

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-002-022-078

Краева Л.А.¹, Бургасова О.А.², Кунилова Е.С.¹, Петрова И.С.³, Ценева Г.Я.¹, Беспалова Г.И.⁴**ПАТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ MORAXELLA CATARRHALIS И STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, Россия; ²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, 125993, г. Москва, Россия; ³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 125367, г. Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия

Частое выделение из биологического материала при бронхитах и пневмониях Moraxella catarrhalis, а при хронических ринитах и синуситах Staphylococcus epidermidis требует глубокого изучения факторов патогенности указанных микроорганизмов. Изучены генетические и фенотипические маркеры вирулентности штаммов M. catarrhalis и S. epidermidis и определена их этиологическая роль в развитии инфекционных процессов респираторного тракта и среднего уха. Большинство штаммов M. catarrhalis, выделенных при бронхитах и пневмониях, имеют ген mcaP, ответственный за выработку белка McaP, который обеспечивает прилипание к эпителиальной клетке хозяина и липолитическую активность бактерий. Наибольшей адгезивной активностью к клеткам буккального эпителия (in vitro) обладали штаммы, выделенные от больных пневмонией. За наличием у штаммов стафилококков факторов межклеточной адгезии отвечает кластер генов ICA с ведущей ролью гена icaA. В клиническом материале от больных синуситами этот ген выявлялся в 5 раз чаще, чем от здоровых лиц. Экспрессия гена icaA у штаммов S. epidermidis, выделенных от больных, в фенотипических тестах в 3 раза выше, чем у штаммов, полученных от здоровых лиц. Для установления этиологической роли M. catarrhalis и S. epidermidis и совершенствования тактики терапии больных бронхитами, пневмониями и синуситами необходим комплексный подход: выявление генетических и фенотипических маркеров вирулентности у выделенных микроорганизмов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: *Moraxella catarrhalis; Staphylococcus epidermidis; генетические и фенотипические маркеры вирулентности.*

Для цитирования: *Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(11): 58–61.*

Kraeva L.A.¹, Burgasova O.A.², Kunilova E.S.¹, Petrova I.S.³, Tseneva G.Ya.¹, Bepalova G.I.⁴

THE PATHOGENIC POTENTIAL OF MORAXELLA CATARRHALIS AND STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS UNDER INFLAMMATORY PROCESSES OF UPPER RESPIRATORY TRACTS

¹The Pasteur research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотребнадзор, 197101 St. Petersburg, Russia; ²The Russian medical academy of post-graduate education of Minzdrav of Russia, 123995 Moscow, Russia; ³The infectious clinical hospital №1 of the Moscow health department, 125367 Moscow, Russia; ⁴The I.I. Mechnikov North-Western state medical university of Minzdrav of Russia, 191015 St. Petersburg, Russia

The frequent isolation from biological material of Moraxella catarrhalis under bronchitis and pneumonia and Staphylococcus epidermidis under rhinitis and sinusitis requires profound investigation of factors of pathogenicity of the mentioned microorganisms. The genetic and phenotypic markers of virulence of strains M. catarrhalis and S. epidermidis are examined. Their etiologic role in development of infection processes of respiratory tract and middle ear is determined. The most of M. catarrhalis strains isolated under bronchitis and pneumonia have gene mcaP responsible for production of protein McaP that provides adhesion to epithelium cell of host and lipolytic activity of bacteria. The strains isolated from patients with pneumonia had the most adhesive activity. The cluster of genes ICA with leading role of gene icaA is responsible for for availability of factors of intercellular adhesion in Staphylococci strains. In the clinical samples from patients with sinusitis this gene is detected 5 times more frequently than from healthy individuals. In phenotypic tests, expression of gene icaA in S. epidermidis isolated from patients is three times higher than in strains isolated from healthy individuals.

To establish etiologic role of M. catarrhalis and S. epidermidis and to develop tactic of therapy of patients with bronchitis, pneumonia and sinusitis complex approach is needed, including detection of genetic and phenotypic markers of virulence in isolated microorganisms.

Key words: *Moraxella catarrhalis; Staphylococcus epidermidis; genetic and phenotypic markers of virulence.*

For correspondence: Kraeva L.A., lykraeva@yandex.ru

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (11): 58–61. (in Russ.)*

Введение. Несмотря на широкое распространение острых инфекций верхних дыхательных путей, этиологию заболевания удается установить лишь в 20 – 30% случаев [1]. Нередко респираторные инфекции имеют вирусно-бактериальную

природу. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастающей тяжести заболевания и повышению риска развития таких осложнений, как отит, синусит, трахеобронхит, пневмония [2].

По данным отечественных авторов [3], до 15% случаев ОРЗ вызывает *Moraxella catarrhalis*, в то время как в зарубежных публикациях с *M. catarrhalis* связывают от 20 до 35% случаев заболеваний. Около 20% тонзиллитов, 35% синуситов, 15% гайморитов ассоциируются с выделением из клинического материала *M. catarrhalis* [4]. При этом наряду

Для корреспонденции: Краева Людмила Александровна, E-mail: lykraeva@yandex.ru

For correspondence: Kraeva Liudmila, E-mail: lykraeva@yandex.ru

Таблица 1

Наличие генов вирулентности у штаммов бактерий, выделенных от обследованных

Ген, микроорганизм	Больные отитом, бронхитом, пневмонией (n = 20)	Здоровые (n = 18)	Критерий Фишера, F	Уровень достоверности, p
<i>mcaP</i> , <i>M. catarrhalis</i>	18 (90)	3 (15)	23,3	< 0,01
	Лица с диагнозами: ринит, синусит (n = 60)	Здоровые лица (n = 40)		
<i>icaA</i> , <i>S. epidermidis</i>	23 (38)	3 (8)	17,1	< 0,05

Примечание. В скобках процент.

с несостоятельностью барьерной функции общего неспецифического и местного иммунитета большое значение имеет наличие у *M. catarrhalis* целого ряда факторов патогенности. Большинство генов вирулентности у штаммов *M. catarrhalis* отвечают за адгезивные свойства микроорганизма, способность противостоять факторам системы комплемента и участвовать в биопленкообразовании, что актуально при оценке этиологической значимости бактерий [5].

Известно, что при синуситах и длительных ринитах в 25–28% проб отделяемого синусовых пазух и носоглотки находят *Staphylococcus epidermidis* [6]. Однако подтвердить его этиологическую значимость можно путем выявления вирулентных свойств [7]. По многочисленным данным штаммы *S. epidermidis*, выделенные при различных инфекционных процессах, обладали рядом генов вирулентности, ответственных за адгезию, инвазию, распространение и персистенцию микроорганизмов благодаря наличию адгезинов, токсинов и ферментов, позволяющих "уходить" от воздействия иммунной системы хозяина [7].

Цель нашей работы – обосновать значение генетических и фенотипических маркеров вирулентности штаммов *M. catarrhalis* и *S. epidermidis* при определении их этиологической роли в развитии инфекционных процессов респираторного тракта и среднего уха.

Материалы и методы. Исследовано 60 штаммов *S. epidermidis*, выделенных от больных ринитом и синуситом, на наличие гена вирулентности *icaA*, кодирующего выработку интрацеллюлярного адгезина IcaA. Контролем служили 40 штаммов *S. epidermidis*, выделенных от здоровых людей. Также исследовано 20 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных от больных отитом, бронхитом и пневмонией, на наличие гена *mcaP*, кодирующего выработку бактерией белка McaP, принимающего участие в адгезии моракселл к клеткам слизистого эпителия. В качестве контроля исследовано 18 штаммов *M. catarrhalis*, выделенных от здоровых лиц. Экспрессию генов *icaA* и *mcaP* подтверждали путем определения коэффициента адгезированных клеток *S. epidermidis* и *M. catarrhalis* на клетках буккального эпителия *in vitro* [8]. Индекс адгезии рассчитывали по формуле: ИА = АКБ₅₀/50Э, где ИА – индекс адгезии, АКБ₅₀ – количество клеток бактерий, прикрепившихся к 50 эпителиоцитам, 50Э – 50 изученных эпителиоцитов.

Выделение ДНК штаммов осуществляли с помощью набора ДНК-сорб В (ИнтерЛабСервис, Россия). Работу выполняли в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию проводили в термоциклере Терцик (ДНК-технология, Россия). Реакционная смесь объемом 25 мкл для выявления генов содержала: 4 мкл матричной ДНК, 0,5 мкл dNTP 10 mM mix, 0,13 мкл Taq-полимеразы, 5 Е/мкл, 2,5 мкл 10x Taq буфер, 2 мкл MgCl₂ 25 mM, 13,88 мкл воды деионизированной и по 1 мкл специфических праймеров (F 10 мкМ и R 10 мкМ). Для выявления гена *icaA* (770 bp) использованы праймеры [9]:

F: GATTATGTAATGTGCTTGGGA
R: АСТАCTGCTGCGTТААТААТ

Протокол амплификации включал: первый цикл при 95°C в течение 1 мин 30 с, затем 32 цикла (денатурация при 95°C 1 мин, отжиг при 50°C 1 мин, элонгация при 72°C 1 мин), окончательная элонгация при 72°C 2 мин.

Для выявления гена *mcaP* (1981 bp) использованы праймеры [10]:

F: CGCAATAAAGATCACCATGCTTG
R: CGGGATCCCGCTGACACATTCATGATGATAAA

Протокол амплификации включал: первый цикл при 95°C в течение 3 мин, затем 15 циклов (денатурация при 95°C 1 мин, отжиг на каждом цикле снижали на 1°C, начиная с 70°C до 56°C по 1 мин, элонгация при 72°C 1 мин), 20 циклов (денатурация при 95°C 1 мин, отжиг при 55°C 1 мин, элонгация при 72°C 1 мин), окончательная элонгация при 72°C 2 мин.

Идентификацию ПЦР-продуктов осуществляли с помощью гель-электрофореза в 1% агарозном геле при 65 В в течение 1,5 ч на приборе PowerPac™ (Bio-Rad). При этом агарозные гели окрашивали бромистым этидием (3,5 мкл), маркером для фрагментов служил бромфеноловый синий с фиколлоном (3 мкл).

Результаты и обсуждение. Частота выявления генетических маркеров вирулентности у штаммов *M. catarrhalis* и *S. epidermidis* представлена в табл. 1.

Доля штаммов моракселл, содержащих ген *mcaP*, среди здоровых в 6 раз меньше, чем среди больных отитами, бронхитами, пневмониями, причем абсолютно все штаммы, выделенные от больных пневмонией (7 штаммов), имели ген вирулентности *mcaP*. Частота выявления гена *icaA* у штаммов эпидермальных стафилококков, выделенных от больных ринитами и синуситами, в 5 раз выше, чем у штаммов, выделенных от здоровых.

Фенотипическим маркером экспрессии изученных генов вирулентности служил показатель адгезии выделенных штаммов стафилококков и моракселл к клеткам буккального эпителия (табл. 2).

Штаммы *M. catarrhalis*, выделенные от здоровых лиц, обладали адгезивной активностью в среднем в 3 раза ниже, чем штаммы, выделенные от больных. При этом наибольший индекс адгезии (17,3 ± 1,6) характерен для штаммов, выделенных при пневмониях. При бронхитах выделялись штаммы с индексом адгезии (14,6 ± 1,4). Наименьший показатель среди больных имели штаммы, выделенные от лиц с отитами (13,8 ± 1,5). Штаммы *S. epidermidis*, выделенные от здоровых, обладали адгезивной активностью в среднем в 2,4 раза ниже, чем штаммы, выделенные от больных. При этом при ринитах индекс адгезии составлял (14,8 ± 2,8), при синуситах он доходил до (26,7 ± 3,6), что выше, чем у здоровых более чем в 3 раза.

Таблица 2

Адгезивная активность штаммов бактерий на клетках буккального эпителия (M ± m)

Микроорганизм	Индекс адгезии штаммов, выделенных от обследованных	
	больные	здоровые
<i>Moraxella catarrhalis</i>	15,2 ± 1,4	4,5 ± 0,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20,75 ± 6,4	8,6 ± 1,1

Для инфекций, развитие которых начинается со слизистых оболочек, в том числе верхних дыхательных путей, первым и крайне необходимым этапом продвижения микроорганизма является преодоление колонизационной резистентности мукоидного тракта. Именно этот процесс начинается с адгезии, в основе которой лежит избирательное взаимодействие с рецепторами эпителиоцитов и слизистым слоем, который покрывает их (муцинами) [11]. Специфические белки фимбрий у представителей рода *Moraxella* обуславливают их высокую адгезивную активность, несмотря на отсутствие у большинства штаммов капсулы [12].

Наличие целого ряда белков наружной мембраны и липолисахаридных комплексов, участвующих в прикреплении к эпителиальным клеткам, обеспечивает пролонгацию первого этапа инфицирования и создает предпосылки для размножения бактерий. Одним из таких внешних мембранных белков является белок McaP, содержащий транслокаторный домен 12-β-barrel и один несомый N-terminal домен, который обеспечивает прилипание к эпителиальной клетке хозяина и липолитическую активность [13]. Именно ген *mcaP* контролирует выработку этого белка, а так как мембрана клетки слизистой эпителия человека имеет в своем составе двойной липидный слой, здесь может реализоваться липолитическая активность белка McaP [14]. Поэтому обнаружение гена *mcaP* у 90% штаммов *M. catarrhalis*, выделенных от больных, и особенно 100% присутствие этого гена у штаммов, выделенных от лиц с пневмониями, должно насторожить как микробиологов, так и врачей лечебного профиля. Особенное беспокойство вызывает тот факт, что в экспериментальной части работы установлено фенотипическое подтверждение экспрессии этого гена путем определения адгезивных свойств бактерий на клетках буккального эпителия. Наиболее высокий индекс адгезии штаммов *M. catarrhalis* отмечался в случаях выделения их от больных пневмониями, что может способствовать утяжелению клиники заболевания. И хотя индекс адгезии штаммов *M. catarrhalis*, выделенных от больных отитами, был наименьшим среди всех больных, он выше соответствующего показателя у здоровых почти в 3 раза.

При этом прикрепившиеся микроорганизмы должны быть способны противостоять биоцидным и биостатическим факторам, которые в разных количествах и разных соединениях представлены в секретах мукоидного тракта [15]. Наличие специфичных для грамотрицательных бактерий высокоактивных протеаз позволяет клеткам *Moraxella* преодолевать барьерные функции слизистых оболочек и колонизироваться в месте входных ворот [16]. Отмечено, что у лиц, накануне перенесших вирусную инфекцию, преобладают штаммы, обладающие в среднем в 2 раза меньшей адгезивной активностью, чем у лиц с первичной бактериальной инфекцией. Это объясняется тем, что поврежденный в результате жизнедеятельности вирусных частиц слизистый слой не в состоянии противостоять обитающим на нем бактериальным клеткам даже с незначительно выраженными факторами патогенности. А так как бактерии *M. catarrhalis* способны проникать в эпителиальные клетки [17], то при наличии у штаммов ярко выраженных генетических и фенотипических маркеров вирулентности при пневмониях и бронхитах они способны вызывать глубокие поражения слизистой эпителия и уклоняться от действия иммунной системы внутри клеток хозяина.

Для стафилококков в целом, в особенности для *S. epidermidis*, характерно образование биопленок [18]. За этот процесс отвечает оперон ICA, способствующий выработке полисахарида межклеточной адгезии (PIA), который поддерживает бактериальные межклеточные контакты и вызывает образование прочных биопленок. Поэтому весь кластер генов ICA можно назвать генетической детерминантой, отвечающей за вирулентность штаммов *S. epidermidis*. Основное действие этого кластера зависит от гена *icaA*, кодирующего выработку фермента трансферазы-N-ацетилглюкозамина, который катализирует синтез полимера поли-N-ацетилглюкозамина [19].

Обнаружение гена *icaA* в клиническом материале от лиц с ринитами и синуситами в 5 раз чаще, чем у здоровых, говорит в пользу высказанного положения. Адгезины *icaABC*, определяемые у штаммов *S. epidermidis*, выделенных в гетерогенной популяции с различным фенотипом и мутационной изменчивостью на уровне соответствующих генов [20], достоверно чаще выявлялись у лиц с наличием клинических проявлений [21].

При генетическом анализе до 47% штаммов *S. epidermidis* имеют гены *icaADBC* ICA-оперона, но при этом не обладают адгезивными и биопленкообразующими свойствами [22]. Поэтому не менее важно выявление у полученных штаммов не только генов вирулентности, но и фенотипических проявлений экспрессии изучаемых генов. Поскольку наиболее полное совпадение генетических маркеров с клиническими проявлениями отмечалось в отношении гена *icaA*, фенотипические проявления его экспрессии оценивали по адгезивной активности штаммов. Уровни адгезии у штаммов, выделенных от больных синуситами, превышавшие в 3 раза таковые у здоровых лиц, явно указывают на причастность гена *icaA* к развитию синуситов. Выявление у пациентов белков фенотипическими методами и антител к соответствующим компонентам бактериальной клетки в динамике подчеркивает причастность этих белков и ферментов к развитию инфекционного процесса [23].

Выводы. 1. Для подтверждения этиологической роли условно-патогенного микроорганизма в развитии инфекционного процесса необходимо руководствоваться данными о генетических и фенотипических маркерах вирулентности выделенного штамма.

2. Выделение этиологически значимых микроорганизмов на ранних этапах инфекционного процесса поможет назначить адекватную терапию и предотвратить развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J., Singer D.E., Coley C.M., Kapoor W.N. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *American Journal of Medicine*. 1996; 101(5): 508-15.
2. Паньков А.С. Прогнозирование постгриппозных осложнений с учетом вирусно-бактериальных ассоциаций. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 6: 21-5.
3. Перцева Т.А., Плеханова О.В., Дмитриченко В.В. Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей: конспект врача-клинициста и микробиолога. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2007; 6 (1): 15-20.
4. Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B. et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007; 176: 356-61.
5. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*. 2004; 2: 95-108.
6. Lewenza S., Charron-Mazenod L., Cho J.J., Mechor B. Identification of bacterial contaminants in sinus irrigation bottles from chronic rhinosinusitis patients. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2010; 39: 458-63.
7. Zhang Y.Q., Ren S.X., Li H.L., Wang Y.X., Fu G., Yang J.Z. et al. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC 12228). *Molecular Microbiology*. 2003; 49: 1577-93.
8. Благодрава А.С., Афонин А.Н., Воробьева О.Н., Широкова И.Ю. Сравнительный анализ адгезивности микроорганизмов, выделенных от больных и с объектов внешней среды лечебно-профилактических учреждений. *Медицинский альманах*. 2011; 5 (18): 215-8.
9. Kumar D., Negi Y.K., Gaur A., Khanna D. Detection of virulence genes in *Staphylococcus aureus* isolated from paper currency. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009; 13 (6): 450-5.
10. Verhaegh S.J., Streefland A., Dewnarain J.K., Farrell D.J., Belkum

- A., Hays J. Age-related genotypic and phenotypic differences in *Moraxella catarrhalis* isolates from children and adults presenting with respiratory disease in 2001–2002. *Microbiology*. 2008; 154 (4): 1178–84.
11. Balder R., Hassel J., Lipski S. *Moraxella catarrhalis* strain O35E expresses two filamentous hemagglutinin-like proteins that mediate adherence to human epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2007; 75: 2765–75.
 12. Luke N., Jurcisek J.A., Bakaletz L.O. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infection and Immunity*. 2007; 75: 5559–64.
 13. Vries S., Bootsma H., Hays J., Hermans P. Molecular Aspects of *Moraxella catarrhalis*. Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2009; 73 (3): 389–406.
 14. Sitkiewicz I., Stockbauer K. E., Musser J. M. Secreted bacterial phospholipase A2 enzymes: better living through phospholipolysis. *Trends in Microbiology*. 2007; 15 (2): 63–9.
 15. Attia A.S., Lafontaine E.R., Latimer J.L. The UspA2 protein of *Moraxella catarrhalis* is directly involved in the expression of serum resistance. *Infection and Immunity*. 2005; 73: 2400–10.
 16. Holm M., Vanlerberg S.L., Foley I.M. The *Moraxella catarrhalis* porin-like outer membrane protein CD is an adhesin for human lung cells. *Infection and Immunity*. 2004; 72: 1906–13.
 17. Spaniol V., Heiniger N., Troller R., Aebi C. Outer membrane protein UspA1 and lipooligosaccharide are involved in invasion of human epithelial cells by *Moraxella catarrhalis*. *Microbes and Infection*. 2008; 10 (1): 3–11.
 18. Yao Y., Sturdevant D., Villaruz A., Xu L., Gao Q., Otto M. Factors characterizing *Staphylococcus epidermidis* invasiveness determined by comparative genomics. *Infection and Immunity*. 2005; 73(3): 1856–60.
 19. Arciola C.R., Campoccia D., Speziale P., Costerton G. Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials*. 2012; 33 (26): 5967–82.
 20. Wang L., Li M., Dong D., Bach T., Sturdevant D., Vuong C. et al. SarZ is a key regulator of biofilm formation and virulence in *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197 (9): 1254–62.
 21. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7 (8): 555–67.
 22. Orlewska K., Kepa M., Idzik D. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from a hospital environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11(5): 4619–33.
 23. Vuong C., Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes and Infection*. 2002; 4: 481–9.
 6. Lewenza S., Charron-Mazenod L., Cho J.J., Mechor B. Identification of bacterial contaminants in sinus irrigation bottles from chronic rhinosinusitis patients. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2010; 39: 458–63.
 7. Zhang Y.Q., Ren S.X., Li H.L., Wang Y.X., Fu G., Yang J.Z. et al. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* strain (ATCC 12228). *Molecular Microbiology*. 2003; 49: 1577–93.
 8. Blagonravova A.S., Afonin A.N., Vorob'eva O.N., Shirokova I.Yu. The comparative analysis of adhesiveness of the microorganisms allocated from patients and from objects of environment of treatment-and-prophylactic establishments. *Meditinskiy al'manakh*. 2011; 5 (18): 215–8.
 9. Kumar D., Negi Y.K., Gaur A., Khanna D. Detection of virulence genes in *Staphylococcus aureus* isolated from paper currency. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009; 13 (6): 450–5.
 10. Verhaehh S.J., Streefland A., Dewnarain J.K., Farrell D.J., Belkum A., Hays J. Age-related genotypic and phenotypic differences in *Moraxella catarrhalis* isolates from children and adults presenting with respiratory disease in 2001–2002. *Microbiology*. 2008; 154 (4): 1178–84.
 11. Balder R., Hassel J., Lipski S. *Moraxella catarrhalis* strain O35E expresses two filamentous hemagglutinin-like proteins that mediate adherence to human epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2007; 75: 2765–75.
 12. Luke N., Jurcisek J.A., Bakaletz L.O. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infection and Immunity*. 2007; 75: 5559–64.
 13. Vries S., Bootsma H., Hays J., Hermans P. Molecular Aspects of *Moraxella catarrhalis*. Pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2009; 73 (3): 389–406.
 14. Sitkiewicz I., Stockbauer K. E., Musser J. M. Secreted bacterial phospholipase A2 enzymes: better living through phospholipolysis. *Trends in Microbiology*. 2007; 15 (2): 63–9.
 15. Attia A.S., Lafontaine E.R., Latimer J.L. The UspA2 protein of *Moraxella catarrhalis* is directly involved in the expression of serum resistance. *Infection and Immunity*. 2005; 73: 2400–10.
 16. Holm M., Vanlerberg S.L., Foley I.M. The *Moraxella catarrhalis* porin-like outer membrane protein CD is an adhesin for human lung cells. *Infection and Immunity*. 2004; 72: 1906–13.
 17. Spaniol V., Heiniger N., Troller R., Aebi C. Outer membrane protein UspA1 and lipooligosaccharide are involved in invasion of human epithelial cells by *Moraxella catarrhalis*. *Microbes and Infection*. 2008; 10 (1): 3–11.
 18. Yao Y., Sturdevant D., Villaruz A., Xu L., Gao Q., Otto M. Factors characterizing *Staphylococcus epidermidis* invasiveness determined by comparative genomics. *Infection and Immunity*. 2005; 73(3): 1856–60.
 19. Arciola C.R., Campoccia D., Speziale P., Costerton G. Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials*. 2012; 33 (26): 5967–82.
 20. Wang L., Li M., Dong D., Bach T., Sturdevant D., Vuong C. et al. SarZ is a key regulator of biofilm formation and virulence in *Staphylococcus epidermidis*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197 (9): 1254–62.
 21. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nature Reviews Microbiology*. 2009; 7 (8): 555–67.
 22. Orlewska K., Kepa M., Idzik D. Biofilm formation and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from a hospital environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11(5): 4619–33.
 23. Vuong C., Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes and Infection*. 2002; 4: 481–9.

REFERENCES

1. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J., Singer D.E., Coley C.M., Kapoor W.N. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *American Journal of Medicine*. 1996; 101(5): 508–15.
2. Pan'kov A.S. Forecasting of post-influenzal complications taking into account virus and bacterial associations. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2012; 6: 21–5. (in Russian)
3. Pertseva T.A., Plekhanova O.V., Dmitrichenko V.V. Clinically significant causative agents of infections of airways: abstract of the doctor-clinical physician and microbiologist. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2007; 6 (1): 15–20. (in Russian)
4. Sethi S., Sethi R., Eschberger K., Lobbins P., Cai X., Grant B. et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007; 176: 356–61.
5. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*. 2004; 2: 95–108.

Received 11.06.15