

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Харсеева Г. Г.¹, Мангутов Э. О.¹, Алутина Э. Л.¹, Бут О. М.², Пахомова А. Е.¹

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШТАММОВ *CORYNEBACTERIUM SPP.* В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;
²МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону», 344091, Ростов-на-Дону, Россия

Corynebacterium spp. связывают с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (трахеит, фарингит, риносинусит, бронхит, пневмония и др.). *C. pseudodiphtheriticum* может явиться возбудителем бактериальной коинфекции у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Цель – определение патогенных свойств и резистентности к антимикробным препаратам (АМП) штаммов *Corynebacterium spp.* для установления их этиологической значимости в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта. Штаммы *Corynebacterium spp.* выделены от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (n=43) и практически здоровых лиц (n=29). Изоляты идентифицировали масс-спектрометрическим методом (MALDI-ToF MS), определяли их цитопатическое действие в культуре клеток CHO-K1, гемолитическую, уреазную активность, резистентность к АМП. Штаммы *Corynebacterium spp.* выделяли от больных в количестве 10⁵ КОЕ/мл и более, практически здоровых – 10⁴ КОЕ/мл и менее. Изоляты *Corynebacterium spp.* от больных оказывали более выраженное цитопатическое действие (83,7±11,1%) и чаще обладали резистентностью к АМП, чем выделенные от практически здоровых. Для установления этиологической значимости изолятов *Corynebacterium spp.* в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта целесообразным является определение их количества в биологическом материале (10⁵ КОЕ/мл и более), цитопатического эффекта на культуре клеток CHO-K1, наличия множественной резистентности к АМП. Различия в характеристиках изолятов *Corynebacterium spp.* от больных с патологией респираторного тракта и практически здоровых лиц связаны со штаммовой, а не видовой принадлежностью коринебактерий.

Ключевые слова: *Corynebacterium spp.*; воспалительные заболевания респираторного тракта; цитопатическое действие; резистентность к антимикробным препаратам.

Для цитирования: Харсеева Г. Г., Мангутов Э. О., Алутина Э. Л., Бут О. М., Пахомова А. Е. Этиологическая значимость штаммов *Corynebacterium spp.* в развитии заболеваний респираторного тракта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (11): 673-677. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-673-677>

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания «Маркёры патогенности и антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов, связанных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта».

Поступила 22.10.2021

Принята к печати 28.10.2021

Опубликовано 29.11.2021

Kharseeva G. G.¹, Mangutov E. O.¹, Alutina E. L.¹, But O. M.², Pakhomova A. E.¹

ETIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF *CORYNEBACTERIUM SPP.* IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF THE RESPIRATORY TRACT

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

²Municipal budgetary health care institution, «City hospital № 20 of Rostov-on-Don», 344091, Rostov-on-Don, Russia

Corynebacterium spp. It is associated with inflammatory diseases of the respiratory tract (tracheitis, pharyngitis, rhinosinusitis, bronchitis, pneumonia, etc.). *C. pseudodiphtheriticum* can be the causative agent of bacterial coinfection in patients with a new coronavirus infection (COVID-19). The aim is to determine the pathogenic properties and resistance to antimicrobial drugs of *Corynebacterium spp.* strains to establish their etiological significance in the development of inflammatory diseases of the respiratory tract. Strains of *Corynebacterium spp.* isolated from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract (43 pcs.) and practically healthy individuals (29 pcs.). Isolates were identified by mass spectrometric method (MALDI-TOF MS), their cytopathic effect in CHO-K1 cell culture, hemolytic, urease activity, antimicrobial drug resistance were determined. Strains of *Corynebacterium spp.* isolated from patients in the amount of 10⁵ CFU/ml or more, practically healthy – 10⁴ CFU/ml or less. Isolates of *Corynebacterium spp.* patients had a more pronounced cytopathic effect (83.7±11.1%) and were more often resistant to antimicrobial drugs than those isolated from practically healthy. To establish the etiological significance of *Corynebacterium spp.* isolates. in the development of inflammatory diseases of the respiratory tract, it is advisable to determine their amount in biological material (10⁵ CFU/ml or more), the cytopathic effect on CHO-K1 cell culture, as well as the presence of multiple resistance to antimicrobial drugs. Differences in the characteristics of *Corynebacterium spp.* isolates. from patients with respiratory tract pathology and practically healthy individuals are associated with the strain, not the species, of corynebacteria.

Key words: *Corynebacterium spp.*; inflammatory diseases of the respiratory tract; cytopathic action; antimicrobial resistance.

For citation: Kharseeva G. G., Mangutov E. O., Alutina E. L., But O. M., Pakhomova A. E. Etiological significance of *Corynebacterium spp.* in the development of diseases of the respiratory tract. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (11): 673-677 (in Russ.) DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-673-677

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

Information about authors:

Kharseeva G. G. https://orcid.org/0000-0002-6226-2183;
Mangutov E.O. https://orcid.org/0000-0001-6959-2540;
Alutina E. L. https://orcid.org/0000-0001-6968-0583;
But O.M. https://orcid.org/0000-0002-7816-4596;
Pakhomova A.E. https://orcid.org/0000-0002-8967-5391.

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 22.10.2021

Accepted 28.10.2021

Published 29.11.2021

Введение. *Corynebacterium spp.* входят в состав нормальной микрофлоры человека, в связи с чем микробиологической диагностике инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, не уделяется должного внимания. Накапливается всё больше данных о роли *Corynebacterium spp.* в патологии как у иммунокомпрометированных, так и иммунокомпетентных пациентов, чему способствует недостаточность врождённого иммунитета, хронические заболевания, социальные и другие условия. *C. pseudodiphtheriticum*, близкородственный ему вид *C. propinquum*, *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. accolens*, *C. argentoratense*, *C. tuberculostearicum* и др. связывают с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (трахеит, фарингит, риносинусит, бронхит, пневмония, обострение бронхоэктатической болезни и хронической обструктивной болезни лёгких и др.) [1-3]. *C. pseudodiphtheriticum* может быть возбудителем бактериальной коинфекции у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящийся на искусственной вентиляции лёгких [4]. Это указывает на необходимость установления их этиологической роли в патологии. Для установления клинической значимости изолятов *Corynebacterium spp.* в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта большое значение имеет определение их количества в правильно собранном клиническом материале (мокрота, промывные воды бронхов) [5, 6]. 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 [5]. *Corynebacterium spp.*, выделяемые от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, не продуцируют токсины (дифтерийный и PLD-экзотоксин), что свидетельствует о значении в развитии инфекционного процесса иных факторов патогенности. Патогенные свойства недифтерийных коринебактерий связывают с адгезивностью, инвазивностью, цитотоксичностью, наличием у некоторых видов ферментов уреазы и гемолизина [7-9]. Важное значение имеет и установление чувствительности изолятов *Corynebacterium spp.* к антимикробным препаратам (АМП), которая обусловлена штаммовыми различиями, а не видовой принадлежностью [10-13]. Целесообразным является выявление изолятов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), расцениваемых в настоящее время как

высоко патогенные. Имеются указания на то, что предшествующее лечение пациентов АМП, по-видимому, даже способствует колонизации *C. pseudodiphtheriticum* их организма [3, 14-16]. Инфекции, вызываемые *Corynebacterium spp.*, не контролируются средствами массовой вакцинации, проводимой препаратами дифтерийного анатоксина, поэтому к ним следует относиться с осторожностью.

Цель исследования – определение патогенных свойств и резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium spp.* для установления их этиологической значимости в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта.

Материал и методы. Исследованы штаммы *Corynebacterium spp.* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. accolens*, *C. afermentans*, *C. amycolatum*, *C. argentoratense*, *C. propinquum*, *C. tuberculostearicum*, *C. simulans*, *C. falsenii*, *C. coyleae*, *C. aurimucosum*, *C. freneyi*, *C. durum*, *C. xerosis*), выделенные из верхних дыхательных путей (зев, нос) больных с хроническим тонзиллитом, назофарингитом, бронхитом, пневмонией, ангиной (43 штамма); штаммы *C. pseudodiphtheriticum*, *C. accolens*, *C. afermentans*, *C. amycolatum*, *C. propinquum*, *C. durum*, *C. xerosis*, выделенные от практически здоровых лиц, проходивших профилактическое обследование (29 штаммов). Все исследованные штаммы *Corynebacterium spp.* получены за период с октября 2018 г. по июнь 2021 г. из бактериологической лаборатории МБУЗ «Городская больница № 20 г. Ростова-на-Дону».

Идентификацию выделенных штаммов *Corynebacterium spp.* проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-ToF MS) [17]. Для проведения MALDI-ToF MS из подозрительных на коринебактерии колоний, выращенных на кровяно-теллуритовом и кровяном агаре, выделяли чистые культуры, которые наносили на мишень масс-спектрометра (MSP-чип). Полученные культуры смешивали в чашке Петри в объёме 2 мкл матрицы, представляющей собой α -циано-гидроксикоричную кислоту (HGGA, Bruker Daltonics) в 50% ацетонитрила и 2,5% трифторуксусной кислоты. Смесь готовили путём добавления 1 мкл органического растворителя к 10 мг HGGA, смешивали на вортексе в течение 30 мин. до полного растворения кристаллов гидроксикоричной кислоты. Раствор использовали в качестве матрицы для кристаллизации белков. В качестве стандарта калибровки использован коммерческий препарат DH5-alpha *E. coli*

(Bruker bacteria teststandart). Определяли коэффициент совпадения (Score Value). Результаты идентификации со значением коэффициента Score > 2,0 считали достоверными. Учёт результатов проводили с помощью прибора Bruker Daltonics Biotyper (Германия) с использованием программного обеспечения Flex-control для идентификации штаммов рода *Corynebacterium* и сравнением со спектрами из базы данных.

Для определения цитопатического действия (ЦПД) исследовали фильтраты культур штаммов *Corynebacterium spp.*, выращенных на 20%-ном сывороточном бульоне, и полученные с помощью мембранных фильтров фирмы «Millipore» (США) с размером пор 0,45 мкм. 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 фильтрата культур штаммов *Corynebacterium spp.* исследовали в 7-8 повторях. Планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 72 ч при температуре +37° С, влажности 90%, концентрации CO₂ – 5%. Учёт производили через 72 ч. Характер ЦПД штаммов коринебактерий на культуре клеток СНО-К1 [18, 19] учитывали под инвертированным микроскопом. Определяли количество жизнеспособных и изменённых клеток по морфологическим и деструктивным изменениям в виде истончения, удлинения, округления, образования симпластов. Регистрацию результатов проводили с использованием цифрового фотоаппарата и инвертированного микроскопа. Лунки с интактной культурой клеток СНО-К1 (контроль) и лунки с клетками, подвергшимися воздействию фильтратов исследованных культур коринебактерий (опыт) фиксировали на предметном столике. Клетки фотографировали через прозрачное дно панели с общим увеличением на фотоснимке в 100 раз без дополнительного окрашивания.

Гемолитическую активность штаммов исследовали по методу Грейга [20]. Уреазную активность определяли в соответствии с методическими указаниями «Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции» (МУК 4.2.3065-13. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции: методические указания. М.; 2013).

Резистентность изолятов *Corynebacterium spp.* к АМП (бензилпенициллину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, гентамицину, ванкомицину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, линезолиду, рифампицину) определяли диско-диффузионным методом (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>).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты. Исследованы изоляты *Corynebacterium spp.*, выделенные от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта в количестве 10⁵ КОЕ/мл и более и от практически здоровых лиц – в количестве 10⁴ КОЕ/мл и менее. По результатам MALDI-ToF MS у всех исследованных штаммов недифтерийных коринебактерий индекс Score составил >2,0 что расценено как безусловный положительный результат. Спектр изолированных *Corynebacterium spp.* от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта включал 12 видов коринебактерий, среди

которых чаще обнаруживали *C. pseudodiphtheriticum* (23,3±6,5,0%), *C. accolens* (16,3±5,6%), *C. afermentans* (11,6±4,9%) (табл. 1). Из респираторного тракта практически здоровых лиц изолированы 7 видов *Corynebacterium spp.*, которые представлены, в основном, *C. accolens* (37,9±9,2%) и *C. propinquum* (34,5±8,9%).

При исследовании патогенных свойств штаммов *Corynebacterium spp.* установлено (табл. 2), что количество погибших клеток СНО-К1 под воздействием фильтратов культур, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, значительно выше (83,7±11,1%), чем от практически здоровых лиц (29,2±18,6%). Характер ЦПД проявлялся, в основном, округлением клеток СНО-К1 (более 80% случаев).

Гемолитическая активность чаще регистрировалась у штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (37,2±3,9%), чем от практически здоровых лиц (13,8±3,5%). При определении уреазной активности штаммов *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*, выделенных от больных с патологией респираторного тракта и практически здоровых лиц, никаких отличий не обнаружено.

При обследовании больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта выделены штаммы *Corynebacterium spp.*, резистентные к бензилпенициллину, ципрофлоксацину, моксифлоксацину, гентамицину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, линезолиду (табл. 3). Наиболее часто выделяли штаммы недифтерийных коринебактерий, резистентные к клиндамицину (46,0±6,9%), эритромицину (33,0±6,5%), ципрофлоксацину (27,09±6,2%), бензилпенициллину (21,0±5,6%). Выделено 6 штаммов *Corynebacterium spp.*, обладающих МЛУ, из которых 2 устойчивы к трём, 3 – к четырём, 1 – к семи АМП. Все исследованные штаммы чувствительны к ванкомицину и рифампицину.

При обследовании практически здоровых лиц штаммы, резистентные к АМП, выделяли реже: к бензилпе-

Таблица 1

Частота выделения *Corynebacterium spp.* из респираторного тракта (абс./%±m)

Вид	Больные с воспалительными заболеваниями респираторного тракта		Практически здоровые лица	
	абс.	%±m	абс.	%±m
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	10	23,3±6,5%	3	10,4±5,8%
<i>C. accolens</i>	7	16,3±5,6%	11	37,9±9,2%
<i>C. afermentans</i>	5	11,6±4,9%	1	3,5±3,5%
<i>C. amycolatum</i>	4	9,3±4,4%	1	3,5±3,5%
<i>C. argentoratense</i>	4	9,3±4,4%	-	-
<i>C. propinquum</i>	4	9,3±4,4%	10	34,5±8,9%
<i>C. tuberculoostearicum</i>	2	4,6±3,2%	-	-
<i>C. simulans</i>	2	4,6±3,2%	-	-
<i>C. falsenii</i>	2	4,6±3,2%	-	-
<i>C. coyleae</i>	1	2,3±2,3%	-	-
<i>C. aurimucosum</i>	1	2,3±2,3%	-	-
<i>C. freneyi</i>	1	2,3±2,3%	-	-
<i>C. durum</i>	-	-	2	6,9±4,8%
<i>C. xerosis</i>	-	-	1	3,5±3,5%
Всего:	43	100%	29	100%

Цитопатические свойства изолятов *Corynebacterium spp.* из респираторного тракта

Группы обследованных	Количество погибших клеток СНО-К1 (%±m)	Характер ЦПД (%±m)			
		округление	истончение, удлинение	образование симпластов	отслоение
Больные с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, n=43	83,7±11,1	83,5±11,2	7,3±7,8	5,0±6,6	4,2±6,1
Практически здоровые лица, n=29	29,2±18,6	83,3±15,2	15,2±14,7	1,1±4,3	0,4±2,6

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – число обследованных.

Таблица 3

Резистентные к АМП штаммы *Corynebacterium spp.*, выделенные из респираторного тракта

АМП	Контингент обследованных			
	Больные с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (n=43)		Практически здоровые лица (n=29)	
	абс.	%±m	абс.	%±m
Бензилпенициллин	11	21,0±5,6	2	7,0±4,8
Ципрофлоксацин	14	27,0±6,2	2	7,0±4,8
Моксифлоксацин	3	6,0±3,3	-	-
Гентамицин	3	6,0±3,3	-	-
Ванкомицин	-	-	-	-
Эритромицин	17	33,0±6,5	1	3,0±3,2
Клиндамицин	24	46,0±6,9	17	59,0±9,3
Тетрациклин	3	6,0±3,3	4	14,0±6,6
Линезолид	1	2,0±1,9	-	-
Рифампицин	-	-	-	-

нициллину (7,0±4,8%), ципрофлоксацину (7,0±4,8%), эритромицину (3,0±3,2%), тетрациклину (14,0±6,6%). Количество резистентных к клиндамицину штаммов, как и среди больных с патологией респираторного тракта, высокое (59,0±9,3%). Выделен 1 штамм (*C. propinquum*) с МЛУ к четырём АМП.

Обсуждение. Учитывая многочисленные указания на роль *Corynebacterium spp.* в патологии человека [2-4, 21-23], при обследовании больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта целесообразным является проведение культурального исследования, направленного, на выделение и идентификацию этих микроорганизмов. По нашим данным, видовой спектр *Corynebacterium spp.* представлен значительно шире у лиц с патологией респираторного тракта (хронический тонзиллит, назофарингит, бронхит, пневмония, ангина), чем у практически здоровых (выделено 12 и 7 видов коринебактерий соответственно). От больных в диагностически значимом титре (10^5 КОЕ/мл и более) чаще выделялись *C. pseudodiphtheriticum* (23,3±6,5,0%), *C. accolens* (16,3±5,6%), *C. afermentans* (11,6±4,9%). У практически здоровых лиц чаще обнаруживались те же виды коринебактерий: *C. accolens* (37,9±9,2%) и *C. propinquum* (34,5±8,9%), близкородственный виду *C. pseudodiphtheriticum*. Количество выделяемых штаммов недифтерийных коринебактерий (10^4 КОЕ/мл и менее) в биологическом материале не соответствовало диагностически значимой величине. Это свидетельствует в пользу того, что при оценке роли *Corynebacterium spp.* в развитии патологического процесса следует определять их количество в биоматериале.

Определение факторов патогенности *Corynebacterium spp.* проводили по уровню их цитопатического эффекта на культуре клеток СНО-К1, гемолитической и уреазной активности. При исследовании ЦПД обнаружено, что штаммы *Corynebacterium spp.*, выделенные от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, обладают более выраженным цитопатическим эффектом, чем клинические изоляты от практически здоровых лиц (83,7±11,1% и 29,2±18,6% погибших клеток СНО-К1 соответственно). ЦПД проявлялось у всех клинических изолятов от больных и практически здоровых лиц, одинаково, в основном, округлением клеток СНО-К1 (более 80% случаев). Такие морфологические изменения клеток СНО-К1 могли быть связаны с действием поверхностных структур коринебактерий, ферментов, продуктов их жизнедеятельности. Это свидетельствовало о возможности определения патогенных свойств штаммов *Corynebacterium spp.* путём оценки их ЦПД на культуре клеток СНО-К1.

Гемолитическую активность, как и цитопатический эффект, чаще обнаруживали у штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта, чем от практически здоровых лиц. Частота её обнаружения низкая (37,2±3,9% и 13,8±3,5% случаев соответственно), что указывает на недостаточную информативность этого теста для характеристики патогенных свойств коринебактерий. При определении факторов патогенности ряда видов *Corynebacterium spp.*, например, *C. rieggelii*, выделенных от больных с патологией урогенитального тракта, высокая уреазная активность может расцениваться как фактор патогенности [24]. Представляло интерес оценить способность к продукции уреазы у продуцирующих её изолятов *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*. При сравнении показателей уреазной активности этих видов коринебактерий, выделенных от больных и практически здоровых лиц, никакие отличия не обнаружены. Следовательно, определение уреазы не является целесообразным для характеристики патогенных свойств штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта.

Имеются указания на то, что штаммы микроорганизмов, обладающие МЛУ, следует расценивать как патогенные (СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней, а также к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»). М.: 2021). Проведено определение резистентности к АМП штаммов *Corynebacterium spp.*, выделенных от больных с хроническим тонзиллитом, назофарингитом, бронхитом, пневмонией, ангиной и практически здоровых лиц. Показано, что от больных с воспалительными за-

болеваниями респираторного тракта выделено шесть штаммов *Corynebacterium spp.* с МЛЮ, из которых 2 (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. afermentans*) устойчивы к трём, 3 (*C. propinquum*, *C. coyleae*, *C. falsenii*) – к четырём, 1 (*C. amycolatum*) – к семи АМП. От практически здоровых лиц выделен 1 штамм (*C. propinquum*), обладавший резистентностью к четырем АМП.

Заключение. Для установления этиологической роли штаммов *Corynebacterium spp.* в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта целесообразно определение их количества в биологическом материале (10^5 КОЕ/мл и более), ЦПД на культуре клеток СНО-К1, наличия резистентности к АМП, особенно МЛЮ. Различия в указанных характеристиках клинических изолятов *Corynebacterium spp.* от больных с хроническим тонзиллитом, назофарингитом, бронхитом, пневмонией, ангиной и практически здоровых лиц связаны со штаммовой, а не видовой принадлежностью коринебактерий, что необходимо учитывать при проведении микробиологической диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-10, 12-19, 22-24
см. REFERENCES)

1. Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Миронов А.Ю., Харисова А.Р. Антибиотикочувствительность штаммов *Corynebacterium non diphtheriae*, циркулирующих в г. Ростове-на-Дону и Ростовской области. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 2: 56-9.
20. Лабинская А. С., Костюкова Н. Н., Иванова С. М., ред. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. М.: Медицина, 2012: 574.
21. 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.

REFERENCES

1. 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. 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): 1-18.
2. Nishiyama A., Ishida T., Ito A., Arita M. Bronchopneumonia caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Int. Med.* 2013; 52 (16): 1847.
3. 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.
4. Yoshihiko O., Hiroyuki O., Tatsuya A., Ryo K., Kazuhide K., Toshihiko N. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* as a pathogen in bacterial co-infection in COVID-19 patients with mechanical ventilation. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2021 Aug 31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470958/>. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.481. Open Element.
5. 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.
6. 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 (6):e0199454.

7. Möller J., Busch A., Berens C., Hotzel H., Burkovski A. Newly isolated animal pathogen *Corynebacterium silyaticum* is cytotoxic to human epithelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3549.
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. 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: 2146-454.
10. Neemuchwala A., Soares D., Ravirajan V., Marchand-Austin A., Julianne V. Kus, Patel S.N. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheria *Corynebacterium* isolates in Ontario, Canada, from 2011 to 2016. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018; 62(4): e01776-17.
11. Kharseeva G. G., Voronina N. A., Mironov A. Yu., Harisova A. R. Antibiotic sensitivity of *Corynebacterium non diphtheriae* strains circulating in Rostov-on-Don and Rostov region. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 2: 56-9. (in Russian)
12. 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 (6): 2064-7.
13. 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 (2): 119-22.
14. Shariff M., Aditi A., Beri K. *Corynebacterium striatum*: an emerging respiratory pathogen. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2018; 12 (7): 581-6.
15. 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.
16. 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 (2): 119-22.
17. Zasada A. A., Mosiej E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infections in human. *Lett Appl. Microbiol.* 2018; 66 (6): 472-83.
18. 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.
19. 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 (1): 39-44.
20. Labinskaya A. S., Kostyukova N. N., Ivanova S. M. Manual of Medical Microbiology. [Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infektsiy]. Moscow: Meditsina; 2012: 574. (in Russian)
21. Mironov A. Yu., Savitskaya K. I., Vorobyev A. A. Conditionally pathogenic microorganisms in respiratory tract diseases in patients of the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000; 1: 81-4. (in Russian)
22. 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.
23. 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)*. 2020; 7: 539501.
24. Funke G., Lawson P. A., Collins M. D. *Corynebacterium riegliei* sp. nov., an unusual species isolated from female patients with urinary tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36(3): 624-7.