

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.15-07:579.842.11]-078

DOI: 10.17816/pmj3826-13

STAPHYLOCOCCUS AUREUS КАК МИШЕНЬ МИКРОБИЦИДНЫХ ФАКТОРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

А.П. Годовалов¹, И.А. Боев²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Городская стоматологическая поликлиника № 3, г. Пермь, Россия

STAPHYLOCOCCUS AUREUS AS A TARGET OF PERIPHERAL BLOOD MICROBICIDAL FACTORS OF HEALTHY DONORS

A.P. Godovalov¹, I.A. Boev²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Dental Clinic № 3, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить бактериолитическую активность периферической крови здоровых доноров против *S. aureus*. В настоящее время большое внимание уделяется участию условно патогенных микроорганизмов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний, среди которых одно из лидирующих мест занимают процессы стафилококковой этиологии. *Staphylococcus aureus* обладает уникальным спектром факторов патогенности, которые вместе с внутриклеточной персистенцией позволяют стафилококкам избегать воздействия факторов иммунной системы и других агентов.

Материалы и методы. Оценивали бактериолитическую активность периферической крови 32 практически здоровых доноров, а также способность цельной крови и сыворотки разрушать био пленки. Дифференцировано анализировали поглотительную активность моноцитов и нейтрофилов периферической крови, а также способность к продукции гидроксильных радикалов. Для опсонизации *S. aureus* использовали коммерческий препарат иммуноглобулина G или сыворотку доноров.

© Годовалов А.П., Боев И.А., 2021

тел. +7 912 981 51 00

e-mail: AGodovalov@gmail.com

[Годовалов А.П. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, доцент кафедры микробиологии и вирусологии; Боев И.А. – стоматолог-хирург].

© Godovalov A.P., Boev I.A., 2021

tel. +7 912 981 51 00

e-mail: AGodovalov@gmail.com

[Godovalov A.P. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, leading researcher of Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of Department of Microbiology and Virology; Boev I.A. – dental surgeon].

Результаты. Показано, что цельная периферическая кровь практически не обладает существенным влиянием на численность жизнеспособных клеток *S. aureus*. Однако свежеполученная сыворотка крови значительно разрушает биопленку. Установлено, пятая часть лейкоцитов периферической крови поглощают клетки *S. aureus*. После опсонизации микробных клеток препаратом иммуноглобулина G показатели фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов существенно не изменились. При использовании свежеполученной сыворотки для опсонизации объектов выявлено стимулирующее влияния на продукцию гидроксильных радикалов лейкоцитами ($2758,7 \pm 725,3$ и $870,6 \pm 197,4$ RLU соответственно; $p < 0,05$). После прогревания сыворотки при 56°C стимулирующий эффект нивелировался ($1091,1 \pm 234,7$ RLU; $p > 0,05$ к пробам с неопсонизированными объектами). В целом полученные данные указывают, что наиболее эффективной системой элиминации *S. aureus* можно признать компоненты комплемента.

Выводы. Таким образом, *S. aureus* уникально адаптировался к организму человека, что позволяет стафилококкам персистировать длительное время без клинических проявлений. Можно предположить, что среди факторов иммунной системы, вероятно, наиболее эффективным бактерицидным действием обладают белки системы комплемента, разрушающие как клетки *S. aureus*, так и матрикс биопленки. Однако эффективность этой системы находится в зависимости от белоксинтезирующей функции печени, доступности микроорганизмов действию комплемента.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, бактерицидная активность, периферическая кровь, компоненты комплемента, иммуноглобулины, фагоцитарная активность.

Objective. The aim of investigation was to evaluate the bacteriolytic activity of the peripheral blood of healthy donors against *S. aureus*. Currently, much attention is paid to the involvement of opportunistic microorganisms in the development of infectious and inflammatory diseases, among which one of the leading places is occupied by the processes of staphylococcal etiology. *Staphylococcus aureus* possesses a unique spectrum of pathogenic factors, which, together with intracellular persistence, allow staphylococci to avoid exposure to immune factors and other agents.

Materials and methods. The bacteriolytic activity of the peripheral blood of 32 healthy donors, as well as the ability of the whole blood and serum to destroy biofilms, were evaluated. The phagocytic activity of peripheral blood monocytes and neutrophils and the ability to produce hydroxyl radicals were analyzed. For opsonization of *S. aureus*, a commercial immunoglobulin G or donor serum was used.

Results. It was shown that the whole peripheral blood practically does not have a significant effect on the number of viable cells of *S. aureus*. However, freshly obtained blood serum significantly destroys the biofilm. It has been established that a fifth part of peripheral blood leukocytes is absorbed by *S. aureus*. After opsonization of microbial cells with immunoglobulin G, the indices of phagocytic activity of monocytes and neutrophils did not change significantly. When using freshly obtained serum for opsonization of objects, a stimulating effect on the production of hydroxyl radicals by leukocytes was revealed (2758.7 ± 725.3 and 870.6 ± 197.4 related light units, respectively; $p < 0.05$). After heating the serum at 56°C , the stimulating effect was leveled (1091.1 ± 234.7 related light units; $p > 0.05$ for samples with non-opsonized objects). In general, the obtained data indicate that the complement components can be recognized as the most effective system for the elimination of *S. aureus*.

Conclusions. Thus, *S. aureus* uniquely adapted to the human body that allows staphylococci to persist for a long time without clinical manifestations. It can be assumed that among the factors of the immune system, the proteins of the complement system, which destroy both *S. aureus* cells and the biofilm matrix, probably have the most effective bactericidal action. However, the effectiveness of this system depends on the protein-synthesizing function of the liver, the availability of microorganisms to the action of complement.

Keywords. *Staphylococcus aureus*, bactericidal activity, peripheral blood, complement components, immunoglobulins, phagocytic activity.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время отмечается неуклонный рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных условно патогенными микроорганизмами [1–3]. Среди причин такой ситуации следует выделить бактерионосительство и ослабление антимикробной активности иммунной системы. Уникальным симбиозом можно назвать персистенцию у здоровых лиц *Staphylococcus aureus* в разных локусах организма [4]. Согласно данным ВОЗ, 20 % практически здоровых людей являются постоянными носителями *S. aureus*, а еще 70 % – так называемыми «перемежающимися» носителями, когда этот вид микроорганизма выделяется многократно, но присутствуют различия штаммовой структуры по ряду показателей [5]. Наиболее часто встречается носительство *S. aureus* в кишечнике, на коже и слизистых оболочках [4].

Из факторов иммунной системы фагоцитарная активность лейкоцитов занимает ведущее место среди механизмов элиминации *S. aureus*. Так, при снижении числа нейтрофилов или нарушении их функциональной активности существенно увеличивается встречаемость инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных *S. aureus* [6]. Кроме этого, показано, что фагоцитарная активность лейкоцитов увеличивается при опсонизации стафилококков иммуноглобулином G [7]. Однако эффективность опсонизации зависит от количества и репертуара специфичности антител.

Цель исследования – оценить бактериологическую активность периферической крови здоровых доноров против *S. aureus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 32 практически здоровых добровольца. Кровь получали

утром натощак. При определении бактерицидной активности цельной крови пробы делили на три порции. Первую порцию крови смешивали с тест-штаммом *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и сразу же использовали для посева (контрольная проба). Вторую порцию крови смешивали с опсонизированными, а третью – с неопсонизированными микроорганизмами. Опсонизацию осуществляли коммерческим препаратом «Октогам», содержащим иммуноглобулин класса G с широким спектром специфических антител. Рабочая концентрация препарата по иммуноглобулину класса G была 20 мг/мл [8, 9]. Опсонизацию микроорганизмов осуществляли в течение часа при температуре 37 °С. Микробицидную активность тестировали после инкубации крови с микроорганизмами в течение 3 ч при температуре 37 °С. Посев образцов для подсчета выросших колоний осуществляли на желточно-солевой агар.

Биопленки *S. aureus* ATCC 25923 выращивали в плоскородных полистироловых планшетах в течение 24 ч при 37 °С. После этого удаляли питательный бульон и промывали планшеты забуференным физиологическим раствором. На пленки наносили цельную кровь или плазму на 1 ч, инкубацию осуществляли в термостате при 37 °С. В контрольные пробы вносили равный объем питательного бульона. Для визуализации биопленок применяли метод O'Toole [10]: толщину биопленок определяли при помощи окраски генцианвиолетом с последующей его экстракцией спиртом и учетом оптической плотности на фотометре.

При определении поглотительной активности лейкоцитов все пробы периферической крови делили на две порции. В 1-ю порцию вносили опсонизированные клетки *S. aureus* ATCC 25923, во 2-ю – неопсонизированные микроорганизмы. Сущность метода аналогична описанному в [11], за исключени-

ем того, что в качестве объекта фагоцитоза выбраны клетки *S. aureus*. Оценка числа нейтрофилов и моноцитов, фагоцитирующих бактерии, проведена на микропрепаратах, окрашенных по методу Романовского – Гимзе. В каждом препарате учитывали не менее 300 фагоцитирующих клеток. Рассчитывали процент фагоцитирующей клеток каждого типа, фагоцитарное число (среднее число *S. aureus*, приходящееся на одну фагоцитирующую клетку), а также абсолютные показатели фагоцитарной активности клеток.

Для определения радикал-продуцирующей активности лейкоцитов при постановке реакции люминолзависимой хемилюминесценции в стимулированном варианте в лунках планшета (Corning Inc. Costar) смешивали лейкоциты ($25 \cdot 10^6$ /мл) и взвесь тест-штамма *S. aureus* ATCC 25923. В спонтанном варианте реакции смешивали те же компоненты, но вместо тест-штамма вносили раствора Хенкса. Измерение проводили на люминометре Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (США) в течение 180 мин. Для статистического анализа использовали интегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения (integral, RLU) [12].

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Вычислялась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка средней арифметической (m). Для проверки нормальности распределения использован критерий Шапиро – Уилка. В случае распределения приближенного к нормальному использовали критерий Стьюдента, в остальных – применяли критерий Манна – Уитни для оценки значимости различий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении бактерицидной активности цельной периферической крови здоровых добровольцев не выявлено существенного изменения числа жизнеспособных *S. aureus* за 180 мин контакта с кровью. Так, до инкубации количество бактерий составило $1218,6 \pm 239,0$ КОЕ, а в 180-ю мин – $768,9 \pm 121,9$ КОЕ ($p > 0,05$).

Тест-штамм *S. aureus* формирует довольно выраженную биопленку – $1,096 \pm 0,239$ усл. ед. При инкубации такой биопленки с цельной кровью ее толщина уменьшается до $0,323 \pm 0,060$ ($p < 0,05$), а со свежеполученной сывороткой крови – до $0,131 \pm 0,002$ усл. ед. оптической плотности ($p < 0,05$). После прогревания сыворотки при 56°C ее эффект на толщину биопленки нивелировался.

Число нейтрофилов, фагоцитирующих *S. aureus*, составило $23,7 \pm 4,4$ %, а моноцитов – $13,8 \pm 2,2$ % ($p = 0,050$). Половину фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов можно отнести к активно поглощающим клеткам, так как они захватывали более двух микробных клеток. В целом только пятая часть лейкоцитов поглощали клетки *S. aureus*. После опсонизации микробных клеток препаратом иммуноглобулина G показатели фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов существенно не изменились. Однако при оценке суммарных показателей для всего пула лейкоцитов отмечено, что после опсонизации объектов наблюдается увеличение фагоцитарного индекса и снижение относительного числа нефагоцитирующих лейкоцитов.

При анализе радикал-продуцирующей активности лейкоцитов выявлено, что свежеполученная сыворотка обладает выраженным стимулирующим влиянием на продук-

цию гидроксильных радикалов лейкоцитами ($2758,7 \pm 725,3$ и $870,6 \pm 197,4$ RLU соответственно; $p < 0,05$). После прогревания сыворотки при 56°C стимулирующий эффект нивелировался ($1091,1 \pm 234,7$ RLU; $p > 0,05$ к пробам с неопсонизированными объектами), что указывает на существенный вклад компонентов комплемента в активацию продукции гидроксильного радикала.

Золотистый стафилококк является уникальным микроорганизмом, обладающим широким спектром факторов патогенности, благодаря которым удается успешно противостоять иммунной системе. Все это позволяет штаммам золотистого стафилококка колонизировать биотопы организма человека и существовать там относительно долгое время. У *S. aureus* описаны системы противодействия иммунным факторам [13]. Так, показано, что *S. aureus* способны выживать в нейтрофилах и моноцитах [14], клетках ткани полипов носа [15], слизистой оболочки носа пациентов с синуситами [16] и в клетках ткани преддверия носа здоровых индивидуумов [17], что, в свою очередь, обеспечивает диссеминацию микроорганизмов. Кроме этого, внутриклеточная локализация позволяет *S. aureus* сохранять популяцию и восстанавливать численность практически до исходного уровня после терапии топическими препаратами [17]. Более того, при внутриклеточной локализации, особенно в нефагоцитирующих клетках, *S. aureus* становятся недоступными для белков системы комплемента, «профессиональных» фагоцитов и иммуноглобулинов. Установлено, что после интернализации клеток *S. aureus* наблюдается снижение метаболической активности бактерий [18]. У таких вариантов снижаются до полного прекращения гемолитическая и цитотоксическая активности,

но повышается экспрессия факторов адгезии, что в целом указывает на адаптацию бактерий к длительному внутриклеточному сосуществованию [19]. Процесс формирования метаболически неактивных штаммов может быть инициирован антибиотиками [20]. Описан процесс реверсии метаболически неактивных штаммов в исходный фенотип, но механизм до конца не выяснен.

Таким образом, *S. aureus* уникально адаптировался к организму человека, успешно выдерживает и более того уходит от воздействия факторов иммунной системы. Все это позволяет стафилококкам персистировать длительное время без клинических проявлений и наращивать свой патогенный потенциал.

Выводы

1. Можно предположить, что среди факторов иммунной системы, вероятно, наиболее эффективным бактерицидным действием обладают белки системы комплемента, разрушающие как клетки *S. aureus*, так и матрикс биопленки. Однако эффективность этой системы находится в зависимости от белоксинтезирующей функции печени, доступности микроорганизмов действию комплемента.

2. Интернализированный *S. aureus* клетками человека практически недоступен для антибиотиков и иммунной системы, что создает возможность для персистенции микроорганизмов и периодической реактивации воспалительного процесса.

Библиографический список

1. Пестов А.Ю., Панченко А.В. Колонизация полости рта стафилококками при пародонтите. Вестник Волгоградского государ-

ственного медицинского университета 2011; 4 (40): 62–65.

2. *Меньшикова Е.Д., Черненко Т.В., Меньшиков Д.Д., Киселевская-Бабина И.В., Годков М.А.* Этиологическая роль и экология *Staphylococcus aureus* у больных специализированных отделений стационара при моно- и смешанных раневых инфекциях. Инфекции в хирургии 2014; 12(2): 35–39.

3. *Бондарева Г.П., Туровский А.Б., Семкина О.В.* Роль золотистого стафилококка при полипозном синусите. Российский алергологический журнал 2013; 6: 5–8.

4. *Зайкина О.Н., Бондаренко А.П., Гончарова Н.И.* Носоглоточное носительство бактериальных патогенов у часто болеющих детей и взрослых. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2010; 17 (17): 104–110.

5. *Бакиеева С.С., Сергеева И.В.* Стафилококковое бактерионосительство, как критерий экологического неблагополучия среды обитания человека. Современные проблемы науки и образования 2015; 6: 577.

6. *Molne L., Verdrengh M., Tarkowski A.* Role of neutrophil leukocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. Infection and immunity 2000; 68 (11): 6162–6167.

7. *Шмагель К.В., Слободчикова С.В.* Опсонизирующие свойства коммерческого антистафилококкового иммуноглобулина. Медицинская иммунология 2012; 14 (1–2): 95–102.

8. *Дерябин Д.Г., Каримов И.Ф.* Особенности реагирования рекомбинантных люминесцирующих бактерий с различными Лух-оперонами в фагоцитарной системе. Вестник ОГУ 2007; 12: 4–7.

9. *Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Годовалов А.П., Быкова Л.П.* Опсонизация *Candida albicans* иммуноглобулином для внутривенного введения. Медицинская иммунология 2015; S: 434.

10. *O'Toole G.A.* Microtiter dish biofilm formation assay. J vis exper 2011; 47(4): 2437.

11. *Shilov J.I., Orlova E.G.* Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. Immunology Letters 2003; 86: 229–233.

12. *Шилов С.Ю., Шилов Ю.И., Барков С.Ю.* Влияние дегидроэпиандростерона на показатели люминолзависимой хемилюминисценции при зимозановом перитоните у старых крыс. Российский иммунологический журнал 2017; 11(20): 570–572.

13. *Goldmann O., Medina E.* *Staphylococcus aureus* strategies to evade the host acquired immune response. Int J Med Microbiol 2018; 308 (6): 625–630.

14. *Strobel M., Pfortner H., Tuchscher L., Volker U., Schmidt F., Kramko N., Schnittler H.J., Fraunholz M.J., Löffler B., Peters G., Niemann S.* Post invasion events after infection with *Staphylococcus aureus* are strongly dependent on both the host cell type and the infecting *S. aureus* strain. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 799–809.

15. *Hayes S.M., Howlin R., Johnston D.A., Webb J.S., Clarke S.C., Stoodley P., Harries P.G., Wilson S.J., Pender S.L., Faust S.N., Hall-Stoodley L., Salib R.J.* Intracellular residency of *Staphylococcus aureus* within mast cells in nasal polyps: a novel observation. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 1648–1651.

16. *Clement S., Vaudaux P., Francois P., Schrenzel J., Huggler E., Kampf S., Chaponnier C., Lew D., Lacroix J.S.* Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. J Infect Dis 2005; 192: 1023–1028.

17. *Hanssen A.M., Kindlund B., Stenklev N.C., Furberg A.S., Fismen S., Olsen R.S., Johannessen M., Sollid J.U.* Localization of *Staphylococcus aureus* in tissue from the nasal vestibule in healthy carriers. BMC Microbiol 2017; 17: 89.

18. Proctor R.A., von Eiff C., Kahl B.C., Becker K., McNamara P., Herrmann M., Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 295–305.

19. Kalinka J., Hachmeister M., Geraci J., Sordelli D., Hansen U., Niemann S., Oetermann S., Peters G., Loffler B., Tuchscher L. *Staphylococcus aureus* isolates from chronic osteomyelitis are characterized by high host cell invasion and intracellular adaptation, but still induce inflammation. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 1038–1049.

20. Krut O., Sommer H., Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 167–173.

REFERENCES

1. Pestov A.Ju., Panchenko A.V. Colonization of the oral cavity with staphylococci with periodontitis. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2011; 4 (40): 62–65 (in Russian).

2. Men'shikova E.D., Chernen'kaja T.V., Men'shikov D.D., Kiselevskaja-Babinina I.V., Godkov M.A. Etiological role and ecology of *Staphylococcus aureus* in patients of specialized hospital departments with mono- and mixed wound infections. *Infekcii v hirurgii* 2014; 12(2): 35–39 (in Russian).

3. Bondareva G.P., Turovskij A.B., Semkina O.V. The role of *Staphylococcus aureus* in polyposis sinusitis. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* 2013; 6: 5–8 (in Russian).

4. Zajkina O.N., Bondarenko A.P., Goncharova N.I. Nasopharyngeal carriage of bacterial pathogens in frequently ill children and adults. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii* 2010; 17(17): 104–110 (in Russian).

5. Baksbeeveva S.S., Sergeeva I.V. *Staphylococcal* bacteria carrier as a criterion of ecological ill-being of the human environment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2015; 6: 577 (in Russian).

6. Molne L., Verdrengh M., Tarkowski A. Role of neutrophil leukocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity* 2000; 68(11): 6162–6167.

7. Shmageļ K.V., Slobodchikova S.V. Opsonizing properties of commercial antistaphylococcal immunoglobulin. *Medicinskaja immunologija* 2012; 14 (1–2): 95–102 (in Russian).

8. Derjabin D.G., Karimov I.F. Features of the reaction of recombinant luminescent bacteria with various Lux-operons in the phagocytic system. *Vestnik OGU* 2007; 12: 4–7 (in Russian).

9. Sbestakova A.V., Kadyraliev B.K., Godovalov A.P., Bykova L.P. Opsonization of *Candida albicans* with immunoglobulin for intravenous administration. *Medicinskaja immunologija* 2015; S: 434 (in Russian).

10. O'Toole G.A. Microtiter dish biofilm formation assay. *J vis exper* 2011; 47(4): 2437.

11. Shilov J.I., Orlova E.G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response. *Immunology Letters* 2003; 86: 229–233.

12. Shilov S.Ju., Shilov Ju.I., Barkov S.Ju. Effect of dehydroepianrosterone on luminol-dependent chemiluminescence indices in zymosan peritonitis in old rats. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal* 2017; 11(20): 570–572 (in Russian).

13. Goldmann O., Medina E. *Staphylococcus aureus* strategies to evade the host acquired immune response. *Int J Med Microbiol* 2018; 308(6): 625–630.

14. Strobel M., Pfortner H., Tuchscher L., Volker U., Schmidt F., Kramko N., Schnittler H.J., Fraunholz M.J., Loffler B., Peters G., Niemann S.

Post invasion events after infection with *Staphylococcus aureus* are strongly dependent on both the host cell type and the infecting *S. aureus* strain. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 799–809.

15. Hayes S.M., Howlin R., Johnston D.A., Webb J.S., Clarke S.C., Stoodley P., Harries P.G., Wilson S.J., Pender S.L., Faust S.N., Hall-Stoodley L., Salib R.J. Intracellular residency of *Staphylococcus aureus* within mast cells in nasal polyps: a novel observation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1648–1651.

16. Clement S., Vaudaux P., Francois P., Schrenzel J., Huggler E., Kampf S., Chaponnier C., Lew D., Lacroix J.S. Evidence of an intracellular reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *J Infect Dis* 2005; 192: 1023–1028.

17. Hanssen A.M., Kindlund B., Stenklev N.C., Furberg A.S., Fismen S., Olsen R.S., Johannessen M., Sollid J.U. Localization of *Staphylococcus aureus* in tissue from the nasal vestibule in healthy carriers. *BMC Microbiol* 2017; 17: 89.

18. Proctor R.A., von Eiff C., Kahl B.C., Becker K., McNamara P., Herrmann M., Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 295–305.

19. Kalinka J., Hachmeister M., Geraci J., Sordelli D., Hansen U., Niemann S., Oetermann S., Peters G., Löffler B., Tuchscher L. *Staphylococcus aureus* isolates from chronic osteomyelitis are characterized by high host cell invasion and intracellular adaptation, but still induce inflammation. *Int. J Med Microbiol* 2014; 304: 1038–1049.

20. Krut O., Sommer H., Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 167–173.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.01.2021