



<https://elibrary.ru/tbxjns>

Байракова А.Л., Гречишникова О.Г., Егорова Е.А., Воропаева Е.А.

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КОЛЛЕКЦИОННЫХ ШТАММОВ ОКСАЦИЛЛИН-УСТОЙЧИВЫХ ИЗОЛЯТОВ *STAPHYLOCOCCUS SP*

Федеральное бюджетное учреждение науки Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия

Изучена лекарственная чувствительность 75 оксациллин-устойчивых изолятов Staphylococcus sp, ранее выделенных от иммунокомпрометированных пациентов. Согласно фенотипической чувствительности и генетическим исследованиям выявлено нарастание удельного веса резистентных изолятов среди коагулазонегативных Staphylococcus sp в отношении таких антибактериальных препаратов как клиндамицин, гентамицин, левофлоксацин и ципрофлоксацин. Выявлено, что ген mecA встречался в 34,2 % у S. aureus и в 65 % случаев у коагулазонегативных стафилококков, на долю которых приходилось 7 изолятов S. hominis, 9 – S. epidermidis и 10 культур S. haemolyticus, соответственно.

Ключевые слова: *Staphylococcus sp.*; MRSA; антибиотикорезистентность; оксациллин-устойчивость

Для цитирования: Байракова А.Л., Гречишникова О.Г., Егорова Е.А., Воропаева Е.А. Изучение лекарственной устойчивости коллекционных штаммов оксациллин-устойчивых изолятов *Staphylococcus sp*. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30 (3): 202-206

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-202-206>

EDN: TBXJNS

Для корреспонденции: Байракова Александра Львовна, в.н.с., к.б.н., Российская Федерация, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, alexandrabl@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 19.06.2025

Принята к печати 01.08.2025

Bayrakova A.L., Grechishnikova O.G., Egorova E.A., Voropaeva E.A.

STUDY OF DRUG RESISTANCE OF COLLECTION STRAINS OF OXACILLIN-RESISTANT ISOLATES OF *STAPHYLOCOCCUS SP*

Federal Budgetary Scientific Institution Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia

The drug sensitivity of 75 oxacillin-resistant isolates of Staphylococcus sp, previously isolated from immunocompetent patients, was studied. According to phenotypic sensitivity and genetic studies, an increase in the proportion of resistant isolates among coagulase-negative Staphylococcus sp has been revealed in relation to such antibacterial drugs as clindamycin, gentamicin, levofloxacin and ciprofloxacin, respectively. According to the species identification, it was found that the mecA gene was found in 34.2% of MRSA and 65% of MRCoNS, with the latter accounting for 7 S. hominis, 9 S. epidermidis, and 10 S. haemolyticus cultures.

Key words: *Staphylococcus sp.*; MRSA; antibiotic resistance; oxacillin resistance

For citation: Bayrakova A.L., Grechishnikova O.G., Egorova E.A., Voropaeva E.A. Study of drug resistance of collection strains of oxacillin-resistant isolates of *Staphylococcus sp*. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 3: 202-206

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-3-202-206>

EDN: TBXJNS

For correspondence: Bayrakova A.L., leading researcher, candidate of biological sciences, Russian Federation, 125212 Moscow, Admiral Makarov St., 10

Information about authors:

Bayrakova A.L., <https://orcid.org/0000-0001-9289-0765>;

Grechishnikova O.G., <https://orcid.org/0000-0002-0999-836X>;

Egorova E.A., <https://orcid.org/0000-0003-1096-4324>;

Voropaeva E.A., <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not receive any financial support.

Received 19.06.2025

Accepted 01.08.2025

Сопутствующий прогресс в лекарственной терапии, в том числе рост пациентов с иммуносупрессией, привел к появлению микроорганизмов, проявляющих высокую степень адаптации к иммунной системе хозяина [1]. В настоящее время чаще стали наблюдать оппортунистические инфекции не только у иммунокомпрометированных пациентов, но и в относительно здоровой популяции людей, имеющих факторы риска и/или групп, предрасположенных к инфицированию [2]. В руководстве [21] по оппортунистическим инфекциям указано, что факторы риска делятся на внутренние, присущие только пациенту (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, избыточный вес, неполноценное питание) и внешние – например, иммуносупрессивное лечение, собственное изменение микробиоты и/или биологические особенности самих микроорганизмов за счёт проявления патогенных свойств [22]. В последнем случае оппортунистические инфекции создают особые проблемы – они потенциально опасны, их часто трудно распознать, связаны с высокой заболеваемостью/смертностью и сложно поддаются лечению. Учитывая, что в большинстве случаев клиническая картина инфекций неоднородна, а диагностика затруднена, особую значимость имеют фенотипическая характеристика и генотипические сведения о возбудителях, определяющие выбор лекарственной терапии и назначения адекватного лечения.

Исторически сложилось так, что активность коагулазы использовалась в качестве дифференциального теста для отличия *S. aureus* от коагулазонегативных стафилококков (CoNS) [11]. Даже сегодня различие между коагулазоположительными (*Staphylococcus aureus*) и коагулазонегативными (в основном считавшимися видами с низкой вирулентностью) остаётся клинически значимым [12]. Так, например, на сегодняшний день известно, что CoNS регулярно ассоциируются с инфекциями, заселяя различные участки биотопов и/или слизистых оболочек человека, в том числе и кожу.

Помимо природных факторов патогенности, *Staphylococcus sp.* развили дополнительные механизмы поддержания жизнедеятельности в организме хозяина: подобно *S. aureus*, CoNS способны переключаться с более агрессивного типа на внутриклеточно адаптированный образ жизни, вызывающий снижение воспалительной реакции, вызывая хронические или рецидивирующие инфекции [16]. И, наконец, предполагаемая функция CoNS, как скрытого источника устойчивости к антибиотикам, по-прежнему остается недооцененной проблемой, требующей более пристального внимания.

Что касается патогенности, также существуют значительные видовые различия. Так, например, *S. haemolyticus* обладает среднепатогенным потенциалом, в то время как *S. carnosus* – апатоген [2]. В последние годы всё большее внимание заслуживает *S. epidermidis* – каталазоположительный CoNS, вызывающий заболевания мочевыводящих путей [4], бактериемию или инфекционный эндокардит [5, 6, 7]. Удивительно мало публикаций посвящено оральным видам CoNS, играющим важную роль в экологии нормальной микрофлоры полости рта [10]. Так, известно, что *S. hominis*, *S. warneri* представляют собой микроорганизмы, ранее считавшимися клинически не значимыми, так как изначально являлись частью комменсальной микрофлоры

различных биотопов здорового человека, но на сегодняшний день они всё более часто относятся к возбудителям таких инфекционных процессов, как эндокардит, васкулит, установлена их причастность к развитию генерализованной инфекции у пациентов с нейтропенией [3]. Становится очевидным, что глобальные проблемы в смене парадигмы возбудителей определены и изменениями в лекарственной чувствительности [8]. Как правило, оценка этиологической значимости CoNS подтверждается клинической симптоматикой или в случае её отсутствия – повторным выделением с учётом количественных показателей, если нет других рекомендаций [13, 3, 15]. В данном случае особую значимость приобретает выявление устойчивости к антибактериальным препаратам, и в особенности к таким как метициллин /оксациллин-устойчивый *Staphylococcus sp* (CoNS ORSA), что позволяет соотнести вышеуказанные изоляты к инфекционным агентам, требующих пристального эпидемиологического наблюдения [14].

Немаловажное значение несёт выявление MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) – *S. aureus*, резистентного к полусинтетическим пенициллинам, таким как метициллин, оксациллин и флуоксациллин [32], способного приобретать устойчивость к антибиотикам [17]. MRSA относят к высокопатогенным микроорганизмам, значительно чаще приводящих к летальному исходу в отличие от метициллин-чувствительных изолятов [19]. Особое внимание заслуживает распространение MRSA, проявляющего множественную лекарственную устойчивость и содержащего не только различные гены резистентности [9], но и факторы вирулентности [18, 25]. За последние десятилетия появилось множество публикаций и о новых клонах MRSA – в отличие от традиционных изолятов, выделяемых в медицинских учреждениях, распространение внебольничных штаммов стало наблюдаться у людей без предполагающих факторов риска.

Последние достижения в области генетических исследований расширили наши представления о MR-устойчивых *Staphylococcus sp* [20], однако фенотипических, как и геномных исследований, в настоящее время недостаточно, как и невозможно проведения рациональной терапии без современных знаний об антибиотикорезистентности *Staphylococcus sp*.

Цель работы. Изучение фенотипических и молекулярно-генетических особенностей коллекционных оксациллин-устойчивых *Staphylococcus sp.* ФБУН МНИ-ИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Материалы и методы. Изучению подлежали 75 оксациллин-устойчивых изолятов *Staphylococcus sp* (ORSA), ранее выделенных от иммунокомпетентных пациентов и идентифицированных на основании морфотинкториальных, культуральных и биохимических свойств с последующей идентификацией с помощью микробиологического анализатора "BactoSCREEN" (Литех, Россия). Культивирование проводили на колумбийском агаре (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск) с добавлением 5 % крови крупного рогатого скота (НПО «Лейтран», Москва) при 37 °C в течение 24-48 часов.

Определение оксациллин-устойчивости осуществляли диско-диффузионным методом на основании чувствительности к вышеуказанному антибиотику с последующим подтверждением нитроцефиновым тестом

согласно инструкции производителя (Thermo Scientific™ Oxoid Nitrocefin). Анализ ЛЧ НТМ проводили диско-диффузионным и методом последовательных микроразведений в бульоне согласно методическим рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [28], в том числе рекомендациям EUCAST 2025 [31].

Генотипическая оценка антибиотикорезистентности (выявление генов резистентности, *mecA*) осуществляли ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации («АмплиСенс MRSA-скрин-титр-FL», Россия). Выделение ДНК осуществляли с помощью коммерческого набора реагентов «К-СОРБ» (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения MedCalc. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Известно, что резистентность к метицилину/оксацилину (OR или Oxacillin- resistance), в том числе к другим бета-лактамам, представляет очевидную эпидемиологическую и терапевтическую угрозу в результате того, что такие инфекции обычно протекают более тяжело, чем вызванные оксацилин-чувствительными *Staphylococcus* sp [23]. Лечение тяжёлых инфекций, вызванных оксациллин-устойчивым *Staphylococcus* sp (ORSA) может оказаться неэффективным даже при использовании больших доз антибиотика. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что изучение лекарственной чувствительности к оксацилину часто остается без внимания, и особенно в отношении комменсальных *Staphylococcus* sp [24, 26]. Учитывая вышесказанное, для исследования были слепо рандомизировано отобрано 75 архивных изолятов ORSA с ранее установленной лекарственной устойчивостью [28, 31]. Видовая принадлежность представлена 35 *S. aureus* и 40 коагулазонегативными стафилококками: *S. haemolyticus* ($n = 18,45\%$), *S. epidermidis* ($n = 14,35\%$), *S. hominis* ($n = 7,17,5\%$) и *S. warneri* ($n = 1,2,5\%$), соответственно. Учитывая, что определение OR является лишь скрининговым, но не взаимноисключающим, и оценивается как предиктор резистентности, для исключения выявления ложноположительных результатов, следующим этапом было подтверждение лекарственной устойчивости с помощью теста на нитроцефин. В данном случае интерпретация осуществлялась на бумажных дисках, подтверждающее выявление продукции бета-лактамаз (пенициллиназ) и указывающее на устойчивость ко всем бета-лактамам антибиотикам [28]. Исследование показало, что в $98,7\%$ ($n = 74$) была подтверждена резистентностью к исследуемому препарату, за исключением одного микроорганизма – *S. warneri*. Последний факт является допустимым, так как известно, что к недостаткам нитроцефиновой методики относится то, что сам раствор не всегда показывает бета-лактамазную активность микроорганизма и в некоторых случаях проявляется вариабельность [29].

Важно отметить, что ORSA часто обладает множественной лекарственной устойчивостью и склонны к развитию резистентности к широко используемым противомикробным препаратам [30], что усложняет лечение инфекций по сравнению с другими бактери-

альными патогенами. Следовательно, понимание эпидемиологии имеет важное значение для разработки эффективных стратегий вмешательства. Учитывая вышесказанное, исследование лекарственной чувствительности ORSA, имеет важное значение для разработки эффективных стратегий вмешательства, что послужило дальнейшим основанием для изучения резистентности к альтернативным классам антибактериальных препаратов [28], используемых, в первую очередь у пациентов с аллергией или резистентностью к бета-лактамам [27]. Исследование показало, что в зависимости от коагулазной принадлежности *Staphylococcus* sp отмечены вариативные данные относительно резистентности к препаратам. Процентное соотношение резистентных/чувствительности с выявлением промежуточной чувствительности к различным антибактериальным препаратам стафилококков представлены табл. 1. Изучение антибиотикорезистентности к широко применяемым препаратам – клиндамицину, гентамицину и левофлоксацину выявило, что в $57,5$, $52,5$ и $68,6\%$ случаев MRCoNS оказались устойчивыми. Более низкий процент выявлен среди MRSA – в данном случае резистентность отмечена не более чем в 40% случаев: $14,3$, 40 и $34,2\%$, соответственно. Процентное соотношение устойчивых к антибиотикам MRSA была намного ниже и составила от 0 до $34,2\%$ при максимальном проценте выявления (40%) в отношении такого антибактериального препарата, как эритромицин. Особый интерес вызывает исследование, посвященные изучению лекарственной чувствительности к перепрофилированному антибактериальному препарату – рифабутину [33] и линезолиду, применяемому для лечения тяжелых инфекций в медицинских учреждениях стационарного типа [34]. Необходимо отметить, что в первом случаях наблюдалось сохранение чувствительности в $94,3\%$ для MRSA и 100% случаев в отношении MRCoNS, тогда как для второго чувствительность сохранена в $97,1\%$ и 95% , соответственно. Отмечена 100% чувствительность всех ORSA к фузидину. Значимые различия в изменениях лекарственной чувствительности ($p < 0,05$) при сравнении MRSA и MRCoNS отмечены в отношении ципрофлоксацина, левомицетина, гентамицина и клиндамицина. Высокий процент резистентных изолятов в данном случае не является удивительным, так как для нарастание антибиотикорезистентности подтверждают и литературные данные, свидетельствующие о частоте применения данных препаратов для лечения разнообразных инфекционных заболеваний [36, 37, 38]. Необходимо отметить, что, ни взирая на, то, что результаты лекарственной чувствительности не позволили показать статистически значимые различия на примере видового разнообразия популяционной структуре MRCoNS, можно отметить некоторые особенности. Удельный вес резистентных изолятов был более высоким для *S. haemolyticus* ($66,6\%$), *S. epidermidis* ($85,7\%$) и в $57,1\%$ случаев для *S. hominis*. Среди представителей вида *S. warneri* выделен один единственный изолят с чувствительностью ко всем изучаемым антимикробным препаратам.

Современные фенотипические методы обнаружения β -лактамаз проблематичны из-за вариабельной фенотипической экспрессии [35]. Учитывая высокую эпидемиологическую значимость выявляемости

ORSA, представляется актуальным анализ встречаемости гена *mecA*, свидетельствующего о генетической резистентности к оксациллину. Согласно видовой идентификации, выявлено, что ген *mecA* был обнару-

жен в 34,2 % среди MRSA (12 изолятов) и 65 % (n = 26) в отношении MRCoNS, среди которых приходилось в отношении *S. hominis* 7 культур, *S. epidermidis* (n = 9) и 10 изолятов *S. haemolyticus*, соответственно.

Таблица 1

Лекарственная чувствительность ORSA** к различным антибактериальным препаратам (АБП)

АБП*	Чувствительные абс ч (%)				Промежуточные абс ч (%)				Резистентные абс ч (%)			
	MRSA	MRCoNS	χ^2	p	MRSA	MRCoNS	χ^2	p	MRSA	MRCoNS	χ^2	p
CIP	30 (85,7 %)	39 (97,5 %)	3,482	0,0621	1 (0,35 %)	1 (2,5 %)	0,577	0,4473	4 (11,4 %)	0 (0 %)	4,725	0,0293
LZD	34 (97,1 %)	38 (95 %)	0,211	0,6464	—	—	—	—	1 (0,35 %)	2 (5 %)	1,448	0,228
TRM/ST	31 (88,6 %)	32 (80 %)	1,014	0,3139	1 (0,35 %)	1 (2,5 %)	0,577	0,4473	3 (8,6 %)	7 (17,5 %)	1,261	0,2614
FZ	35 (100 %)	40 (100 %)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
RIF	33 (94,3 %)	40 (100 %)	2,311	0,1285	—	—	—	—	2 (5,7 %)	0 (0 %)	2,311	0,1285
LVM	20 (57,1 %)	8 (20 %)	10,582	0,0011	3 (8,6 %)	8 (20 %)	1,911	0,1668	12 (34,2 %)	24 (68,6 %)	8,718	0,0032
GEN	0 (0 %)	34 (85 %)	53,695	0,0001	—	—	—	—	0 (0 %)	6 (15 %)	5,630	0,0177
ERT	21 (60 %)	19 (47,5 %)	1,159	0,2816	—	—	—	—	14 (40 %)	21 (52,5 %)	1,156	0,2822
CLD	30 (85,7 %)	15 (37,5 %)	17,828	0,0001	0 (0 %)	2 (5 %)	1,774	0,1829	5 (14,3 %)	23 (57,5 %)	14,691	0,0001

Примечание: * CIP – ципрофлоксацин, LZD – линезолид, TRM/ST – триметоприм/сульфаметоксазол, FZ – фузидим, RIF – рифампицин, LVM – левомецетин, GEN – гентамицин, ERT – эритромицин, CLD – клиндамицин

** общее число изолятов для MRSA: n=35, MRCoNS – n=40

Подводя итог, следует отметить, что литературные источники, как и собственные наблюдения свидетельствуют о нарастании устойчивости ORSA в отношении различных групп препаратов – фторхинолонов, аминогликозидов, линкозамидов. Результаты исследования показали, что среди ORSA отмечен переменный процент устойчивости в зависимости от группы антибактериальных средств – от 0 до 40 % отмечается выявление резистентности у MRSA и от 0 до 68,6 % в случае MRCoNS. Показано, что молекулярно-генетическая резистентность к β -лактамам антибиотикам имеется у 50,66 % от всех исследованных штаммов ORSA, среди которых на долю MRSA приходится 34,2 и в случае MRCoNS – 65 %, соответственно. Всё вышеуказанное свидетельствует о том, что выявление штаммов, содержащих гены резистентности, как и ассоциированные с высокой устойчивостью к нескольким классам антибактериальных препаратов, требует принятия необходимых мер в отношении эпидемиологического надзора.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1-16, 18-27, 30-34 см. REFERENCES)

- Симонов, К. Б. Особенности эпидемиологической ситуации с метициллин-резистентным золотистым стафилококком в Германии. К. Б. Симонов. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 2, № 1(37). – С. 117-118. – EDN ZWDDBZ.
- «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (Методические указания МУК 4.2.1890-04)
- Кинетика распада некоторых бета-лактамов антибиотиков под воздействием человеческого сывороточного альбумина / И. В. Жильцов, Д. В. Моисеев, В. М. Семенов, С. К. Егоров. Вестник фармации. – 2011. – № 3(53). – С. 73-80. – EDN OIPRZZ.
- Современные фенотипические методы обнаружения β -лактамаз проблематичны из-за переменной фенотипической экспрессии [35].
- Акиншина Ю.А., Ротанов С.В., Попова Т.В. О лабораторном контроле устойчивости энтеробактерий человека к антибиотикам группы карбапенемов иммунохроматографическим методом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29(3): 161-169. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-161-169>

- Кузин А.А. Резистентность к лекарственным средствам – проблема XXI века. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29 (4): 192-193. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-192-193>
- Байракова А.Л., Руженцова Т.А., Лахтин В.М., Гарбузов А.А. Резистентность стрептококков группы viridans при респираторных инфекциях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29; 4: 199-204. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204>

REFERENCES

- Evans DCS, Mitkin AA, Rohde H, Meyer RL. Extracellular DNA and polysaccharide intercellular adhesin protect *Staphylococcus epidermidis* biofilms from phagocytosis by polymorphonuclear neutrophils. *Microbiol Res*. 2025 Aug; 297:128176. doi: 10.1016/j.micres.2025.128176. Epub 2025 Apr 9. PMID: 40239428.
- Brown LR, Mackler BF, Levy BM, Wright TE, Handler SF, Moylan JS, Perkins DH, Keene HJ. Comparison of the plaque microflora in immunodeficient and immunocompetent dental patients. *J Dent Res*. 1979 Dec;58(12):2344-52. doi: 10.1177/00220345790580120301. PMID: 292683.
- Carratalà J, Niubó J, Fernández-Sevilla A, Juvé E, Castellsagué X, Berlanga J, Linares J, Gudiol F. Randomized, double-blind trial of an antibiotic-lock technique for prevention of gram-positive central venous catheter-related infection in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Sep;43(9):2200-4. doi: 10.1128/AAC.43.9.2200. PMID: 10471564; PMCID: PMC89446.
- Ndamason LM, Marbou WJ, Kuete V. Urinary tract infections, bacterial resistance and immunological status: a cross sectional study in pregnant and non-pregnant women at Mbouda Ad-Lucem Hospital. *Afr Health Sci*. 2019 Mar;19(1):1525-1535. doi: 10.4314/ahs.v19i1.26. PMID: 31148980; PMCID: PMC6531958.
- Wang J, He L, Sha J, Zhu H, Huang L, Zhu X, Dong J, Li G, Ge Z, Lu R, Ma G, Shi Y, Guo Y. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatr Int*. 2018 May;60(5):418-422. doi: 10.1111/ped.13526. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29394522.
- Tronconi LP, Basile G, Mikus E, Prevot LB, Savini C, Lo Russo GV, Sangiorgi D, Bolcato V. Infective endocarditis and litigation for compensation on healthcare-associated infections: An Italian sample analysis. *J Forensic Leg Med*. 2025 Jul;113:102861. doi: 10.1016/j.jflm.2025.102861. Epub 2025 Apr 4. PMID: 40334359.
- Kaku N, Ishige M, Yasutake G, Sasaki D, Ota K, Mitsumoto-Kaseida F, Kosai K, Hasegawa H, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Long-term impact of molecular epidemiology shifts of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on severity and mortality of bloodstream

- infection. *Emerg Microbes Infect.* 2025 Dec;14(1):2449085. doi: 10.1080/22221751.2024.2449085. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39789882; PMCID: PMC11727054.
8. Hosseini M, Shapouri Moghaddam A, Derakhshan S, Hashemipour SMA, Hadadi-Fishani M, Pirouzi A, Khaledi A. Correlation Between Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in MRSA and MSSA Isolated from Clinical Samples in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microb Drug Resist.* 2020 Sep;26(9):1071-1080. doi: 10.1089/mdr.2020.0001. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32159447.
9. Kawaguchiya M, Urushibara N, Kuwahara O, Ito M, Mise K, Kobayashi N. Molecular characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hokkaido, northern main island of Japan: identification of sequence types 6 and 59 Panton-Valentine leucocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist.* 2011 Jun;17(2):241-50. doi: 10.1089/mdr.2010.0136. Epub 2011 Mar 13. PMID: 21395449.
10. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol.* 2001 Nov;50(11):940-946. doi: 10.1099/0022-1317-50-11-940. PMID: 11699589.
11. Skovdal SM, Jørgensen NP, Meyer RL. JMM Profile: *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol.* 2022 Oct;71(10). doi: 10.1099/jmm.0.001597. PMID: 36306163.
12. Cole K, Atkins B, Llewellyn M, Paul J. Genomic survey of clinically significant coagulase-negative staphylococci. *J Med Microbiol.* 2021 Mar;70(3). doi: 10.1099/jmm.0.001337. Published Mar 11, 2021. PMID: 33704043.
13. Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect.* 2019 Sep;25(9):1071-1080. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.012. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30502487.
14. Rosenstein R, Götz F. What distinguishes highly pathogenic staphylococci from medium- and non-pathogenic? *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;358:33-89. doi: 10.1007/82_2012_286. PMID: 23224647.
15. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Apr;4(4):295-305. doi: 10.1038/nrmicro1384. PMID: 16541137.
16. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* 2006 Apr;4(4):295-305. doi: 10.1038/nrmicro1384. PMID: 16541137.
17. Simonov, K. B. Features of the epidemiological situation with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Germany. K. B. Simonov. *Bulletin of the Northern State Medical University.* - 2017. - Vol. 2, No. 1 (37). - P. 117-118. - EDN ZWDBBZ. (in Russ.).
18. Kaku N, Ishige M, Yasutake G, Sasaki D, Ota K, Mitsumoto-Kaseida F, Kosai K, Hasegawa H, Izumikawa K, Mukae H, Yanagihara K. Long-term impact of molecular epidemiology shifts of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on severity and mortality of bloodstream infection. *Emerg Microbes Infect.* 2025 Dec;14(1):2449085. doi: 10.1080/22221751.2024.2449085. Epub 2025 Jan 9. PMID: 39789882; PMCID: PMC11727054.
19. Pan X, Zhang J, Pan F, Wang C, Qin H, Yu F, Zhang T, Liu W, Wu Q, Ma Z, Weng W, Chen L, Yu F, Zhang H, Wang B. Longitudinal surveillance of the molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients in Shanghai, China, from 2013 to 2022. *mSystems.* 2025 May 20;10(5):e0037125. doi: 10.1128/msystems.00371-25. Epub 2025 Apr 30. PMID: 40304507; PMCID: PMC12090807.
20. Holden MT, Hsu LY, Kurt K, Weinert LA, Mather AE, Harris SR, Strommenger B, Leyer F, Witte W, de Lencastre H, Skov R, Westh H, Zemlicková H, Coombs G, Kearns AM, Hill RL, Edgeworth J, Gould I, Gant V, Cooke J, Edwards GF, McAdam PR, Templeton KE, McCann A, Zhou Z, Castillo-Ramírez S, Feil EJ, Hudson LO, Enright MC, Balloux F, Aanensen DM, Spratt BG, Fitzgerald JR, Parkhill J, Achtman M, Bentley SD, Nübel U. A genomic portrait of the emergence, evolution, and global spread of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic. *Genome Res.* 2013 Apr;23(4):653-64. doi: 10.1101/gr.147710.112. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23299977; PMCID: PMC3613582.
21. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U, Kirchgesner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Viget N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021 Jun 22;15(6):879-913. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052. Erratum in: *J Crohns Colitis.* 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104. PMID: 33730753.
22. Sedghizadeh PP, Mahabady S, Allen CM. Opportunistic Oral Infections. *Dent Clin North Am.* 2017 Apr;61(2):389-400. doi: 10.1016/j.cden.2016.12.007. PMID: 28317572; PMCID: PMC6463891.
23. Hryniewicz MM, Garbacz K. Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) - a more common problem than expected? *J Med Microbiol.* 2017 Oct;66(10):1367-1373. doi: 10.1099/jmm.0.000585. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28893360.
24. Schlaeffer F. Oxacillin-associated hypokalemia. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988 Sep;22(9):695-6. doi: 10.1177/106002808802200909. PMID: 3215112.
25. Timbrook TT, McKay L, Sutton JD, Spivak ES. Disproportionality Analysis of Safety with Nafcillin and Oxacillin with the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21;64(3):e01818-19. doi: 10.1128/AAC.01818-19. PMID: 31844017; PMCID: PMC7038239.
26. Raad I, Alrahwani A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis.* 1998 May;26(5):1182-7. doi: 10.1086/520285. PMID: 9597250.
27. Practical guide for evaluation and management of beta-lactam allergy: position statement from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* volume16, Article number: 95 (2020) Cite this article
28. "Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs" (Methodological instructions MUK 4.2.1890-04) (in Russ.).
29. Kinetics of the decay of some beta-lactam antibiotics under the influence of human serum albumin. I. V. Zhiltsov, D. V. Moiseev, V. M. Semenov, S. K. Egorov. *Bulletin of Pharmacy.* - 2011. - No. 3 (53). - P. 73-80. - EDN OIPRZZ. (in Russ.).
30. Genomic insights into the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in ear infections Zhewei Sun1†, Jinhong Chen2,5†, Chunhong Liu3†, Yueru Tian1, Fuqi Ail, Jiaying Du1, Wangxiao Zhou4, Wenjun Cao3*, Ming Guan1* and Baixing Ding5
31. UCAST QC Tables v. 15.0, valid from 2025-01-01.
32. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Jul;20(7):605-23. doi: 10.1111/1469-0691.12705. PMID: 24888414.
33. Ferreira M, Pinto M, Aires-da-Silva F, Bettencourt A, Gaspar MM, Aguiar SI. Rifabutin: a repurposed antibiotic with high potential against planktonic and biofilm staphylococcal clinical isolates. *Front Microbiol.* 2024 Oct 10;15:1475124. doi: 10.3389/fmicb.2024.1475124. PMID: 39450290; PMCID: PMC11499150.
34. Maitra R, Saxena D, Akhira A, Kapusterynska A, Baltas M, Chopra S. Comprehensive biological evaluation of infuzide as a potent antimicrobial, alone and in combination with gentamicin, linezolid, and minocycline targeting MDR *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* sp. *Microbiol Spectr.* 2025 Jul;13(7):e0027925. doi: 10.1128/spectrum.00279-25. Epub 2025 Jun 2. PMID: 40454848; PMCID: PMC12211062.
35. Current phenotypic methods for detecting β -lactamases are problematic due to variable phenotypic expression [35].
36. Akinshina Yu.A., Rotanov S.V., Popova T.V. On laboratory control of human enterobacteria resistance to carbapenem antibiotics using the immunochromatographic method. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases).* 2024; 29(3): 161-169. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-3-161-169> (in Russ.).
37. Kuzin A.A. Drug resistance is a problem of the 21st century. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases).* 2024; 29 (4): 192-193. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-192-193> (in Russ.).
38. Bayrakova A.L., Ruzhentsova T.A., Lakhtin V.M., Garbuzov A.A. Resistance of viridans group streptococci in respiratory infections. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases).* 2024; 29; 4: 199-204. DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2024-29-4-199-204> (in Russ.).