

Н.И.Брико¹, Е.В.Глушкова¹, Д.А.Клейменов¹,
Н.Ф.Дмитриева¹, К.В.Липатов¹, А.В.Девяткин², В.Е.Маликов²

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШТАММОВ STREPTOCOCCUS PYOGENES, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И АНГИНАМИ

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова,
²Клиническая инфекционная больница № 1, Москва

Цель. Сравнить молекулярно-биологические свойства и чувствительность к антибиотикам культур стрептококков группы А (СГА) в группах больных с инфекцией мягких тканей и респираторной инфекциями. *Материалы и методы.* Были исследованы 86 культур СГА, выделенных от больных с респираторными инфекциями и 91 — с инфекцией мягких тканей. Определение чувствительности к шести антибиотикам (клиндамицин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, тетрациклин, левофлоксацин) проводили методом микроразведений. При emm-типировании и выявлении генов SpeA, SpeB и SpeC использовали ПЦР и секвенирование. *Результаты.* В группе больных с инфекцией мягких тканей преобладали emm-типы 49, 66, 88 и 169, а в респираторной — 1, 3, 12, 28, 75, 89. Один штамм оказался новым. Выделенные культуры являлись представителями трех паттернов (А-С, D, E); 116 штаммов обеих групп были отнесены к паттерну E. Паттерн D был представлен 15 штаммами (21%) исключительно из группы инфекций мягких тканей. Более половины культур, полученных от больных с инфекцией мягких тканей, были резистентны к тетрациклину. Устойчивость к макролидам определялась в обеих группах. Полирезистентные штаммы были выделены в каждой из исследуемых групп. Гены эритрогенных токсинов А и С чаще встречались у респираторных культур. *Заключение.* Группа респираторных СГА менее гетерогенна по emm-типовому составу. Ни один из глоточных штаммов СГА не был отнесен к паттерну D. Ген эритрогенного токсина speA в два раза чаще определялся у респираторных культур. Применение тетрациклина и макролидов было бы неэффективно приблизительно в половине случаев среди больных с инфекцией мягких тканей.

Журн. микробиол., 2017, № 3, С. 19—26

Ключевые слова: стрептококки группы А, инфекции мягких тканей, респираторные инфекции, гены эритрогенных токсинов

Н.И.Брико¹, Е.В.Глушкова¹, Д.А.Клейменов¹,
Н.Ф.Дмитриева¹, К.В.Липатов¹, А.В.Девяткин², В.Е.Маликов²

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY AND MOLECULAR PROPERTIES OF STRAIN STREPTOCOCCUS PYOGENES FROM PATIENTS WITH SOFT TISSUE INFECTIONS AND ANGINA

¹Sechenov First Moscow State Medical University, ²Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Aim. To compare the molecular properties and antibiotic susceptibility of GAS isolates in patients with respiratory and soft tissue infections. *Materials and methods.* 86 GAS isolates from patients with respiratory infections and 91 isolates with soft tissue infections were studied. The antimicrobial susceptibility profile of six antibiotics (clindamycin, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, tetracycline, levofloxacin) was performed by the microdilution method. PCR and sequencing were used in emm-typing and detection SpeA, SpeB and SpeC genes. *Results.* Emm-types: 49, 66, 88 and 169 were the most prevalent in patients with soft tissue infections, and 1, 3, 12, 28, 75, 89 — in patients with respiratory infections. One strain was new. Isolates were representatives of the three patterns (A-C, D, E). 116 strains of both groups comprised to pattern E. 15 strains (21%) exclusively from soft tissue infections comprised to pattern D.

More than half of isolates from patients with soft tissue infections had resistant to tetracycline. Resistance to macrolides was determined in both groups. In each of the studied groups were isolated strains with multidrug resistant. Erythrogenic toxins gene A and C was more frequently in respiratory isolates. *Conclusion.* The group of respiratory GAS was less heterogenic in emm-types composition. Pattern D was not contain any pharyngeal GAS strains. Erythrogenic toxin gene speA was identified twice as likely in respiratory isolates. The use of tetracycline and macrolides would be ineffective in approximately half of the cases among the patients with soft tissue infections.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 3, P. 19—26

Key words: group A streptococci, soft tissue infections, respiratory infections, erythrogenic toxins gene

ВВЕДЕНИЕ

Стрептококки группы А вызывают целый ряд заболеваний от инфекций верхних дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты, ангины и др.) до поражений кожи и мягких тканей (рожа, импетиго и др.), а также постстрептококковых аутоиммунных (ревматизм, гломерулонефрит) и токсико-септических осложнений [2]. Имеются сообщения о новых постстрептококковых состояниях, таких как летаргический энцефалит, обсессивно-компульсивное расстройство и тики [13, 15]. Ангины и фарингиты можно отнести к наиболее частым первичным стрептококковым (группы А) инфекциям (СГА). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире каждый год регистрируется свыше 616 млн случаев фарингитов СГА-этиологии [7]. На территории РФ, начиная с 2000 г., СГА-инфекция ежегодно отмечалась среди 3,1 млн человек (207,1 на 10 000 населения). Удельный вес детей среди заболевших составлял в РФ 33% (991 тыс. случаев, или 389,7 на 10 000 населения), подростков — 9% (273,9 тыс. случаев, или 377,8 на 10 000 населения ежегодно), взрослых — 58% (более 1,7 млн случаев, или 154,8 на 10 000 населения ежегодно) [4]. Также регистрируются и такие генерализованные состояния, как некротическая рожа и некротизирующий фасциит, пневмонии стрептококковой этиологии, менингиты, которые нередко приводят к развитию синдрома токсического шока (СТШ) и наряду с сепсисом относятся к инвазивным формам стрептококковой инфекции (ИСИ). В целом, около 19% пациентов с инвазивной стрептококковой инфекцией умирают в течение 7 дней от начала заболевания и 44% — со стрептококковым токсическим шоком. Ежегодно регистрируется 700 миллионов случаев СГА-инфекции, из которых 650 000 случаев — инвазивные и 163 000 случаев — смертельные. По имеющимся данным на 2011 год летальность при некротическом фасциите в Европе составляла 32%, при целлюлите — 17%, при СТШ — 44%, а в Новой Каледонии и на Фиджи все случаи СТШ закончились смертельным исходом [15].

В эпидемиологических исследованиях во всех странах мира для характеристики штаммов широко используется классификация возбудителей по emm-генотипам. В настоящее время выделяют более 200 emm-типов. Определенные типы *S. pyogenes* часто ассоциируются с развитием той или иной формы СГА-инфекции. Так, в большинстве стран Европы с инвазивной СГА-инфекцией связывают emm-типы 1,3,12 и 28 [11]. В последние годы исторически сложившееся разделение штаммов СГА на «кожные» и «глочные» получило молекулярно-генетическую основу. Было показано, что все штаммы (emm-типы) по структуре и расположению в ДНК определенных

генов распределяются в группы или паттерны — «throat» (A-C), «skin» (D) и «generalist» (E)[6]. Более того, эти группы emm-типов разделяются на кластеры, объединяющие близкородственные emm-типы [12].

Целью данного исследования было сравнение молекулярно-биологических свойств и чувствительности к антибиотикам культур СГА, выделенных от больных с инфекциями мягких тканей, с таковыми от больных ангинами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование больных и биологического материала проводили с мая 2008 года по март 2011 года в гнойно-хирургическом отделении одного из стационаров Москвы. В первую группу включали больных с СГА-инфекцией мягких тканей гнойно-хирургического отделения ГКБ № 23 (n=90). Ко второй группе относили больных острой респираторной СГА-инфекцией отделения отоларингологии ИКБ № 1 (n=86). Биологический материал от пациентов с инфекцией мягких тканей получали во время операции при первичном нарушении целостности кожного покрова. У пациентов с острой респираторной СГА-инфекцией отбор проб производили в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Исследуемого просили наклонить голову назад и глубоко дышать. Язык фиксировали шпателью таким образом, чтобы были видны миндалины и задняя стенка глотки. Тампон быстро и осторожно вводили в рот, стараясь не прикасаться к языку и зубам, чтобы избежать контаминации его микроорганизмами-комменсалами, и с легким надавливанием на поверхность миндалин и задней стенки глотки энергично снимали слизистое отделяемое [5]. Образец биоматериала засекали на кровяной агар с 5% крови барана. После учета результатов первичного посева выделяли чистую культуру и культивировали ее в бульоне Todd-Hewitt в течение 18 часов при 37°C. Идентификацию стрептококков группы А проводили методом латекс-агглютинации с использованием набора реагентов для групповой идентификации (Slidex Strepto-Kit bioMérieux, Франция). Основную часть молекулярно-генетических процедур (выделение геномной ДНК, ПЦР-реакция, электрофорез) осуществляли в соответствии с описанными рекомендациями [3].

Наличие генов бактериофаговых токсинов *speA*, *speB*, *speC* определяли методом ПЦР при условиях, определенных ранее [1]; emm-типирование культур СГА проводили согласно стандартным протоколам, рекомендованным Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emm-type.htm. Фрагменты ДНК выделяли из агарозного геля посредством набора Bacterial Genomic DNA Miniprep kit (Axugen, США). Секвенирование ДНК проводили с использованием набора BigDye v.3.1 (Applied Biosystems) на генетическом анализаторе ABI 3130x1 согласно инструкции производителя. С целью установления emm-типа и emm-подтипа штаммов полученные последовательности сравнивали с данными, опубликованными в Streptococcus pyogenes emm-sequence database (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>).

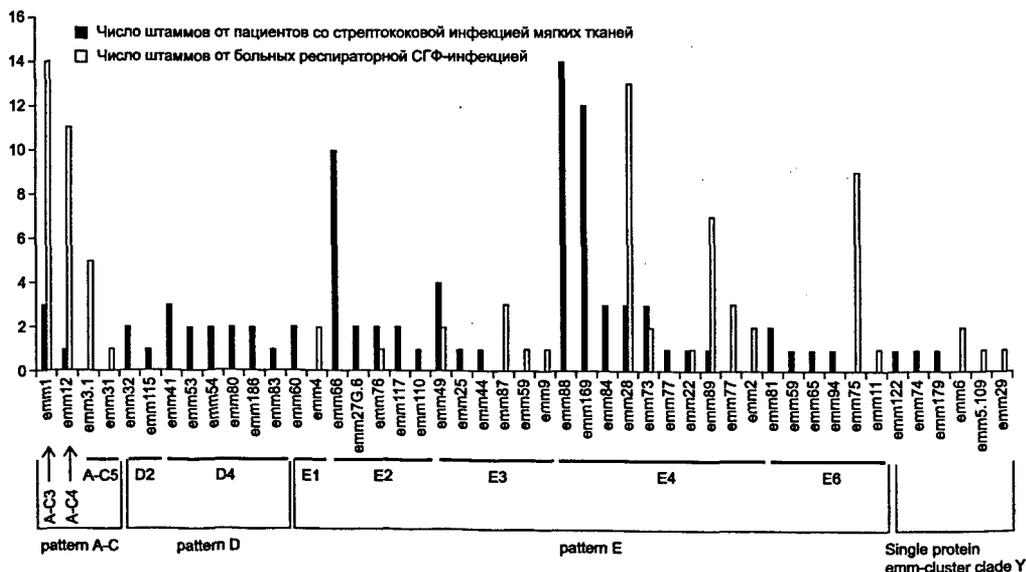
Определение чувствительности к антибиотикам проводили методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера-Хинтона (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация 5%). Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда. Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35°C в течение 18±2 ч в обычной атмосфере. Контроль качества с использованием

контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводился при каждой постановке чувствительности. Интерпретация результатов определения чувствительности проводилась согласно критериям Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v. 4.1.). В обеих группах у выделенных стрептококков группы А была определена чувствительность к тетрациклину, макролидам (азитромицину, эритромицину, кларитромицину), левофлоксацину, клиндамицину.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного генотипирования штаммов СГА от больных с инфекцией мягких тканей среди 90 культур выявили 34 различных *emm*-типа. Основное количество составили *emm49* (n=4, или 4,3%), *emm66* (n=10, или 11%), *emm88* (n=14, или 15,4%) и *emm169* (n=12, или 13,2%), остальные представлены одним, двумя или тремя культурами (рис.) Среди 86 культур от больных с респираторной СГА-инфекцией был выделен 21 различных *emm*-генотип. Основную часть (70,9%) составили штаммы со следующими *emm*-генотипами: 1 (n=14), 3 (n=5), 12 (n=11), 28 (n=13), 75 (n=9), 89 (n=8). Распределение по *emm*-типам оставшихся 26 культур проиллюстрировано на рис. Один штамм (выделен из зева больной острым тонзиллитом) оказался новым субгенотипом пятого *emm*-генотипа. Специалисты лаборатории изучения стрептококков Центра по контролю и профилактике заболеваний США подтвердили данный факт и присвоили ему номер *emm5.109*.

Среди выделенных нами культур встречались представители каждого из трех паттернов. В нашем исследовании наибольшее количество штаммов СГА (116) входили в паттерн Е. Штаммы двадцати девяти *emm*-типов данного паттерна обеих исследуемых групп относились к 5 кластерам: Е1, Е2, Е3, Е4 и Е6. По данным литературы *emm*-типы, относящиеся к паттерну Е, выделяют как при кожных, так и при глоточных формах [13]; 68 культур (76%) двадцати одного *emm*-типа паттерна Е были выделены при инфекциях мягких тканей. Наиболее часто встречавшиеся культуры были типированы как *emm49*, *emm66*,



Распределение исследуемых культур СГА по *emm*-типам, кластерам и паттернам.

emm88, emm169. Из респираторной группы в паттерн Е вошли 48 образцов (58%) четырнадцати emm-типов. В данной клинической группе наибольшее число штаммов оказалось 28, 75 и 89 emm-типов. Паттерн А-С был представлен 3 кластерами А-С3, А-С4 и А-С5, к которым относился 31 штамм (37%) четырех emm-типов из респираторной группы и 4 штамма (4,4%) двух emm-типов из группы инфекций мягких тканей. «Кожный» паттерн D был представлен 15 штаммами (21%) исключительно из группы инфекций мягких тканей, при этом восемь emm-типов относились к D2 и D4 кластерам. Штаммы шести emm-типов (по три из каждой исследуемой группы) относились к так называемым однопротеинным emm-кластерам (рис.).

В группе с инфекцией мягких тканей наибольшее количество культур проявили резистентность к тетрациклину ($n=46$, 50,5%). У 44 штаммов (48,4%) наблюдалась устойчивость к макролидам: только к азитромицину невосприимчивы были 15 (16,4%) образцов, к кларитромицину и эритромицину — по 14 (15,4%). К клиндамицину и левофлоксацину оказались нечувствительными 5 (5,5%) и 1 (1,1%) штаммов соответственно. Ко всем протестированным препаратам были чувствительны 43,96% ($n=40$) образцов. Только к тетрациклину были устойчивы 27 культур (29,7%). У двух штаммов помимо устойчивости к тетрациклину была выявлена резистентность к другим антибиотикам (один — к левофлоксацину и еще один — ко всем трем представителям макролидов: азитромицину, кларитромицину и эритромицину). Два образца были устойчивы к макролидам, четыре — к тетрациклину, 13 имели устойчивость к трем и более препаратам (являлись полирезистентными).

В группе культур, выделенных от больных респираторными формами СГА-инфекции, устойчивостью только к тетрациклину обладали 2 культуры, к клиндамицину — 2, к левофлоксацину — 1. Два штамма были полирезистентны и обладали устойчивостью ко всем представителям макролидов.

При изучении распределения устойчивости к антибиотикам по кластерам было установлено, что в группе респираторных инфекций устойчивость к одному антимикробному препарату имели представители паттернов А-С и Е. Среди них к тетрациклину были резистентными штаммы кластеров А-С5 ($n=1$) и Е4 ($n=2$), а к клиндамицину — Е6 ($n=1$). Два полирезистентных штамма были представителями одного паттерна (Е).

В группе инфекций мягких тканей 17 штаммов паттерна Е и 9 паттерна D были устойчивы только к тетрациклину. В данных паттернах часть культур проявляла устойчивость к двум антибиотикам. Среди них представитель кластера Е2 был нечувствителен к азитромицину и кларитромицину, Е3 — к азитромицину и тетрациклину, Е4 — к тетрациклину и левофлоксацину, D2 — к макролидам; 12 полирезистентных штаммов оказались представителями паттерна Е. Из них все культуры кластеров Е3 ($n=4$) и Е6 ($n=1$), а также два штамма Е4 были устойчивы ко всем представителям макролидов и тетрациклину, а пять культур кластера Е4 обладали резистентностью к макролидам, тетрациклину и клиндамицину.

Определение генов эритрогенных токсинов (А, В, С) дало следующие результаты. У культур, выделенных от больных СГА-инфекцией мягких тканей, ген SpeA был выявлен в 13 случаях (14,3%). Наиболее часто среди них встречались emm-генотипы: 1 ($n=3$), 49 ($n=3$), 169 ($n=3$). У всех штаммов был выявлен ген SpeB. У 52 (57,8%) культур определялся только SpeB. Ген эритрогенного токсина С определялся в 28 культурах (30,8%). Среди них встречались следующие emm-генотипы: по 3 раза — 28, 88. Все три гена эритрогенных токсинов встречались у трех культур с emm-генотипами: 28, 117, 186, которые

были чувствительны ко всем антимикробным препаратам, кроме штамма emm-186 (устойчив к тетрациклину). У семи полирезистентных штаммов с emm-генотипами 65.0 (n=1), 73.0 (n=1), 88.2 (n=5) был определен только ген SpeB. Из них штамм emm65.0 был устойчив к макролидам и тетрациклину, emm88.2 — к макролидам, клиндамицину и тетрациклину, emm73 — к макролидам и тетрациклину. Гены SpeA и SpeB были определены у 6 культур с emm-генотипами 49 (n=4), 74 (n=1), 169 (n=1), все они обладали резистентностью к макролидам и тетрациклину.

В группе с респираторной СГА-инфекцией ген SpeB был определен у всех культур. Гены эритрогенного токсина А были определены у 26 культур (30,2%). Среди них чаще всего встречались emm-генотипы: 1 (n=14), 3 (n=4), 6 (n=2), 28 (n=3); 43 культуры (50%) имели гены эритрогенного токсина SpeC. Среди культур с наличием гена эритрогенного токсина SpeC выделяли следующие 10 различных emm-генотипов: 1, 2, 4, 6, 12, 28, 58, 73, 75, 89. Наиболее часто встречающимися emm-генотипами с наличием гена эритрогенного токсина С были 12 (n=10), 28 (n=11), 75 (n=6), 89 (n=7). Все три гена эритрогенных токсинов были определены у 6 культур. Два штамма, у которых присутствовали все три гена spe (speA, speB, speC) были с emm6 генотипом (один нечувствителен к левофлоксацину) и по одному — с emm1, emm12, emm28, emm73 (чувствительны ко всем препаратам). В анамнезе у больных, от которых были получены эти культуры, были указания на наличие еще одного стрептококкового заболевания, классифицируемого в других рубриках МКБ, осложнения или ОРВИ в дополнение к основному заболеванию. У полирезистентных культур были выделены следующие гены эритрогенных токсинов: у emm28 — speB и speC, у emm76 — только speB.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение двух групп штаммов указывает на их существенные различия. Группа респираторных СГА менее гетерогенна по emm-типовому составу (22 emm-типа) по сравнению с группой инфекций мягких тканей (34 emm-типа). В то же время, количество доминирующих emm-типов в респираторной группе больше. В респираторной группе преобладают шесть emm-генотипов, в группе инфекций мягких тканей — четыре. Среди культур, полученных от больных с инфекцией мягких тканей, наибольшее количество культур (50,5%) проявили резистентность к тетрациклину. Культуры, устойчивые к макролидам, определялись в обеих группах (16 — в группе с инфекцией мягких тканей, 2 — с ангинами). В исследовании глоточных культур в Португалии штаммы с emm-генотипом 75 встречались только при фарингитах, а резистентность к макролидам в группе респираторных инфекций составила 21% [14]. В группе с инфекцией мягких тканей преобладали emm-генотипы: 49, 66, 88, 169, а в группе с респираторными инфекциями — 1, 3, 12, 28, 75, 89. Хотя были определены штаммы с emm-генотипами, которые встречались в двух исследуемых группах: 1, 12, 22, 28, 49, 73, 76, 77, 89, культуры с одинаковыми emm-генотипами в ряде случаев, видимо, принадлежали к разным клонам. Так, штаммы emm28 и emm76 обладали полирезистентностью в группе с респираторными формами инфекции, а в группе с инфекцией мягких тканей были либо чувствительны ко всем исследуемым препаратам, либо резистентны только к тетрациклину. Среди культур, полученных от больных с инфекцией мягких тканей, штаммы emm49 (все), emm73 (n=1) обладали полирезистентностью, а среди культур от больных с респираторной формой инфекции были чувствительны ко всем исследуемым антибиотикам. Количество полирези-

стентных штаммов в группе с инфекцией мягких тканей было в 3,5 раза больше, причем их генотипы не встречались среди полирезистентных штаммов респираторной группы.

Большая часть полирезистентных штаммов относится к часто регистрируемому *emm*-генотипам. Штаммы *emm*-генотипа 49 известны еще с середины XX века, широко распространены во многих странах мира и вызывают большое количество заболеваний, что дало основание включать его при разработке вакцинных препаратов. Интерес представляют данные по чувствительности к антибиотикам штаммов с *emm*-генотипами 65, 74 и 169, так как они являются достаточно распространенными при инфекциях мягких тканей. По данным литературы штаммы с *emm*88 не относятся к часто регистрируемым и не входят в число вакцинных [8]. В нашем исследовании культуры с *emm*88 были самыми распространенными среди заболеваний мягких тканей (15,4%) и треть из них обладали полирезистентностью.

Ген эритрогенного токсина *speA* в два раза чаще определялся в группе культур, полученных от больных респираторными формами СГА-инфекции. Этот токсин определялся у штаммов *emm*1, *emm*49, *emm*169. Эритрогенный токсин *speC* определялся у *emm*-генотипов 12, 28, 75, 88, 89.

Наибольший интерес представляют данные по паттерну D, демонстрирующие обоснованность деления штаммов СГА на глоточные и кожные. Ни один из штаммов СГА, выделенных из глотки больных, не был отнесен к этому паттерну. Данный факт дает основание заключить, что возбудитель инфекций мягких тканей данной группы больных имеет «кожное» происхождение, что может помочь в расследовании пути его передачи. Полирезистентные культуры обеих групп относились к паттерну E и были одинаково невосприимчивы ко всем представителям макролидов. В то же время, при исследовании культур СГА у детей из социально-неблагополучных районов Новой Зеландии паттерн D (кластер D4) был преобладающим, причем часть культур была выделена из глотки [14].

В исследованиях последних лет было показано, что антитела, вырабатываемые в ответ на введение 30-валентной вакцины, реагировали не только с тридцатью вакцинными *emm*-типами, но и перекрестно с *emm*-типами, не входящими в их число [9]. Полученные результаты, наряду с филогенетической системой классификации СГА, определили направление исследований по проверке возможности однокомпонентных M-типовых вакцинных препаратов защищать от СГА-инфекции, вызванной штаммом не только вакцинного *emm*-типа, а от штаммов всех *emm*-типов, входящих с ними в один кластер. Более того, если раньше отслеживались *emm*-типы, наиболее часто циркулирующие на той или иной территории, то в свете новых данных стало понятно, что достаточно охватить распространенные кластеры, что существенно упрощает задачу. Так, среди 176 исследованных культур СГА нами выявлено пятьдесят шесть *emm*-типов, которые распределились между одиннадцатью кластерами. Наблюдение за распространением кластеров может способствовать научно-обоснованному прогнозу эпидемической ситуации по СГА-инфекции, включающей как распространение определенных клонов возбудителя, так и состояние напряженности иммунитета населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И., Покровский В.И., Клейменов Д.А. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России. *Терапевтический архив*. 2009, 11: 5-9.

2. Дмитриева Н.Ф., Трофимов Д.Ю., Ещина А.С., Ряпис Л.А., Скоркина Ю.А., Герасимов А.Н., Журавлев М.В., Брико Н.И. Частота встречаемости генов *spe ABC* в штаммах *Streptococcus pyogenes* и идентификация возбудителя с помощью ПЦР. Журн микробиол. 2002, 5: 3-6.
3. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М., Мир, 1984.
4. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. Ряпис Л.А., Брико Н.И., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. Стрептококки: общая характеристика и методы лабораторной диагностики. М., Идеал-Пресс, 2009.
6. Bessen D.E., McShan W.M., Nguyenet S.V. et al. Molecular epidemiology and genomics of group A *Streptococcus*. *Infect. Genet. Evol.* 2015, 33: 393-418.
7. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K. et al. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect. Dis.* 2005, 5 (11): 685-694.
8. Cole J.N., Barnett T.C., Nizet V. et al. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nature Rev. Microbiol.* 2011, 9: 724-736.
9. Dale J.B., Penfound T.A., Chiang E.Y. et al. New 30-valent M protein-based vaccine evokes cross-opsonic antibodies against nonvaccine serotypes of group A streptococci. *Vaccine.* 2011, 29: 8175-8178.
10. Fittipaldi N., Olsen R.J., Beres S.B. et al. Genomic analysis of emm59 group A *Streptococcus* invasive strains, United States. *EID J.* 2012, 4: 18.
11. O'Loughlin R.E., Roberson A., Cieslak P.R. et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 45: 853-862.
12. Sanderson-Smith M., De Oliveira D.M., Guglielmini J. et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J. Infect. Dis.* 2014, 210 (8): 1325-1338.
13. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am. J. Psychiatry.* 1998, 155: 264-271.
14. Williamson D.A., Smeesters P.R., Steer A.C. et al. Comparative M-protein analysis of *Streptococcus pyogenes* from pharyngitis and skin infections in New Zealand: Implications for vaccine development. *BMC Infectious Diseases.* 2016, 16: 561.
15. Yaddanapudi K., Hornig M., Serge R. et al. Passive transfer of streptococcus induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol. Psychiatry.* 2010, 15: 712-726.

Поступила 03.02.17

Контактная информация: Глушкова Екатерина Владимировна,
119991, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2, р.т.(499)248-69-28

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

*С.Б.Чекнев, Е.И.Вострова, М.А.Сарычева,
С.В.Кисиль, В.В.Анисимов, А.В.Востров*

ТОРМОЖЕНИЕ РОСТА БАКТЕРИЙ В КУЛЬТУРАХ *STREPTOCOCCUS PYOGENES* И *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* В ПРИСУТСТВИИ КАТИОНОВ МЕДИ И ЦИНКА

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва

Цель. Оценка антибактериального действия миллимолярных концентраций катионов меди и цинка, примененных в виде сульфатов или хлоридов, в культурах *S.pyogenes* и *S.agalactiae*. *Материалы и методы.* Суспензию бактерий *S.pyogenes* или *S.agalactiae*, содержащую 10^8 КОЕ/мл, засеивали газоном на чашки Петри с глюкозо-сывороточным питательным агаром. Спустя 30 мин на поверхность газона с помощью 36-канального