairy Science* Year: 2017. Volume: 12 Issue: 2 P. 105-113. DOI: [10.3923/ijds.2017.105.113](https://doi.org/10.3923/ijds.2017.105.113);

92 Быстрова О.В., Осипов Г.А. Исследование инфекций внутренних половых органов женщин методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Материалы Всероссийской научно-практ. конферен. «Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии» Санкт-Петербург 2015 г. С. 34

93 Электонный ресурс <https://www.biomerieux-russia.com/>

94 Е.П. Баранцевич, Н.Е. Баранцевич Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии в клинической микробиологии. Трансляционная медицина 2014

95 Knot P.D., Fisher M.A. Mass Spectrometry in Clinical Microbiology Laboratory // *Clinical Microbiology Newsletter*. — 2012. — Vol. 34, № 17. — P. 135–140. 11. Mimica M.J., Valle Martino M.D., Pasternak J. MALDI-TOF MS in the clinical microbiology laboratory // *J. Bras. Patol. Med. Lab.* — 2013. — Vol. 49, № 4. — P. 256–259.

96 J. R. Lo-Ten-Foe, M. A. C. Ververs, and A. G. M. Buiting. Comparative evaluation of automated reading versus visual interpretation with the BBL Crystal enteric/nonfermenter identification system in a clinical setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Jun; 26(6): 443–444. doi: [10.1007/s10096-007-](https://doi.org/10.1007/s10096-007-)

97 W. E. Kloos, J. F. Wolfshohl. Identification of *Staphylococcus* species with the API STAPH-IDENT system. *J Clin Microbiol.* 1982 Sep; 16(3): 509–516.

98 Anna Wanecka, Jarosław Król, Jan Twardoń, Jacek Mrowiec, Agnieszka Korzeniowska-Kowal, Anna Wzorek. Efficacy of MALDI-TOF mass spectrometry as well as genotypic and phenotypic methods in identification of staphylococci other than *Staphylococcus aureus* isolated from intramammary infections in dairy cows in Poland. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2019, Vol. 31(4) 523–530. DOI: 10.1177/1040638719845423 jvdi.sagepub.com;

99 Cameron M, et al. Identification of bovine-associated coagulase-negative staphylococci by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry using a direct transfer protocol. *J Dairy Sci* 2017 Mar;100(3):2137–2147. doi: 10.3168/jds.2016-12020

100 Ilka D. Nix, Evgeny A. Idelevich, Luise M. Storck, Katrin Sparbier, Oliver Drews, Markus Kostrzewa and Karsten Becker. Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* From Agar Cultures and Directly From Positive Blood Cultures Using MALDI-TOF Mass Spectrometry-Based Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay *Front. Microbiol.*, 14 February 2020. P. 11-12 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00232>;

101 Fergus Hamilton, Rebecca Evans and Alasdair MacGowan. The value of MALDI-TOF failure to provide an identification of Staphylococcal species direct from blood culture. *Access Microbiology* 2021;3:000192 DOI 10.1099/acmi.0.000192

102 Ruth N. Zadoks, Jeffrey L. Watts Species identification of coagulase-negative staphylococci: Genotyping is superior to phenotyping. [Veterinary Microbiology](https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.012). Volume 134.№ 1-2. 2009.P 20-21. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.012>;

103 Скачкова Т. С., Замятин М. Н., Орлова О. А. и др. Мониторинг метициллинрезистентных штаммов стафилококка в многопрофильном стационаре Москвы с помощью молекулярно-биологических методов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1): 44–50. [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-44-50](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-44-50);

104 J.Mclauchlin, G. L.Narayanan, V.Mithani, and G.O'Neill, “The detection of enterotoxins and toxic shock syndrome toxin genes in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction,” *Journal of Food Protection*, vol. 63, no. 4, pp. 479–488, 2000;

105 J.-A. Hennekinne, M.-L. de Buyser, and S. Dragacci, “*Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation,” *FEMS Microbiology Reviews*, vol.36, pp. 815–836, 2012;

106 Wellinghausen N, Wirths B, Franz AR, Karolyi L, Marre R, Reischl U Algorithm for the identification of bacterial pathogens in positive blood cultures by real-time LightCycler polymerase chain reaction (PCR) with sequence-specific probes./*Diagn Microbiol Infect Dis* 2004. P. 48:229–241;

107 Sakai H, Procop GW, Kobayashi N, Togawa D, Wilson DA, Borden L,

Krebs V, Bauer TW (2004). Simultaneous detection of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci in positive blood cultures by real-time PCR with two fluorescence resonance energy transfer probe sets. *J Clin Microbiol* 2004. P.42:5739–5744

108 Granger K, Rundell MS, Pingle MR, Shatsky R, Larone DH, Golightly LM, Barany F, Spitzer ED (). Multiplex PCR-ligation detection reaction assay for simultaneous detection of drug resistance and toxin genes from *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2009. P. 48:277–280

109 A. J. M. Loonen, A. R. Jansz, H. Kreeftenberg, C. A. Bruggeman, P. F. G. Wolffs, A. J. C. van den Brule. Acceleration of the direct identification of *Staphylococcus aureus* versus coagulase-negative staphylococci from blood culture material: a comparison of six bacterial DNA extraction methods//*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2011) 30:337–342 DOI 10.1007/s10096-010-1090-0

110 E. Gandra, M. Fernandez, J. Silva, W. Silva. Detection by multiplex PCR of *Staphylococcus aureus*, *S. intermedius* and *S. hyicus* in artificially contaminated milk//*Cienc. Rural* vol.46 no.8 Santa Maria Aug. 2016 Epub Apr 29, 2016. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20151391>;

111 Jonguk Kim, Jisoo Hong, Jeong-A Lim, Sunggi Heu, Eunjung Roh. Improved multiplex PCR primers for rapid identification of coagulase-negative staphylococci/*Arch Microbiol* (2018) 200:73–83

112 Adkins PRF, et al. Species identification and strain typing of *Staphylococcus agnetis* and *Staphylococcus hyicus* isolates from bovine milk by use of a novel multiplex PCR assay and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2017;55:1778–1788.

113 P.R.F.Adkins, S.Dufour, J.N.Spain, M.J.Calcutt, T.J.Reilly, G.C.Stewart, J.R.Middleton. Cross-sectional study to identify staphylococcal species isolated from teat and inguinal skin of different-aged dairy heifers. *Journal of Dairy Science*. Volume 101. Issue 4. 2018, P. 3213.

114 Тараскина А.Е., Пчелин И.М., Игнатьева С.М., Спиридонова В.А., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Фролова Е.В., Васильева Н.В. Молекулярно-генетические методы определения и видовой идентификации грибов порядка *Mucorales* в соответствии с глобальными рекомендациями по диагностике и терапии мукормикоза (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии*, 2020, Т.22, №1. С.4 DOI:10.24412/1999-6780-2020-1-3-14

115 Drancourt M, Raoult D. rpoB gene sequence-based identification of *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol*. 2002;40(4):1333–1338. doi: 10.1128/JCM.40.4.1333-1338.2002.

116 Poyart C. et al. Rapid and accurate species-level identification of coagulase-negative staphylococci by using the *sodA* gene as a target. *J Clin Microbiol*. 2001;39:4296–4301. doi: 10.1128/JCM.39.12.4296-4301.2001.

117 Li X, Xing J, Li B, Wang P, Liu J. Use of *tuf* as a target for sequence-based identification of Gram-positive cocci of the genus *Enterococcus*,

Streptococcus, coagulase-negative *Staphylococcus*, and *Lactococcus*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:31.

118 Javid F, Taku A, Bhat MA, Badroo GA, Mudasir M, Sofi TA. Molecular typing of *Staphylococcus aureus* based on coagulase gene. *Vet World.* 2018;11:423–430.

119 Martineau F. et al. Development of a PCR assay for identification of staphylococci at genus and species levels. *J Clin Microbiol.* 2001;39(7):2541–2547. doi: 10.1128/JCM.39.7.2541-2547.2001.

120 Mellmann A, Becker K, von Eiff C, Keckevoet U, Schumann P, Harmsen D. 2006. Sequencing and staphylococci identification. *Emerg. Infect. Dis.* 12:333–336. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1202.050962>.

121 А.Е. Гончаров, Л.П. Зуева, А.Н. Суворов, Л.С. Глазовская, Е.Б. Брусина, И.С. Азизов, А.В. Лавриненко, Т.Н. Суборова, В.В. Колоджиева, А.С. Мохов, Д.В. Азаров. Сра-сиквенстипирование штаммов золотистого стафилококка, циркулирующих в географически удаленных регионах Евразии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Том 6 № 2. 2014. Стр.19-20

122 Cookson B., Robinson D., Monk A. et al. Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection // *J. Clin. Microbiol.* – 2007; 45 (6): 1830–7.

123 А.В. Романов, Е.А. Чернов, М.В. Эйдельштейн. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных золотистых стафилококков в стационарах различных регионов России. Молекулярная медицина №4, 2013. С. 56-58

124 Multilocus sequence typing of *Staphylococcus aureus*. [Электронный ресурс]. URL: <http://saureus.mlst.net/>;

125 Multilocus sequence typing of *Staphylococcus epidermidis*. [Электронный ресурс] URL: <http://sepidermidis.mlst.net/>;

126 Enright M., Day N., Davies C. et al. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus* // *J. Clin. Microbiol.* – 2000; 38 (3): 1008–15.

127 М.А. Корниенко. Биохимические и генетические особенности реализации патогенности госпитальными штаммами *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*. Дисс. на соискание уч. степени кандидата биол. Наук. Москва. 2013. стр. 39;

128 Rachel J. Gordon, Franklin D. Lowy, Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 46, Issue Supplement_5, June 2008, Pages S350–S359, <https://doi.org/10.1086/533591>;

129 Грубер И.М., Егорова Н.Б., Асташкина Е.А. Факторы патогенности *Staphylococcus aureus* - их роль в инфекционном процессе и в формировании поствакцинального иммунитета. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2016;15(3):72-82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-72-82>

130 Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Мазур М.Е.. Генетически

обусловленная патогенность и антибиотикорезистентность штаммов *Staphylococcus* spp. // Тихоокеанский медицинский журнал, 2014, № 3. С. 46;

131 Тюрин Ю.А., Долбин Д.А. Роль факторов патогенности золотистых стафилококков в развитии атопического дерматита // Журнал микробиол. 2008. № 4. С. 105–110;

132 Пономаренко С.В. *Annals of Mechnikov Institute*, N 3, 2013. С. 13-18. www.imiamn.org.ua/journal.htm;

133 Шаркова В.А., Лайман Е.Ф., Мазур М.Е. [и др.] Молекулярно-генетическая характеристика патогенности штаммов *Staphylococcus* spp., изолированных из операционных ран // Междунар. журн. эксперимент. образования. 2012. № 7. С. 69

134 Clarke, S. R. IsdA Protects *Staphylococcus aureus* against the Bactericidal Protease Activity of Apolactoferrin / S. R. Clarke, S. J. Foster // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76, No. 4. – P. 1518-1526.

135 Timothy J. Foster, Joan A. Geoghegan, Vannakambadi K. Ganesh, Magnus Höök. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jan; 12(1): 49–62. doi: 10.1038/nrmicro316;

136 Rebecca M Corrigan, Helen Miajlovic, Timothy J Foster. Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells

BMC Microbiol. 2009; 9: 22. Published online 2009 Jan 30. doi: 10.1186/1471-2180-9-22.;

137 Schaffer, A.C.; Solinga, R.M.; Cocchiaro, J.; Portoles, M.; Kiser, K.B.; Risley, A.; Randall, S.M.; Valtulina, V.; Speziale, P.; Walsh, E.; et al. Immunization with *Staphylococcus aureus* clumping factor B, a major determinant in nasal carriage, reduces nasal colonization in a murine model. *Infect. Immun*. 2006, 74, 2145–2153;

138 Pietro Speziale, Simonetta Rindi, Giampiero Pietrocola. Antibody-Based Agents in the Management of Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Diseases. Special Issue *Staphylococcus aureus* Infection and Antimicrobial Resistance *Microorganisms* 2018, 6 25; <https://doi.org/10.3390/microorganisms6010025>;

139 Winstel V, Kühner P, Salomon F, Larsen J, Skov R, Hoffmann W, Peschel A, Weidenmaier C. 2015. Wall teichoic acid glycosylation governs *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *mBio* 6(4):e00632-15. July/August 2015 Volume 6 Issue 4 e00632-15. P. doi:10.1128/mBio.00632-15;

140 Philippe Herman-Bausier, Cristina Labate, Aisling Towell, Sylvie Derclaye, Joan A. Geoghegan, Yves F. Dufrêne. *Staphylococcus aureus* clumping factor A is a force-sensitive molecular switch that activates bacterial adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* May 2018, 115 (21) 5564-5569; DOI: 10.1073/pnas.1718104115

141 Soong, G. *Staphylococcus aureus* protein A mediates invasion across airway epithelial cells through activation of RhoA GTPase signaling and

proteolytic activity / G. Soong, F.J. Martin, J. Chun, T.S. Cohen, D.S. Ahn, A. Prince // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, No. 41. – 35891-35898;

142 Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus Aureus*. Medical Microbiology. 4th edition Updated 2020. P. 124.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>;

143 R. Wolden, M. Pain, R. Karlsson, A. Karlsson et al. Identification of surface proteins in a clinical *Staphylococcus haemolyticus* isolate by bacterial surface shaving/ BMC Microbiology (2020) 20:80 P. 2. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01778-8>;

144 Дерябин, Д. Г. Стафилококки: экология и патогенность / Д. Г. Дерябин. – Екатеринбург: УроРАН, 2000. – 240 с.

145 [Gordon Y. C. Cheung](#), [Justin S. Bae](#) , [Michael Otto](#). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. 15 Jan 2021. Pages 547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>

146 Noor Naeem Khwen, Sawsan Hassan Authman, Mohammed Faraj AL-Marjani.. Purification and Characterization of Thermo Stable DNase of *Staphylococcus Aureus* Isolated from Diferent Clinical Source. Medico-legal Update, April-June 2021, Vol. 21, No. 2. P. 1352;

147 Копылова Г.Е., Кравченко Г.А. Частная (медицинская) микробиология: Учебно-методическое пособие – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2015. С. 6-8.

148 Kateete D.P., Kimani C.N., Katabazi F.A. *et al*. Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 9, 23 (2010). <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-23>

149 [Aldo Lepidi](#). Staphylococcal lipases. [Pet-To-Man Travelling Staphylococci](#). A World in Progress. 2018, P. 147-159).

150 Molly McAdow Dominique M. Missiakas Olaf Schneewind. *Staphylococcus aureus* Secretes Coagulase and von Willebrand Factor Binding Protein to Modify the Coagulation Cascade and Establish Host Infections. *J Innate Immun* 2012;4:141–148 DOI: 10.1159/000333447

151 Cheng AG, McAdow M, Kim HK, Bae T, Missiakas DM, Schneewind O. Contribution of coagulases towards *Staphylococcus aureus* disease and protective immunity. *PLoS Pathog*. 2010 Aug 5;6(8):e1001036. doi: 10.1371/journal.ppat.1001036. PMID: 20700445; PMCID: PMC2916881.

152 Adame-Gómez R, Castro-Alarcón N, Vences-Velázquez A, Toribio-Jiménez J, Pérez-Valdespino A, Leyva-Vázquez MA, Ramírez-Peralta A. Genetic Diversity and Virulence Factors of *S. aureus* Isolated from Food, Humans, and Animals. *Int J Microbiol*. 2020 Aug 27;2020:1048097. doi: 10.1155/2020/1048097.

153 Michael Otto. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr Opin Microbiol*. *Curr Opin Microbiol*. 2014 Feb; 0: p. 32–37. Published online 2013 Dec 10. doi: 10.1016/j.mib.2013.11.004;

154 Vazquez, V.; Liang, X.; Horndahl, J.K.; Ganesh, V.K.; Smeds, E.; Foster,

- T.J.; Hook, M. Fibrinogen is a ligand for the *Staphylococcus aureus* microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM) bone sialoprotein-binding protein (Bbp). *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 29797–29805;
- 155 Powers, M.E.; Bubeck Wardenburg, J. Igniting the fire: *Staphylococcus aureus* virulence factors in the pathogenesis of sepsis. *PLoS Pathog.* **2014**, *10*, e1003871;
- 156 W. Chajęcka-Wierzchowska, J. Gajewska, P. Wiśniewski, A. Zadernowska. Enterotoxigenic Potential of Coagulase-Negative Staphylococci from Ready-to-Eat Food. *Pathogens*. 2020 Sep 6;9(9):734. doi: 10.3390/pathogens9090734;
- 157 Флуер Ф.С.. Стафилококки и их энтеротоксины как факторы риска возникновения атопического дерматита. *Педиатрия*. 2014; 93 (3). С.125;
- 158 Schmitt C.K., Meysick K.C., Brien A.D. Bacterial toxins: friends or foes? *Emerg. Infect. Dis.* 1999, 18. 5 (2): 224-234;
- 159 О.А. Дмитренко. Токсины золотистого стафилококка и их токсиды: роль в патогенезе и профилактике стафилококковой инфекции. *Молекулярная медицина*. 2016, т. 14, №4. Стр. 10-13;
- 160 Cooper L.Z., Madoff M.A., Weinstein L. Heat stability and species range of purified staphylococcal alpha-toxin. *J. Bacteriol.* 1966; 91 (5):1686–92.
- 161 Kumar S., Lindorfer R.K. The characterization staphylococcal toxins. I The electrophoretic migration of the alphahemolytic, dermonecrotic, lethal and leucocidal activities of crude toxin. *J. Exp. Med.* 1962; 115: 1095–106.
- 162 Huseby M.J., Kruse A.C., Digre J. Structure and biological activities of beta toxin from *Staphylococcus aureus*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2010; 107: 14407–12.
- 163 DeLeo F.R., Kennedy A.D., Chen L., Bubeck Wardenburg J., Kobayashi S.D., Mathema B., Braughton K.R., Whitney A.R., Villaruz A.E., Martens C.A., Porcella S.F., McGavin M.J., Otto M., Musser J.M., Kreiswirth B.N. Molecular differentiation of historic phage-type 80/81 and contemporary epidemic *Staphylococcus aureus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(44): 18091–6.
- 165 А.Ф.Шамсутдинов, Ю.А.Тюрин. Белковые токсины *Staphylococcus aureus*. *Журн. микробиол.*, 2014, № 2, С. 113—120;
- 166 Diana Oliveira, Anabela Borges, Manuel Simões. *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins (Basel)* 2018. doi: 10.3390/toxins10060252;
- 167 Berube BJ, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel)* 2013;5:1140–1166;
- 168 Spaan AN, Henry T, van Rooijen WJ, Perret M, Badiou C, Aerts PC, Kemmink J, de Haas CJ, van Kessel KP, Vandenesch F, et al. The staphylococcal toxin Pantón-Valentine Leukocidin targets human C5a receptors. *Cell Host Microbe*. 2013;13:584–594. This study describes the receptor(s) for the leukotoxin PVL;

- 169 Chatterjee SS, Joo HS, Duong AC, Dieringer TD, Tan VY, Song Y, Fischer ER, Cheung GYC, Li M, Otto M. Essential *Staphylococcus aureus* toxin export system. *Nat Med.* 2013;19:364–367;
- 170 Dorothee Grumann, Ulrich Nübel, Barbara M. Bröker. *Staphylococcus aureus* toxins – Their functions and genetics. *Infection, Genetics and Evolution.* Volume 21, 2014, Pages 583-592, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.013>;
- 171 Ries J. Langley, John D. Fraser, Thomas Prof. Bacterial superantigens and superantigen-like toxins. *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins (Fourth Edition)* 2015, Pages 911-974;
- 172 Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 2019 Mar; 7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018;
- 173 Stach, C.S.; Herrera, A.; Schlievert, P.M. Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases. *Immunol. Res.* 2014, 59, 177–181;
- 174 Meyer, F.; Girardot, R.; Piemont, Y.; Prevost, G.; Colin, D.A. Analysis of the specificity of Pantón-Valentine leucocidin and gamma-hemolysin F component binding. *Infect. Immun.* 2009, 77, 266–273;
- 175 Martin M. Dinges, Paul M. Orwin, Patrick M. Schlievert. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jan; 13(1): 16–34. doi: 10.1128/cmr.13.1.16-34.2000
- 176 S.A. Carvalho L.S. Carmo E.F. Abreu R.S. Dias A.C.M. Apolônio S.G. Santos L.M. Farias M.A.R. Carvalho TSST-1, enterotoxin and bacteriocin-like substance production by *Staphylococcus aureus* isolated from foods *Animal Science and Technology and Inspection of Animal Products • Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 65 (5) • Oct 2013 • <https://doi.org/10.1590/S0102-09352013000500035>
- 177 Электронный ресурс <https://nsau.edu.ru>;
- 178 [Sahreena](#) [Lakhundi](#), [Kunyan](#) [Zhang](#). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology//(*Clin Microbiol Rev.* 2018 Oct; 31(4): e00020-18. Published online 2018 Sep 12. doi: [10.1128/CMR.00020-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18);
- 179 Бабяк А.С. Полина А.В. Резистентность микроорганизмов к противомикробным препаратам. Журнал Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6
- 180 Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., Ito, T. (2001) *Trends Microbiol.*, 9, 486–493
- 181 Ito, T., Katayama, Y., Hiramatsu, K. (1999) *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43, 1449–1458.
- 182 Пономаренко, С. В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) / Пономаренко С. В. // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2013. – № 3. – С. 13-17.
- 183 С. В. Сидоренко, В. И. Тишков. Молекулярные основы

резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии, т. 44, 2004, с. 263–306. Диссерт. на соискание уч. Ст. кандидата биол. наук. Москва. 2016;

184 Zhiyong Zong, Chunhong Peng, Xiaoju Lü. Diversity of SCC_{mec} Elements in Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci Clinical Isolates. PLoS ONE 6(5): e20191. 2011. doi:10.1371/journal.pone.0020191 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020191>;

185 Liang Chen, José R. Mediavilla, Davida S. Smyth, Kalyan D. Chavda, Ramona Ionescu, Richard B. Roberts, D. Ashley Robinson, Barry N. Kreiswirth. Identification of a Novel Transposon (Tn6072) and a Truncated Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Element in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Aug; 54(8): 3347–3354. Published online 2010 May 17. doi: 10.1128/AAC.00001-10;

186 Anne-Merethe Hanssen & Johanna U. Ericson Sollid. SCC_{mec} in staphylococci: genes on the move. FEMS Immunol Med Microbiol 46 (2006) 8–20. doi:10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x;

187 Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H & Hiramatsu K (2004) Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. Antimicrob Agents Chemother 48: 2637–2651;

188 Shore A, Rossney AS, Keane CT, Enright MC & Coleman DC (2005) Seven novel variants of the staphylococcal chromosomal cassette *mec* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Ireland. Antimicrob Agents Chemother 49: 2070–2083;

189 Sahreena Lakhundi, Kunyan Zhang. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 Oct; 31(4): e00020-18. Published online 2018 Sep 12. doi: 10.1128/CMR.00020-18;

190 Elston DM. 2007. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Am Acad Dermatol 56:1–16. (Quiz, 56:17–20.) doi:10.1016/j.jaad.2006.04.020.

191 Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. 1982. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. Ann Intern Med 96:11–16.

192 Бойл-Вавра С., Даум Р.С. 2007. Внебольничный метициллин-устойчивый золотистый стафилококк: роль лейкоцидина Пантона-Валентайна. Лаборатория Инвест 87 : 3–9. DOI: 10.1038 / labinvest.3700501.

193 Rossney AS, Shore AC, Morgan PM, Fitzgibbon MM, O'Connell B, Coleman DC. 2007. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (*pvl*) reveal that *pvl* is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. J Clin Microbiol 45:2554–2563. doi:10.1128/JCM.00245-07.

194 Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, Reverdy ME, Enright MC, Vandenesch F, Etienne J. 2007. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin–positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,

2006. *Emerg Infect Dis* 13:594–600. doi:10.3201/eid1304.061316.

195 Teare L, Shelley OP, Millership S, Kearns A. 2010. Outbreak of Pantone-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a regional burns unit. *J Hosp Infect* 76:220–224. doi:10.1016/j.jhin.2010.04.023.

196 Saunders A, Panaro L, McGeer A, Rosenthal A, White D, Willey BM, Gravel D, Bontovics E, Yaffe B, Katz K. 2007. A nosocomial outbreak of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy newborns and postpartum mothers. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 18:128–132.

197 Weese JS. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J* 51:233–244. doi:10.1093/ilar.51.3.233.

198 Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. 2011. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS One* 6:e16830. doi:10.1371/journal.pone.0016830.

199 Dorado-Garcia A, Bos ME, Graveland H, Van Cleef BA, Verstappen KM, Kluytmans JA, Wagenaar JA, Heederik DJ. 2013. Risk factors for persistence of livestock-associated MRSA and environmental exposure in veal calf farmers and their family members: an observational longitudinal study. *BMJ Open* 3:e003272. doi:10.1136/bmjopen-2013-003272.

200 Weese JS, Archambault M, Willey BM, Hearn P, Kreiswirth BN et al (2005) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000–2002. *Emerg Infect Dis* 11(3):430–435

201 Walther B, Wieler LH, Friedrich AW, Hanssen AM, Kohn B, Brunnberg L, Lubke-Becker A (2008) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from small and exotic animals at a university hospital during routine microbiological examinations. *Vet Microbiol* 127(1–2):171–178

202 Saleha A, Zunita Z (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): An emerging veterinary and zoonotic pathogen of public health concern and some studies in Malaysia. *J Anim Vet Adv* 9(7):1094–1098

203 Cuny C, Friedrich A, Kozytska S, Layer F, Nubel U et al (2010) Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int J Med Microbiol* 300(2–3):109–117

204 Van den Broek IV, Van Cleef BA, Haenen A, Broens EM, Van der Wolf PJ et al (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect* 137(5):700–708

205 Denis O, Suetens C, Hallin M, Catry B, Ramboer I et al (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. *Emerg Infect Dis* 15(7):1098–1101

206 Adegoke, A.A., Okoh, A.I. Species diversity and antibiotic resistance properties of *Staphylococcus* of farm animal origin in Nkonkobe Municipality, South Africa. *Folia Microbiol* 59, 133–140 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12223-013-0275-1>;

207 Feiyang Ma, Shixin Xu, Zhaoxin Tang, Zekun Li, Lu Zhang, Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial

resistance on humans, Biosafety and Health, Volume 3, Issue 1, 2021, Pages 32-38, ISSN 2590-0536, <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.09.004>.

208 Soimala T., Lübke-Becker A., Hanke D., Eichhorn I., Feßler A.T., Schwarz S., Eule J.C. Molecular and phenotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from ocular surfaces of dogs and cats suffering from ophthalmological diseases. *Vet Microbiol.* 2020 May;244:108687. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108687. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32402352.

209 Elena Gómez-Sanz, Carmen Torres, Daniel Benito, Carmen Lozano, Myriam Zarazaga. Animal and human *Staphylococcus aureus* associated clonal lineages and high rate of *Staphylococcus pseudintermedius* novel lineages in Spanish kennel dogs: Predominance of *S. aureus* ST398. *Veterinary Microbiology*. Volume 166, Issues 3–4, 25 October 2013. Pages 580-589

210 M. Ruzauskas, N. Couto, S. Kerziene, R. Siugzdiniene, I. Klimiene, M. Virgailis and C. Pomba. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals. *Acta Veterinaria Scandinavica* (2015) 57:27 DOI 10.1186/s13028-015-0117-z;

211 Абаев И.В., Скрябин Ю.П., Кисличкина А.А., Коробова О.В., Мицевич И.П., Мухина Т.Н., Богун А.Г., Дятлов И.А. Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus* клональной линии 30 — возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2017;72 (5):346–354. doi: 10.15690/vramn889);

212 McGavin MJ, Arsic B, Nickerson NN. Evolutionary blueprint for host- and niche-adaptation in *Staphylococcus aureus* clonal complex CC30. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:48. doi: 10.3389/fcimb.2012.00048.

213 Noto, M.J. Gene acquisition at the insertion site for SCCmec, the genomic island conferring methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* / Noto M.J., Kreiswirth B.N., Monk A.B., Archer G.L. // *J Bacteriol.* – 2008. – Vol. 190, No. 4. – P. 1276-1283.

214 Nienaber JJ, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis.* 2011;204(5):704–713. doi: 10.1093/infdis/jir389.

215 Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):629–641. doi: 10.1038/nrmicro2200.

216 Beyene, T., Hayishe, H., Gizaw, F. *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus* in dairy farms, abattoir and humans in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes* **10**, 171 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2487-y>;

217 Е.Б. Брусина, О.А. Дмитренко, Л.С. Т.В. Ефимова Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. – М.. 2014. – 50 с.;

218 Adhikari RP, Cook GM, Lamont I, et al. Phenotypic and molecular

characterization of community occurring, Western Samoan phage pattern methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:825–831.

219 Harmsen D, Claus H, Witte W, et al. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5442–5448.

220 МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. – М.: ФЦГиЭ Роспотребнадзора, 2004.- Введены с 04.03.2004.

221 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01, P. 96

222 CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.

223 НД-ПМП-1 –Набор дисков для определения чувствительности к противомикробным препаратам – 1.ТУ 9398-006-01967164-2009. Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/06290 от 10.12.2009 г. ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия, Санкт-Петербург.

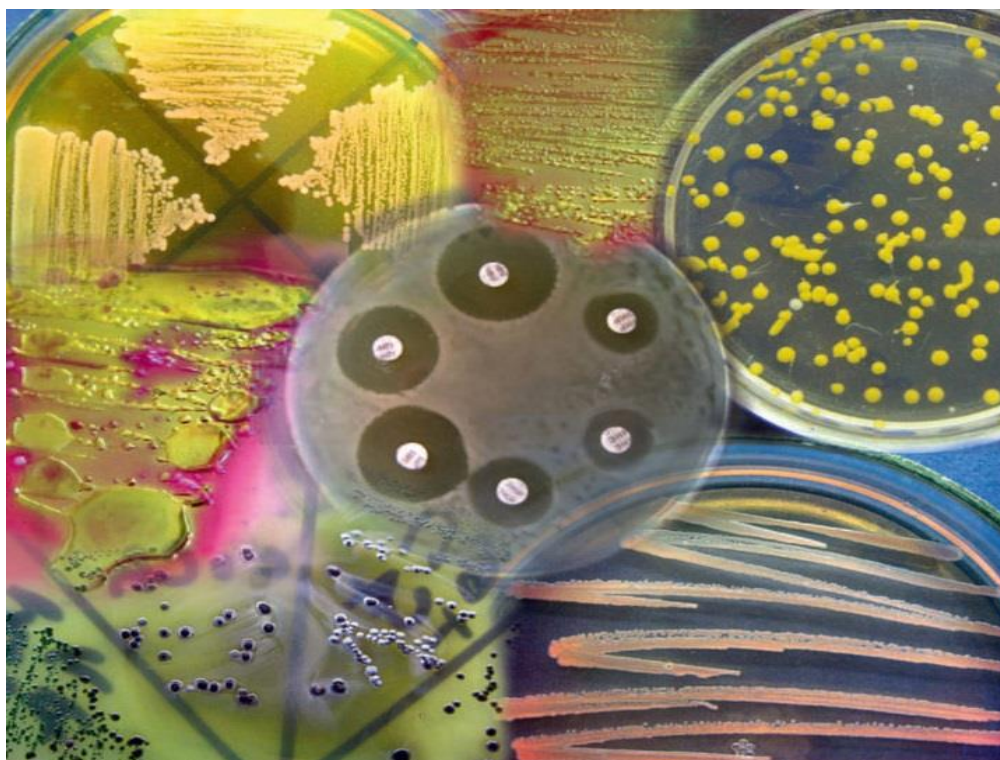
Қосымша А

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН
КОСТАНАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
А.БАЙТУРСЫНОВА**

**Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д.,
Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Алешина Ю.Е.**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Методическое пособие



Костанай, 2020

**УДК 619
ББК 48
О-62**

Рецензенты:

Туякова Р.К., к.в.н., КОФ РГП на ПХВ «РВЛ», КВК и Н МСХ РК
Коканов С. К., к.в.н., директор НИИ ПБ КГУ им.А.Байтурсынова
Кауменов Н.С., к.в.н., заведующий кафедрой ветеринарной санитарии

Авторы:

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М.,
Алиева Г. К., Алешина Ю. Е.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методическое пособие. – Костанай: КГУ имени А. Байтурсынова, 2020.- 97с.

ISBN 978-601-7640-52-1

Методическое пособие для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей

**УДК 619
ББК 48
О-62**

Утверждено и рекомендовано к изданию Учебно-методическим советом КГУ имени А. Байтурсынова,

ISBN 978-601-7640-52-1

КГУ им. А. Байтурсынова, 2020

Утверждаю
Директор ТОО «Ак ниет»
Халметов Ш.Э.
« 09 » _____ 2022г.
М.П. НИЕТ

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВО
результатов научно-исследовательских работ

Настоящим актом подтверждаем, что результаты диссертационной работы Алиевой Г.К. «Внутривидовые особенности и различия профилей резистентности штаммов *Staphylococcus* spp. циркулирующих в северном регионе Казахстана», выполненной в НАО «Костанайский региональный университет имени А. Байтурсынова», внедрены в производство ТОО «Ак ниет».

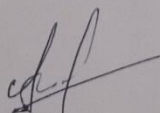
В ходе исследований проведенных докторантом установлены лактирующие коровы с клиническими и субклиническими формами мастита в количестве 23 головы. От указанных животных взяты пробы молока для бактериологического исследования.

В процессе внедрения выполнены следующие работы:

1. Проведено бактериологическое исследование 23 образцов молока;
2. Выделены и идентифицированы: *Str. agalactiae* – 7 изолятов и *S. aureus* – 4 изолятов, *E. coli* – 9 изолятов;
3. Проведены исследования на чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам диско-диффузным методом. При этом установлено, что 5 изолятов *Str. agalactiae*, 3 изолята *S. aureus*, 6 изолятов *E. coli* проявили устойчивость к ампициллину, амоксициллину, цефоперазону и эритромицину.

Результаты исследований учитываются при назначении лечения маститов антибактериальными препаратами.

Ветеринарный врач ТОО «Ак ниет»

 Алимбаев С.М

Утверждаю
Директор КХ «ЭДГАР»
Омаров Г.А.
«17» 05 2022г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВО

результатов научно-исследовательских работ

Настоящим актом подтверждаем, что результаты диссертационной работы Алиевой Г.К. «Внутривидовые особенности и различия профилей резистентности штаммов *Staphylococcus* spp. циркулирующих в северном регионе Казахстана», выполненной в НАО «Костанайский региональный университет имени А.Байтурсынова», внедрены в производство КХ «ЭДГАР».

В ходе исследований проведенных докторантом установлены лактирующие коровы с клиническими и субклиническими формами мастита в количестве 39 голов. От указанных животных взяты пробы молока для бактериологического исследования.

В процессе внедрения выполнены следующие работы:

1. Проведено бактериологическое исследование 39 образцов молока;
2. Выделены и идентифицированы *Str. agalactiae* – 6 изолятов и *S. aureus* – 9 изолятов, *E. coli* – 11 изолятов;
3. Проведены исследования на чувствительность/резистентность к антибактериальным препаратам диско-диффузным методом. При этом установлено, что 3 изолятов *Str. agalactiae*, 5 изолятов *S. aureus*, 4 изолятов *E. coli* проявили устойчивость к цефокситину, амоксициллину, цефоперазону и доксициклину.

Результаты исследований учитываются при назначении лечения маститов антибактериальными препаратами.

Ветеринарный врач КХ «ЭДГАР» Омаров Г.А.

Бекітемін

А. Байтұрсынов атындағы

Қостанай өңірлік университеті КЕАҚ

Академиялық мәселелер жөніндегі проректоры

Е.М. Исакаев

2022 ж.



АКТ

Ғылыми-зерттеу жұмысының нәтижелерін оқу процесіне енгізу

А.Байтұрсынов атындағы Қостанай өңірлік университетінің 6D120200 Ветеринариялық санитария мамандығының докторанты Г.К Алиеваның «Солтүстік Қазақстан аумағында таралған *Staphylococcus* spp. штаммдарының тұрақтылық айырмашылығы мен тұраралық ерекшеліктері» тақырыбы бойынша жұмыс нәтижелерін «КЕАҚ А.Байтұрсынов атындағы Қостанай өңірлік университетінде» 1.09.18- 30.06.21 жылдар аралығында орындаған. Оқу процесіне оқу-әдістемелік кеңес отырысының 24ақпан 2021жыл № 2 хаттамасы негізінде енгізілген.

Ұсынылған негізгі нәтижелер:

Оқу процесіне «Ветеринариялық санитария» және «Ветеринариялық медицина» мамандығының студенттеріне арналған: «Микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын анықтау» студенттерге арналған оқу-әдістемелік құралының авторлары Алиева Г.К және ғылыми кеңесші Чужебаева Г.Д және тағы басқалар басылып шығырылды (оқу-

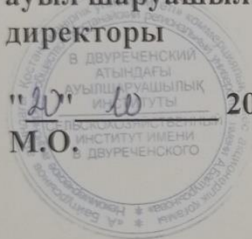
әдістемелік кеңес отырысының № 2 хаттамасымен 24.02.2021жылы бекітілген)

- ұсынылған әдістемелік құралды «Ветеринариялық микробиология және вирусология» пәнінен дәрістер мен тәжірибелік сабақтарды беру барысында қолдануға болады.

- зерттеу нәтижелерін микроорганизмдердің бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығын анықтау үшін қолдануға болады.

В.Двуреченский атындағы
ауыл шаруашылық институты
директоры

"20" 10 2022 ж.
М.О.



А.Б. Нугманов

Ветеринариялық санитария
кафедрасының меңгерушісі

"20" 10 2022 ж.

Н.С. Кауменов

Ғылыми тақырып жетекшісі
қауымдастырылған профессор (доцент)

"20" 10 2022 ж.

Г.Д. Чужебаева

Келісілді:
Ғылым және коммерцияландыру
басқарма басшысының м.а.

А.Н. Коваль

"21" 10 2022 ж.

М.О.

Білім бағдарламалары
бөлімінің басшысы м.а.

Г.С. Исмаилова

"21" 10 2022 ж.

М.О.

Қосымша В

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРДЫҢ КУӘЛІГІ
УДОСТОВЕРЕНИЕ АВТОРА

№ 108436

Алиева Гульнур Козыевна (KZ)

және/и Байменов Бахыт Муратович (KZ); Мендыбаева Анара Муратовна (KZ); Рыщанова Раушан Миранбаевна (KZ); Чужебаева Гульжаган Джамбуловна (KZ); Шюкждинене Рита (LT); Шевченко Павел Викторович (KZ); Бермухаметов Жанайдар Жагпарович (KZ); Алешина Юлия Евгеньевна (KZ)

пайдалы модельдің авторы(лары) болып табылатындығы осымен куәландырылады
является(ются) автором(ами) полезной модели

(11) 4833

(54) Нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция әдісімен staphylococcus aureus антибиотикорезистенттілігін анықтау үшін праймерлер мен флуоресцентті зондтардың түр-спецификалық нуклеотидтік тізбегі

Видоспецифическая нуклеотидная последовательность праймеров и флуоресцентных зондов для определения антибиотикорезистентности Staphylococcus aureus методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

(73) Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің "А. Байтұрсынов атындағы Қостанай мемлекеттік университеті" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Костанайский государственный университет имени А. Байтұрсынова" Министерства образования и науки Республики Казахстан (KZ)



E. Kuantyrov

Е. Куантыров
Е. Куантыров

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»

Қосымша Г

MALDI Biotyper Classification Results



Project Info:

Project Name: LMB_220408-1631-1011009197
 Project Description:
 Project Owner: Admin@FLEX-PC
 Project Creation Date/Time: 2022-04-
 08T16:35:01.353 Project Analyte Count: 60
 Project Type: Development
 QC: not present
 QC Position:

Result Overview

Organism names which are in blue and underlined are linked to the matching hint table below.

Analyte Name	Analyte ID	Organism (best match)	Score Value	Organism (second best match)	Score Value
<u>B1</u> (-)(C)	1	not reliable identification	<u>1.31</u>	not reliable identification	<u>1.287</u>
<u>B2</u> (-)(C)	1.2	not reliable identification	<u>1.28</u>	not reliable identification	<u>1.264</u>
<u>B3</u> (++) (A)	2	Staphylococcus simulans	<u>2.026</u>	Staphylococcus simulans	<u>1.985</u>
<u>B4</u> (++) (A)	2.2	Staphylococcus simulans	<u>2.111</u>	Staphylococcus simulans	<u>1.902</u>
<u>B5</u> (+) (B)	3	Staphylococcus simulans	<u>1.807</u>	Staphylococcus simulans	<u>1.705</u>
<u>B6</u> (-)(C)	3.2	no peaks found	<u><0</u>	no peaks found	<u><0</u>
<u>B7</u> (-)(C)	4	not reliable identification	<u>1.474</u>	not reliable identification	<u>1.459</u>
<u>B8</u> (++) (A)	4.2	Staphylococcus simulans	<u>2.199</u>	Staphylococcus simulans	<u>2.129</u>
<u>B9</u> (-)(C)	5	not reliable identification	<u>1.544</u>	not reliable identification	<u>1.515</u>
<u>B10</u> (++) (A)	5.2	Staphylococcus simulans	<u>2.054</u>	Staphylococcus simulans	<u>1.986</u>

B11 (+) (B)	6	Staphylococcus sciuri	2.195	not reliable identification	2.126
B12 (++) (A)	6.2	Staphylococcus sciuri	2.186	Staphylococcus sciuri	2.125

Meaning of Score Values (Standard Sample)

Range	Description	Symbols	Color
2.300 ... 3.000	highly probable species identification	(+ + +)	green
2.000 ... 2.299	secure genus identification, probable species identification	(+ +)	green
1.700 ... 1.999	probable genus identification	(+)	yellow
0.000 ... 1.699	not reliable identification	(-)	red

Қосымша Д

ИК 5013 ИНФОРМАЦИОННАЯ КАРТА

02 03

Куда: 050096, Алматы,
ул. Бөгенбай батыра, 221
Национальный центр НТИ РК
т. 254-73-99

5409 Дата утверждения 24.10.2018	5418 Исходящий № дата 15-30-12/1975 24.10.2018	5436 Инвентарный № 0218PK01005
-------------------------------------	--	-----------------------------------

5517 Номер госрегистрации 0118PK00397	5040 Вид документа 91 Отчет по законченной теме 28 Промежуточный отчет 5717 Публикации	5535 Условия распространения 55 Безвозмездно 65 По договорной цене
--	---	--

5715 Язык документа	5716 Наличие внедрения нет	10 Внедрено 11 Не внедрено	Отч. Зарубеж.
			1 1
5733 Количество книг	5751 Приложений	5760 Иллюстраций	34
5742 Общее кол-во страниц	5490 Патентов	5778 Таблиц	10
			4

7713 Объем финансирования, тыс.тенге	10000,0	7020 Шифр программы	AP05131447
--------------------------------------	---------	---------------------	------------

7021 Шифр задания программы, в рамках которой выполняется работа _____
9027 Наименование работы

Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана

7191 Вид работы 39 НИР фундаментальная 48 НИР прикладная 57 Опытнo-конструкторская, проектно- конструкторская 66 Проектно- технологическая	7326 Продукция, предлагаемая к реализации 02 Технологическая документация 03 Методическая документация 04 Программная документация 05 Технология 06 Метод, способ 07 Модель 08 Материалы 09 Соединения 10 Препараты	11 Сорты с.-х. культур 12 Породы с.-х. животных 13 Коллекции 14 Базы, банки данных 15 Карты 16 Стандарты, нормативы 45 Образец техники 46 Автоматизированная система 72 Серийная продукция 73 Другая (укажите)
--	--	---

6183 Авторы отчета
Рышанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Шевченко П.В., Бермухаметов Ж.Ж.

Сведения об организации-исполнителе работы			
2457 Код ОКПО 38891533	2934 Телефон +7(7142) 21-12-00	3033 e-mail Raushan5888@mail.ru	2394 Факс +7(7142) 311160
			2784 Город Костанай

1332 Сокращенное наименование министерства (ведомства)
2151 Полное наименование организации
МОИ РК
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова» Министерства образования и науки РК

2358 Сокращенное наименование организации
2655 Адрес организации (индекс, республика, область, город, улица, дом)
РГП на ПХВ «КГУ им. А. Байтурсынова»
110000, Республика Казахстан, г. Костанай, ул. Байтурсынова, 47

9045 Наименование отчета

Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана

9117 Реферат

Объект исследования, разработки или проектирования: бактериальные культуры энтеропатогенных грамотрицательных (*Salmonella* spp., *Escherichia coli*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) штаммов.

Цель работы: Определение профилей резистентности энтеропатогенных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и птиц.

Методы исследования: микробиологические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические.

Полученные результаты и новизна: Проведен отбор биоматериала от животных, птиц и проб продуктов животного происхождения в хозяйствах, мясоперерабатывающих предприятиях Северного региона Казахстана. Проведено выделение и микробиологическое исследование штаммов микроорганизмов. Идентифицированы штаммы бактериальных культур. Получены чистые культуры. Определена антибиотикорезистентность и чувствительность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. Изучен спектр чувствительности/устойчивости бактерий, выделяемых от сельскохозяйственных животных и продукции животного происхождения методами диско-диффузии, E-Тестом. Определены генетические профили антибиотикорезистентных штаммов энтеропатогенных бактерий. Определены гены резистентности у исследуемых групп микроорганизмов. Мониторинг резистентных возбудителей позволит следить за их циркуляцией, изменениями в структуре, также тенденциями развития устойчивости к антибиотикам.

Основные конструктивные и технико-экономические показатели: Полученные данные будут применяться в медицинской и ветеринарной практике и позволят подготовить предложения по совершенствованию механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью, нормативно-правовой базы, направленной на обеспечение санитарного благополучия населения.

Область применения: научные, диагностические референтные центры, ветеринарные лаборатории



5699 Коды рубрик международного классификатора

7510 Готовность разработки к реализации

01 Готов к использованию

02 Опытная апробация

03 Промышленная апробация

5634 Индексы УДК

619:616.9:579.62

5616 Коды тематических рубрик

68.41.05

68.41.53

68.41.35

68.41.37

5643 Ключевые слова

микробиология

антибиотикорезистентность

Salmonella spp.*E.coli**Staphylococcus aureus*

7434 Дата

29.10.2018

	Фамилия, инициалы	Ученая степень, ученое звание	Подпись	Место печати
Руководитель организации	6111 Жарлыгасов Женне Бахытбекович	6210 к.с.-н.и.с. доцент		
Руководитель работы	6120 Рышанова Раушан Миранбаевна	6228 доктор PhD, доцент		

Қосымша Е



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Public enterprise, A. Mickevičiaus str. 9, 44307 Kaunas, tel. +370 37 327200, fax. (+370 37) 220733, el. p. www.lsmuni.lt, rektoratas@lsmuni.lt
Data are collected and stored in the Register of Legal Entities, code 302536989

Костанайский государственный университет
имени А. Байтурсынова, Республика
Казахстан

2019-06-14

СПРАВКА ПО ОБУЧЕНИЮ И ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

Докторант Гульнұра Алиева по приглашению Литовского университета наук здоровья с 1 по 14 июня 2019 г. проходила стажировку по теме «Внутривидовые особенности и различия профилей резистентности штаммов *Staphylococcus* spp., циркулирующих в Северном регионе Казахстана» и проводила научную работу.

Ректор



проф. Ремигијус Жалюнас

Юрате Янушаитене, (+370 37 327276), jurate.janusaitiene@lsmuni.lt