

Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г., Алутина Э.Л.

## **CORYNEBACTERIUM SPP. – ПРОБЛЕМНЫЕ ПАТОГЕНЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 344029, Ростов-на-Дону, Россия

*Corynebacterium spp.* – представители нормальной микрофлоры организма человека, однако известна их роль в развитии заболеваний, как у иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных пациентов. *Corynebacterium spp.* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. accolens*, *C. argenteratense*, и др.) связывают с заболеваниями респираторного тракта: трахеитом, фарингитом, риносинуситом, бронхитом и др. Они могут передаваться воздушно-капельным, контактно-бытовым и, возможно, гематогенным путём. *Corynebacterium spp.* токсины не продуцируют, но способны к адгезии и инвазии, биопленкообразованию, продукции нейраминидазы, гиалуронидазы, гемолизина. Следует учитывать не столько видовую, сколько штаммовую принадлежность изолятов *Corynebacterium spp.*, так как среди представителей одного вида недифтерийных коринебактерий (например, *C. pseudodiphtheriticum*), колонизирующих респираторный тракт, могут присутствовать штаммы, способные проявлять не только патогенные свойства, но и пробиотическую активность. Микробиологическая диагностика основана на их количественном определении в биологическом материале, фенотипических (культуральное исследование, тест-системы для биохимической идентификации, автоматизированные системы Vitek 2) и генотипических (секвенирование генов *16S rRNA* и *rpoB*) методах. Возможно использование масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF-MS). Наибольшую активность в отношении *Corynebacterium spp.* при исследовании *in vitro* сохраняют ванкомицин, тейкопланин, линезолид. Сообщается об успешной терапии с использованием, по крайней мере, двух из следующих antimicrobials препаратов (АМП): ванкомицин, рифампицин, линезолид, даптомицин. Чувствительность изолятов *Corynebacterium spp.* к АМП связана не с видовой принадлежностью, а обусловлена штаммовыми различиями, в связи с чем нужно тестировать каждый выделяемый штамм. Необходим постоянный мониторинг чувствительности штаммов *Corynebacterium spp.* к АМП ввиду наблюдаемой вариабельности этих признаков. Особую важность имеет выявление изолятов с множественной лекарственной устойчивостью, расцениваемых в настоящее время как высоко патогенные. При составлении обзора использованы базы данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library.

**Ключевые слова:** обзор; *Corynebacterium spp.*; респираторный тракт; факторы патогенности; биопленкообразование; микробиологическая диагностика; антибиотикочувствительность.

**Для цитирования:** Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г., Алутина Э.Л. *Corynebacterium spp.* – проблемные патогены респираторного тракта человека (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(8): 502-508.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-502-508>

Mangutov E. O., Kharseeva G. G., Alutina E. L.

### **CORYNEBACTERIUM SPP. – PROBLEMATIC PATHOGENS OF THE HUMAN RESPIRATORY TRACT (REVIEW OF LITERATURE)**

Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 29, 344022, Rostov-on-Don, Russia

*Corynebacterium spp.* – representatives of the normal microflora of the human body, but their role in the development of diseases in both immunocompromised and immunocompetent patients is known. *Corynebacterium spp.* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. accolens*, *C. argenteratense*, etc.) is associated with diseases of the respiratory tract: tracheitis, pharyngitis, rhinosinusitis, bronchitis, etc. They can be transmitted by airborne droplets, household contact, and possibly by hematogenic pathways. *Corynebacterium spp.* toxins do not produce, but are capable of adhesion and invasion, biofilm formation, production of neuraminidase, hyaluronidase, and hemolysin. It is necessary to take into account not so much the species, but the strain affiliation of isolates of *Corynebacterium spp.*, since among the representatives of one species of non-diphtheria corynebacteria (for example, *C. pseudodiphtheriticum*), colonizing the respiratory tract, there may be strains that can exhibit not only pathogenic properties, but also probiotic activity. Microbiological diagnostics is based on their quantitative determination in biological material, phenotypic (culture study, test systems for biochemical identification, Vitek 2 automated systems) and genotypic (*16S rRNA* gene sequencing and *rpoB*) methods. It is possible to use mass spectrometric analysis (MALDI-ToF-MS). The greatest activity against *Corynebacterium spp.* *in vitro* studies preserve vancomycin, teicoplanin, and linezolid. Successful therapy with at least two of the following antimicrobial agents (AMP) has been reported: vancomycin, rifampicin, linezolid, and daptomycin. The sensitivity of isolates of *Corynebacterium spp.* to AMP is not related to the species, but is due to strain differences, and therefore it is necessary to test each isolated strain. Continuous monitoring of the sensitivity of *Corynebacterium spp.* strains to AMP is necessary due to the observed variability of these traits. Of particular importance is the identification of multidrug-resistant isolates that are currently considered highly pathogenic. When compiling the review, the databases Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, CyberLeninka, RSCI were used.

**Key words:** review; *Corynebacterium spp.*; respiratory tract; pathogenicity factors; biofilm formation; microbiological diagnostics; antibiotic sensitivity.

**For citation:** Mangutov E.O., Kharseeva G.G., Alutina E.L. *Corynebacterium spp.* – problematic pathogens of the human respiratory tract (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66(8): 502-508 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-8-502-508>

**For correspondence:** *Kharseeva Galina Georgievna*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department for Microbiology & Virusology № 2; e-mail: [galinagh@bk.ru](mailto:galinagh@bk.ru)

**Information about authors:**

Mangutov E. O., <http://orcid.org/0000-0001-6959-2540>;  
Kharseeva G. G., <http://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;  
Alutina E. L., <http://orcid.org/0000-0001-6968-0583>.

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 11.05.2021  
Accepted 20.05.2021

Род *Corynebacterium*, относящийся к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Corynebacteriaceae* (Lehmann K. B., Neumann R. O., 1896), насчитывает более 132 видов и 11 подвидов, 53 из которых имеют медицинское, ветеринарное и биотехнологическое значение [1, 2]. *Corynebacterium* spp. – представители нормальной микрофлоры организма человека. Однако известна их роль в развитии заболеваний, в том числе, респираторного тракта, как у иммунокомпromетированных, так и иммунокомпетентных пациентов. Недостаточность врождённого иммунитета, хроническая патология, социальные и другие условия способствуют активации факторов патогенности недифтерийных коринебактерий, что ведёт к развитию патологических процессов. Инфекции, вызываемые *Corynebacterium* spp., не контролируются средствами массовой вакцинации, проводимой препаратами дифтерийного анатоксина, поэтому к ним следует относиться с настороженностью.

**Роль в патологии.** *C. pseudodiphtheriticum*, близкородственный ему вид *C. propinquum*, *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. accolens*, *C. argentoratense*, *C. tuberculostearicum* и др. связывают с заболеваниями респираторного тракта: трахеитом, фарингитом, риносинуситом, бронхитом, пневмонией, обострением бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезнью лёгких, абсцессами лёгких, муковисцидозом [3-5]. Инфекции, связанные с *Corynebacterium* spp., не ограничиваются дыхательными путями, и могут вызывать развитие эндокардита, кератита, патологии мочевыводящих путей, суставов, кожи [6-10]. Известна роль *Corynebacterium* spp. в развитии оппортунистических инфекций и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которые чаще регистрируются у детей и пожилых людей [11-13]. *C. pseudodiphtheriticum* часто вызывает инфекционный процесс у лиц с хроническими заболеваниями лёгких, артериальной гипертензией, дислипидемией, у пациентов после инвазивных манипуляций [12]. Среди лиц, инфицированных *C. pseudodiphtheriticum* и имеющих клинические проявления респираторной патологии, зарегистрировано 14% смертельных случаев [12]. Известны случаи дифтериеподобных заболеваний у полностью иммунизированных лиц, сопровождающиеся развитием экссудативного фарингита с имитацией дифтерийной псевдомембраны и выделением из дыхательных путей *C. pseudodiphtheriticum* [14, 15]. *C. striatum*, обладая множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), может вызывать вспышки ИСМП, поражая респираторный тракт [16]. Штаммы *C. striatum* выделяют в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургических отделениях, главным образом, из аспиратов трахеи пациентов после проведения процедуры эндотрахеальной интубации и бронхоскопии [17-19]

Эти штаммы, в основном, обладают МЛУ и выделяются от взрослых с иммунодефицитными состояниями в возрасте старше 50 лет [3].

**Эпидемиология.** *Corynebacterium* spp., являющиеся возбудителями нозокомиальных инфекций, изолируют из больничной среды: воздух, абиотические поверхности в непосредственной близости от пациента, приборы для проведения инвазивных медицинских процедур, ручки медицинского персонала [20-22]. *Corynebacterium* spp. часто выделяют с поверхности металлических стенов, используемых при бронхоскопическом исследовании, в том числе, и в составе биоплёнки, что существенно затрудняет борьбу с ними [7]. Недифтерийные коринебактерии могут передаваться воздушно-капельным, контактно-бытовым путём, предполагается возможность их гематогенного распространения в организме [12].

**Факторы патогенности.** *Corynebacterium* spp., выделяемые от пациентов с заболеваниями респираторного тракта, не продуцируют дифтерийный и PLD-экзотоксины, что указывает на ведущую роль в развитии патологического процесса иных факторов патогенности, помимо токсинов. В качестве основных параметров патогенности целесообразным является характеристика адгезии, инвазии, цитотоксичности недифтерийных коринебактерий [21]. Необходимо обращать внимание на их способность формировать биоплёнку, что особенно важно для штаммов, выделяемых при развитии нозокомиальных инфекций. Следует учитывать не столько видовую, сколько штаммовую принадлежность изолятов *Corynebacterium* spp. Это обусловлено тем, что среди представителей одного вида недифтерийных коринебактерий (например, *C. pseudodiphtheriticum*), колонизирующих респираторный тракт, могут присутствовать штаммы, способные проявлять не только патогенные свойства, но и пробиотическую активность [22].

На начальных этапах развития инфекционного процесса патогенный потенциал *Corynebacterium* spp. реализуется за счёт адгезии на эпителиальных клетках и их колонизации [23]. Адгезия коринебактерий осуществляется с помощью поверхностных структур бактериальной клетки (белки DIP1281, PS2, 67-72p), компонентов клеточной стенки (корд-фактор, арабиногалактан, липоманнан, липоарабиноманнан), ключевая роль в которой принадлежит пилиям [24]. Наличие у коринебактерий пилей различного типа (SpaA, SpaB, SpaC и др.) обуславливает их тропизм к соответствующим рецепторам тканей организма, в частности, SpaA-пили способствуют адгезии коринебактерий на клетках фарингеального эпителия [25, 26]. Для *C. pseudodiphtheriticum* характерен агрегированный характер прикрепления с последующей пенетрацией в эпителиальные клетки Her-2 [22]. Адгезии коринебактерий к эпителиальным клеткам способству-

ют ферменты нейраминидаза и гиалуронидаза. Они нарушают структуру и функции цитоплазматической мембраны, что облегчает инвазию коринебактерий в ткани организма [22]. У штаммов *C. pseudodiphtheriticum* выявлены гены, кодирующие предполагаемый гемолизин [26]. Уреаза, продуцируемая некоторыми представителями *Corynebacterium* spp., обеспечивает прямой токсический эффект на клетки человека и подавляет клеточное дыхание, расщепляя мочевины с образованием аммиака и углекислоты.

Поверхностные белки 67-72p и DIP1281 обуславливают, помимо адгезивных, и инвазивные свойства коринебактерий [24]. Ряд штаммов *C. pseudodiphtheriticum* способны к внутриклеточной персистенции в клетках карциномы фарингеального эпителия Herp-2 в течение 24 ч после инфицирования, что, возможно, позволяет им избежать действия эффекторов врождённого иммунитета [24]. Важную роль в инвазии и внутриклеточном выживании коринебактерий играет их клеточная стенка, в состав которой входят миколовые кислоты, арабиногалактан, корд-фактор, обуславливающие незавершённость процессов фагоцитоза, разрушение митохондрий, угнетение тканевого дыхания [25]. Патогенные виды коринебактерий (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*) способны не только к адгезии, но и к инвазии и сохранению в макрофагах после поглощения [27]. Предполагают, что выживание этих видов коринебактерий в макрофагах и последующий их некротический лизис могут способствовать распространению возбудителя инфекции в организме хозяина и поддерживать колонизацию тканей [27].

Составные элементы слоя миколовых кислот, входящих в состав корд-фактора, могут активировать врождённый иммунитет, способствуя экспрессии TLR, и ингибировать функцию макрофагов [28]. *C. pseudodiphtheriticum* способствует повышенной экспрессии TLR<sub>1</sub>, TLR<sub>2</sub>, TLR<sub>3</sub>, сопровождающейся увеличением содержания IL-6 и IL-1β, синтезом антимикробных пептидов S100A8, S100A9 и β-дефензина 1 [10, 29]. Антимикробные пептиды обладают иммуномодулирующим и противомикробным действием, предотвращающим внутриклеточную инвазию бактерий. Такая реакция врождённого иммунитета позволяет сдерживать патогенное воздействие *C. pseudodiphtheriticum* на организм человека, ограничивая её комменсализмом [29].

Липофильность и гидрофобность некоторых видов коринебактерий способствуют адгезии и обеспечивают формирование биоплёнки, особенно в условиях развития инфекции при дефиците железа [30-31]. Патогенные свойства нозокомиальных штаммов *C. striatum*, изолированных от пациентов после проведения процедуры эндотрахеальной интубации и катетеризации, а также выделенных из кровотока, связывают с их способностью образовывать биоплёнку [3]. У нозокомиальных штаммов *C. pseudodiphtheriticum* и *C. striatum* обнаружена выраженная способность к образованию биоплёнки на гидрофильных и гидрофобных абиотических поверхностях, особенно в присутствии фибриногена и фибронектина человека [32]. Штаммы коринебактерий с МЛУ отличаются выраженной биоплёнкообразующей активностью, что, способствует распространению устойчивости к АМП в условиях стационара [3]. Способность коринебактерий к биоплёнкообразованию определяется не видовой, а штаммовой принадлежностью в соответствии с их сиквенс-типом (ST) [32-33].

**Микробиологическая диагностика.** Ввиду принадлежности *Corynebacterium* spp. к представителям нормальной микрофлоры человека, микробиологической диагностике инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, не уделяется должного внимания. Накапливается всё больше данных о роли *Corynebacterium* spp. в патологии. Это указывает на значимость и целесообразность проведения микробиологической диагностики инфекций, связанных с ними. Для установления клинической значимости изолятов *Corynebacterium* spp. в патологии респираторного тракта большое значение имеет определение их количества (более 10<sup>6</sup> КОЕ/мл) в правильно собранном клиническом материале (мокрота, промывные воды бронхов) [7, 34]. Выделение *Corynebacterium* spp. как преобладающих микроорганизмов в биологическом материале из дыхательных путей, может быть связано с активным инфекционным процессом и не должно игнорироваться при проведении культурального исследования [7]. Коринебактерии, идентифицированные в клинических образцах из обычно стерильных локусов, или изолированные из нескольких образцов биологического материала, должны быть идентифицированы до вида [1].

Фенотипическая идентификация недифтерийных коринебактерий может проводиться культуральным методом с использованием тест-систем для биохимической идентификации: API Coryne (BioMerieux, Франция), RapID CB Plus (Remel/ThermoFisher Scientific, США), система BBL Crystal Gram Positive ID (Becton Dickinson, США) и других и автоматизированных систем Vitek 2 [1]. При выделении этих комменсальных микроорганизмов из респираторного тракта и других биотопов человека возникают определённые трудности. Это обусловлено вариабельностью фенотипа *Corynebacterium* spp., связанной, в том числе, и с применением АМП, требовательностью к условиям культивирования и возможностью подавления их роста другими микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* и др.) [13]. Виды *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum* являются морфологически схожими и почти не отличаются по биохимической активности, но вид *C. pseudodiphtheriticum* описан как уреазоположительный, а *C. propinquum* – уреазотрицательный [35]. Ряд штаммов *C. propinquum* могут быть уреазоположительными. Идентификация *C. striatum* культуральным методом сложна, поскольку её колонии похожи на колонии коагулазонегативных стафилококков [36]. Тест-системы для биохимической идентификации коринебактерий содержат ограниченный перечень субстратов, позволяющих провести корректную видовую идентификацию, и обновляются редко [1]. Это осложняет идентификацию близкородственных, метаболически неактивных и медленно растущих видов коринебактерий, например, *C. amycolatum* и *C. xerosis* [37]. Сложной является дифференциация колонизации и инфекции, обусловленной недифтерийными коринебактериями [12, 38, 39].

Ввиду ненадёжности выделения и идентификации *Corynebacterium* spp. фенотипическими методами, целесообразно использование молекулярно-генетических методов исследования (секвенирование генов 16S рРНК и *rpoB*).

Секвенирование генов 16S рРНК позволяет выявить различия в последовательностях генов у большинства видов рода *Corynebacterium*, отличающихся на 1,3% или с большей дисперсией (при сравнении последова-



тельности всего гена), а также величину критерия идентичности >98,7% для представителей одного вида [40]. Некоторые виды рода *Corynebacterium* отличаются друг от друга с уровнем дисперсии  $\leq 2\%$ : *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*; *C. xerosis*, *C. freneyi* и *C. hansenii*; *C. macginleyi* и *C. accolens* и др. [41]. Высокий внутривидовой полиморфизм генов 16S рРНК также затрудняет идентификацию [37, 41].

Более точная идентификация различных видов недифтерийных коринебактерий, в том числе, и близкородственных, может быть проведена секвенированием гена *rpoB* в том случае, когда секвенирование генов 16S рРНК даёт неоднозначные результаты. При идентификации близкородственных видов *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*, имеющих более чем 99%-е сходство последовательностей геномов, идентификацию можно проводить только путём полного или частичного секвенирования гена *rpoB* («золотой стандарт» диагностики), но не риботипированием по 16S рРНК [35]. Целесообразно идентифицировать *C. striatum* с использованием генотипических методов (секвенирование генов 16S рРНК и *rpoB*), которые позволяют выявить гены вирулентности и резистентности, преобладающие эпидемически успешные клоны, распространяющиеся в больной среде [36].

Для быстрой идентификации *Corynebacterium* spp. можно использовать масс-спектрометрический анализ (MALDI-ToF-MS), позволяющий определить специфический масс-спектр рибосомальных белков для каждого вида [41-43] с помощью коммерческих систем Bruker Biotyper (Bruker Daltonics) и VITEK® MS (bioMérieux) [13, 41, 43, 44]. При сравнении результатов видовой идентификации недифтерийных коринебактерий масс-спектрометрическим методом с «золотым стандартом» (секвенирование генов 16S рРНК), 57-87% изолятов определялись точно. Исключение составили *C. aurimucosum*, *C. pseudodiphtheriticum*, которые MALDI-ToF MS определил как генетически близкородственные виды *C. minutissimum* и *C. propinquum* соответственно [43]. Большинство из указанных штаммов (около 70%) имели при MALDI-ToF MS индекс Score  $\geq 2,0$  [42]. Данный подход имеет и недостатки: определение только известных видов коринебактерий, невозможность дифференциации близкородственных видов (например, *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*, *C. aurimucosum* и *C. minutissimum*), необходимость подтверждения полученных результатов основными фенотипическими и биохимическими характеристиками исследуемых видов и др. [41, 43-45]. Метод MALDI-ToF MS может дополнять фенотипические методы идентификации коринебактерий, введённые в базу данных, но требует дальнейшего пополнения библиотеки масс-спектров для определения более широкого разнообразия видов рода *Corynebacterium*.

Для проведения идентификации *Corynebacterium* spp. необходим комплексный подход, основывающийся на фенотипической и генотипической информации.

**Чувствительность к антимикробным препаратам (АМП).** До недавнего времени для *Corynebacterium* spp. отсутствовала ясность в понимании вопроса о критериях оценки их антибиотикоустойчивости. Полагали, что следует сравнивать результаты определения их чувствительности к АМП с аналогичными данными для грамположительных бактерий (стафилококки, стрептококки). Считалось также, что следует принимать во

внимание только случаи полной антибиотикорезистентности, выявляемые с помощью диско-диффузионного метода и характеризующиеся полным отсутствием какой-либо зоны задержки роста. В настоящее время для коринебактерий определены критерии оценки чувствительности к пенициллинам (бензилпенициллин), фторхинолонам (ципрофлоксацин, моксифлоксацин), аминогликозидам (гентамицин), гликопептидам (ванкомицин), макролидам, линкозамидам (эритромицин, клиндамицин), тетрациклинам (тетрациклин), оксазолидинонам (линкозамид), рифампицину (Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2020. Доступно на: <http://antibiotics.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>).

Определение чувствительности к АМП рекомендуется проводить диско-диффузионным методом (по пограничным значениям диаметров зон подавления роста) и методом серийных разведений (по пограничным значениям минимальной подавляющей концентрации антибиотика) (Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2020. Доступно на: <http://antibiotics.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>).

Идентифицированы виды недифтерийных коринебактерий (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. propinquum*, *C. striatum*, *C. minutissimum*, *C. amycolatum*, *C. jeikeium* и др.), обладающие природной и/или приобретённой устойчивостью к АМП [11, 46-48]. Механизмы устойчивости к АМП, становятся все более понятными. Резистентность может быть природной или приобретённой. Приобретённая резистентность бактерий может быть генетически детерминирована (мутации, горизонтальный перенос генов резистентности в биоплёнке), а также обусловлена регуляцией экспрессии генов, приводящей к активации (эффлюкс) или угнетению (проницаемость) механизмов взаимодействия АМП с клеткой [49-51]. Механизмы приобретённой резистентности бактерий заключаются в исчезновении мишеней для АМП, продукции ферментов, инактивирующих АМП, снижении проницаемости, гиперфункции эффлюкс-помп [52]. Распространение штаммов *Corynebacterium* spp. с МЛУ обусловлено как передачей генов резистентности от других видов микроорганизмов, так и географическим регионом [1, 52]. Под воздействием АМП и дезинфицирующих веществ метаболизм у бактерий приостанавливается, вследствие чего они выживают, но не размножаются. У бактерий с пониженным и/или приостановленным метаболизмом может изменяться морфологическое строение, химический состав [49] и, возможно, патогенные свойства.

Некоторые механизмы устойчивости к АМП, в частности, фторхинолонам, у *Corynebacterium* spp. связаны со спонтанными мутациями в гене, кодирующем субъединицу А фермента гиразы в штаммах *C. amycolatum* и типом заменяемой аминокислоты. Комбинации аминокислот Val/Asn и Tyr/Asp в положениях 87 и 91 области QRDR *gyrA*-гене соответственно, придают устойчивость к ципрофлоксацину и моксифлоксацину [3]. Ген *ermX* (метилирование рибосомы эритромицином), кодирующий фермент метилазу рРНК, ведёт к сочетанной устойчивости к макролидам, линкозамидам, стрептограминам В. Ген *ermX* обнаружен на хромосомах, плаزمиде, транспозонах коринебактерий. Ген *ermX* может участвовать в фенотипе устойчивости к клиндамицину, эритромицину

[3]. У штаммов *C. striatum*, характеризующихся МЛУ к АМП, выявлены гены резистентности: *erm(X)*, кодирующий резистентность к эритромицину, клиндамицину; *tetA* и *tetB*, кодирующие резистентность к тетрациклину, окситетрациклину, оксациллину; *cmx* и *aphA1*, кодирующие резистентность к аминогликозидам, хлорамфениколу [53]. Ген *cmx* обнаружен в транспозонах, плаزمидах, геномах различных видов *Corynebacterium* spp., в частности, у штаммов, устойчивых к хлорамфениколу [54]. Штаммы *C. striatum* устойчивы к аминогликозидам. Устойчивость к аминогликозидам обусловлена ферментами, модифицирующими аминогликозиды: *aac* (ацил-кофермент А-зависимая ацетилтрансфераза), *ant* (нуклеозидтрифосфат-зависимая нуклеотидилтрансфераза), *aph* (нуклеозид-зависимая фосфотрансфераза). Эти ферменты часто распространяются генами мобильных генетических элементов. Многие аминогликозиды могут быть инактивированы более чем одним ферментом.

В последние годы наблюдают увеличение частоты приобретённой устойчивости *Corynebacterium* spp. к β-лактамам АМП, клиндамицину, эритромицину, ципрофлоксацину, гентамицину. Изоляты *C. pseudodiphtheriticum* обладают, как правило, чувствительностью к β-лактамам АМП (пенициллину), поскольку не продуцируют фермент β-лактамазу. У некоторых штаммов *C. pseudodiphtheriticum* выявлена резистентность к макролидам, клиндамицину, хлорамфениколу, цефтриаксону, цефотаксиму, цефокситину, цефтазидиму, имипенему, котримоксазолу [54, 55]. Имеются данные, что предшествующее лечение пациентов АМП, по-видимому, даже способствует колонизации *C. pseudodiphtheriticum* их организма [5, 55–57].

Штаммы *C. striatum*, как правило, обладающие МЛУ, выделяют наиболее часто из респираторного тракта от пациентов с внебольничными и внутрибольничными инфекциями. Изоляты *C. striatum* чувствительны к даптомицину, но имеются данные о формировании устойчивости к этому АМП у штаммов, выделенных от пациентов с инвазивными инфекциями. Выявленная, быстро сформированная устойчивость к даптомицину у некоторых штаммов *C. striatum* подчеркивает важность постоянного мониторинга чувствительности к АМП *Corynebacterium* spp. [58]. Выявлена устойчивость к имипенему у изолятов *C. striatum* в Японии, Испании, Италии [3]. В Японии штаммы *C. striatum* имели высокий уровень резистентности к эритромицину, тетрациклину, рифампицину, ципрофлоксацину на фоне 100%-ной чувствительности к ванкомицину и вариабельной чувствительности к β-лактамам АМП и аминогликозидам [3]. В Испании все штаммы *C. striatum*, выделенные при нозокомиальных вспышках, показали устойчивость к трём или более АМП разных классов и обладали МЛУ к АМП. 65% этих штаммов были устойчивы к четырём или пяти классам АМП; 6,9% чувствительны только к имипенему и ванкомицину, 11% – только к ванкомицину [47]. Следует уделять особое внимание штаммам *Corynebacterium* spp. с МЛУ, поскольку такие штаммы в настоящее время расцениваются как высоко патогенные и, в соответствии с этим, работать с ними рекомендовано в условиях оснащения бактериологической лаборатории III–IV класса опасности [СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней, а также к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»].

Наибольшую активность в отношении *Corynebacterium* spp. при исследовании *in vitro* сохраняют ванкомицин, тейкопланин, линезолид [48, 59]. У штаммов *C. pseudodiphtheriticum* обнаружена чувствительность к аминогликозидам, ванкомицину, рифампицину, гентамицину, доксициклину. В соответствии с этим в большинстве случаев лечение только пенициллином или в сочетании с аминогликозидами является успешным. Чувствительность штаммов *C. pseudodiphtheriticum* к ципрофлоксацину, линкомицину, клиндамицину, тетрациклину вариабельна [3]. Штаммы *C. striatum* с МЛУ остаются одинаково чувствительными к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду [53]. При инфекции, обусловленной *C. striatum*, следует проводить эмпирическое лечение ванкомицином и линезолидом из-за низкой чувствительности к другим АМП [3]. Сообщается об успешной терапии с использованием, по крайней мере, двух из следующих АМП: ванкомицин, рифампицин, линезолид, даптомицин [3].

Чувствительность изолятов *Corynebacterium* spp. к АМП связана не с видовой принадлежностью, а обусловлена штаммовыми различиями, в связи с чем нужно тестировать каждый выделяемый штамм [36]. Необходим постоянный мониторинг чувствительности штаммов *Corynebacterium* spp. к АМП ввиду наблюдаемой вариабельности этих признаков. Особую важность имеет выявление изолятов с МЛУ, расцениваемых в настоящее время как высоко патогенные.

**Финансирование.** Исследование проводилось за счет средств Федерального бюджета в рамках государственного задания «Маркеры патогенности и антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов, связанных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 1-29, 31-42, 44-48, 50-59  
см. REFERENCES)

30. Леонов В.В., Миронов А.Ю. Железо и микроорганизмы. Ханты-Мансийск: ООО «Печатный мир г. Ханты-Мансийск»; 2016.
43. Миронов А.Ю., Зур Н.В. Молекулярные маркеры патогенов. М.: ООО «Тираж»; 2013.
49. Чеботарь И.В., Бочарова Ю. А., Гурьев А.С., Маянский Н.А. Стратегии выживания бактерий в условиях контакта с антибиотиками. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (2): 116-21.

## REFERENCES

1. Zasada A.A., Mosiej E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infections in human. *Lett Appl. Microbiol.* 2018; 66: 472-83.
2. Genus *Corynebacterium*. Available at: <https://lpsn.dsmz.de/genus/corynebacterium/>. Open Element.
3. Silva-Santana G., Silva C.M.F., Olivella J.G.B., Oliveira Fernandes I.F.S.L.M., Sued-Karam B.R., Silva Santos C., Souza C. et al. Worldwide survey of *Corynebacterium striatum* increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976-2020. *Archives of Microbiology*. 2021; 24: 1-18.
4. Nishiyama A., Ishida T., Ito A., Arita M. Bronchopneumonia caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Int. Med.* 2013; 52: 1847.
5. Diez-Aguilar M., Ruiz-Garbajosa P., Fernandez-Olmos A., Guisado P., Del Campo R., Quereda C., Canton R., Meseguer M.A. Non-diphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. *Eur. J. Clin. Infect. Dis.* 2013; 32: 769-71.

6. Ming-Jie Zhang, Xiao-Jie Cao, Jin Fan, Ze-Gang Yin, Ke Yu. *Corynebacterium striatum* meningitis combined with suspected brain and lung abscesses: a case report and review. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 389.
7. Gupta R., Popli T., Ranchal P., Khosla J., Aronow W.S., Frishman W.H. et al. *Corynebacterium jeikeium* endocarditis: a review of the literature. *The Cardiology in Review Journal*. September 21, 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976125/>. doi: 10.1097/CRD.0000000000000355. Open Element.
8. Cantarelli V.V., Brodt T.C.Z., Secchi C., Inamine E., Pereira F. de. Cutaneous infection caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *A microbiological report. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2008; 50: 51-2.
9. Passos R.M., Cariello A.J., Yu M.C., Hofling-Lima A.L. Microbial keratitis in the elderly: a 32-year review. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2010; 73: 315-9.
10. Roy S., Marla S., Praneetha D.C. Recognition of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* by Toll-like receptors and upregulation of antimicrobial peptides in human corneal epithelial cells. *Virulence.* 2015; 6 (7): 716-21.
11. Carvalho R.V., Lima F.F.D.S., Santos C.S.D., Souza M.C., Silva R.S.D., Mattos-Guaraldi A.L. Central venous catheter-related infections caused by *Corynebacterium amycolatum* and other multiresistant non-diphtherial corynebacteria in paediatric oncology patients. *Braz. J. Infect. Dis.* 2018; 22: 347-51.
12. Valdoleiros S.R., Neves C.S., Carvalho J.A., Gonçalves C., Vasconcelos P.P.O., Castro A.P., Ramos M.H. Infection and colonization by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: a 9-year observational study in a university central hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39 (9): 1745-52.
13. Bittar F., Cassagne C., Bosdure E., Stremmer N., Dubus J.C., Sarles J. et al. Outbreak of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* infection in cystic fibrosis patients, France *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16 (8): 1231-6.
14. Indumathi V.A., Shikha R., Suryaprakash D.R. Diphtheria-like illness in a fully immunised child caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Indian. J. Med. Microbiol.* 2014; 32 (4): 443-5.
15. Weil L.M., Williams M.M., Shirin T., Lawrence M., Habib Z.H., Aneke J.S. et al. Investigation of a large diphtheria outbreak and co-circulation of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* among forcibly displaced myanmar nationals, 2017-2019. *J. Infect. Dis.* 2020. <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa729/6007686>.
16. Souza C., Faria Y.V., Sant'Anna L.O., Viana V.G., Seabra S.H., Souza M.C. et al. Biofilm production by multi-resistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2015; 110: 242-8.
17. Souza C., Mota H.F., Faria Y.V., Cabral F.O., Oliveira D.R., Sant'Anna L.O. et al. Resistance to antiseptics and disinfectants of planktonic and biofilm-associated forms of *Corynebacterium striatum*. *Microb. Drug. Resist.* 2020; 26: 1546-58.
18. Superti S.V., Martins D.S., Caierão J., Soares F., Prochnow T., Cantarelli V.V. et al. *Corynebacterium striatum* infecting a malignant cutaneous lesion: the emergence of an opportunistic pathogen. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2009; 51: 115-6.
19. Wong K.Y., Chan Y.C., Wong C.Y. *Corynebacterium striatum* as an emerging pathogen. *J. Hosp. Infect.* 2010; 76:371-2.
20. Diez-Aguilar M., Ruiz-Garbajosa P., Fernández-Olmos A., Guisado P., Del Campo R., Quereda C. et al. Nondiphtherial *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 769-72.
21. Möller J., Busch A., Berens C., Hotzel H., Burkovski A. Newly isolated animal pathogen *Corynebacterium silvaticum* is cytotoxic to human epithelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3549.
22. Burkovski A. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: putative probiotic, opportunistic infector, emerging pathogen. *Virulence.* 2015; 6 (7): 673-4.
23. Souza M.C., dos Santos L.S., Gomes D.L.R., Sabbadini P.S., Santos C.S., Camello T.C.F. et al. Aggregative adherent strains of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* enter and survive within HEp-2 epithelial cells. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2012; 107: 486-93.
24. Burkovski A. Cell envelope of *Corynebacteria*: structure and influence on pathogenicity *ISRN Microbiol.* 2013: 1-11.
25. Mandlik A. Pili in Gram-positive bacteria: assembly, involvement in colonization and biofilm development. *Trends Microbiol.* 2008; 16 (1): 33-40.
26. Karlyshev A.V., Melnikov V.G. Draft genome sequence of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* strain 090104 «Sokolov». *Genome Announc.* 2013; 1 (6): e00921-13.
27. Weerasekera D., Hahn J., Herrmann M., Burkovski A. Induction of necrosis in human macrophage cell lines by *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from fatal cases of systemic infections. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (17): 4109.
28. Hansmeier N., Kalinowski J., Pühler A., Tauch A., Chao T.C. Mapping and comprehensive analysis of the extracellular and cell surface proteome of the human pathogen *Corynebacterium diphtheriae*. *Proteomics.* 2006; 6 (8): 2465-76.
29. Sanhita R., Marla S., Praneetha D.C. Recognition of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* by toll-like receptors and up-regulation of antimicrobial peptides in human corneal epithelial cells. *Virulence.* 2015; 6 (7): 716-21.
30. Leonov V.V., Mironov A.Yu. Iron and microorganisms: Hanty-Mansiysk: OOO «Pechatnyi mir g. Hanty-Mansiysk»; 2016. (in Russian)
31. Olson M.E., Ceri H., Morck D.G., Andre A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can. J. Vet. Res.* 2002; 66 (2): 86-92.
32. Chauvelot P., Ferry T., Tafani V., Diot A., Tasse J., Conrad A. Bone and joint infection involving *Corynebacterium* spp.: from clinical features to pathophysiological pathways. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 539501.
33. Qin L., Sakai Y., Bao R., Xie H., Masunaga K., Miura M. et al. Characteristics of multidrug-resistant *Corynebacterium* spp. isolated from blood cultures of hospitalized patients in Japan. *Jpn J. Infect. Dis.* 2017; 70:152-7.
34. Kang S.J., Choi S-M., Choi J-A., Choi J.U., Oh T-H., Kim S.E. et al. Factors affecting the clinical relevance of *Corynebacterium striatum* isolated from blood cultures. *PLoS ONE.* 2018; 13:e0199454.
35. Clariot S., Constant O., Lepeule R., Fihman V., Razazi K., Cook F. et al. Clinical relevance and impact of *Corynebacterium* isolation in lower respiratory tract of critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Infection.* 2020; 48 (3): 413-20.
36. Bernard K., Pacheco A.L., Cunningham I., Gill N., Burdz T., Wiebe D. Emendation of the description of the species *Corynebacterium propinquum* to include strains which produce urease. *International J. of Systematic and Evolutionary Microbiol.* 2013; 63: 2146-54.
37. Wang X., Zhou H., Chen D., Du P., Lan R., Qiu X. et al. Whole-genome sequencing reveals a prolonged and persistent intrahospital transmission of *Corynebacterium striatum*, an emerging multidrug-resistant pathogen. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57: e00683-e719.
38. Venezia J., Cassidy K.P., Marani R.P., Shem Z., Buckley E.M., Peters Y. et al. Characterization of *Corynebacterium* species in macaques. *J. Med. Microbiol.* 2012; 61 (10): 1401-8.
39. Camello T.C.F., Mattos-Guaraldi A.L., Formiga L.C.D., Marques E.A. Nondiphtherial *Corynebacterium* species isolated from clinical specimens of patients in a university hospital. *Braz. J. Microbiol.* 2003; 34: 39-44.
40. Martins C.A.S., Faria L.M.D., Souza M.C., Camello T.C.F., Velasco E., Hirata R. Jr et al. Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five-year study. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2009; 104: 905-13.
41. Stackebrandt E. Taxonomic parameters revisited: tarnished gold standards. *Microbiol. Today.* 2006; 33: 152-5.
42. Bernard K.A. The Genus *Corynebacterium* and other medically relevant *Coryneform*-like bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (10): 3152-8.
43. Mironov A.Yu., Zur N.V. Molecular markers of pathogens. Moscow : Izdatel'stvo OOO «Tirazh»; 2013. (in Russian)
44. Vila J., Juiz P., Salas C., Armela M., Fuente G.G. de la, Zboromyrska Y. et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (5): 1745-7.



MICROBIOLOGY

45. Alatoon A.A., Cazanave C.J., Cunningham S.A. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 160-3.
46. Kawasaki Y., H. Matsubara, H. Ishihara, A. Nigami, K. Iwata, Kawaguchi Y. *Corynebacterium propinquum* as the first cause of infective endocarditis in childhood. *J. Infect. Chemother.* 2014; 20 (5): 317-9.
47. Renom F., Garau M., Rubí M., Ramis F., Galmés A., Soriano J.B. Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45: 2064-7.
48. Reddy B.S., Chaudhury A., Kalawat U., Jayaprada R., Reddy G., Ramana B.V. Isolation, speciation, and antibiogram of clinically relevant non-diphtherial corynebacteria (Diphtheroids). *Indian. J. Med. Microbiol.* 2012; 30: 52-7.
49. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Guryev A.S., Mayansky N.A. Strategies for bacterial survival in contact with antibiotics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65 (2): 116-21. (in Russian)
50. Pu Y., Ke Y., Bai F. Active efflux in dormant bacterial cells – new insights into antibiotic persistence. *Drug. Resist. Updat.* 2017; 30: 7-14.
51. Hauryliuk V., Atkinson G.C., Murakami K.S., Tenson T., Gerdes K. Recent functional insights into the role of (p) pp Gpp in bacterial physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(5): 298-9.
52. Sandoval-Motta S., Aldana M. Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine.* 2016; 8 (3): 253-67.
53. Ramos J.N., Souza C., Faria Y.V., Silva E.C., Veras J.F.C., Baio P.V.P. et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multi-drug resistant and biofilm producer *Corynebacterium striatum*. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 672.
54. Campanile F., Carretto E., Barbarini D., Grigis A., Falcone M., Goglio A. et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 75-8.
55. Shariff M., Aditi A., Beri K. *Corynebacterium striatum*: an emerging respiratory pathogen. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2018; 12 (7): 581-6.
56. Camello T.C.F., Souza M.C., Martins C.A.S., Damasco P.V., Marques E.A., Pimenta F.P. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* isolated from relevant clinical sites of infection: a human pathogen overlooked in emerging countries. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009; 48 (4): 458-64.
57. Olender A., Niemcewicz M. Macrolide, lincosamide, and streptogramin B-constitutive-type resistance in *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* isolated from upper respiratory tract specimens. *Microb. Drug. Resist.* 2010; 16: 119-22.
58. Hagiya H., Kimura K., Okuno H., Hamaguchi S., Morii D., Yoshida H. et al. Bacteremia due to high-level daptomycin-resistant *Corynebacterium striatum*: A case report with genetic investigation. *J. Infect. Chemother.* 2019; 25 (11): 906-8.
59. Yoon S., Kim H., Lee Y., Kim S. Bacteremia caused by *Corynebacterium amycolatum* with a novel mutation in *gyrA* gene that confers high-level quinolone resistance. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31: 47-8.

Поступила 11.05.21

Принята к печати