

Бочарова Ксения Александровна, доцент,
заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии,
Белгородский государственный национальный исследовательский
университет НИУ «БелГУ», г.Белгород

Кулабухова Елизавета Романовна, студентка,
Белгородский государственный национальный исследовательский
университет НИУ «БелГУ», г.Белгород

Шванова Татьяна Александровна, ассистент
Белгородский государственный национальный исследовательский
университет «НИУ БелГУ», г.Белгород

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЯХ MECHANISMS OF ADAPTATION OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN CHRONIC INFECTIONS

Аннотация: Адаптация *Staphylococcus aureus* к неблагоприятным условиям организма играет ключевую роль в патогенезе заболеваний, она представляет собой многоступенчатый процесс, включающий генетические, метаболические и молекулярно-биологические механизмы. Эти механизмы помогают бактерии не только выживать в неблагоприятных условиях, но и избегать иммунного ответа организма, что делает лечение таких инфекций особенно сложным.

Abstract: Adaptation of *Staphylococcus aureus* to adverse body conditions plays a key role in the pathogenesis of diseases, it is a multi-stage process involving genetic, metabolic and molecular biological mechanisms. These mechanisms help the bacteria not only to survive in adverse conditions, but also to avoid the body's immune response, which makes the treatment of such infections especially difficult.

Ключевые слова: золотистый стафилококк, механизмы адаптации, патогены, инфекционные заболевания, эффективная стратегия борьбы.

Keywords: *staphylococcus aureus*, adaptation mechanisms, pathogens, infectious diseases, effective control strategy.

Введение

Золотистый стафилококк – это условно-патогенный и универсальный патоген, который может вызывать несколько заболеваний, от острых и разрушительных до хронических и трудноизлечимых инфекций [1].

Золотистый стафилококк является важной причиной хронических заболеваний, поражающих различные системы органов, и вызывает значительную заболеваемость и смертность во всем мире. Хронические инфекции, вызванные *S. aureus*, могут сохраняться или рецидивировать в течение многих лет или десятилетий, даже несмотря на терапевтическое вмешательство с применением антибиотиков. Устойчивость *S. aureus* при хронической инфекции отчасти объясняется появлением адаптаций, которые со временем повышают жизнеспособность организма. Помимо прочего, исследования показали, что изменения, способствующие проникновению и сохранению *S. aureus* в клетках хозяина, особенно в макрофагах, часто происходят при хронических заболеваниях. Будучи факультативным внутриклеточным патогеном, *S. aureus* способен уклоняться от иммунной системы и создавать резервуар микроорганизмов, способный поддерживать хроническую инфекцию при различных клинических состояниях [2].



Разнообразие механизмов ускользания от иммунного ответа у *S. aureus* отражает давнюю природу взаимодействия бактерии с человеком, характеризующуюся постоянной колонизацией и периодическими инвазивными инфекциями. *S. aureus* вырабатывает большое количество факторов вирулентности и уклонения от иммунного ответа, которые препятствуют иммунному ответу человека. Также преобладают факторы, подавляющие врождённый иммунный ответ, такие как ингибирование хемотаксиса и уничтожения нейтрофилов, ингибирование активации комплемента и фагоцитоза, уничтожение клеток хозяина и агглютинация стафилококков. Из-за наличия факторов, подавляющих адаптивный иммунный ответ, заражение *S. aureus* не вызывает защитный иммунный ответ, а это означает, что рецидивирующие инфекции являются обычным явлением на протяжении всей жизни [3].

Устойчивость к противомикробным препаратам, приобретённая в результате приобретения мобильных генетических элементов или хромосомных мутаций, ещё больше усложняет лечение стафилококковых инфекций. Хотя пенициллин изначально произвёл революцию в лечении серьёзных инфекций, вызванных *S. aureus*, устойчивость, приобретённая в результате приобретения гена *blaZ*, кодирующего β -лактамазу, вскоре получила широкое распространение. Приобретение устойчивости к противостафилококковым пенициллинам с помощью гена *mecA* привело к глобальному распространению различных штаммов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA), который в настоящее время считается глобальной угрозой общественному здравоохранению [3].

В этом обзоре мы рассматриваем ключевые механизмы, которые *S. aureus* использует для адаптации в организме. Роль биоплёнок и механизмов уклонения *S. aureus* от врождённого иммунитета. Мы также изучаем специфичность и адаптацию *S. aureus* к хозяину и обобщаем имеющиеся знания о взаимодействии между колонизирующими *S. aureus* и другими бактериями, а также суммируем наши новые знания о *S. aureus* лекарственной устойчивости и персистенции. Подробное описание реакций организма, вакцин и других методов лечения в этом обзоре не рассматривается [3].

Раздел 1. Образование биопленок *Staphylococcus aureus*

Золотистый стафилококк обладает множеством механизмов адаптации, которые позволяют ему успешно выживать и размножаться в различных условиях. Одним из основных механизмов является способность образовывать биопленки [4].

Биопленки представляют собой организованные сообщества бактерий, окруженные экстрацеллюлярным матриксом, который выполняет функцию защитного барьера. Биоплёнка является многоклеточным организмом, который зависит от биотической или абиотической поверхности. Внутри неё бактерии располагаются в внеклеточном матриксе, состоящем из экстрацеллюлярного полимерного вещества (EPS), белков и внеклеточной ДНК.

Обычно формирование биоплёнки состоит из следующих этапов: прикрепление планктонных клеток к поверхности субстрата; колонизация, оплодотворение и созревание биоплёнки; созревание биоплёнки; и распространение биоплёнки. Как только биоплёнка вырастает в зрелую трёхмерную структуру, сообщество биоплёнки распадается и высвобождает планктонные клетки, которые готовы повторить процесс и сформировать новую биоплёнку. Как правило, растущие клетки в составе биоплёнки делятся на четыре метаболических состояния: аэробные (расположенные во внешних слоях с достаточным количеством кислорода и питательных веществ), ферментирующие (расположенные во внутренних слоях с недостатком кислорода и питательных веществ), покоящиеся (расположенные в бескислородном слое с медленным ростом и неактивным метаболизмом) и мёртвые, среди которых преобладают покоящиеся клетки, способные в конечном итоге стать персистентными.



Золотистый стафилококк в виде биоплёнки защищает клетки от неблагоприятных условий, включая экстремальные температуры, нехватку питательных веществ и обезвоживание, и даже от антибактериальных препаратов [4].

Раздел 2. Антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus*

Современная медицина сталкивается с серьезной проблемой антибиотикорезистентности у *S. aureus*. Устойчивость к антибиотикам становится одной из основных причин неэффективности терапии, что наглядно демонстрируют клинические случаи рецидивов инфекций, вызванных резистентными штаммами. Исследования показывают, что генетические изменения, вызываемые воздействием антибиотиков, приводят к активации пула резистентности, обеспечивая выживание патогенов даже при высоких уровнях антибактериальной терапии [5].

Проявления метаболической адаптации *S. aureus* к бета-лактамам антибиотикам являются достаточно типичными. Бета-лактамы воздействуют на клеточную стенку бактерий, нарушая синтез пептидогликана. В ответ на это микробная клетка активирует метаболические пути, отвечающие за биосинтез пептидогликана, что приводит к утолщению клеточной стенки у штаммов *S. aureus*, устойчивых к данному антибиотику.

У метициллин-резистентных стафилококков (MRSA) происходят изменения в активности цикла трикарбоновых кислот, а именно усиление синтеза фумарата и N-ацетилглюкозамина. Эти изменения обусловлены генетическими изменениями в SCCmecA, которые приводят к метаболической адаптации. Ген устойчивости к метициллину (mecA) кодирует белок PBP2a, который имеет низкое сродство к антибиотику и не связывается с ним, что приводит к снижению эффективности антибиотика. Однако, при этом не нарушается биосинтез пептидогликана. Кроме того, MRSA штаммы также замедляют процессы роста и размножения в присутствии антибиотика, что также является проявлением метаболической адаптации.

Раздел 3. Уклонение от иммунного ответа *Staphylococcus aureus*

Одним из первых барьеров врождённого иммунитета хозяина, с которым *S. aureus* сталкивается во время инфекции, является система комплемента – протеолитический каскад белков плазмы, который может опсонизировать клетки *S. aureus*, способствуя их фагоцитозу и уничтожению нейтрофилами (PMN – полиморфно-ядерными клетками) и макрофагами (M). Белки комплемента также могут непосредственно лизировать микробные клетки путём активации и образования комплекса атаки на мембрану (MAC) на поверхности клеточной мембраны патогена. Система комплемента может активироваться тремя способами (классическим, лектиновым и альтернативным), и все они приводят к осаждению C3b на поверхности стафилококка. Образующийся при этом C3a является анафилатоксином, выполняющим ряд функций в воспалительной реакции, включая активацию макрофагов и T-клеток, а также хемотаксис [6].

S. aureus вырабатывает несколько белков, которые препятствуют активации комплемента. Самый универсальный из них, SCIN, блокирует все три пути, подавляя конвертазы C3 и тем самым уменьшая отложение C3b, образование конвертазы C5 и высвобождение хемоаттрактанта C5a. Другой важный фактор, Efb, связывается как с C3, так и с фибриногеном, покрывая бактерии толстым слоем фибриногена, который защищает C3b и антитела от распознавания фагоцитарными рецепторами. Несколько белков, связанных с клеточной стенкой, также ингибируют активацию комплемента: Spa связывается с C1q и, следовательно, ингибирует классический путь, а SdrE привлекает фактор H на поверхность стафилококков, что приводит к ингибированию альтернативного пути [6].

Кроме того, *S. aureus* выделяет протеазы, которые расщепляют белки комплемента, в том числе Aug и Scr A. В совокупности эти механизмы уклонения приводят к снижению фагоцитоза бактерий с помощью комплемента и подавлению образования MAC [6].



Большинство клинических штаммов *S. aureus* вырабатывают полисахаридную капсулу, которая защищает белки клеточной стенки от распознавания рецепторами фагоцитов. Коагулаза и ClfA также играют важную роль в предотвращении фагоцитоза: коагулаза активирует протромбин для полимеризации фибриногена (Fg), а ClfA позволяет стафилококкам связываться с Fg. Оба этих процесса приводят к образованию сгустков фибрина/фибриногена-бактерий. Образование фибриновой сети или сгустков фибриногена защищает бактерии от уничтожения нейтрофилами. Однако если фагоцитам удастся поглотить клетки *S. aureus*, настоящая атака начинается внутри фагосомы, где бактерии подвергаются воздействию высоких уровней активных форм кислорода (АФК), ферментов и противомикробных пептидов (АМП) [6].

Золотистый стафилококк использует несколько стратегий для противодействия как кислород-зависимым, так и кислород-независимым бактерицидным механизмам. Одним из них является стафилоксантин – каротиноидный пигмент, который поглощает свободные радикалы и дал *S. aureus* его название. Кроме того, этот патоген вырабатывает несколько ферментов, которые предотвращают образование АФК, таких как супероксиддисмутаза (СОД), которая превращает супероксидные радикалы в перекись водорода, и каталаза, которая расщепляет перекись водорода на воду и кислород. Стафилококки снижают отрицательный заряд своих мембран и клеточных стенок за счёт включения D-аланина в тейхоевую кислоту и L-лизина в мембранный фосфатидилглицерин, чтобы защитить себя от положительно заряженных противомикробных пептидов (AMP) [6].

S. aureus выделяет множество токсинов, которые убивают иммунные клетки, разрушая клеточную мембрану (некроз) или вызывая запрограммированную клеточную смерть, чтобы защитить себя от фагоцитоза, установить инфекцию и распространиться в организме хозяина. К наиболее важным токсинам, образующим поры, относятся α -гемолизин (Hla), лейкоцидин Пантона – Валентайна (PVL) и растворимые в феноле модулины (PSM). Hla является основным токсином *S. aureus* с точки зрения вклада в патогенез, который проявляется в разнообразии его функций. Некоторые из них включают разрушение эпителиальных и эндотелиальных барьеров, индукцию воспалительной реакции и лизис или апоптоз иммунокомпетентных клеток. Альфа-токсин лизирует широкий спектр типов клеток человека (например, эритроциты, тромбоциты и лейкоциты, в том числе Т-клетки), в то время как PVL воздействует в основном на нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Хотя PVL вырабатывается только 2–3% изолятов *S. aureus*, он присутствует в большинстве штаммов MRSA, выделенных в сообществах, особенно в тех, которые вызывают пневмонию. Другим классом токсинов являются PSM, или амфипатические пептиды, обладающие значительной цитотоксической активностью в отношении многих типов эукариотических клеток, например, костных клеток, эндотелиальных и эпителиальных клеток, моноцитов, эритроцитов и в основном нейтрофилов. Их функция подавляется сывороточными липопротеинами; таким образом, они достигают высокой концентрации внутри конденсированных фагосом [6].

S. aureus успешно избегает не только врожденной иммунной системы, но и препятствует развитию антиген-специфического ответа.

Кроме того, *S. aureus* также влияет на реакцию Т-клеток с помощью стафилококковых суперантигенов (например, TSST-1, энтеротоксины), которые неспецифически активируют Т-клетки, связываясь с главным комплексом гистосовместимости класса II и Т-клеточным рецептором (TCR). Это вызывает массовую активацию Т-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), что приводит к опасному для жизни синдрому токсического шока и полиорганной недостаточности [6].

Таким образом, *S. aureus* выработал множество стратегий, позволяющих избежать реакции иммунной системы хозяина, что затрудняет как лечение стафилококковых инфекций,



так и разработку профилактических средств, таких как вакцины или иммунная терапия. Однако постоянно предпринимаются попытки выиграть эту борьбу [6].

Заключение

Механизмы адаптации золотистого стафилококка при хронических инфекциях представляют собой сложный и многогранный процесс, который затрагивает как генетические, так и физиологические аспекты патогенности микроорганизма. Механизмы, позволяющие ему выживать в неблагоприятных условиях, значительно усложняют терапию и погружают медицинскую практику в круговорот борьбы с устойчивыми штаммами.

Исходя из этого, особый интерес к дальнейшему изучению Золотистого стафилококка, а в особенности его механизмов адаптации и эволюции, способствующие развитию антибиотикорезистентности, вызывают такие механизмы как: образование биопленок, модуляция иммунного ответа и переменная экспрессия вирулентных факторов.

Решение проблем, связанных с антибиотикостойкостью и рецидивами инфекций, возможно лишь при условии комплексного подхода, включая как расширение исследовательских усилий, так и активное применение новейших технологий в клинической практике.

Список литературы:

1. Лёффлер Б., Тухчерр Л. Токсины золотистого стафилококка: помощник или помеха во время инфекции? *Toxins* (Базель). 2021. 19 апреля; 13 (4): 287. doi: 10.3390/toxins13040287. PMID: 33921743; PMCID: PMC8072895.
2. Лонг Д.Р., Холмс Э.А., Ло Х.Й., Пеневит К., Алмазан Дж., Ходжсон Т., Бергер Н.Ф., Бишоп З.Х., Льюис Дж.Д., Ваалкес А., Уолтер Д.Дж., Салипанте С.Дж. Клинические модели и модели *in vitro* выявляют различные адаптации, усиливающие патогенез золотистого стафилококка в макрофагах человека. *PLoS Pathog.* 2024. 11 июля; 20 (7): e1012394. doi: 10.1371/journal.ppat.1012394. PMID: 38991026; PMCID: PMC11265673.
3. Хауден Б.П., Джулиери С.Г., Вонг Фок Лунг Т., Бейнс С.Л., Шарки Л.К., Ли Дж.Й.Х., Хачани А., Монк И.Р., Стайнер Т.П. Взаимодействие золотистого стафилококка с организмом хозяина и его адаптация. *Nat Rev Microbiol.* 2023 июнь; 21 (6):380-395. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y. Опубликовано 27 января 2023 г. PMID: 36707725; PMCID: PMC9882747.
4. Го Х., Тонг Й., Ченг Дж., Аббас З., Ли З., Ван Дж., Чжоу Й., Си Д., Чжан Р. Биопленка и варианты малых колоний – обновленная информация о стратегиях золотистого стафилококка в борьбе с устойчивостью к лекарствам. *Int J Mol Sci.* 2022, 22 января; 23 (3): 1241. doi: 10.3390/ijms23031241. PMID: 35163165; PMCID: PMC8835882.
5. Каиртай Хамитович Алмагамбетов Молекулярная биология STAPHYLOCOCCUS AUREUS // АМЖ. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnaya-biologiya-staphylococcus-aureus>
6. Войцик-Боек У., Рожальская Б., Садовская Б. Золотистый стафилококк – известный противник защитных механизмов организма и разработки вакцин. Есть ли у нас ещё шанс на победу? *Int J Mol Sci.* 2022. 16 января. 23 (2):948. doi: 10.3390/ijms23020948. PMID: 35055134; PMCID: PMC8781139.
7. Тухчерр Л., Лёффлер Б., Проктор Р.А. Персистенция золотистого стафилококка: множественные метаболические пути влияют на экспрессию факторов вирулентности у вариантов с небольшими колониями (SCV). *Front Microbiol.* 2020 Май 21;11:1028. doi: 10.3389/fmicb.2020.01028. PMID: 32508801; PMCID: PMC7253646.
8. Идрис М., Савант С., Кародия Н., Рахман А. Стафилококковая биопленка: морфология, генетика, патогенез и стратегии лечения. *Int J Environ Res Public Health.* 2021, 16 июля; 18 (14): 7602. doi: 10.3390/ijerph18147602. PMID: 34300053; PMCID: PMC8304105.



9. Машаямомбе М., Карда-Диегос М., Мира А., Фитридж Р., Зилм П.С., Кидд С.П. Субпопуляции в штаммах золотистого стафилококка обеспечивают устойчивость к антибиотикам. *Антибиотики* (Базель). 2023. 17 февраля; 12 (2): 406. doi: 10.3390/antibiotics12020406. PMID: 36830316; PMCID: PMC9952555.

10. Уоткинс К.Е., Унникришнан М. Уклонение внутриклеточного золотистого стафилококка от защиты организма. *Adv Appl Microbiol.* 2020;112:105-141. doi: 10.1016/bs.aambs.2020.05.001. Опубликовано 27 мая 2020 г. PMID: 32762866.

11. Гор В., Олива Р.Л., Моригава К. Нет изменений – нет жизни? Что мы знаем о фазовых изменениях золотистого стафилококка. *Микроорганизмы.* 2021. 25 января. 9 (2):244. doi: 10.3390/microorganisms9020244. PMID: 33503998; PMCID: PMC7911514.

12. Санчини А. Последние достижения в области фенотипических и молекулярных методов диагностики для выявления устойчивости к противомикробным препаратам у золотистого стафилококка: обзорная статья. *Diagnostics* (Базель). 2022, 15 января; 12 (1): 208. doi: 10.3390/diagnostics12010208. PMID: 35054375; PMCID: PMC8774325.

