

S. AUREUS ТУДЫРҒАН ИНФЕКЦИЯЛАРДЫ ЕМДЕУДІҢ ЖАҢА ТЕРАПЕВТІК ТӘСІЛДЕРІБекшин Ж. М. , Абитаева Г. К. *, Байқоныс Т.Б. , Уразова М.С. , Текебаева Ж.Б. «Микроорганизімдердің республикалық коллекциясы» ЖШС, Астана, Ш.Уалиханов 13/1, 010000, Қазақстан
*inforcm2017@gmail.com**ТҮЙІН**

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) – грамоң бактериялар, әр түрлі клиникалық аурулардың қоздырғышы болып табылады. *S. aureus* тудыратын инфекциялар, медициналық мекемелерден тыс және ішінде кең таралған. Метициллинге төзімді *S. aureus* сияқты антибиотикке төзімді штаммдардың пайда болуы емдеуді күрделендіреді. *S. aureus* әдетте сау теріні зақымдамайды, бірақ ішкі тіндерге немесе қан айналымына енсе, бактериялар ауыр инфекциялардың дамуына әкелуі мүмкін. Аурудың агрессивті сипаты, қолданыстағы емдеу әдістерінің шектеулілігі және антибиотикке төзімді штаммдардың таралуы жаңа антибиотиктердің дамуымен салыстырғанда бактериялық инфекциялармен күресудің баалама стратегияларын әзірлеуді жеделдетуге әкелді.

Бұл шолуда *S. aureus* инфекциясымен байланысты әлемдік аурушандық пен өлім-жітімнің эпидемиологиялық көрінісін, сонымен қатар микробқа қарсы төзімділік мәселелерін қарастырамыз. *S. aureus* инфекциясының патогенезі мен вирулентті факторларын, сонымен қоса олардың антибиотиктерге төзімділік механизмдерін зерттеу арқылы инфекцияны ерте анықтаудың маңыздылығын қарастырдық.

Шолу профилактикалық және емдік микробқа қарсы стратегияларды қоса алғанда, *S. aureus* антибиотиктерге төзімділікке жауап берудің жаңа тәсілдерін талқылауды қамтиды. Емдеуде бактериофагтарды, микробқа қарсы пептидтерді, пробиотикалық микроорганизмдерді және олардың метаболиттерін қолдану, бактериялық байланысты тежеу үшін ингибиторларды қолдану сияқты стратегиялар қарастырылады.

Кілтгі сөздер: *Staphylococcus aureus*, патогенез, диагностика, антибиотикке төзімділік, терапия, пептидтер, бактериофагтар.

КІРІСПЕ

Қоғамдық денсаулық сақтаудың өзекті мәселелерінің бірі антибиотикке төзімді стафилококк инфекцияларының пайда болу жағдайларының өсуі болып табылады. Қазіргі сәтте, микробқа қарсы препараттарға деген төзімділік жаһандық тұрғыда адамдардың денсаулығына айтарлықтай қауіп төндіреді. АҚШ-тың Ауруларды бақылау және алдын алу орталығы (CDC) деректері бойынша 2017 жылы ауруханада жатқан науқастардың ішінен MRSA-мен ауырғандардың саны 323 мыңнан асты, оның ішінде 10 мыңнан астам адам осы инфекциядан қайтыс болды [1]. Ланцет журналындағы 2019 жылғы есепке сәйкес әлем бойынша антибиотиктердің әсеріне бейімделген бактериялар әсерінен 5 миллионға жуық өлімі тіркеліп, оның ішіндегі 1,27 миллион адамның өлімі антибиотиктерге төзімді бактериялардың кесірінен екені көрсетілді [2].

Еуропалық Ауруларды Бақылау және Алдын Алу Орталығының (ECDC) мәліметтері бойынша, 2015 жылы Еуропада тіркелген антибиотиктерге төзімді бактериялық инфекциялардың 70%-на жуығы және 27 мыңнан астам адамның өлімі көп дәріге төзімді грамоң бактериялармен байланысты болған. [3].

Біріккен Араб Әмірліктерінде 2010 жылдан 2021 жылға дейінгі кезеңде клиникалық инфекциялармен байланысты жалпы 29 414 қайталанбаған MRSA изоляттары тіркелген. Зерттеу кезеңінде анықталған барлық *S. aureus* изоляттарының ішінде MRSA 26,4% құрады. ал 2021 жылы бұл көрсеткіш 33,5%-ға дейін өскен [4].

Cassini және оның әріптестері 2007-2015 жылдары Еуропалық Одақ пен Еуропалық Экономикалық Аймақта 8 түрлі бактериялық қоздырғыштардың ауру ауыртпалығын және 16 патоген-дәрі комбинациясының тиімділігін баға-

лады [5]. Сол сияқты, Fonggang H. және оның әріптестері бактериялық инфекциялардың әлемдік масштабтағы ауыр салдарын және микробқа қарсы төзімділіктің әр түрлі салалардағы денсаулық сақтау саясатына әсерін атап өтті [6].

Қазақстанда *S. aureus*-пен байланысты ауру мен өлім көрсеткіштерінің эпидемиологиялық жағдайы толық зерттелмеген. Дегенмен, Қазақстан Орталық Азия мен Шығыс Еуропадағы антибиотиктерге төзімділікті бақылау жүйелеріне, мысалы, CAESAR сияқты көптеген елдерді қамтитын мониторинг жүйелеріне қосылғаннан кейін, микробқа қарсы препараттардан туындаған антибиотикке төзімді инфекциялардың жалпы санымен қатар, нақты түрлерге жататын бөлінген бактериялардың үлесі де бақылауға алынады [7].

Бұл мақалада *S. aureus* инфекциясының патогенезі, антибиотиктерге төзімділік механизмдері, сонымен қатар алдын алу және емдеу әдістерінің қазіргі аспектілері бойынша терапиялық стратегиялар терең талқыланады.

Вируленттілік факторлары және S. aureus патогенезі

S. aureus-тің патогендік вируленттілігі негізінен оның токсиндерді, протеазаларды және секрецияланатын экзопротеиндерді қоса алғанда, вируленттіліктің кең спектрін өндіру қабілетімен байланысты. *S. aureus* иммундық жетіспеушілік салдарынан күнделікті өмірде физикалық байланыс арқылы және де ауа арқылы таралуы мүмкін. Олар негізгінен мұрын, тері, тамақ, жыныс мүшелері, қолтық асты, шап, ішек және т.б. орындарда шоғырланып, осы колонизация орнынан иесінің организмне еніп, инфекция тудыруы мүмкін [8,9].

S. aureus штамдарының барлығы вируленттік факторлар шығарады, олар патогенездің бірнеше сагысында рөл

атқарады. Вируленттік факторлардың бірнеше түрі бірдей қызмет атқарады және оларды үш негізгі топқа бөлуге болады. Бастапқы топқа адгезиндерді жатқызуға болады. Олар бактериялардың адам ұлпаларына жабысып, колонизациялап жұқтыруына мүмкіндік береді [10]. Осы атап айтылған факторлардың әсерінен тері мен ұлпалар инфекцияға шалдығып иесінің денсаулығына зиян келтіреді. Бронхит, плеврит, остеомиелит, эндокардит және де тағы басқа 100-ге жуық ауыр ауруларға алып келуі мүмкін [11]. Сонымен қатар, *Staphylococcus aureus* токсиндер шығарады, олар ұлпаларды зақымдап, иммундық жүйенің жасушаларына шабуыл жасайды [12].

S. aureus иесінде жүретін өзгермелі жағдайларға тез бейімделе алатын бактерия түрі болып табылады. Бұл бейімделу процесінде мобильді генетикалық элементтер (MGE) маңызды рөл атқарады. MGE гендік ақпаратты (ДНК) бір бактериядан екіншісіне берудің құралы болып табылады. MGE антибиотиктерге төзімділік беретін гендерді және бактериялардың вируленттілігін арттыратын гендерді қамтиды. Мысалы, метициллинге төзімді *S. aureus* (MRSA) бета-лактамы антибиотиктерге төзімділік беретін генді кодтайды [13].

Плазмидтер мен транспозондар сияқты қозғалмалы генетикалық элементтер көбінесе антибиотиктерге төзімділікті кодтайтын гендерді тасымалдайды. Фагтық аралдар мен патогенділік аралдарында *S. aureus*-тың генетикалық құрамын өзгертіп, олардың төзімділігі мен вируленттілігін арттыратын гендер орналасқан [14].

S. aureus α -, β -, γ - және δ -гемолизиндерімен кодталып, қосымша геннің реттеушісі (Agr) арқылы реттеледі. hla генімен кодталған α -гемолизин *S. aureus*-тың жақсы зерттелген вируленттік фактордың бірі болып табылады, ол эпителий, эндотелий жасушалары, эритроциттер, моноциттер және кератиноциттер сияқты жасуша-иесінің әртүрлі жасушалары мен жасуша мембраналарына зақым келтіріп, апоптозды тудырады [15]. *S. aureus* штамдарының 95% на жуығы метициллинге төзімділігіне қарамастан hla геніне ие [16].

Фенол-ерігіш модулиндер – бұл *S. aureus*-та көп мөлшерде, кворумды басқару арқылы бөлінетін амфипатикалық альфа-спиральды пептидтер. Зерттеулер көрсеткендей, фенол-ерігіш модулиндер биопленкалардың құрылымын реттеп, олардың массасын төмендетеді. Сонымен қатар, фенол-ерігіш модулиндер *S. aureus*-тың амилоид түзу арқылы биопленкаларды тұрақтандыруға ықпал етеді. Фенол-ерігіш модулиндер, әсіресе CA-MRSA сияқты жоғары вирулентті *S. aureus* штамдарында жиі кездеседі. [17].

S. aureus-тың вируленттілігін арттыратын профагтармен кодталатын бірнеше маңызды токсиндер бар, олардың ішінде ең маңыздысы - Panton-Valentine лейкоцидині (PVL). PVL мұрын қуысындағы нейтрофилдердің тазалануын төмендетеді және тері мен жұмсақ тіндердің инфекциясын тудыруға әкеледі [18]. *S. aureus*-тың иммундық жүйеден жасырынуын қамтамасыз ететін CHIPS және SCIN белоктары бактерияға иесінің иммундық жауабынан қашуға және оның вируленттілігін арттыруға, тұрақты инфекциялар тудыру қабілетін жоғарылатуға көмектеседі. Оларға А және В эксфолиативті токсиндері, сонымен қатар стафилокиназа және бірнеше энтеротоксиндер жа-

тады [19].

S. aureus токсиндері суда еритін мономер түрінде жасуша мембранасына енеді және олигомерленеді. Олигомерленген токсиндер жасуша мембранасында спираль тәрізді ойықтар түзеді, бұл жасушаның осмотық тепе-теңдігін және мембрана потенциалын бұзуға әкеліп, жасушаның өліміне әкеледі [20,21].

Стафилококктық энтеротоксиндер ішектің қалыпты жұмысын бұзады және стафилококктық тағамдық улануды тудырады. Бұл улану жүрек айну, құсу, іштің ауыруы және диарея сияқты белгілермен сипатталады. Алайда, қызба немесе гипотензия сияқты уытты әсерлердің белгілері байқалмайды [22]. *S. aureus* штамдарының 30-50%-ға жуығы энтеротоксиндерді бөліп шығарады. *S. aureus* А,В,С,Д,Е энтеротоксиндерін шығарады [23]. Олардың ішіндегі ең көп таралғаны А типіндегі энтеротоксин. В типіндегі энтеротоксин псевдомембранозды энтероколитті тудырады, ал С және Д типтері негізінен бұзылған сүт өнімдерінен бөлінеді [24].

Метициллинге қарсы төзімділік механизмдері

Антибиотиктерге сезімталдық деңгейі бойынша *S. aureus* метициллинге сезімтал *Staphylococcus aureus* (MSSA) және метициллинге төзімді *Staphylococcus aureus* (MRSA) болып жіктеледі [25, 26].

Метициллинге төзімділік, *S. aureus*-та пенициллинмен байланысатын ақуыздың (PBP2a) өндірілуіне байланысты. PBP2a - β -лактамаамаларына жақындығы төмен, және ол жергілікті емес генмен кодталады. Бұл төзімділік бактерияға β -лактамы антибиотиктердің әсеріне қарамастан жасуша қабырғасының биосинтезін жалғастыруға мүмкіндік береді. PBP2a mecA генімен кодталады, бұл ген SCCmec деп аталатын жылжымалы генетикалық элементте орналасқан. mecA генінің экспрессиясы MecR1 сенсорлық ақуызы мен mecI репрессорынан тұратын про-теолитикалық сигнал беру жолымен реттеледі [27,28].

SCCmec элементтері алуан түрлі болып келеді. Қазіргі таңда (I ден XI дейін) 11ге жуық түрлері анықталған [29]. PBP2a-ның басқа PBP-ден ерекшеленетін маңызды құрылымдық және функционалдық ерекшелігі - ол аллостериялық бақылауда болуы [30].

MRSA штамдарының ішінде ауруханаішілік (HA-MRSA) және ауруханадан тыс жұққан (CA-MRSA). Бір бактериядан, яғни *S. aureus*-тан шыққанына қарамастан, бұл екі штамның төзімділік пен вируленттілік факторлары мүлдем өзгеше болып келеді. CA-MRSA лейкоцидин кодтайтын гендермен байланысып, IV және V типті SCCmec құрамында орналасады [31].

Метициллинге төзімділік *S. aureus* цефалоспориндер, карбапенемдер сияқты басқа β -лактамыдарға да төзімділік қасиетін береді [32]. MRSA штамдары пенициллинге төзімділікті қоса алғанда антибиотиктерге төзімділікті қамтамасыз ететін көптеген гендерді тасымалдайды. MRSA адамдардың өміріне қауіп төндіретін басты патогенге айналды. Жақында оның жоғары өлім-жітімге алып келетін ауруханадан тыс жерлерде (CA-community-acquired) штамдары пайда болды. *S. aureus*-ты анықтау үшін әртүрлі әдістер қолданылады [33].

Стафилококк инфекциясын емдеудің жаңа терапиялық тәсілдері

Бактериоциндік терапия антимикробтық препараттарға төзімді патогендермен күресте болашақта маңызды рөл атқаруы мүмкін. Бұл терапевтік әдіс жаңа әсер ету механизмдеріне ие, тар таралу спектрімен сипатталады және оны биофармацевтикалық агенттерге қажетті қасиеттерді жетілдіру үшін биоинженерлік тәсілдер арқылы жетілдіруге болады. Стафилококктар өндіретін көптеген бактериоциндік заттар *in vitro* жағдайда *S. aureus*-қа қарсы жоғары белсенділік көрсетеді. Алайда, көптеген бактериоциндердің цитоуыттылығы бойынша тестілеудің жетіспеушілігі олардың терапиялық пайдалылығын бағалауда шектеу болып табылады [34].

Warraich A. өзінің зерттеуінде L-амин қышқылдарының биоленкаға қарсы әсер ету қабілетін зерттеген. Амин қышқылдарын Ципрофлоксацинмен (Cip) төмен концентрацияда бірге қолданғанда, бактериялардың өсуін тежеуде синергетикалық әсер байқалды. Бұл биоленкадаға бактериялардың санын айтарлықтай азайтуға және биоленканың құрылымын бұзуға әкелді. Конфокальды микроскопия зерттеулері амин қышқылдары биоленканың жасушадан тыс ДНҚ (eDNA) құрылымын бұзатынын, осылайша оның қалыптасуына кедергі жасайтынын көрсетті. Бұл зерттеу нәтижелері амин қышқылдарының биоленкаға қарсы агент ретіндегі мүмкіндігін растап, микробқа қарсы төзімділікті жеңу үшін жаңа стратегияларды әзірлеуге үміт береді. Катетерлер, имплантаттар және жараларға арналған таңғыш материалдарға амин қышқылдарынан жасалған қаптамаларды қолдану биоленкалық инфекциялардың алдын алу мен емдеу үшін перспективалы бағыт болып табылады [35].

Стафилококкпен (*S. aureus*) күресу үшін фагтарды антибиотиктермен бірге қолдану антибиотиктерге төзімділікті жеңудің тиімді тәсілі болып табылады. Dickey J. өзінің жүргізген зерттеуінде фагтар мен антибиотиктерді бірге қолдану арқылы *S. aureus*-тың антибиотиктерге төзімділігін азайтатынын дәлелдеді. Зерттеу нәтижесінде алдымен фагтарды қолданып, артынан антибиотиктерді қолдану тиімдірек болатыны анықталды. Бұл әдісте концентрациясы төмендігіне байланысты тиімсіз деп саналған антибиотиктерге фагтарды қосу арқылы тиімділіктің жоғарылауы көрсетілді. Антибиотиктер мен фагтардың комбинациясын жергілікті қолдану беткі инфекцияларды емдеу әдістерін әзірлеу үшін үлкен мүмкіндік береді. Себебі, бұл инфекциялар көбінесе биоленка түрінде жүретіндіктен, оларды емдеу қиынға соғады [36].

Соңғы жиырма жылда бактериофагтармен, яғни патогенді бактериялық инфекцияларды емдеу үшін бактерияларды лизис жасауға қабілетті вирулентті фагтарды қолдануға қызығушылық күшейді. Фагтардан алынатын энзимотиктер 2 классқа бөлінеді (пептидогликангидролазалар мен полисахаридті деполимеразалар). Полисахаридті деполимеразалар жасушадан тыс немесе беттік полисахаридтерге, шырыш қабаттарына, биоленка матрицасына немесе липополисахаридтерге жауап берсе, пептидогликангидролазалар немесе лизиндер бактериялардың пептидогликанды қабатын бұзуға жауап береді [37].

Бактериофагтық терапия – бактериялық инфекцияларды емдеудің дәстүрлі емес әдісі, бірақ соңғы жылдары қайтадан назар аудартып отыр. *S. aureus* және антибиотик-

терге төзімді басқа бактериялар тудырған инфекцияларды емдеу үшін бактериофагтық терапия үміт артуға болатын әдіс ретінде қарастырылуда, себебі ол преคลินิกлық және клиникалық сынақтарда әлеуетін көрсетті. Антистафилококтық вирустарды қолдануда екі негізгі тәсіл қолданылады: а) вирус пен эндолизиндер сияқты антибактериялық ферменттерді қолдану және б) толық вирус бөлшектерін енгізу. Intron Biotechnology компаниясы әзірлеген SAL-200 – бұл үміт беретін фагтық эндолизиндердің бірі. Бұл фермент *S. aureus*-тің ерекше штаммдарына және 400-ден астам *S. aureus* штаммдарына қарсы бактерицидтік белсенділігін көрсетті. Тышқандардағы бактериофагтық үлгілеріндегі нәтижелер жақсарды, сонымен қатар антибактериялық терапиямен синергизм байқалды, бұл тышқандарда және көбелек дернәсілдеріндегі жүйелік инфекциялардың тиімді емделуіне әкелді. Бұл нәтижелер жоғары емдік тиімділікті көрсетеді.

Үміт беретін нәтижелерге қарамастан, *S. aureus* инфекцияларын емдеуде бактериофагтық терапияны қолданудың тиімділігін арттыру үшін бірқатар мәселелерді шешу қажет. Мәселелер ретінде емделушінің емделу барысында немесе емдеу алдындағы туындаған антиденелер терапияның тиімділігін төмендету мүмкіндігі және бактериофагтар немесе эндолизиндердің *S. aureus* бактерияларын жоюдағы тиімділігін дәлелдеу маңыздылығын жатқызуға болады. Фагтарды өндіру технологиясының дамуы клиникалық медицинада фаг терапиясының қолданылу ауқымын кеңейтуге ықпал етеді. Liu K препаратқа төзімді *S. aureus* фаг терапиясы контекстінде фаг биологиясын, жануарлар үлгілерін, әртүрлі клиникалық емдеу жағдайларын және клиникалық сынақтардың нәтижелерін шолу жасады [38,39,40].

Фаг терапиясы *S. aureus*, сонымен қатар басқа да көп дәріге төзімді бактерияларға қарсы күрестегі потенциалын бағалауға арналған жаңа шолулар, клиникалық қолданудың кеңеюі үшін саясат, ережелер және ұлттық стандарттаудың маңыздылығын атап өтті. Олар фаг терапиясының артықшылықтары мен кемшіліктерін талдап, болашақтағы зерттеулер мен даму бағыттарын белгіледі [41]. *S. aureus* инфекциясымен күресуде *Bacillus* пробиотиктері мен фенгициндерді қолданудың әлеуеті зор. Трансляциялық қолданудың бірнеше түрлері бар. Оларға, тірі бацилланы пробиотик ретінде *S. aureus* колониясын жою үшін қолдануды жатқызса, келесі түрі тікелей тежеуіш дәрі ретінде кворумға сезімтал фенгицин ингибиторларын синтетикалық немесе тазартылған түрде *S. aureus* тудырған инфекцияларға қарсы қолдануды жатқызуға болады. Тірі *Bacillus subtilis* пробиотиктері спора түрінде ауыз арқылы қабылданғанда, ішекте өсіп, метаболикалық белсенді жасушаларды түзеді. Олар *S. aureus*-тің кворумға сезімталдығын басады және осылайша ішектің *S. aureus*-пен колонизациялануын болдырмайды. *Bacillus subtilis* споралары жиі пробиотикалық құрамдарға кіреді және жеке пробиотик ретінде де қолжетімді [42].

Метициллинге төзімді *S. aureus* инфекциялары қазіргі таңда қоғамдық денсаулыққа үлкен қауіп төндіріп отыр. Бұл мәселені шешу үшін жаңа емдеу әдістерін іздестіру қажет. Yang R. жүргізген зерттеулерінде III5 және III15 конъюгаттарының *in vitro* және *in vivo* жағдайларда MRSA-ға қарсы жоғары белсенділігі көрсетілді, бұл

қазіргі уақытта MRSA тиімді емдеу әдістерінің бірі болып саналады. Сонымен қоса неолигнан изомагнололон (I) және оның изомері II синтезін, сондай-ақ MRSA емдеу үшін неолигнан-антимикробтық пептидті (АМПИ) имитациялайтын бірқатар жаңа конъюгаттарды алу туралы жазады. Бұл конъюгаттар жылдам өлтіру кинетикасын, төмен резистенттілік жиілігін ғана емес, сонымен қатар төмен уыттылығын мен бактериялық биопенкаға әсерін көрсетеді. Неолигнан-АМПИ имитациялайтын конъюгаттары бактериялық мембраналарды бұзу арқылы бактерицидтік әсер етеді. Олар фосфатидилглицерол (PG) және кардиолипін (CL) сияқты липидтермен тез байланысады, нәтижесінде белсенді оттегі түрлерінің деңгейі жоғарылайды және ақуыз бен ДНҚ шығуы байқалады. Нәтижесінде MRSA инфекцияларымен күресу үшін неолигнан-АМПИ имитациялайтын конъюгаттары үміт беретін антимикробтық үміткер болу мүмкін екендігін көрсетті. Бұл зерттеулердің нәтижелері болашақта MRSA инфекцияларымен күресуге бағытталған жаңа емдеу стратегияларын әзірлеуге үлесін тигізуі мүмкін [43].

Қарапайым антибиотиктерге қарағанда бактериоциндердің бактериялық инфекцияларды емдеуде біршама артықшылықтары бар. Олар тар спектрде әсер етуіне байланысты микробиотаның бұзылуын азайтып, патогендік инвазияға сезімталдықтың артуына және қабыну немесе метаболизм ауруларының дамуына әкелуі мүмкін. Тар спектрлі антимикробтық препараттар сонымен қатар мақсатты емес организмдерде төзімділіктің дамуы үшін селективті қысымды төмендетеді. Бактериоциндердің әсер ету механизмі антибиотиктерден өзгеше болғандықтан, олар антибиотиктерге төзімді бактерия штамдарына қарсы тиімді болуы мүмкін [44]. Көптеген бактериоциндер бәсен бөлінетін жасушаларға да, белсенді бөлінетін жасушаларға да әсер ете алады. Бактериоциндердің антимикробтық әсері антибиотиктермен салыстырғанда едәуір жоғары, олар наномолярлық концентрацияда тиімді болады. Бұл пептидтер ас қорыту ферменттеріне сезімталдығы жоғары, бұл олардың қауіпсіздігін арттырады және ішек микробиотасының қалыпты жағдайын сақтауға көмектеседі. Алайда, осы қасиет олардың парентеральді немесе жергілікті енгізілуін шектейді. Бактериоциндер әдетте генетикалық жағынан жақын штамдарға немесе бірдей экологиялық ортада өмір сүретін штамдарға қарсы әсер етеді. Сондықтан, стафилококциндер *S. aureus* туындатқан инфекцияларды емдеу үшін перспективалы кандидаттар болуы мүмкін [45].

S. aureus туындатқан пневмонияның алдын алу үшін иммунопрофилактика - перспективалы бағыттардың бірі. Бұл стратегия инфекцияға қарсы моноклоналды антиденелерді қолдануға негізделген және *S. aureus* вируленттілігін арттыратын нақты ақуыздарды бейтараптандыруға бағытталған [46]. Жақында жүргізілген зерттеулер α -гемолизиннің *S. aureus*-та маңызды рөл атқаратынын және оның бұл инфекцияның алдын алу стратегиясы үшін тиімді мақсат болуы мүмкін екенін көрсетті [47]. α -гемолизин, *S. aureus*-тың вируленттілігін арттыратын маңызды фактор болып табылады және түр ішінде жоғары консервативтілікке ие. Бұл цитолитикалық токсин теріде саңылаулар түзіп, жасушаларды зақымдайды. Инфекцияланған тіндерге енгенде, тіндерді бұзып, лейкоциттер мен эндотелий жасушала-

рының апоптозын тудырып, бактериялардың таралуына және иммундық жүйенің әлсіреуіне ықпал етеді [48]. γ -х-Q және оның әріптестері жүргізген зерттеулер иммуноглобулин G1 (κ) моноклоналды антиденесі альфа-гемолизинді бейтараптандыра алатынын дәлелдеді. Бұл антидене токсиннің зиянды әсерін болдырмауға және *S. aureus*-тың таралуын шектеуге мүмкіндік береді. Қазіргі уақытта бұл препарат *S. aureus* туындатқан пневмонияның алдын алу тиімділігін бағалау үшін клиникалық сынақтардан өтуде. Бұл нәтижелер α -гемолизинге қарсы жаңа терапия әзірлеуге үміт береді [49].

Bacillus subtilis спораларына негізделген пероральды пробиотиктер ішектегі *S. aureus*-тің колонизациясын төмендетуге тиімді екендігі анықталды. Сонымен қатар, бұл пробиотиктер мұрын қуысындағы *S. aureus*-тің санын айтарлықтай азайтты. Бұл қолдану Agg кворумын ішек колонизациясы үшін танудың маңыздылығына және *B. subtilis* өндіретін Agg тежейтін липопептидтерге (фенгциндер) негізделген [50].

Пробиотиктердің *S. aureus*-тің колонизациясына қарсы әсері бірнеше механизмдер арқылы жүзеге асырылады. Олар патогендік бактериялармен қоректік заттар үшін бәсекеге түсіп, иесінің иммундық жүйесін реттейді және қорғаныс реакцияларын күшейтуге көмектеседі. Тағыда бір ерекшелігі, пробиотиктер микробқа қарсы заттарды өндіре алады, олар *S. aureus*-тің өсуін тежейді. Нәтижесінде, пробиотиктер *S. aureus*-тің колонизациясын әлсіретеді және инфекция қаупін төмендетеді алады [51].

Piewngam P. әріптестерімен адамдарда пробиотиктердің *S. aureus* колонизациясын бақылаудағы тиімділігі зерттелді. Таиландтағы ересектер арасында жүргізілген бір орталықты қос соқыр рандомизацияланған плацебо-бақыланатын 2-фазалық клиникалық зерттеуде пробиотиктер микробиота құрамына елеулі әсер етпестен, *S. aureus*-тің жалпы санын 95%-дан астам төмендетті [52].

Осылайша, дәстүрлі антибиотиктерге альтернатива ретінде жаңа терапевтік әдістерді әзірлеу күрделі процесс болып табылады және клиникалық зерттеулерді талап етеді. Наукастардың қауіпсіздігі мен тиімділігін растау үшін қосымша зерттеулер мен қатаң бақылау жүргізу қажет. Дегенмен, бұл инновациялық терапевтік стратегиялар бактериялық инфекциялармен күресуде жаңа мүмкіндіктер ашады және болашақта антибиотиктермен біріктіріліп қолданылуы мүмкін.

ҚОРЫТЫНДЫ

Бұл мақалада әлемдегі ең қауіпті патогендердің бірі – MRSA-ның көп дәріге төзімділігінің проблемалары мен MRSA инфекциясын емдеудегі антимикробтық тәсілдер талқыланды. *S. aureus* патогенезі мен вируленттілігін нақты мақсаттауға арналған жаңа, қосымша немесе балама стратегиялары қарастырылды. Антибиотиктерге төзімді бактерияларға әсер ету шарасы ретінде антибиотиктерге балама инновациялық препараттарды әзірлеу медицинаның жетістігі болып табылады, өйткені олар науқасқа барынша қолайлы емдеуді ұсынуға және ауыр инфекцияларды емдеу тиімділігін жоғарылатуға көмектеседі.

Әлемдік денсаулық сақтау саласында бактериялық ин-

фекциялармен, соның ішінде стафилококк инфекцияларымен күресу үшін дер кезінде эпидемиологиялық шаралар қабылдау қажет.

MRSA-мен күресуге бағытталған жаңа препараттардың көптеген сәтті ғылыми әзірлемелері мен клиникалық зерттеулеріне қарамастан, оларды стандарттау және жаңа өнімдер ретінде сертификаттау терапевтік тәжірибеге енгізілудің өзі ұзақ уақытты талап етеді.

ҚАРЖЫЛАНДЫРУ

Бұл жоба Қазақстан Республикасының Ғылым және Жоғары білім министрлігі BR218004/0223 «Қазақстанда биологиялық қауіпсіздікті қамтамасыз ету жөніндегі шараларды жетілдіру: қауіпті және аса қауіпті инфекцияларға қарсы іс-қимыл» ғылыми-техникалық бағдарламасы шеңберінде орындалды.

ӘДЕБИЕТ

1. Vanamala K., Tatiparti K., Bhise K. et al. Novel approaches for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Using nanoparticles to overcome multidrug resistance // *Drug Discovery Today*. – 2021. – Vol.26. – P. 31-43. doi:10.1016/j.drudis.2020.10.011.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *The Lancet* 2022. – Vol. 399. – P. 629–55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Palma E., Tilocca B., Roncada P. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(6). – P.1914. doi: 10.3390/ijms21061914
4. Thomsen J., Abdulrazzaq N.M., The UAE AMR Surveillance Consortium, Menezes G.A., Ayoub Moubareck C., Everett D.B., Senok A. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the United Arab Emirates: a 12-year retrospective analysis of evolving trends // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P.1244351. doi: 10.3389/fpubh.2023.1244351
5. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis // *Lancet Infect Dis*. – 2019. – Vol.19. – P.56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4
6. Fongang H., Mbaveng A.T., Kuete V. Global burden of bacterial infections and drug resistance // *Advances in Botanical Research*. – 2023. – Vol. 106. – P. 1-20. doi:10.1016/bs.abr.2022.08.001
7. Central Asian and European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2020. // *World Health Organization. Regional Office for Europe*. – 2020. <https://iris.who.int/handle/10665/345873>
8. Bassetti M., Poulakou G., Ruppe E. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach // *Intensive Care Medicine*. – 2017. – Vol. 43. – P. 1464-1475. doi: 10.1007/s00134-017-4878-x.
9. Oliveira W. F., Silva P. M. S., Silva R. C. S. et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* infections on implants // *Journal of Hospital Infection*. – 2018.

– Vol. 98 (2). – P. 111–117. doi:10.1016/j.jhin.2017.11.008.

10. Nikolic P., Mudgil P. The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* and Their Role in Antibiotic Resistance // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. 259. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020259>
11. Krishna S. Miller L.S. Host-pathogen interactions between the skin and *Staphylococcus aureus* // *Curr Opin Microbiol*. – 2012. – Vol. 15. – P. 28–35.
12. Kane T.L., Carothers K.E., Lee S.W. Virulence Factor Targeting of the Bacterial Pathogen *Staphylococcus aureus* for Vaccine and Therapeutics // *Curr. Drug Targets*. – 2018. – Vol. 19. – № 2. – P. 111–127. <https://doi.org/10.2174/1389450117666161128123536>
13. Collins J. et al. Offsetting virulence and antibiotic resistance costs by MRSA // *ISME J*. – 2010. – Vol. 4. – № 4. – P. 577–584. doi: 10.1038/ismej.2009.151.
14. Lindsay J.A., Moore C.E., Day N.P. et al. Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes // *Journal of bacteriology*. – 2006. – Vol. 188(2). – P. 669–676. doi:10.1128/JB.188.2.669-676.2006.
15. Divyakolu S., Chikkala R., Ratnakar K.S., Sritharan V. Hemolysins of *Staphylococcus aureus* - An Update on Their Biology, Role in Pathogenesis and as Targets for Anti-Virulence Therapy // *Advances in Infectious Diseases*. – 2019. – Vol.9. – P. 80-104. doi:10.4236/aid.2019.92007
16. Pereira-Franchi E.P.L., Barreira M.R.N., da Costa N.d.S.L.M. et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Brazilian primary health care system // *Tropical Medicine and International Health*. – 2019. – Vol. 24. – P. 339-347. doi:10.1111/tmi.13192
17. Zaman M., Andreasen M. Cross-talk between individual phenol-soluble modulins in *Staphylococcus aureus* biofilm enables rapid and efficient amyloid formation // *eLife*. – 2020. – Vol. 9:e59776. – P. 1-17. doi.org/10.7554/eLife.59776
18. Uhlemann A-C., Dordel J., Knox JR. Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2014. – Vol. 111. – P. 6738–6743. doi:10.1073/pnas.1401006111
19. Gehrke A.-K.E., Gai C., Gómez M.I. *Staphylococcus aureus* Adaptation to the Skin in Health and Persistent/Recurrent Infections // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12. – № 10. – P. 1520. doi:10.3390/antibiotics12101520
20. Bischofberger M., Iacovache I., Gisou van der Goot F. Pathogenic pore-forming proteins: function and host response // *Cell Host Microbe*. – 2012. – Vol. 12. – P. 266–275. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.005. PMID: 22980324.
21. Dumont A. L. et al. Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis // *Mol. Microbiol*. – 2011. – Vol. 79. – P. 814–825. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07490.x.
22. Tristan A. et al. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Hosp. Infect*. – 2007. – Vol. 65. – P. 105–109. doi:10.1016/S0195-6701(07)60025-5

23. Jin T. et al. Staphylococcal Protein A, Panton-Valentine Leukocidin and Coagulase Aggravate the Bone Loss and Bone Destruction in Osteomyelitis // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2013. – Vol. 32. – № 2. – P. 322–333. doi:10.1159/000354440
24. Pinchuk I.V., Beswick E.J., Reyes V.E. Staphylococcal Enterotoxins // *Toxins.* – 2010. – Vol. 2. – P. 2177–2197. doi.org/10.3390/toxins2082177
25. Guo Y. et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 107. doi:10.3389/fcimb.2020.00107.
26. Rammelkamp CH., Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin // *Exp Biol M.* – 1942. – Vol. 51. – P. 386–389. doi:10.3181/00379727-51-13986.
27. Peacock S.J., Paterson G.K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* // *Annu. Rev. Biochem.* – 2015. – Vol. 84. – № 1. – P. 577–601. doi:10.1146/annurev-biochem-060614-034516.
28. Lee A., de Lencastre H., Garau J. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Vol. 4. – P. 1-23. doi.org/10.1038/nrdp.2018.33
29. Hartman B.J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* // *J Bacteriol.* – 1984. – Vol. 158(2). – P. 513-516. doi: 10.1128/jb.158.2.513-516.1984.
30. Janardhanan J., Bouley R., Martínez-Caballero S. et al. The Quinazolinone Allosteric Inhibitor of PBP 2a Synergizes with Piperacillin and Tazobactam against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2019. – Vol.63. – P. 1-12. doi:10.1128/aac.02637-18
31. Deurenberg, R.H. et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2007. – Vol. 13. – P. 222 – 235. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x
32. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob Agents Ch.* – 2000. – Vol. 44. – P. 1549–1555. doi: 10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000.
33. Harris S.R., Feil E.J., Holden M.T.G. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread // *Science.* – 2010. – Vol. 327. – P. 469–474. doi:10.1126/science.1182395.
34. Atshan S.S., Hamat R.A., Aljaberi M.A. Phage Therapy as an Alternative Treatment Modality for Resistant *Staphylococcus aureus* Infections // *Antibiotics (Basel).* – 2023. – Vol.12. – № 286. – P. 1-23. doi: 10.3390/antibiotics12020286
35. Warraich A.A. et al. Evaluation of anti-biofilm activity of acidic amino acids and synergy with ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus* biofilms // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 9021. doi:10.1038/s41598-020-66082-x
36. Dickey J., Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro // *PLOS ONE.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. e0209390. doi:10.1371/journal.pone.0209390
37. Danis-Włodarczyk K.M., Wozniak D.J., Abedon S.T. Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: In Vitro, In Vivo and Clinical Application // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1-36. doi: 10.3390/antibiotics10121497
38. Clegg J. et al. *Staphylococcus aureus* Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 705360. doi: 10.3389/fimmu.2021.705360
39. Ooi M., Drilling A., Morales S. et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to *Staphylococcus aureus* // *JAMA Otolaryngology–Head. Neck Surg.* – 2019. – Vol.145. – P.723–729. doi:10.1001/jamaoto.2019.1191
40. Liu K., Wang C., Zhou X., Guo X., Yang Y., Liu W., Zhao R., Song H Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2024. – Vol.14. – P. 1-17. doi: 10.3389/fcimb.2024.1336821
41. Plumet L., Ahmad-Mansour N., Dunyach-Remy C., Kissa K., Sotto A., Lavigne J.P., Costechareyre D., Molle V. Bacteriophage Therapy for *Staphylococcus Aureus* Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol.12. – P. 1-16. doi: 10.3389/fcimb.2022.907314.
42. Piewngam P., Otto M. Probiotics to prevent *Staphylococcus aureus* disease? // *Gut Microbes.* – 2019. – Vol. 11. – P. 94–101. doi: 10.1080/19490976.2019.1591137
43. Yang R. et al. Membrane-Targeting Neolignan-Antimicrobial Peptide Mimic Conjugates to Combat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections // *J. Med. Chem.* – 2022. – Vol. 65. – № 24. – P. 16879–16892. doi:10.1021/acs.jmedchem.2c01674
44. Kranjec C., Ovchinnikov K.V., Grønseth T. et al. A bacteriocin-based antimicrobial formulation to effectively disrupt the cell viability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilms // *npj Biofilms Microbiomes.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1-13. doi:10.1038/s41522-020-00166-4
45. Newstead L.L., Varjonen K., Nuttall T., Paterson G.K. Staphylococcal-Produced Bacteriocins and Antimicrobial Peptides: Their Potential as Alternative Treatments for *Staphylococcus aureus* Infections // *Antibiotics.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1-19. doi:10.3390/antibiotics9020040
46. DiGiandomenico A., Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? // *Curr Opin Microbiol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 78–85. doi:10.1016/j.mib.2015.07.014.
47. Hua L. Assessment of an anti-alpha-toxin monoclonal antibody for prevention and treatment of *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – P.1108–1117. doi:10.1128/AAC.02190-13
48. Yu X-Q., Robbie GJ., Wu Y. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI4893, an investigational, extended-half-life, anti- *Staphylococcus aureus* alpha-toxin

human monoclonal antibody, in healthy adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. doi:10.1128/AAC.01020-16.

49. Chung L., Raffatellu M. Probiotic fengycins dis(Agr) ee with *Staphylococcus aureus* colonization // *Cell Res.* 2019. – Vol. 29. – № 2. – P. 93–94. doi: 10.1038/s41422-018-0126-3

50. Piewngam P. et al. *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation // *The Lancet Microbe.* – 2024. – Vol.5. – P.606-618. doi:10.1016/S2666-5247(24)00040-5

51. Eggers S., Barker A.K., Valentine S., Hess T., Duster M., Safdar N.. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on carriage of *Staphylococcus aureus*: results of the impact of probiotics for reducing infections in veterans (IMPROVE) study // *BMC Infect Dis.* 2018. – Vol.18. - № 129. – P. 1-8. doi: 10.1186/s12879-018-3028-6.

52. Piewngam P., Khongthong S., Roekngam N., Theapparat Y., Sunpaweravong S., Faroongsang D., Otto M. Probiotic for pathogen-specific *Staphylococcus aureus* decolonisation in Thailand: a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Microbe.* – 2023. – Vol.4. – P.75-83. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00322-6.

REFERENCES

1. Vanamala K., Tatiparti K., Bhise K.i et al. Novel approaches for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Using nanoparticles to overcome multidrug resistance // *Drug Discovery Today.* – 2021. – Vol.26. – P. 31-43.doi:10.1016/j.drudis.2020.10.011.

2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *The Lancet* 2022. – Vol. 399. – P. 629–55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0

3. Palma E., Tilocca B., Roncada P. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2020. – Vol. 21(6). – P.1914. doi: 10.3390/ijms21061914

4. Thomsen J., Abdulrazzaq N.M., The UAE AMR Surveillance Consortium, Menezes G.A., Ayoub Moubareck C., Everett D.B., Senok A. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the United Arab Emirates: a 12-year retrospective analysis of evolving trends // *Frontiers in Public Health.* – 2023. – Vol. 11. – P.1244351. doi: 10.3389/fpubh.2023.1244351

5. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2019. – Vol.19. – P.56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4

6. Fongang H., Mbaveng A.T., Kuete V. Global burden of bacterial infections and drug resistance // *Advances in Botanical Research.* – 2023. – Vol. 106. – P. 1-20. doi:10.1016/bs.abr.2022.08.001

7. Central Asian and European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2020. // World Health Organization. Regional Office for Europe. – 2020. [https://iris.](https://iris.who.int/handle/10665/345873)

[who.int/handle/10665/345873](https://iris.who.int/handle/10665/345873)

8. Bassetti M., Poulakou G., Ruppe E. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach // *Intensive Care Medicine.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1464-1475. doi: 10.1007/s00134-017-4878-x.

9. Oliveira W. F., Silva P. M. S., Silva R. C. S. et. al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* infections on implants // *Journal of Hospital Infection.* – 2018. – Vol. 98 (2). – P. 111–117. doi:10.1016/j.jhin.2017.11.008.

10. Nikolic P., Mudgil P. The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* and Their Role in Antibiotic Resistance // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11. – № 2. –P. 259. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020259>

11. Krishna S. Miller LS. Host-pathogen interactions between the skin and *Staphylococcus aureus* // *Curr Opin Microbiol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 28–35.

12. Kane T.L., Carothers K.E., Lee S.W. Virulence Factor Targeting of the Bacterial Pathogen *Staphylococcus aureus* for Vaccine and Therapeutics // *Curr. Drug Targets.* - 2018. - Vol. 19. – № 2. - P. 111–127. <https://doi.org/10.2174/1389450117666161128123536>

13. Collins J. et al. Offsetting virulence and antibiotic resistance costs by MRSA // *ISME J.* - 2010. - Vol. 4. – № 4. - P. 577–584. doi: 10.1038/ismej.2009.151.

14. Lindsay J.A., Moore C.E., Day N.P. et. al Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes // *Journal of bacteriology.* – 2006. – Vol. 188(2). – P. 669–676. doi:10.1128/JB.188.2.669-676.2006.

15. Divyakolu S., Chikkala R., Ratnakar K.S., Sritharan V. Hemolysins of *Staphylococcus aureus* - An Update on Their Biology, Role in Pathogenesis and as Targets for Anti-Virulence Therapy // *Advances in Infectious Diseases.* – 2019. – Vol.9. – P. 80-104. doi:10.4236/aid.2019.92007

16. Pereira-Franchi E.P.L., Barreira M.R.N., da Costa N.d.S.L.M. et al Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Brazilian primary health care system // *Tropical Medicine and International Health.* – 2019. – Vol. 24. – P. 339-347. doi:10.1111/tmi.13192

17. Zaman M., Andreasen M. Cross-talk between individual phenol-soluble modulins in *Staphylococcus aureus* biofilm enables rapid and efficient amyloid formation // *eLife.* – 2020. – Vol. 9:e59776. – P. 1-17. doi.org/10.7554/eLife.59776

18. Uhlemann A-C., Dordel J., Knox JR. Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2014. – Vol. 111. – P. 6738–6743. doi:10.1073/pnas.1401006111

19. Gehrke A.-K.E., Giai C., Gómez M.I. *Staphylococcus aureus* Adaptation to the Skin in Health and Persistent/Recurrent Infections // *Antibiotics.* - 2023. - Vol. 12. – № 10. - P. 1520. doi:10.3390/antibiotics12101520

20. Bischofberger M., Iacovache I., Gisou van der Goot F. Pathogenic pore-forming proteins: function and host response // *Cell Host Microbe.* – 2012. – Vol. 12. – P. 266–

275. doi: 10.1016/j.chom.2012.08.005. PMID: 22980324.

21. Dumont A. L. et al. Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis // *Mol. Microbiol.* – 2011. – Vol. 79. – P. 814–825. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07490.x.

22. Tristan A. et al. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Hosp. Infect.* – 2007. – Vol. 65. – P. 105–109. doi:10.1016/S0195-6701(07)60025-5

23. Jin T. et al. Staphylococcal Protein A, Panton-Valentine Leukocidin and Coagulase Aggravate the Bone Loss and Bone Destruction in Osteomyelitis // *Cell. Physiol. Biochem.* - 2013. - Vol. 32. – № 2. - P. 322–333. doi:10.1159/000354440

24. Pinchuk I.V., Beswick E.J., Reyes V.E. Staphylococcal Enterotoxins // *Toxins.* – 2010. – Vol. 2. – P. 2177–2197. doi.org/10.3390/toxins2082177

25. Guo Y. et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 107. doi:10.3389/fcimb.2020.00107.

26. Rammelkamp CH., Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin // *Exp Biol M.* – 1942. – Vol. 51. – P. 386–389. doi:10.3181/00379727-51-13986.

27. Peacock S.J., Paterson G.K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* // *Annu. Rev. Biochem.* – 2015. – Vol. 84. – № 1. – P. 577–601. doi:[10.1146/annurev-biochem-060614-034516](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034516).

28. Lee A., de Lencastre H., Garau J. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – Vol. 4. – P. 1-23. doi.org/10.1038/nrdp.2018.33

29. Hartman B.J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* // *J Bacteriol.* – 1984. – Vol. 158(2). – P. 513-516. doi: 10.1128/jb.158.2.513-516.1984.

30. Janardhanan J., Bouley R., Martínez-Caballero S. et al. The Quinazolinone Allosteric Inhibitor of PBP 2a Synergizes with Piperacillin and Tazobactam against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2019. – Vol.63. – P. 1-12. doi:10.1128/aac.02637-18

31. Deurenberg, R.H. et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2007. – Vol. 13. – P. 222 – 235. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x

32. Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob Agents Ch.* – 2000. – Vol. 44. – P. 1549–1555. doi: 10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000.

33. Harris S.R., Feil E.J., Holden M.T.G. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread // *Science.* – 2010. – Vol. 327. – P. 469–474. doi:10.1126/science.1182395.

34. Atshan S.S., Hamat R.A., Aljaberi M.A. Phage Therapy as an Alternative Treatment Modality for Resistant *Staphylococcus aureus* Infections // *Antibiotics (Basel).* 142

– 2023. – Vol.12. – № 286. – P. 1-23. doi: 10.3390/antibiotics12020286

35. Warraich A.A. et al. Evaluation of anti-biofilm activity of acidic amino acids and synergy with ciprofloxacin on *Staphylococcus aureus* biofilms // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 9021. doi:10.1038/s41598-020-66082-x

36. Dickey J., Perrot V. Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro // *PLOS ONE.* – 2019. – Vol. 14. – № 1. – P. e0209390. doi:10.1371/journal.pone.0209390

37. Danis-Włodarczyk K.M., Wozniak D.J., Abedon S.T. Treating Bacterial Infections with Bacteriophage-Based Enzybiotics: In Vitro, In Vivo and Clinical Application // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1-36. doi: 10.3390/antibiotics10121497

38. Clegg J. et al. *Staphylococcus aureus* Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 705360. doi: 10.3389/fimmu.2021.705360

39. Ooi M., Drilling A., Morales S. et al. Safety and tolerability of bacteriophage therapy for chronic rhinosinusitis due to *Staphylococcus aureus* // *JAMA Otolaryngology–Head. Neck Surg.* – 2019. – Vol.145. – P.723–729. doi:10.1001/jamaoto.2019.1191

40. Liu K., Wang C., Zhou X., Guo X., Yang Y., Liu W., Zhao R., Song H. Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2024. – Vol.14. – P. 1-17. doi: 10.3389/fcimb.2024.1336821

41. Plumet L., Ahmad-Mansour N., Dunyach-Remy C., Kissa K., Sotto A., Lavigne J.P., Costechareyre D., Molle V. Bacteriophage Therapy for *Staphylococcus Aureus* Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – Vol.12. – P. 1-16. doi: 10.3389/fcimb.2022.907314.

42. Piewngam P., Otto M. Probiotics to prevent *Staphylococcus aureus* disease? // *Gut Microbes.* – 2019. – Vol. 11. – P. 94–101. doi: 10.1080/19490976.2019.1591137

43. Yang R. et al. Membrane-Targeting Neolignan-Antimicrobial Peptide Mimic Conjugates to Combat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections // *J. Med. Chem.* – 2022. – Vol. 65. – № 24. – P. 16879–16892. doi:10.1021/acs.jmedchem.2c01674

44. Kranjec C., Ovchinnikov K.V., Grønseth T. et al. A bacteriocin-based antimicrobial formulation to effectively disrupt the cell viability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilms // *npj Biofilms Microbiomes.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1-13. doi:10.1038/s41522-020-00166-4

45. Newstead L.L., Varjonen K., Nuttall T., Paterson G.K. Staphylococcal-Produced Bacteriocins and Antimicrobial Peptides: Their Potential as Alternative Treatments for *Staphylococcus aureus* Infections // *Antibiotics.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1-19. doi:10.3390/antibiotics9020040

46. DiGiandomenico A., Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? // *Curr Opin Microbiol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 78–85. doi:10.1016/j.

mib.2015.07.014.

47. Hua L. Assessment of an anti-alpha-toxin monoclonal antibody for prevention and treatment of Staphylococcus aureus-induced pneumonia // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – P.1108–1117. doi:10.1128/AAC.02190-13

48. Yu X-Q., Robbie GJ., Wu Y. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI4893, an investigational, extended-half-life, anti- Staphylococcus aureus alpha-toxin human monoclonal antibody, in healthy adults // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. doi:10.1128/AAC.01020-16.

49. Chung L., Raffatellu M. Probiotic fengycins dis(Agr) ee with Staphylococcus aureus colonization // *Cell Res.* 2019. – Vol. 29. – № 2. – P. 93–94. doi: 10.1038/s41422-018-0126-3

50. Piewngam P. et al. Staphylococcus aureus colonisation and strategies for decolonisation // *The Lancet Microbe.* – 2024. – Vol.5. – P.606-618. doi:10.1016/S2666-5247(24)00040-5

51. Eggers S., Barker A.K., Valentine S., Hess T., Duster M., Safdar N.. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 on carriage of Staphylococcus aureus: results of the impact of probiotics for reducing infections in veterans (IMPROVE) study // *BMC Infect Dis.* 2018. – Vol.18. - № 129. – P. 1-8. doi: 10.1186/s12879-018-3028-6.

52. Piewngam P., Khongthong S., Roekngam N., Theapparatt Y., Sunpaweravong S., Faroongsarng D., Otto M. Probiotic for pathogen-specific Staphylococcus aureus decolonisation in Thailand: a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Microbe.* – 2023. – Vol.4. – P.75-83. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00322-6.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ S.AUREUS**Бекшин Ж. М., Абитаева Г. К. *, Байқоныс Т., Уразова М.С., Текебаева Ж.Б.**

ТОО «Республиканская коллекция микроорганизмов» Астана, Ш. Уалиханов 13/1

*inforcm2017@gmail.com

АБСТРАКТ

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) – это грамположительная бактерия, являющаяся возбудителем разнообразных клинических заболеваний. Инфекции, обусловленные *S. aureus*, могут приводить к различным болезненным осложнениям организма, в том числе смертельному исходу. Распространение мультирезистентных лекарственно-устойчивых штаммов, таких как метициллин-резистентный *S. aureus*, и при попадании во внутренние ткани или кровотока может стать причиной серьезных инфекций. Агрессивный характер заболевания, ограниченность существующих методов лечения и распространение антибиотикорезистентных штаммов привели к ускорению разработки альтернативных стратегий борьбы с бактериальными инфекциями в сравнении с разработкой новых антибиотиков.

В данном обзоре мы рассмотрели глобальную эпидемиологическую картину заболеваемости и смертности, связанной с инфекцией *S. aureus*, а также проблемы микробной устойчивости. Затронуты аспекты патогенеза и вирулентные факторы инфицирования стафилококков, а также механизмы антибиотикорезистентности, опосредованные их генетическими характеристиками.

Обзор включает обсуждение новых подходов реагирования на устойчивость к антибиотикам *S. aureus*, включая профилактические и терапевтические антимикробные стратегии. Рассматриваются такие стратегии, как использование бактериофагов в лечении, антимикробных пептидов, пробиотических микроорганизмов и их метаболитов, применение ингибиторов для подавления бактериальной коммуникации.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, патогенез, диагностика, антибиотикоустойчивость, терапия, пептиды, бактериофаги.

NEW THERAPEUTIC APPROACHES FOR S.AUREUS INFECTIONS TREATMENT**Bekshin Zh. M., Abitayeva G. K. *, Baikonyys T., Urazova M. S., Tekebayeva Zh.B**

LLP «Republican Collection of Microorganisms» Astana, Sh. Ualikhanov 13/1

*inforcm2017@gmail.com

ABSTRACT

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is an opportunistic pathogen that causes a range of diseases, from mild skin and soft tissue infections and food poisoning to serious conditions such as pneumonia, endocarditis, sepsis, and hospital-acquired infections. Due to the aggressive nature of the disease, limitations of existing treatments, and the spread of antibiotic-resistant strains, the development of alternative strategies to combat bacterial infections has progressed faster than the development of new antibiotics.

In this review, we analyze the epidemiological situation of morbidity and mortality associated with *S. aureus* infection, as well as antimicrobial resistance of this organism on a global scale. We reviewed the pathogenesis and virulent factors of *S. aureus*, their mechanisms of antibiotic resistance, and the importance of diagnosing staphylococcal infections to ensure timely intervention.

This review also discusses the latest approaches to combating antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*, including preventive and therapeutic antimicrobial strategies. Such methods as the use of bacteriophages in treatment, antimicrobial peptides, probiotic microorganisms and their metabolites, and the use of inhibitors to suppress bacterial communication are considered.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, pathogenesis, diagnostics, antibiotic resistance, therapy, peptides, bacteriophages.