

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Мангутов Э.О.¹, Алиева А.А.¹, Харсеева Г.Г.¹, Воронина Н.А.¹, Алексеева Л.П.², Евдокимова В.В.², Якушева О.А.², Попивненко М.Д.¹

CORYNEBACTERIUM SPP.: ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия

Corynebacterium spp. входят в состав микробиома человека, но могут явиться причиной развития воспалительных заболеваний различной локализации. Цель – оценить взаимосвязь патогенных свойств и резистентности к антимикробным препаратам (АМП) изолятов *Corynebacterium spp.* от больных с воспалительными заболеваниями (MALDI-ToFMS), респираторного тракта. Штаммы *Corynebacterium spp.* выделены от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (99 штаммов) и практически здоровых лиц (33 штамма). Изоляты идентифицированы масс-спектрометрическим методом, определена их адгезивная и инвазивная активность на клетках Hep-2, цитопатическое действие (ЦПД) в культуре клеток CHO-K1, резистентность к антимикробным препаратам (АМП). Показатели адгезии ($3,65 \pm 0,679$ (КОЕ \pm m) $\times 10^2$ /мл), инвазии ($1,72 \pm 0,230$ (КОЕ \pm m) $\times 10^2$ /мл), цитотоксичности ($69,1 \pm 3,8\%$ погибших клеток CHO-K1) штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных, выше ($p \leq 0,05$), чем аналогичные показатели у практически здоровых. Резистентностью к АМП обладали 90,9% изолятов от больных, в большинстве случаев ($57,6 \pm 4,9\%$) отмечена резистентность только к одному АМП, реже – к двум ($25,2 \pm 4,3\%$), трём и более ($8,08 \pm 2,7\%$). По результатам корреляционно-регрессионного анализа, патогенные свойства (адгезивность, инвазивность, цитотоксичность) штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных, находятся, в тесной прямой взаимосвязи с резистентностью к АМП. Это указывает на важность выявления резистентных к АМП штаммов недифтерийных коринебактерий, которые под влиянием формирующейся резистентности к АМП могут увеличивать свой патогенный потенциал, переходя от комменсализма к паразитизму.

Ключевые слова: *Corynebacterium spp.*; адгезивность; инвазивность; цитотоксичность; резистентность к АМП.

Для цитирования: Мангутов Э.О., Алиева А.А., Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Алексеева Л.П., Евдокимова В.В., Якушева О.А., Попивненко М.Д. *Corynebacterium spp.*: взаимосвязь патогенных свойств и резистентности к антимикробным препаратам. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (9): 519-524. DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-519-524

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, проф., зав.каф.; e-mail: galinagh@bk.ru

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» и Отраслевой программы Роспотребнадзора.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.06.2022

Принята к печати 01.07.2022

Опубликовано 12.09.2022

Mangutov E.O.¹, Alieva A.A.¹, Kharseeva G.G.¹, Voronina N.A.¹, Alekseeva L.P.², Evdokimova V.V.², Yakusheva O.A.², Popivnenko M.D.¹

CORYNEBACTERIUM SPP.: RELATIONSHIP OF PATHOGENIC PROPERTIES AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE

¹Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation;

²Rostov-on-Don Plague Control Research Institute; 344002, Rostov-on-Don, Russian Federation

Corynebacterium spp. are part of the human microbiome, but can cause the development of inflammatory diseases of various localization. Purpose – to evaluate the relationship between pathogenic properties and resistance to antimicrobial drugs (AMD) of *Corynebacterium spp.* from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract. Strains of *Corynebacterium spp.* isolated from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract (99 pcs.) and practically healthy individuals (33 pcs.). Isolates were identified by mass spectrometric method (MALDI-ToFMS), their adhesive and invasive activity on Hep-2 cells, cytopathic effect (CPE) in CHO-K1 cell culture, and resistance to antimicrobial drugs (AMD) were determined. Indicators of adhesion ($3,65 \pm 0,679$ (CFU \pm m) $\times 10^2$ /ml), invasion ($1,72 \pm 0,230$ (CFU \pm m) $\times 10^2$ /ml), cytotoxicity ($69,1 \pm 3,8\%$ of dead CHO-K1 cells) *Corynebacterium spp.* strains isolated from patients are higher ($p \leq 0,05$) than similar indicators in practically healthy people. 90.9% of isolates from patients had resistance to AMD, in most cases ($57,6 \pm 4,9\%$) resistance to only one AMP was noted, less often to two ($25,2 \pm 4,3\%$), three or more ($8,08 \pm 2,7\%$). According to the results of correlation-regression analysis, pathogenic properties (adhesiveness, invasiveness, cytotoxicity) of *Corynebacterium spp.* strains isolated from patients are in close direct relationship with resistance to AMD. This indicates the importance of identifying strains of non-diphtheria corynebacteria resistant to AMDs, which, under the influence of developing resistance to AMDs, can increase their pathogenic potential, moving from commensalism to parasitism.

Key words: *Corynebacterium spp.*; adhesiveness; invasiveness; cytotoxicity; AMD resistance.

For citation: Mangutov E.O., Alieva A.A., Kharseeva G.G., Voronina N.A., Alekseeva L.P., Evdokimova V.V., Yakusheva O.A., Popivnenko M.D. *Corynebacterium spp.*: relationship of pathogenic properties and antimicrobial resistance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (9): 519-524 (in Russ.) DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-519-524

For correspondence: *Kharseeva Galina Georgievna*, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2;
e-mail: galinagh@bk.ru

Information about authors:

Mangutov E.O., <https://orcid.org/0000-0001-6959-2540>;
Alieva A.A., <https://orcid.org/0000-0003-0795-5312>;
Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;
Voronina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-9655-6876>;
Aleksееva L.P., <https://orcid.org/0000-0002-9866-3579>;
Evdokimova V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5522-9097>;
Yakusheva O.A., <https://orcid.org/0000-0001-8159-7547>;
Popivnenko M.D., <https://orcid.org/0000-0002-3383-3223>.

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

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

Received 01.06.2022

Accepted 01.07.2022

Published 12.09.2022

Введение. Род *Corynebacterium*, относящийся к классу *Actinobacteria*, порядку *Actinomycetales*, семейству *Corynebacteriaceae* [1, 2], насчитывает более 132 видов и 11 подвидов, 53 из которых имеют медицинское значение [3]. Три вида коринебактерий обладают способностью продуцировать токсины: *C.diphtheriae*, *C.ulcerans* (дифтерийный экзотоксин), *C.pseudotuberculosis* (PLD-экзотоксин) [4, 5]. Не продуцирующие токсины виды *Corynebacterium* spp., входят в состав микробиома человека, но при определённых условиях могут явиться причиной развития пневмонии инфекционного эндокардита, остеомиелита, менингита, инфекционных поражений кожи, глаз, урогенитального тракта [6, 7, 8, 9]. Некоторые из них, в частности, *C.striatum*, вызывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [10, 11]. У пациентов с гематологическими заболеваниями *C.striatum* и *C.jejkeium* являются основными видами рода *Corynebacterium*, вызывающими инфекции кровотока [12–14]. Эти виды коринебактерий выделяют, в том числе, при бактериемии из крови у пациентов с COVID-19 [13]. За последние несколько лет число зарегистрированных случаев заболеваний, обусловленных *Corynebacterium* spp., значительно увеличилось, что связывают с совершенствованием методов микробиологического исследования, направленных на точную идентификацию этих микроорганизмов [3]. Учитывая имеющиеся указания на роль в патологии недифтерийных коринебактерий, важное значение имеет установление параметров их патогенности, связанных с иными, помимо токсина, факторами (адгезивность, инвазивность, цитотоксичность, способность ряда видов продуцировать ферменты гемолизин и уреазу) [15, 16]. Учитывая, что в настоящее время изоляты микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) расценивают как высоко патогенные [17], особую важность приобретает определение резистентности штаммов *Corynebacterium* spp. к антимикробным препаратам (АМП).

Цель исследования – оценить взаимосвязь патогенных свойств и резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium* spp., выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта.

Материал и методы. Исследованы штаммы *Corynebacterium* spp., выделенные в 2017–2021 гг. из верхних дыхательных путей (нос, зев) от больных с тонзиллитом, ангиной, ринофарингитом, бронхитом, пневмонией (99 штаммов) и практически здоровых лиц (33 штамма) в бактериологической лаборатории МБУЗ «Детская го-

родская больница № 1 города Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница № 20 города Ростова-на-Дону», ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Штаммы *Corynebacterium* spp. выделены от больных в количестве 10^5 КОЕ/мл и более, практически здоровых лиц – 10^4 КОЕ/мл и менее в соответствии с указаниями [15]. Идентификация проведена масс-спектрометрическим методом (MALDI-ToFMS) на приборе Bruker Daltonics Biotyper (Германия).

Адгезивные свойства исследованы на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Нер-2 при экспозиции 18 часов [18]. Непосредственно перед опытом коринебактерии культивировали на кровяном агаре (рН 7,6–7,8) в течение 18 ч, готовили взвесь коринебактерий густотой 10^9 КОЕ/мл (по стандарту МакФарланда) и вносили её в объёме 0,5 мл в 4,5 мл сывороточного бульона (рН 7,6–7,8), инкубировали в термостате (+37°C) в течение 24 ч. Выросшую бульонную культуру микроорганизмов центрифугировали при 1509 g, удаляли надосадок и ресуспендировали осадок в среде RPMI-1640 до густоты 10^6 КОЕ/мл по стандарту МакФарланда. По 1 мл полученной взвеси коринебактерий густотой 10^6 КОЕ/мл вносили в лунки с разреженным монослоем Нер-2 и инкубировали в течение 18 ч в CO₂-инкубаторе при температуре +37°C и 5% CO₂. В качестве контроля использована интактная культура клеток Нер-2. Лунки планшета трижды промывали раствором Хенкса, удаляя несвязавшиеся клетки коринебактерий. В лунки вносили 1 мл раствора трипсина (ООО «БиолоТ», Россия) на 5–7 мин для отслоения монослоя клеток Нер-2. После этого трипсин удаляли из лунок. Культуру клеток Нер-2 с адгезированными на них коринебактериями смывали раствором Хенкса. Количество коринебактерий, адгезированных на клетках Нер-2, определяли путём высева смыва на мясопептонный агар с добавлением 20% сыворотки лошадиной нормальной для культивирования микроорганизмов с последующим подсчётом среднего количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл и выражали в (КОЕ±m)×10².

Инвазивные свойства исследованы на культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Нер-2 при экспозиции 18 ч. [18]. Инвазивные свойства штаммов *Corynebacterium* spp. выражали в (КОЕ±m)×10².

Цитопатическое действие (ЦПД) фильтратов планктонных культур штаммов *Corynebacterium* spp., полученных с использованием мембранных фильтров фирмы

«Millipore» (США) с размером пор 0,45 мкм, исследовали на культуре овариальных клеток китайских хомячков СНО-К1. Фильтраты титровали в 96-луночном планшете в среде RPMI-1640 без добавления сыворотки и вносили в лунки с клетками СНО-К1 по 0,05 мл, предварительно удалив питательную среду. Каждый образец фильтра-та культур коринебактерий исследован в 7-8 повторах. Планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 72 ч при +37°C, влажности 90% и 5%-ной концентрации CO₂. Учёт количества жизнеспособных и погибших, морфологически изменённых клеток производили с использованием цифрового фотоаппарата и инвертированного микроскопа. Для этого лунки с интактной культурой клеток СНО-К1 (контроль) и лунки с клетками, подвергшимися воздействию фильтратов исследованных культур коринебактерий (опыт), фиксировали на предметном столике. Затем клетки фотографировали через прозрачное дно панели с общим увеличением на фотоснимке в 100 раз без дополнительного окрашивания.

Чувствительность к антимикробным препаратам (бензилпенициллину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, гентамицину, ванкомицину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, линкомицину, рифампицину) определяли диско-диффузионным методом [19].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (версия 9.3.5.0) [20].

Результаты. При рассмотрении патогенных свойств 99 клинических изолятов *Corynebacterium* spp. от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (табл. 1), установлено, что диапазон колебаний показателей адгезии колебался в пределах от 1,50±0,032

(КОЕ±m)×10²/мл (*C. freneyi*, *C. tuberculostearicum*) до 9,63±3,394(КОЕ±m)×10²/мл (*C. amycolatum*). Средний показатель адгезии для этих штаммов составил 3,65±0,679(КОЕ±m)×10²/мл. Показатели инвазии находились в пределах от 0,70±0,010 (КОЕ±m)×10²/мл (*C. minutissimum*, *C. tuberculostearicum*, *C. accolens*) до 3,73±1,239(КОЕ±m)×10²/мл (*C. amycolatum*). Средний показатель инвазии для этих штаммов составил 1,72±0,230 (КОЕ±m)×10²/мл. Показатели цитотоксичности имели минимальные значения (25,0±4,1% погибших клеток) у штаммов, относящихся к виду *C. accolens*, и максимальные (100% погибших клеток) у штаммов *C. striatum* и *C. aurimucosum*. Показатель ЦПД этих штаммов недифтерийных коринебактерий составил, в среднем, 69,1±3,8%. Резистентностью к АМП обладали 90,9% всех исследованных штаммов. В большинстве случаев (57,6±4,9%) отмечена резистентность только к одному АМП, реже – к двум (25,2±4,3%), трём и более (8,08±2,7%).

При определении патогенных свойств 33 штаммов *Corynebacterium* spp., выделенных от практически здоровых лиц (табл. 2), установлено, что диапазоны колебаний показателей адгезии (0,79-2,07(КОЕ±m)×10²/мл), инвазии (0,30-0,87 (КОЕ±m)×10²/мл), цитотоксичности (15,0-40,0%) значительно ниже, чем недифтерийных коринебактерий, выделенных от больных. Средние показатели адгезии, инвазии и цитотоксичности этих штаммов, соответственно, имели более низкие ($p \leq 0,05$) значения. Показатели резистентности к АМП существенно не отличались от аналогичных у изолятов коринебактерий, выделенных от больных. Всего обнаружено 75,7% резистентных к АМП штаммов коринебактерий, из ко-

Таблица 1

Показатели адгезивности, инвазивности, цитотоксичности, резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium* spp., выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта

Вид	Количество штаммов	Адгезия (КОЕ±m)×10 ² /мл	Инвазия (КОЕ±m)×10 ² /мл	ЦПД (% повреждённых клеток СНО-К1 (M±SD))	Количество резистентных к АМП штаммов (абс./%±m)		
					1	2	3 и более
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	37	3,24±0,625	1,76±0,315	70,3±6,3	21	12	1
<i>C. propinquum</i>	17	2,84±0,574	1,59±0,296	67,6±13,9	14	2	2
<i>C. accolens</i>	10	2,38±0,447	0,77±0,315	25,0±4,1	4		
<i>C. afermentans</i>	8	2,94±0,595	1,34±0,660	82,5±6,5	4	2	1
<i>C. argentoratense</i>	8	8,43±3,345	2,69±0,870	85,0±11,5	5	3	
<i>C. amycolatum</i>	4	9,63±3,394	3,73±1,239	87,5±11,1	3		1
<i>C. tuberculostearicum</i>	3	1,53±0,385	0,73±0,002	66,7±3,2	1	2	
<i>C. falsenii</i>	2	1,60±1,033	1,45±0,667	90,0±1,7		1	1
<i>C. mucifaciens</i>	2	3,70±0,600	1,65±0,350	65,0±5,0	2		
<i>C. simulans</i>	2	3,45±0,288	1,80±0,002	80,0±1,3		2	
<i>C. aurimucosum</i>	1	2,70±0,115	2,80±0,100	100,0±4,4		1	
<i>C. freneyi</i>	1	1,50±0,032	1,00±0,003	80,0±1,7	1		
<i>C. coyleae</i>	1	3,20±0,002	2,50±0,005	90,0±1,3			1
<i>C. durum</i>	1	2,20±0,015	1,70±0,012	40,0±3,4	1		
<i>C. striatum</i>	1	4,30±0,324	2,50±0,002	100,0±0,2			1
<i>C. minutissimum</i>	1	4,00±0,001	0,70±0,010	70,0±1,2	1		
Всего:	99	3,65±0,679	1,72±0,23	69,1±3,8	57 57,6±4,9	25 25,2±4,3	8 8,08±2,7

Показатели адгезивности, инвазивности, цитотоксичности, резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от практически здоровых людей

Вид	Количество штаммов	Адгезия (КОЕ±m)×10 ² /мл	Инвазия (КОЕ±m)×10 ² /мл	ЦПД (% поврежденных клеток CHO-K1 (M±SD))	Количество резистентных к АМП штаммов (абс./%±m)		
					1	2	3 и более
<i>C. accolens</i>	11	0,79±0,068	0,57±0,079	18,2±1,8	6		
<i>C. propinquum</i>	11	1,09±0,217	0,66±0,153	34,5±3,1	8	2	
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	7	0,84±0,138	0,87±0,029	24,3±2,0	4	1	1
<i>C. durum</i>	2	1,00±0,059	0,30±0,002	15,0±5,0	1		
<i>C. xerosis</i>	1	2,07±0,152	0,80±0,010	40,0±1,7	1		
<i>C. amycolatum</i>	1	2,00±0,001	0,70±0,002	20,0±1,4	1		
Всего	33	0,99±0,095	0,66±0,061	25,5±1,9	21 63,6±8,3	3 9,09±5,0	1 3,03±2,9

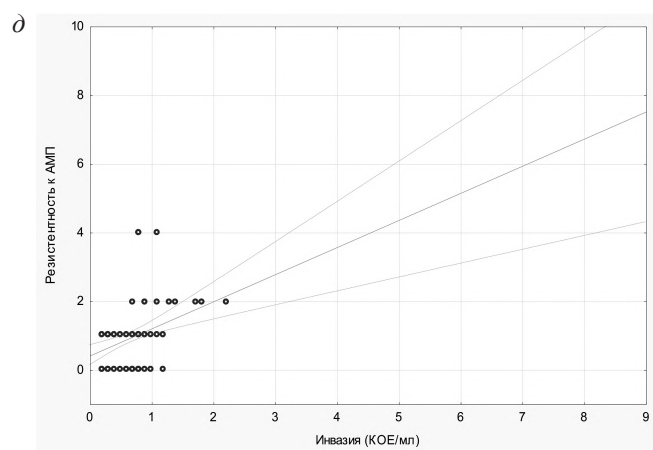
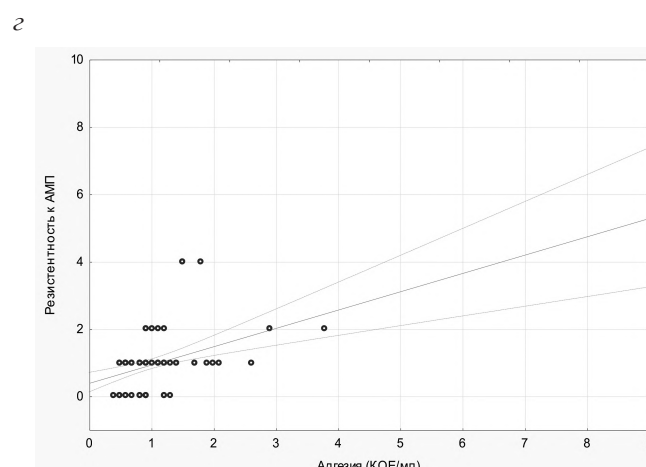
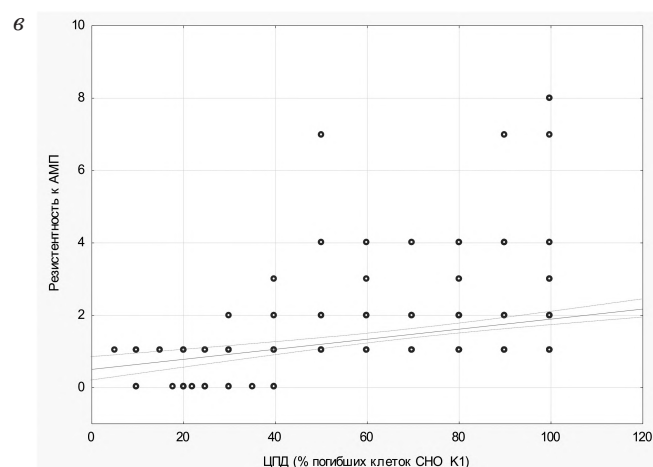
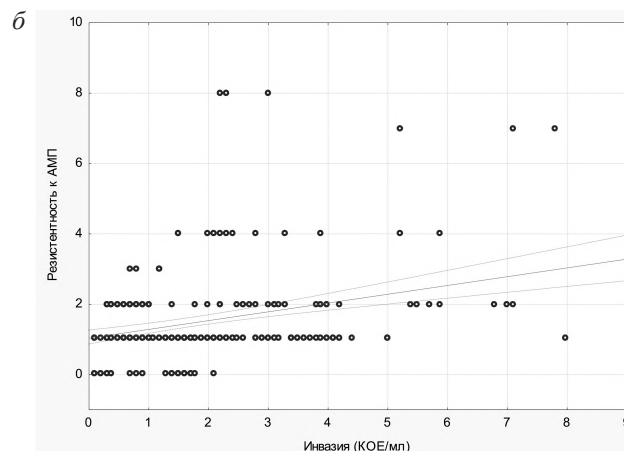
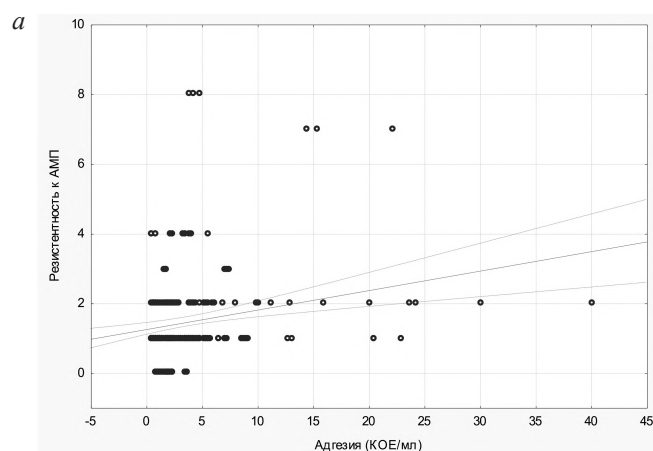
торых у 63,6±8,3% отмечена резистентность к одному, 9,09±4,3% – к двум, 3,03±2,9% – трём и более АМП.

По результатам корреляционно-регрессионного анализа (см. рисунок, *a-d*) между показателями адгезивности и резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных как от больных, так и практически здоровых лиц, выявлена тесная прямая взаимосвязь, что отражено высоким градиентом наклона линии регрессии к оси абсцисс и скученностью точек корреляционного поля около линии регрессии на небольшой площади. Наиболее тесные взаимосвязи между этими показателями у штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных, проявлялись в диапазоне от 0 до 10 по шкале адгезии, и от 0 до 4- резистентности к АМП ($p=0,016689$). У штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от практически здоровых лиц, диапазон выявления тесной взаимосвязи между этими показателями более узкий и находится в пределах от 0,4 до 2 по шкале адгезии, и от 0 до 2- резистентности к АМП ($p=0,001115$). Аналогичные результаты получены и при проведении корреляционно-регрессионного анализа между показателями инвазивности и резистентности к АМП штаммов недифтерийных коринебактерий, выделенных как от больных ($p=0,011752$), так и практически здоровых лиц ($p=0,000416$). Результаты корреляционно-регрессионного анализа показателей ЦПД и резистентности к АМП выявили тесную взаимосвязь только при исследовании изолятов недифтерийных коринебактерий от больных с патологией респираторного тракта ($p=0,000000$), но не практически здоровых обследованных.

Обсуждение. Недифтерийные коринебактерии, являясь представителями микробиома человека, отличаются широким видовым разнообразием. Многочисленные указания на роль этих микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний различной локализации [6 – 9] указывают на необходимость проведения микробиологической диагностики, направленной на их выявление и идентификацию. Определение видовой принадлежности не продуцирующих токсин *Corynebacterium spp.* не является достаточным для установления их этиологической значимости в формировании патологического процесса. Необходимо дифференциация процессов колонизации и инфекции, обусловленной недифтерийнымикоринебактериями, которая является достаточно сложной задачей и связана с определением факторов патогенно-

сти. По нашим данным, показатели адгезивной, инвазивной, цитотоксической активности изолятовнедифтерийныхкоринебактерий от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, в среднем, достоверно выше ($p\leq 0,05$), чем выделенных от практически здоровых лиц. Среди изолированных от больных штаммов коринебактерий некоторые имели низкие значения адгезивности, инвазивности и цитотоксичности. При проведении корреляционно-регрессионного анализа удалось обнаружить тесную прямую взаимосвязь между показателями адгезии, инвазии и резистентности к АМП штаммов недифтерийных коринебактерий, выделенных как от лиц с патологией респираторного тракта, так и практически здоровых. Показатели ЦПД и резистентности к АМП находились в тесной корреляционной взаимосвязи только при исследовании изолятовнедифтерийныхкоринебактерий от больных. При этом наклон линий регрессии ниже (см. рисунок). Это позволило предположить, что под влиянием формирующейся резистентности к АМП у изолятов *Corynebacterium spp.* происходит модификация поверхностных структур бактериальной клетки и, как следствие, увеличение способности к адгезии и инвазии. Это коррелирует с данными о том, что предшествующее лечение пациентов АМП, по-видимому, даже способствует колонизации *C. pseudodiphtheriticum* их организма [21]. Цитотоксичность штаммов недифтерийных коринебактерий, по всей видимости, может быть связана не только с адгезинами, но и с другими факторами патогенности коринебактерий. По нашим данным, резистентность изолятов *Corynebacterium spp.* к АМП обусловлена штаммовыми различиями, а не видовой принадлежностью и тесно связана с проявлением патогенных свойств. Это свидетельствовало в пользу проведения постоянного мониторинга резистентности к АМП штаммов недифтерийных коринебактерий, выделяемых от пациентов с воспалительными заболеваниями респираторного тракта.

Заключение. Патогенные свойства (адгезивность, инвазивность, цитотоксичность) штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, находятся, по результатам корреляционно-регрессионного анализа, в тесной прямой взаимосвязи с резистентностью к АМП. Это указывает на важность выявления резистентных к АМП штаммов недифтерийных коринебактерий, которые под



Корреляционное поле точек и линии регрессии, характеризующие зависимость между показателями адгезии, инвазии, цитотоксичности и резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (а, б, в) и практически здоровых лиц (г, д).

влиянием формирующейся резистентности к АМП могут увеличивать свой патогенный потенциал, переходя от комменсализма к паразитизму.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3-8, 10-13, 15, 16, 18, 19, 21 см. REFERENCES)

2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н., ред. и др. 3-е издание, исправленное. ред. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2.
 9. Миронов А. Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей

у больных региона Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2000; 1:81-4.
 14. Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Миронов А.Ю., Кочеровец В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67 (6): 355-61.
 17. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (Постановление Главного санитарного врача РФ № 4 от 28.01.2021 г.).
 19. Материалы Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, 2021). <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
 20. Омельченко В.П., Демидова А.А. Информатика, медицинская информатика, статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.

REFERENCES

1. Lehmann K.B., Neumann R. Atlas und Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. Pub. München, Lehmann, 1919-1920.
2. Medical microbiology, virology and immunology. Textbook. Vorob'yov A.A., Bykov A.S., Boychenko M.N., eds. Moscow: Medical News Agency; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2. (in Russian).
3. Zasada A.A., Mosiej E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infections in human. *Lett Appl. Microbiol.* 2018; 66: 472-83.
4. Williams M.M., Waller J.L., Aneke J.S., Weigand M.R., Diaz M.H., Bowden K.E. et al. Detection and Characterization of Diphtheria Toxin Gene-Bearing *Corynebacterium* Species through a New Real-Time PCR Assay. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58 (10): e00639-20.
5. McKean S., Davies J., Moore R. Expression of phospholipase D, the major virulence factor of *Corynebacterium pseudotuberculosis*, is regulated by multiple environmental factors and plays a role in macrophage death. *Microbiology.* 2007; 153(7): 2203-11.
6. Valdoleiros S.R., Neves C.S., Carvalho J.A., Gonçalves C., Pereira P., Vasconcelos O. et al. 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.
7. Chauvelot P., Ferry T., Tafani V., Diot A., Tasse J., Conrad A. et al. Bone and joint infection involving *Corynebacterium* spp.: from clinical features to pathophysiological pathways. *Front Med. (Lausanne).* 2021; 7: 539501.
8. 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.
9. Mironov A.Yu., Savitskaya K.I., Vorob'yov A. A. Opportunistic pathogens in diseases of the respiratory tract in patients in the region of the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2000; 1: 81-4. DOI:10.17816/EID40582. (in Russian)
10. Silva-Santana G., Silva C.M.F., Olivella J.G.B., Silva I.F., Fernandes L.M.O., Sued-Karam B.R. 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; 203(5):1863-80. DOI: 10.1007/s00203-021-02246-1.
11. Souza C., Faria Y.V., Sant'Anna L.O, Gonçalves Viana V., 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 (2): 242-8. DOI: 10.1590/0074-02760140373.
12. Gupta R., Popli T., Ranchal P., Khosla J., Aronow W.S., Frishman W.H. et al. *Corynebacterium jeikeium* endocarditis: a review of the literature. *Cardiology in Review Journal.* 2021; 29 (5): 259-62. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000355.
13. Marino A., Campanella E., Stracquadanio S., Ceccarelli M., Zagami A., Nunnari G. et al. *Corynebacterium striatum* bacteremia during SARS-CoV2 infection: case report, literature review, and clinical considerations. *Infectious Disease Reports.* 2022; 14 (3): 383-90. DOI: 10.3390/idr14030042.
14. Kargaltseva N.M., Borisova O.Yu., Mironov A.Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Bloodstream infection in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67 (6): 355-61. (in Russian)
15. 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. DOI: 10.3390/ijms22073549.
16. Aygun G., Midilli K., Cilingir H., Yilmaz M., Kutuksu A., Eker E. A fatal case of urosepsis due to *Corynebacterium riegelii*. *Braz. J. Microbiol.* 2013; 44 (2): 475-6. DOI: 10.1590/S1517-83822013000200022.
17. Sanitary rules and regulations 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (Resolution of the Chief Sanitary Doctor of the Russian Federation N 4 dated January 28, 2021). (in Russian)
18. Ott L., Höller M., Rheinlaender J., Schäffer T.E., Hensel M., Burkovski A. Strain-specific differences in pili formation and the interaction of *Corynebacterium diphtheriae* with host cells. *BMC Microbiology.* 2010; 10: 257. DOI: 10.1186/1471-2180-10-257.
19. Materials of the European Committee for the determination of susceptibility to AMPs (EUCAST, 2021). <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
20. Omelchenko V.P., Demidova A.A. Informatics, medical informatics, statistics. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)
21. Diez-Aguilar M., Ruiz-Garbajosa P., Fernandez-Olmos A., Guisado P., Del Campo R., Quereda C. et al. Non-diphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. *Eur. J. Clin. Infect. Dis.* 2013; 32 (6): 769-71. DOI: 10.1007/s10096-012-1805-5.