

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 9
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2014

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 9
№ 1

ASTRAKHAN – 2014

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

Том 9

№ 1

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор

Заместители главного редактора

А.А. ПАНОВ – доктор медицинских наук, профессор

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор

Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.В. БУРКИН – доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор

В.А. ЗУРНАДЖЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор

Б.Т. КУРТУСУНОВ – доктор медицинских наук, доцент

В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)

А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор

Д.А. ТЕПЛАЯ – доктор биологических наук, профессор

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Н.Н. ТРИЗНО – доктор медицинских наук, профессор

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, доцент

А.А. ЮЩЕНКО – доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Т.М. АГАЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)

Ю.Т. АХТЕМИЙЧУК – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.Л. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

Б.С. БЕЛОВ – доктор медицинских наук (Москва)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

Н.Н. КАЛАДЗЕ – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

О.В. КАЛМИН – доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

А.А. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)

В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)

Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2014

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована
в электронный вид либо воспроизведена любым способом
без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2014

Volume 9

№ 1

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editors-in-Chief

A.A. PANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor

Members of Editorial Board

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.V. BURKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor

V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor

B.T. KURTUSUNOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

V.M. PISAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Canada)

A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

N.N. TRIZNO – Doctor of Medical Sciences, Professor

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

A.A. YUSHCHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial Council

T.M. AGAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)

YU.T. AKHTEMIYCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.L. BABAK – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

N.N. KALADZE – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

O.V. KALMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Penza)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.M. CHUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Izhevsk)

V.N. SHVALEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)

YU.G. SHVARTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC
Certificate of mass media registration PI № FS 77 – 26040 dated November 10, 2006

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher “SBEI HPE ASMA”, 2014

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted
into electronic form or reproduced in any way
without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>А.А. Джумагазиев, Э.И. Джальмухамедова, Д.В. Райский</i> Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста.....	8
<i>А.А. Николаев, П.В. Логинов, Р.В. Ветошкин</i> Участие свободных радикалов в функции сперматозоидов.....	23
<i>Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова</i> Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы.....	29
<i>А.В. Федотова, Т.Н. Панова, Д.М. Никулина, Е.Н. Чернышева</i> Молекулярно-функциональные особенности апелина и его влияние на сердечно-сосудистую систему.....	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина</i> Уровень С-реактивного протеина у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью.....	44
<i>О.Г. Жиленкова, О.Л. Воронина, А.М. Амерханова, А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, М.С. Афанасьев, А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский, Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина</i> Видовой состав бифидофлоры желудочно-кишечного тракта у детей.....	49
<i>Е.И. Волчанский, А.Н. Жидких</i> Состояние эндотелиальной функции, показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией первой степени и генетическим отягощением по гипертонической болезни.....	55
<i>Л.А. Иванова, А.Н. Уляков, А.О. Плотников, И.В. Иванов, Т.Х. Тимохина, С.В. Куликова, М.И. Беляева, А.О. Ступников, Е.Д. Хадиева, В.Г. Бычков</i> Микробиоценоз ротовой полости у больных суперинвазионным описторхозом.....	61
<i>А.А. Полунин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полунин</i> Взаимосвязь между белками острой фазы воспаления и дисфункцией регионального микрососудистого эндотелия при хроническом бактериальном и застойном простатите.....	67
<i>О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, И.Н. Полунин, Н.Ю. Петрова</i> Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой.....	72
<i>Е.В. Сосиновская, Н.С. Черкасов, Ж.М. Цоцонава, А.Л. Полухина</i> Спектральные параметры вариабельности сердечного ритма в оценке сердечной деятельности детей, страдающих эпилепсией.....	78
<i>Ю.Н. Урбан, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, Е.А. Егорова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, А.Н. Оганесян, А.Д. Воропаев</i> Молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристики штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> в оценке их эпидемиологической роли.....	83

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

<i>Б.П. Криштопа, В.В. Горачук</i> Резервы оптимизации затрат на антибиотикотерапию острой внебольничной пневмонии у детей.....	94
<i>Ю.Е. Лыгина</i> Анализ обращаемости детей за стоматологической помощью по Астраханской области.....	100

15. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med. Wkly.*, 2004, vol. 134, no. 35–36, pp. 514–522.
16. Venugopalan P., Nair P. M., Koul R. L. An infant with seizure-related bradycardia and asystole. *J. Paediatr. Child. Health*, 2001, vol. 37, no. 1, pp. 6–7.
17. Yang T. F., Wong T. T., Chang K. P., Kwan S. Y., Kuo W. Y., Lee Y. C., Kuo T. B. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy. *Childs Nerv. Syst.*, 2001, vol. 17, no. 10, pp. 602–606.

УДК 576.851.214

© Ю.Н. Урбан, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, Е.А. Егорова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, А.Н. Оганесян, А.Д. Воропаев, 2014

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ, ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
В ОЦЕНКЕ ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ**

Урбан Юлия Николаевна, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-926-181-05-60, e-mail: urbanek@mail.ru.

Воропаева Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Караулов Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, 54, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Егорова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-594-69-89, e-mail: anaerob.lab@mail.ru.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, магистр делового администрирования, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Оганесян Айк Науриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-964-00-11, e-mail: oganesyan.ayk@gmail.com.

Воропаев Александр Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Установлено, что отнесение изолятов одного серотипа или серогруппы к разным секвенс-типам свидетельствует о происходящих мутационных изменениях внутри серотипа и, как следствие, об изменении аллельного профиля циркулирующих изолятов *Streptococcus pneumoniae*. Принадлежность изолятов *S. pneumoniae* к общей кластерной группе свидетельствует о тесной эволюционной связи между изолятами, полученными от больных с бактериальным менингитом, и изолятами, полученными от носителей. Изоляты *S. pneumoniae*, вызывающие бактериальный гнойный менингит и встречающиеся у носителей, относились как к ранее определяемым секвенс-типам, циркулирующим на территории России, так и к ранее не зарегистрированным в нашей стране. Это свидетельствует о миграции штаммов определенных секвенс-типов с территорий других стран мира, в которых они встречаются. Обращает на себя внимание тот факт, что все четыре штамма *S. pneumoniae*, характеризующиеся перекрестной резистентностью к пенициллинам и макролидам относятся к секвенс-типам, ранее не зарегистрированным на территории России. В силу того, что уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим антибиотикам определяется формированием и селекцией мутаций в генах с мозаичной структурой, а также экспансией резистентных клонов, необходим постоянный мониторинг чувствительности к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: *серотип, секвенс-тип, пневмококки, гены домашнего хозяйства, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность.*

MOLECULAR-GENETIC, PHENOTYPICAL AND PHYLOGENETIC PROPERTIES OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS IN THE EXAMINATION OF THEIR EPIDEMIOLOGICAL ROLE

Urban Yuliya N., Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-926-181-05-60, e-mail: urbanek@mail.ru.

Voropaeva Elena A., Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Karaulov Aleksandr V., Corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Egorova Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-594-69-89, e-mail: anaerob.lab@mail.ru.

Afanasiev Maxim S., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Nesvizhsky Yury V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), MBA, Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichesky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Oganesyan Ayk N., Junior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-964-00-11, e-mail: oganesyan.ayk@gmail.com.

Voropaev Aleksandr D., Junior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

The article establishes that the assignment of isolates of one serotype or serogroup to the different sequence types indicates mutation changes inside the serotype, and, as a result, the change of allelic profile of *Streptococcus pneumoniae* circulating isolates. *S. pneumoniae* isolates belong to the general cluster group and it shows a close evolution connection between isolates, obtained from patients with bacterial meningitis and from carriers. *S. pneumoniae* isolates, causing bacterial purulent meningitis and sometimes occurring in carriers, belong to previously defined sequence types, circulating in Russia, and to the previously unregistered ones in Russia. This indicates strain migration of the certain sequence types from territories of other countries, where they occur. The most conspicuous fact is that all 4 *S. pneumoniae* strains characterized by cross-resistance to the penicillins and macrolides belong to sequence types previously unregistered in Russia. Since the pneumococcus resistance level to the betalactam and other antibiotics is determined by the formation and selection of mutations in the genes with exon-intron organization as well as expansion of the resistive clones it is necessary to regularly monitor antibiotic sensitivity to the antimicrobial medicines.

Key words: *serotype, sequence-type, pneumococci, housekeeping genes, antibiotic susceptibility, antibiotic resistance.*

Введение. Вид *Streptococcus pneumoniae* является одним из широко распространенных бактериальных патогенов, вызывающих как неинвазивные (отит, синусит, трахеит, бронхит, пневмония), так и инвазивные клинические формы инфекции (бактериальный менингит, первичная бактериемия у детей, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, перикардит, эндокардит, миозит, остеомиелит и др.) [12]. У детей доля пневмококковых менингитов составляет от 5 до 26 % всех случаев гнойных бактериальных менингитов [2]. При этом около 40 % населения являются носителями пневмококков. Уровень носительства *S. pneumoniae* в целом у населения варьирует в зависимости от эпидемических условий от 10 до 80 %, а у детей – от 20 до 50 %, но в условиях скученности и формирования новых детских коллективов может достигать 80 %. Высокий уровень носительства в детских садах (до 70 %) и интернатах (до 86 %). Дети первых лет жизни являются основным резервуаром пневмококковой инфекции [3]. У *S. pneumoniae* описаны факторы вирулентности: полисахаридная капсула, протеаза секреторного иммуноглобулина (sIgA), пневмолизин, тейхоевые кислоты, фрагменты пептидогликана, поверхностный клеточный адгезин и аутолизин. Полисахаридная капсула (кодируется геном *cpsA*) проявляет антифагоцитарную активность, препятствующую комплемент-зависимому лизису бактерий, а также индуцирует воспалительный процесс. Различают более 90 серотипов *S. pneumoniae* (только около 15 серотипов являются причиной инвазивных заболеваний). Штаммы различных серотипов отличаются по способности вызывать различные формы инфекции, серотипы коррелируют с тяжестью клинических проявлений и летальностью при заболевании [14]. Пневмолизин (кодируется геном *ply*) – токсин, способный вызывать лизис клеток бронхиального эпителия, поражающий эндотелий легочных артерий, способный активировать систему комплемента по классическому пути, подавляющий «дыхательный взрыв» при фагоцитозе. Не связан с серотипом изолята [4]. Аутолизин (пептидогликангидролаза) представляет собой холинсвязывающий протеин, нековалентно связанный с фосфорилхолином тейхоевой кислоты клеточной стенки (кодируется геном *LytA*). Основное участие аутолизина в патогенезе пневмококковой инфекции заключается в высвобождении пневмолизина и других агентов, повреждающих клеточную стенку. Поверхностные адгезины: пневмококковый адгезин А (*psaA*), поверхностный пневмококковый протеин (*pspA*) – холинсвязывающий белок и пневмококковые поверхностные антигены А и С. Наличие в составе генома генов, кодирующих синтез факторов вирулентности: пневмолизина, аутолизина, капсулы и поверхностного протеина А (*ply*, *lytA*, *cpsA* и *psaA*, соответственно), указывает на принадлежность исследуемого изолята к виду *S. pneumoniae*. Эти гены являются специфическими маркерами видовой принадлежности [3, 4, 5, 12, 14].

Развитие у *S. pneumoniae* резистентности к препаратам пенициллинового ряда, а также к цефалоспорином связывают со снижением аффинности пенициллин-связывающих белков (ПСБ) – ферментов (трансгликозилазы и транспептидазы). Различают шесть ПСБ: ПСБ с высокой молекулярной массой класса А (НМВ class А – PBP1a, PBP1b и PBP2a), с высокой молекулярной массой класса В (НМВ class В – PBP2x и PBP2b) и с низкой молекулярной массой (LMW PBP3). Все перечисленные ПСБ имеют в своей структуре N-концевой пенициллин-связывающий домен, мутации в котором вы-

зывают снижение аффинности ПСБ к бета-лактамам и повышению их минимальных подавляющих концентраций (МПК) [12]. Наиболее выраженное снижение чувствительности клинических изолятов к бета-лактамам ассоциируется с мутационными изменениями *PBP1a*, *PBP2x* и *PBP2b*, кодирующих соответствующими генами: *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b* [12, 14]. У пенициллин-устойчивых (ПУ) или пенициллин-промежуточно-устойчивых (ППУ) штаммов *S. pneumoniae* имеется мозаичная структура генов *pbp1a*, *pbp2x* и/или *pbp2b*, которая является нормальной у пенициллин-чувствительных (ПЧ) изолятов. Наличие мутации в генах *pbp1a*, *pbp2x* свидетельствует не только о принадлежности штамма к ППУ, но и о его сниженной чувствительности к цефалоспорином третьего поколения [9]. У большей части клинических изолятов пневмококков, относящихся к ПУ, в геноме присутствуют аллели указанных генов с мозаичной структурой, содержащие фрагменты соответствующих генов родственных видов рода *Streptococcus*, в частности, *Streptococcus mitis*, что свидетельствует о возможности межвидового переноса генетического материала [14]. Резистентность к макролидам, регистрируемая у *S. pneumoniae*, обусловлена наличием в геноме островков *ermA*, *ermB*, *mefA*, а также мутациями в генах, кодирующих рибосомальные белки L4 и L22, а также в A2058 и A2059 домена V консервативного региона 23S rRNA [3, 7, 8, 12].

Цель: молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристика штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от больных менингитами и от носителей.

Материалы и методы исследования. Исследовали 30 изолятов *S. pneumoniae* (16 изолятов были выделены у больных бактериальным менингитом из спинномозговой жидкости (СМЖ), 9 изолятов – у носителей из носоглотки, 5 штаммов взяты из музейной коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Контролями в проведении бактериологического теста на чувствительность к оптохину и теста на растворимость в желчи служили штаммы *S. pneumoniae* ATCC 49619 и *S. mitis* ATCC 49456.

Определение чувствительности изолятов к оптохину и тест на растворимость в присутствии солей желчных кислот, определение их серогрупп и серотипов, выделение ДНК для молекулярно-генетических исследований, выявление в составе генома генов факторов вирулентности, проведение типирования пневмококков, МЛСТ-анализ *S. pneumoniae* проводили согласно ранее описанной методологии [1].

Для определения чувствительности пневмококка к бета-лактамам проводили «скрининг» диско-диффузионным методом с дисками, содержащими 1 мкг оксациллина, а к эритромицину использовали аналогичный тест с дисками, содержащими 15 мкг эритромицина. Диаметры зон задержки роста измеряли с помощью линейки. Полученные результаты интерпретировали согласно международному стандарту CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) [6]. Для обнаружения трех генов ПСБ, генов *mefA* и *ermB* использовали праймеры и пробы, разработанные К. Ubukato и соавторами [13]. При наличии детекции всех трех генов ПСБ (*pbp1a*; *pbp2x* и *pbp2b*) штаммы считались генетически пенициллин-чувствительными (гПЧ); при отсутствии детекции всех трех генов штаммы считались генетически пенициллин-устойчивыми штаммами (гПУ); при отсутствии детекции одного или двух генов, из указанных, штаммы считались генетически пенициллин-промежуточно устойчивыми (гППУ). Наличие гена *mefA* и/или *ermB* свидетельствовало о генетической резистентности штаммов к макролидам [13].

Обработку полученных данных секвенирования проводили с использованием программы Sequence Output доступной на странице интернет-проекта Multi Locus Sequence Typing (MLST). Для построения филогенетического дерева использовался метод присоединения соседей (NJ) [11]. Построение дендеграммы осуществлялось с помощью программы MEGA5. Дополнительно проводился eBURST-анализ, позволяющий определить взаимоисключающие группы родственных генотипов в популяции и идентифицировать основателя группы генотипов.

Результаты исследования и их обсуждение. При культивировании изолятов на кровяном агаре наблюдался характерный *S. pneumoniae* рост в виде мелких, серых, плоских колоний с вдавленной центральной частью, окруженных характерной зоной α -гемолиза зеленого цвета. При окрашивании культур по Граму регистрировали грамположительные ланцетовидные диплококки, одиночные кокки или кокки в виде коротких цепочек.

Определение чувствительности к оптохину позволило предположительно идентифицировать 22 изолята из 23 как вид *S. pneumoniae* (табл. 1). Один изолят был устойчив к оптохину при зоне задержки роста < 14 мм. Зона задержки роста положительного контроля *S. pneumoniae* ATCC 49619 превышала 14 мм. Зона задержки роста у отрицательного контроля *S. mitis* ATCC 49456 равнялась 6 мм (диаметр диска). Мутность в пробирках с дезоксихолатом натрия исчезала в течение 10 мин у

всех 23 изолятов, что указывало на принадлежность всех изолятов к виду *S. pneumoniae*. В пробирке с суспензией культуры штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 (положительный контроль) наблюдалось исчезновение мутности, а в пробирке с суспензией штамма *S. mitis* ATCC 49456 (отрицательный контроль) мутность сохранялась. По результатам серотипирования/группирования шести изолятов *S. pneumoniae* принадлежали к группе 6 (6A/6B/6C), из них 3 изолята из СМЖ (серотипа 6A), 3 изолята из носоглотки (один серотипа 6A и два – 6B), 7 изолятов серотипа 19F (3 – из носоглотки, 4 – из СМЖ), 2 изолята серотипа 9N и 2 – серотипов 14 и 17F (по одному из СМЖ и носоглотки), 2 изолята серотипов 18C и 4 (из СМЖ). Музейные штаммы *S. pneumoniae* относились к серотипам 1, 4, 17F, 14 и 19F. Результаты молекулярно-генетического типирования изолятов *S. pneumoniae* с помощью мультиплексных ПЦР (полимеразная цепная реакция) были полностью сопоставимы с результатами типирования с применением классических методов. ПЦР-амплификация эпитопов генов пневмолизина (ply), аутолизина (lytA), поверхностного клеточного адгезина A (psaA) и полисахарида капсулы (cpsA) выявила один изолят отрицательный по ply (7515-серотип 6B) и один изолят отрицательный по psaA (19426-серотип 14). Отрицательные результаты ПЦР, вероятно, свидетельствуют либо об отсутствии указанных эпитопов у данных изолятов, либо о наличии мутационных изменений в эпитопах, на участки которых ориентированы используемые в реакции олигонуклеотидные праймеры [14].

Таблица 1

Фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *S. pneumoniae*

П/н	Штамм	Место выделения	Серотип		Оптические	Соли желчных кислот	Гены патогенности			
			ПЦР	Серотипирование			ply	lytA	psaA	cpsA
1	794/1	носоглотка	19F	19F	+	+				
2	55/1	носоглотка	6A/6B/6C	6B	+	+	+	+	+	+
3	264	носоглотка	17F	17F	+	+	+	+	+	+
4	48/4	носоглотка	9N/9L	9N	+	+	+	+	+	+
5	7515	носоглотка	6A/6B/6C	6B	-	+	-	+	+	+
6	20336	носоглотка	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
7	19426	носоглотка	14	14	+	+	+	+	-	+
8	8997	носоглотка	19F	19F	+	+	+	+	+	+
9	9804	носоглотка	19F	19F	+	+	+	+	+	+
10	10	СМЖ	17F	17F	+	+	+	+	+	+
11	1934	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
12	118	СМЖ	18A/B/C/F	18C	+	+	+	+	+	+
13	143	СМЖ	9N/9L	9L	+	+	+	+	+	+
14	12.28	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
15	12.26	СМЖ	4	4	+	+	+	+	+	+
16	12.29	СМЖ	14	14	+	+	+	+	+	+
17	12.23	СМЖ	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
18	12.21	СМЖ	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
19	12.19	СМЖ	4	4	+	+	+	+	+	+
20	12.24	СМЖ	7B	7B	+	+	+	+	+	+
21	12.27	СМЖ	20	20	+	+	+	+	+	+
22	97	СМЖ	1	1	+	+	+	+	+	+
23	140	СМЖ	6A/B/C	6A	+	+	+	+	+	+
24	69	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
25	72	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
26	ST 1	музей	1	1	+	+	+	+	+	+
27	ST 4	музей	4	4	+	+	+	+	+	+
28	ST 17F	музей	17F	17F	+	+	+	+	+	+
29	ST 14	музей	14	14	+	+	+	+	+	+
30	ST 19F	музей	19F	19F	+	+	+	+	+	+

Примечания: СМЖ – спинномозговая жидкость; ply – ген пневмолизина; lytA – ген аутолизина; psaA – ген поверхностного пневмококкового адгезина A; cpsA – ген полисахарида капсулы; ПЦР – полимеразная цепная реакция

По результатам определения генетической пенициллин-устойчивости было определено, что 4 штамма являются гПУ, при этом 3 штамма были выделены из носоглотки, а 1 штамм был выделен из СМЖ (табл. 2). Эти штаммы также являлись позитивными по *mefA* и *ermB*. Одновременное наличие генов *ermB* и *mefA* приводит к перекрестной резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам В (MLSb – фенотип) [8, 10]. К гППР относились 7 штаммов: 3 штамма были негативны по *pbp1a* + *pbp2x* (выделены из СМЖ), 4 штамма были негативны по *pbp2x* (2 штамма были выделены из СМЖ, а 2 штамма были взяты из коллекции). Однако 3 штамма (12.24, St 1, St 14), негативные по *pbp2x*, оказались чувствительными при исследовании *in vitro* к оксацилину. Возможно, наличие мутации в этом гене не всегда определяет устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда. Все штаммы, охарактеризованные как генетически резистентные к макролидам, оказались устойчивы к эритромицину при проведении оценки чувствительности стандартным дискодиффузионным методом и относились к серотипам 6А, 14 и 19 F, наиболее ассоциированным с антибиотико-устойчивостью. Следовательно, среди исследованных изолятов нет широкого распространения пенициллин-устойчивых штаммов, так как они составляют 13 % от их общего числа. Более распространенными являются изоляты с промежуточной пенициллин-устойчивостью, их доля составляет 23 %.

Таблица 2

**Определение серогрупп/серотипов, секвенс-типов
и антибиотикочувствительности изолятов *S. pneumoniae***

Штамм	Место выделения	Серотип	Секвенс-тип	Чувствительность к пенициллинам		Чувствительность к макролидам	
				Генетическая чувствительность	Диски с оксацилином (ДДМ)	Генетическая резистентность	Диски с эритромицином (ДДМ)
1	2	3	4	5	6	7	8
794/1	носоглотка	19F	423	гПЧ	Ч	Ч	Ч
55/1	носоглотка	6A/6B/6C	490	гПЧ	Ч	Ч	Ч
264	носоглотка	17F	7196	гПЧ	Ч	Ч	Ч
48/4	носоглотка	9N	3104	гПЧ	Ч	Ч	Ч
7515	носоглотка	6B	146	гПЧ	Ч	Ч	Ч
20336	носоглотка	6A	473	гПУ (не выявлены <i>pbp1a</i> - <i>pbp2x</i> - <i>pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB</i> + <i>mefA</i>)	У
19426	носоглотка	14	1227	гПУ (не выявлены <i>pbp1a</i> - <i>pbp2x</i> - <i>pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB</i> + <i>mefA</i>)	У
8997	носоглотка	19F	423	гПЧ	Ч	Ч	Ч
9804	носоглотка	19F	320	гПУ (не выявлены <i>pbp1a</i> - <i>pbp2x</i> - <i>pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB</i> + <i>mefA</i>)	У
10	СМЖ	17F	4841	гППУ (не выявлены <i>pbp1a</i> - <i>pbp2x</i>)	У	Ч	Ч
1934	СМЖ	19F	320	гПУ (не выявлены <i>pbp1a</i> - <i>pbp2x</i> - <i>pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB</i> + <i>mefA</i>)	У
118	СМЖ	18C	3750	гПЧ	Ч	Ч	Ч
143	СМЖ	9L	517	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.28	СМЖ	19F	239	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.26	СМЖ	4	246	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.29	СМЖ	14	2436	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.23	СМЖ	6A	473	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.21	СМЖ	6A	473	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.19	СМЖ	4	246	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.24	СМЖ	7B	1176	гППУ (не выявлены <i>pbp2x</i>)	Ч	Ч	Ч
12.27	СМЖ	20	235	гПЧ	Ч	Ч	Ч
97	СМЖ	1	2779	гПЧ	Ч	Ч	Ч

1	2	3	4	5	6	7	8
140	СМЖ	6А	473	гППУ (не выявлены rbp2x)	У	Ч	Ч
69	СМЖ	19F	230	гППУ (не выявлены rbp1a-rbp2x)	У	Ч	Ч
72	СМЖ	19F	230	гППУ (не выявлены rbp1a-rbp2x)	У	Ч	Ч
ST 1	музей	1	5633	гППУ (не выявлены rbp2x)	Ч	Ч	Ч
ST 4	музей	4	244	гПЧ	Ч	Ч	Ч
ST 17F	музей	17F	392	гПЧ	Ч	Ч	Ч
ST 14	музей	14	124	гППУ (не выявлены rbp2x)	Ч	Ч	Ч
ST 19F	музей	19F	5661	гПЧ	Ч	Ч	Ч

Примечания: СМЖ – спинномозговая жидкость; гПЧ – генетическая пенициллин-чувствительность; гПУ – генетическая пенициллин-устойчивость; гППЧ – генетическая пенициллин-промежуточная устойчивость; ДДМ – диско-диффузионный метод; СТ – секвенс-тип; Ч – чувствительный; П – промежуточно устойчивый; У – устойчивый

В результате проведенного МЛСТ участков семи генов «домашнего хозяйства» *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt* и *ddl* исследуемых изолятов *S. pneumoniae* были сформированы аллельные профили и определены СТ по каждому профилю (табл. 2). Для 30 изолятов были определены 23 СТ. На основании различий аллельных профилей полученных СТ была построена дендрограмма для исследуемых изолятов с использованием метода связывания ближайших соседей (NJ), отображающая истинное эволюционное расстояние между штаммами (рис.). Все 30 изолятов *S. pneumoniae* являлись близкородственными и составляли единую дендрограмму. Внутри данной дендрограммы изоляты были распределены на 5 кластеров. За исключением кластера III, во все другие кластеры входили как ПУ штаммы, так и ПЧ штаммы. Кластер I являлся самым многочисленным ($n = 10$), его можно было охарактеризовать как разнородный, в который входили штаммы 12.23, 12.21 из СМЖ, а также пенициллин и макролидоустойчивый изолят 20336 из носоглотки, которые были отнесены к единому серотипу 6А и единому СТ 473. Также к данному кластеру относились изолят 12.24 из СМЖ (СТ 1176) и музейный штамм ST 1 (СТ 5633), которые были охарактеризованы как ППУ. Изоляты из носоглотки 794/1 и 8997 (СТ 423) и изоляты из СМЖ 12.28 (СТ 239), 12.24 (СТ 1176), 97 (СТ 2779) были отнесены к ПУ. Кластер III был характерен тем, что в него входили изоляты как из СМЖ, так и из носоглотки с различной степенью пенициллин-устойчивости. Изолят 1934 из СМЖ и штамм 9804 из носоглотки, относящиеся к единому серотипу 19F и СТ 320, были охарактеризованы как ПУ и макролидоустойчивые штаммы, а изоляты 69 и 72 из СМЖ, относящиеся к СТ 230, и штамм 10 (СТ 4841) являлись ППУ. Следует отметить, что кластер III имел общий узел как с кластером I, так и кластером II, в который входили штаммы 4-го серотипа из СМЖ – 12.26, 12.19 (СТ 246) и ST4 (СТ 244), для которых была характерна ПЧ. Кластер V был расположен на отдельной ветви, что свидетельствует о его эволюционном расхождении с другими кластерами. В данный кластер входили как штамм из СМЖ 12.27 (СТ 235), так и изолят из носоглотки 19426 (СТ 1227), который являлся ПУ и макролидоустойчивым, а также и ПЧ штамм 7515 (СТ 146). Дополнительное проведение анализа аллельного профиля СТ в алгоритме eBURST позволило сформировать 2 клональных комплекса. В первый клональный комплекс входили СТ 31044 (штамм 48/4 из носоглотки) и СТ 517 (штамм 143 из СМЖ). Во второй клональный комплекс были включены СТ 246 (штаммы 12.26 и 12.29 из СМЖ) и СТ 244 (музейный штамм ST 4). При анализе базы данных MLST и ранее полученных СТ в сравнении с выявленными СТ *S. pneumoniae* установлено, что в России ранее встречались только 7 СТ из идентифицированных (423, 3104, 4841, 2724, 2729, 230 и 239 СТ), причем 3 из них (2724, 3104 и 4841) регистрировались только в России (табл. 3). СТ 7196 серотипа 35С был выявлен ранее только в Дании, СТ 1227 серотипа 14 – в Швейцарии, СТ 3750 серотипа 20 – в Египте и СТ 2436 серотипа 14 – в Великобритании. Встречаемость других СТ представлена повсеместно в разных странах мира как СТ разных серотипов, так и СТ определенного серотипа при различных патологиях дыхательных путей, менингитах, бактериемиях, заболеваниях глаз и ушей. Часть выявленных СТ (490, 146, 7196, 473, 1227, 1176, 235, 320, 3750, 517, 246 и 2436) ранее не были зарегистрированы в России.

Таблица 3

Данные о встречаемости выявленных секвенс-типов *S. pneumoniae* в странах мира

№ изо- лята	Серотип изолята	Секвенс- тип изолята	Встречаемость в странах мира		
			Страна	Серотип	Место выделения
1	2	3	4	5	6
794/1 и 8997	19F	423	Польша	19F	носоглотка, СМЖ
			Чехия	19F	СМЖ, кровь, носоглотка
				9N	кровь
			Германия	19F	мокрота, кровь
				19A	кровь
			Великобритания	19F	носоглотка
Россия	19F	СМЖ, носоглотка			
55/1	6A/6B/6C	490	Германия	6A	кровь, носоглотка, плевра, мокрота
			Греция		носоглотка, ухо
			Польша		СМЖ, носоглотка, кровь
			Финляндия		носоглотка, ухо
			Болгария		носоглотка
			Гренландия		носоглотка
			США		кровь
			Исландия	6B	не установлено
264	17F	7196	Дания	35C	не установлено
48/4	9N/9L	3104	Россия	9N	носоглотка
7515	6B/ 6A	146	США	6B	ухо, кровь, носоглотка
			Чехия		кровь, легочный аспират
			Новая Зеландия		кровь
			Исландия		кровь
			Германия		носоглотка
			Великобритания		СМЖ
20336, 12.23 12.21 140		473	Австралия	6A, 6B	кровь, СМЖ
			Великобритания	6A	носоглотка
			Греция		носоглотка
			Венгрия		плевра
			Италия		носоглотка, СМЖ
			Индия		не установлено
			США	6B, 6C, 19A	ухо, кровь, носоглотка
			Германия	6A, 15B, 10A, 23F	кровь
Литва	6B	не установлено			
19426	14	1227	Швеция	14	носоглотка
9804 и 1934	19F	320	Австралия	19F	кровь
			Гонконг		мокрота
			Корея		кровь
			Польша		глаз, мокрота, СМЖ
			Германия	19F, 19A	мокрота, среднее ухо, плевральная жидкость, аспират трахеи, кровь
			Китай	19A	мокрота
			Южная Корея		ухо, аспират из трахеи, мокрота, зев, кровь
			США		носоглотка, легкое, перитонеальный аспират
			Китай		носоглотка, мокрота, глаз, СМЖ
			Венесуэла		носоглотка
			Италия		кровь, носоглотка
			Испания		ухо, глаз, кровь, СМЖ, плевральная жидкость, синовиальная жидкость
			Малайзия		кровь, плевральная жидкость, ухо
			Греция		ухо, нос

1	2	3	4	5	6
10	17F	4841	Россия	23F	мокрота
118	18C	3750	Египет	20	СМЖ
143	9L	517	Финляндия	9 N	носоглотка
			Германия		СМЖ
			Чехия	9V	кровь
12.28	19F	239	Великобритания	6	кровь
			Венгрия	9V	плевральный аспират
			Польша		СМЖ, мокрота
			Польша	20	СМЖ
			Россия	9V/9A	аспират околоносовых пазух
			Россия	22	СМЖ
12.26 12.19	4	246	Чехия	9V	кровь
			Великобритания	4	СМЖ
			Франция		кровь
12.29	14	2436	Япония		кровь
			Великобритания	14	кровь
12.24	7B	1176	США	12F	кровь
			Германия	7F	кровь
12.27	20	235	Испания	20	СМЖ
			Польша		
			Австрия	7C	мокрота
97	1	2724	Россия	6	носоглотка
69 и 72	19F	230	Россия	19F	кровь

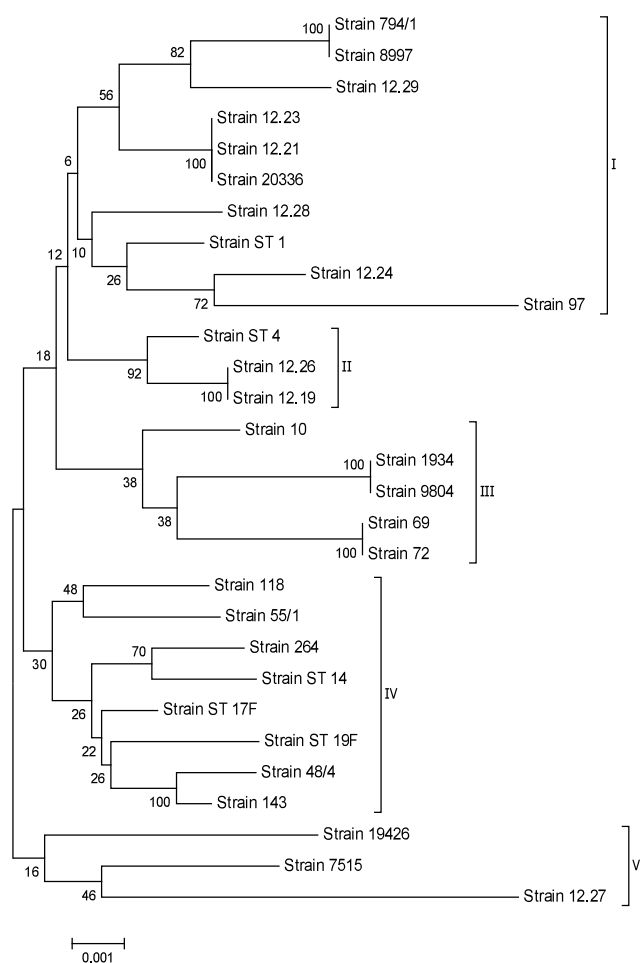


Рис. NJ дендрограмма попарных различий в аллельных профилях, с суммой длины ветви равной 0,07796872. Бустрэп анализ равен 100. Эволюционные расстояния были рассчитаны с использованием метода максимального правдоподобия

Заключение. Таким образом, МЛСТ-анализ выявил принадлежность изолятов к 22 секвенс-типам. Отнесение изолятов одного серотипа или серогруппы к разным СТ свидетельствует о происходящих мутационных изменениях внутри серотипа и, как следствие, об изменении аллельного профиля циркулирующих изолятов *S. pneumoniae*. Принадлежность изолятов *S. pneumoniae* к общей кластерной группе свидетельствует о тесной эволюционной связи между изолятами, полученными от больных с бактериальным менингитом и от носителей. Изоляты *S. pneumoniae*, вызывающие бактериальный гнойный менингит и встречающиеся у носителей, относились как к ранее определяемым СТ, циркулирующим на территории России, так и к ранее не зарегистрированным в России. Это свидетельствует о миграции штаммов определенных СТ с территорий других стран мира, в которых они встречаются. Обращает на себя внимание тот факт, что все 4 штамма *S. pneumoniae*, характеризующиеся перекрестной резистентностью к пенициллинам и макролидам, относятся к СТ, ранее не зарегистрированным на территории России. В силу того, что уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим антибиотикам определяется формированием и селекцией мутаций в генах с мозаичной структурой, а также экспансией резистентных клонов, необходим постоянный мониторинг их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Список литературы

1. Алешкин, В. А. Молекулярно-генетическая и филогенетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных менингитом и носителей / В. А. Алешкин, А. В. Караулов, В. В. Слободенюк, С. С. Афанасьев, Ю. Н. Урбан, Е. А. Воропаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 5. – С. 53–60.
2. Белошицкий, Г. В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации / Г. В. Белошицкий, И. С. Королева, Н. И. Кошкина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 21. – С. 6–10.
3. Козлов, Р. С. Пневмококки : прошлое, настоящее и будущее / Р. С. Козлов. – Смоленск : Смоленская государственная медицинская академия. – 2005. – 128 с.
4. Костинов, М. П. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций и гриппа при аутоиммунных заболеваниях / М. П. Костинов, А. А. Тарасова. – М. : Издательско-полиграфическая группа «МДВ», 2009. – 250 с.
5. Balachandran, P. The autolytic enzyme Lyt A of *Streptococcus pneumoniae* is not responsible for realizing pneumolysin / P. Balachandran, S. K. Hollingshaed, J. C. Paton, D. E. Briles // J. Bacteriol. – 2001. – Vol. 183, № 10. – P. 3108–3116.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. (CLSI document M100–S23) – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. Klugman, K. P. The successful clone : the vector of dissemination of resistance in *Streptococcus pneumoniae* / K. P. Klugman // Antimicrob Chemother. – 2002. – Vol. 50. – P. 1–5.
8. Leclercq, R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications / R. Leclercq // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34, № 4. – P. 482–492.
9. Leggiadro, R. J. Penicillin-nonsusceptible *Pneumococcus* / R. J. Leggiadro // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 123–127.
10. McGee, L. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harbouring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa / L. McGee, K. P. Klugman, A. Wasas T. Capper, A. Brink // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45, № 5. – P. 1595–1598.
11. Saitou, N. The neighbor-joining method : a new method for reconstructing phylogenetic trees / N. Saitou, M. Nei // Mol. Biol. Evol. – 1987 – Vol. 4, № 4. – P. 406–425.
12. Tuomanen, E. I. The *Pneumococcus* / E. I. Tuomanen, T. J. Mitchell, D. A. Morrison, B. G. Spratt. – Washington : D.C. ASM PRESS, 2004. – 427 p.
13. Ubukato, K. Application of the Real-Time PCR Method for genotypic identification of β -lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases / K. Ubukato, M. Morozum, N. Chiba // Microbial Drug Resistance. – 2011 – Vol. 10 – P. 1–8.
14. WHO MANUAL, 2ND EDITION. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* // WHO/IVB.11.09. – 2011.

References

1. Aleshkin V. A., Karaulov A. V., Slobodenyuk V. V., Afanasiev S. S., Urban Yu. N., Voropaeva E. A. Molecular-genetic and phylogenetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from meningitis patients and carriers. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 5, pp. 53–60.

2. Beloshitsky G. V., Koroleva I. S., Koshkina N. I. Pnevmonokokkovye meningity v Rossijskoj Federacii [Pneumococcus meningitis in the Russian Federation]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention], 2009, no. 21, pp. 6–10.
3. Kozlov, R. S. *Pnevmonokoki: proshloe, nastojashhee i budushhee* [Pneumococcus: past, present and future]. Smolensk, Smolensk State Medical Academy, 2005, 128 p.
4. Kostinov M. P. *Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovyh infekcij i grippa pri autoimunnyh zabolevanijah* [Vaccine prevention of pneumococcal infections and influenza for autoimmune diseases]. Moscow, Izdatel'sko-poligraficheskaja gruppa "MDV" [Publications and Printing group "MDV"], 2009, 250 p.
5. Balachandran P., Hollingshaed S. K., Paton J. C., Briles D. E. The autolytic enzyme Lyt A of *Streptococcus pneumoniae* is not responsible for realizing pneumolysin. *J. Bacteriol.*, 2001, vol. 183, no. 10, pp. 3108–3116.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. (CLSI document M100–S23). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. Klugman K. P. The successful clone: the vector of dissemination of resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Chemother.*, 2002, vol. 50, pp. 1–5.
8. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, – vol. 34, no. 4, pp. 482–492.
9. Leggiadro R. J. Penicillin-nonsusceptible *Pneumococcus*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, vol. 14, no. 2, pp. 123–127.
10. McGee L., Klugman K. P., Wasas A., Capper T., Brink A. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harbouring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, vol. 45, no. 5, pp. 1595–1598.
11. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.*, 1987, vol. 4, no. 4, pp. 406–425.
12. Tumanen E. I., Mitchel T. J., Morrison D. A., Spratt B. G. *The Pneumococcus*. Washington, D.C. ASM PRESS, 2004, 427 p.
13. Ubukato K., Morozum M., Chiba N. Application of the Real-Time PCR Method for genotypic identification of β -lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases. *Microbial Drug Resistance*, 2011, vol. 10, pp. 1–8.
14. WHO MANUAL, 2ND EDITION. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. WHO/IVB.11.09. 2011.