

SCCmec кассеты, эволюция и генетические линии метициллинорезистентных золотистых стафилококков

В. В. ГОСТЕВ, С. В. СИДОРЕНКО

ФГБУ «НИИ Детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, Evolution and Genetic Lines of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

V. V. GOSTEV, S. V. SIDORENKO

Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg

Метициллинорезистентные золотистые стафилококки (MRSA) являются важнейшими возбудителями внутрибольничных и внебольничных инфекций. Метициллинорезистентность обусловлена наличием гена *mecA*, который локализован в сложноорганизованном мобильном элементе — стафилококковой хромосомной кассете (staphylococcal cassette chromosome *mec* — SCC*mec*). Стафилококковые кассеты имеют различное строение, и на сегодняшний день описано одиннадцать типов. Кассеты SCC*mec* I—IV типов всегда ассоциированы с эпидемиологически значимыми генетическими линиями стафилококков. Так, пандемично распространённые госпитальные штаммы MRSA (hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* HA-MRSA), принадлежащие к клональным комплексам CC5, CC8, имеют SCC*mec* I—III типов. Распространение во многих регионах мира вирулентных внебольничных MRSA (community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CA-MRSA), в первую очередь, связывают с особенностями строения SCC*mec* IV типа, а также наличием недавно описанного мобильного элемента катаболизма аргинина (ACME), повышающего колонизационную активность стафилококков. В обзоре представлены современные данные о происхождении, генетическом строении, классификации SCC*mec*. Описаны глобальные генетические линии MRSA, а также рассмотрена проблема CA-MRSA.

Ключевые слова: метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*, SCC*mec*.

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the main pathogen of hospital- and community-associated infections. Methicillin resistance is due to *mecA* gene located in a mobile complex element, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). The structure of the staphylococcal cassettes is diverse. At present eleven types of the cassettes are described. Types I—IV SCC*mec* are always associated with epidemiologically significant genetic lines of *Staphylococcus*. Thus, the pandemic hospital-associated MRSA (HA MRSA) belonging to CC5 and CC8 are of the types I—III SCC*mec*. The prevalence of virulent community-associated MRSA (CA MRSA) in many regions of the world is first of all connected with the characteristics of the type IV SCC*mec* structure and the presence of a recently described arginine catabolic mobile element (ACME) increasing the colonization activity of *Staphylococcus*. The review presents the up-to-date data on the origin, genetic structure and classification of SCC*mec*. Global genetic lines of MRSA are described and the problem of CA MRSA is discussed.

Key words: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, SCC*mec*.

Первые сообщения о изолятах стафилококков, проявляющих устойчивость к метициллину (метициллинорезистентные золотистые стафилококки — MRSA) появились почти через год после внедрения в практику этого антибиотика (Англия, 1961 г.) [1]. Такие штаммы отличались резистентностью не только ко всем бета-лактамам антибиотикам, но и к некоторым антибиотикам других классов. Стало понятно, что фенотип MRSA ассоциирован со множественной устойчивостью. Первый генетический элемент, который был открыт и описан у таких стафилококков —

это ген *mecA* [2], кодирующий дополнительный пенициллинсвязывающий белок PBP2a (PBP2') [3], участвующий в построении пептидогликана, но обладающий низкой аффинностью к бета-лактамам антибиотикам. Позже было установлено, что *mecA* входит в состав сложноорганизованной мобильной генетической системы — стафилококковой хромосомной кассеты *mec* (staphylococcal cassette chromosome, SCC*mec*) [4].

Генетическое строение и классификация SCC*mec*

SCC*mec* представляет собой генный комплекс размером 21—70 тыс. п. н., встроенный в хромосому в уникальном локусе — *attB_{SCC}* в консерватив-

© В. В. Гостев, С. В. Сидоренко, 2012

Адрес для корреспонденции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. НИИ ДИ

ном участке *orfX*, вблизи точки *origin* (места начала репликации хромосомы). Благодаря наличию системы рекомбиназ кассета способна передаваться от штамма к штамму, а также встраиваться в хромосому чувствительных к оксациллину стафилококков (MSSA), что отражается в быстром распространении MRSA. Для разработки подходов типирования и корректной номенклатуры была образована экспертная международная группа по классификации стафилококковых кассет — IWG-SCC (International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements) [5]. На сегодняшний день описано XI основных типов SCCmec, и множество субтипов, различающихся по генетическому строению. У клинических изолятов метициллино-резистентных коагулазоотрицательных стафилококков ген *mecA* также локализован в SCCmec [6, 7].

В генетическом строении SCCmec выделяют: *mec*-комплекс, *ccr*-комплекс, и *J*-регионы. В основе типовой классификации лежат различия в строении этих структурных элементов. Ниже кратко охарактеризованы эти участки.

Мec-комплекс. В этот комплекс непосредственно входит *mecA* и два гена регулятора: *mecI* (репрессор), *mecR1* (сенсорный регулятор), а также инсерционные последовательности (insertion sequence, IS). Функциональная роль *mec*-комплекса — регуляция экспрессии *mecA*. Репрессор MecI подавляет транскрипцию *mecA*. Регулятор MecR1 представляет собой трансмембранный протеин, который активируется сразу после появления в среде β-лактамов антибиотиков. Активация приводит к высвобождению специфических протеаз, блокирующих работу MecI, таким образом начинается транскрипция *mec*-оперона и собственно *mecA* [8].

В строении *mec*-комплекса выделяют 6 классов. Класс А содержит неизменённые регуляторные гены и имеет вид: *IS431-mecA-mecR1-mecI*. Класс В имеет делетированный *mecR1* ген, а также отсутствие *mecI*, за счёт вставки *IS1272*-элемента: *IS431-mecA-ΔmecR1-IS1272* [9]. В классе С1 вместо *IS1272*-элемента интегрирована *IS431*, а в С2 последовательность *IS431* представлена в инвертированном виде, соответственно они имеют вид: *IS431→mecA-ΔmecR1→IS431* и *IS431→mecA-ΔmecR1→IS431* [6, 10]. Класс D описан только у метициллинорезистентных коагулазоотрицательных стафилококков. Недавно охарактеризованный E класс имеет принципиально отличное строение — изменённые *mecA* и оба регуляторных гена, которые необычно фланкированы геном бета-лактамазы *blaZ*: *blaZ*-mecA*-mecR1*-mecI** [11].

Как видно, многие классы не содержат гена репрессора, его функцию в таком случае, может выполнять другой регулятор — *BlaI*, входящий в состав генного комплекса, кодирующего бета-

лактамазы (*blaI-blaR1-blaZ*), и не входящего в SCCmec [12]. Мутации в гене сенсорного регулятора также приводят к нарушению его функциональности. Различие в строении *mec*-комплекса, как одного из факторов, приводит к гетерогенному уровню устойчивости к оксациллину: от низкой минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика (2—8 мкг/мл) до крайне высокой (более 512 мкг/мл).

Сcr-комплекс. В данный комплекс (cassette chromosome recombinase complex) входят гены рекомбиназ, кодирующие белки из семейства резольваз и интеграз, участвующие в процессах интеграции и «вырезания» кассеты в хромосоме, то есть обуславливающие её мобильность. У MRSA описано три аллельных рекомбиназы — *ccrA*, *ccrB*, *ccrC*. Гены *ccrA*, *ccrB* имеют ещё 4 аллотипа, которые характерны для определённых типов SCCmec. Группой IWG-SCC *ccr*-комплекс классифицирован на 8 типов [5, 13, 14].

J-регионы. Наиболее вариабельные участки SCCmec называются *J*-регионами (junction region). В эти локусы могут входить плазмиды (*pT181*, *pUB110*, *p1258*), транспозоны (например, *Tn554*), *IS*-последовательности (*IS256*), и прочие гены. По локализации в SCCmec различают три *J*-региона: *J1* локализован между *ccr* генами и правыми фланкирующими локусами; *J2* — между *mec*-комплексом и *ccr* комплексом; *J3* — между *mec*-комплексом и *orfX*. Входящие в *J*-регионы мобильные генетические элементы, содержат различные детерминанты устойчивости к не β-лактамовым антибиотикам и тяжёлым металлам, именно поэтому MRSA способны проявлять мультирезистентность к антимикробным препаратам. В основе субтиповой классификации лежит различие в строении *J*-регионов [15—17]. В таблице приводится классификация IWG-SCC на основе строения основных элементов SCCmec.

Как правило, один штамм несёт один тип SCCmec, но встречаются исключения, когда в хромосоме интегрируются элементы разных *mec*-кассет [5]. Наличие элементов стафилококковых кассет может быть не всегда ассоциировано с метициллиноустойчивостью, поскольку описано явление, при котором, ген *mecA* спонтанно делетируется из хромосомы, а все SCC элементы сохраняются [18, 19].

Эволюция MRSA

В работе Н. F. Chambers, F. R. Deleo [20] выделяют четыре эпидемиологические волны резистентности золотистого стафилококка. Первая волна, которая продолжается до сих пор, возникла ещё в 1940 годах, когда впервые был внедрён в практику пенициллин. Пенициллиноустойчивые штаммы очень быстро распространились в раз-

Классификация SCCmec, предложенная IWG-SCC

Тип SCCmec	Размер, тыс.п.н.*	сcr-комплекс	tec-комплекс	Элементы, входящие в J-областях	Референсные штаммы	Год
I	34	1 (A1B1)	B	<i>pls</i>	NCTC10442, COL	1961
II	52—58	2 (A2B2)	A	<i>Tn554, kdp, pUB110</i>	N315, Mu50, Mu3, MRSA252, JH1, JH9	1982
III	67	3 (A3B3)	A	<i>Tn554, mer, Pt181</i>	85/2082	1985
IV	20—25	2 (A2B2)	B		CA05, MW2, 8/6-3P, 81/108	1990-е годы
V	28	5 (C1)	C2	<i>hsd</i> , устойчивость к цинку (<i>czrC</i>)	WIS(WBG8318), TSGH17	1990-е годы
VI	20—25	4 (A4B4)	B		HDE288	1992
VII	33	5 (C1)	C1		JCSC6082, PM1	2002
VIII	32	4 (A4B4)	A	<i>Tn554</i>	C10682, BK20781	2003
IX	43	1(A1B1)	C2	гены устойчивости к меди,	JCSC6943	2006
X	50	7(A1B6)	C1	мышьяку, кадмию	JCSC6945	2006
XI	30	8(A1B3)	E		LGA251	2007
					M10/0061	2010

Примечание. * — тысяч пар нуклеотидов.

личных медицинских учреждениях всего мира. Вторая волна резистентности связана с появлением MRSA. «Приобретение» *tecA* обеспечило устойчивость стафилококков ко всем β -лактамам антибиотикам. MRSA второй волны несли SCCmec I типа и циркулировали на территории всей Европы вплоть до 1980-х годов [9]. Следующая волна связана с распространением мультирезистентных госпитальных штаммов (hospital associated MRSA, HA-MRSA), несущих SCCmec II, III типа. Такие MRSA вызвали пандемию во всём мире, продолжающуюся и по сегодняшний день [21]. Четвертая волна резистентности ассоциирована с двумя явлениями — это появление стафилококков со сниженной чувствительностью к гликопептидам и распространением внебольничных MRSA (community associated MRSA, CA-MRSA) в 1990 годах [22].

Эволюция резистентности MRSA сопровождалась появлением новых типов SCCmec, одни варианты пандемично распространились по всему миру, распространение других носит эндемичный характер.

Первый клинический изолят MRSA, штамм NCTC10442, обладал SCCmec I типа. По структурной организации этот тип кассет содержит *сcr*-комплекс I и B класс *tec*-комплекса (рис. 1, а). В состав SCCmec I входит ген *pls* (plasmin-sensitive protein), кодирующий фактор вирулентности и обуславливающий распространение клеток стафилококка в инфекционном очаге [23]. Других детерминант резистентности архаичные варианты SCCmec I не несли. Однако позже появились эпидемические клоны, вариант SCCmec IA с дополнительными плазмидами, проявляющие устойчивость ко многим препаратам — фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам и циркулирующие во многих регионах мира [9].

Кассеты SCCmec II, III типов наиболее «тяжёлые», их размер колеблется от 50—70 тыс. п. н.,

они содержат *tec*-комплекс A класса, однако имеют разные аллотипы *сcr*-генов (рис. 1, б, в). Как правило, в их состав входят плазмиды и транспозоны. Наиболее часто кассеты имеют транспозон *Tn554*, обуславливающий устойчивость к макролидам, линкозамидам (*ermA*), спектиномицину (*spc*). В свою очередь, интегрированные плазмиды несут другие детерминанты резистентности (устойчивость к аминогликозидам, тетрациклинам). В таких кассетах могут быть интегрированы также гены транспортных систем, участвующих в активном выведении металлов, солей ртути. Так, например, штамм 85/2082, выделенный в 1985 г. в Новой Зеландии, имеет SCCmec III типа с композитным строением кассеты (рис. 1, в), где дополнительно присутствует *mer*-комплекс, обуславливающий устойчивость к солям ртути (SCCmec-HG/mercury) [9, 16]. В состав кассет II типа входит комплекс *kdp*-генов, кодирующих двухкомпонентную транспортную систему и одновременно выполняющую роль регуляторной системы, которая влияет на многие факторы патогенности клетки стафилококка. Как правило, штаммы, несущие SCCmec II, III типа, мультирезистентны и обладают высоким уровнем устойчивости к оксациллину.

Кассеты SCCmec IV, V типов максимально упрощены (рис. 1, д), и их размер в хромосоме варьирует от 20—30 тыс. п. н. Такое упрощение в основном связано с отсутствием большого количества разных мобильных генетических элементов в J-областях, в отличие от кассет II и III типов. Структурные особенности генетической организации этих типов кассет описаны в таблице. Отличающимся от других типов кассет является V тип, типовой штамм WIS, выделенный в Австралии [24, 25]. Такой тип кассет имеет один ген рекомбиназы — *сcrC* (хотя описаны штаммы, несущие два аллеля этой рекомбиназы, например штамм TSGH17) и имеет C2 *tec*-комплекс.

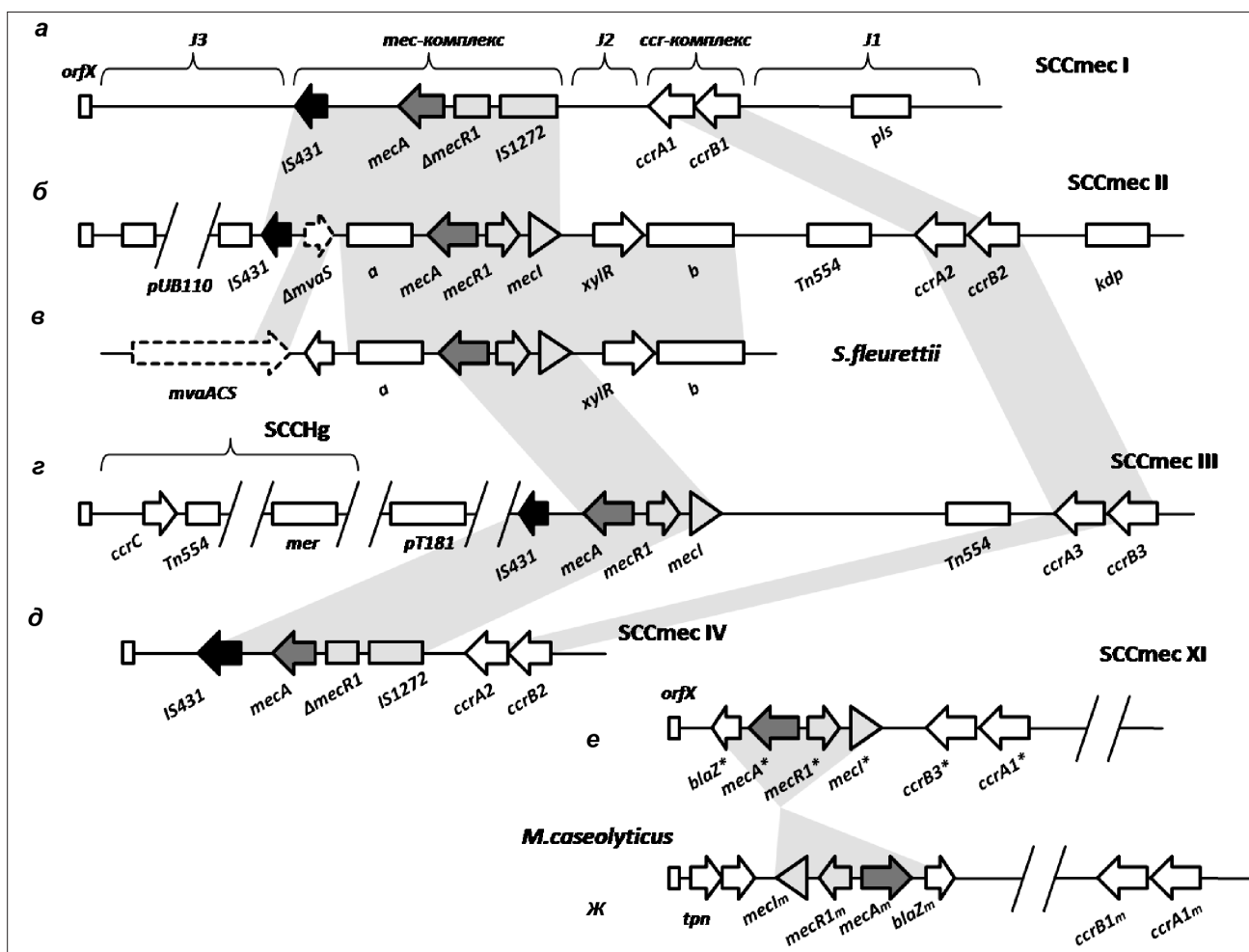


Рис. 1. Схемы генетической организации SCCmec I—IV (а, б, г, д), mec-комплексов SCCmec XI типа (е), и *S. fleurettii* (в), участка mec-транспозона *M. caseolyticus* (ж).

Серым цветом между SCCmec типами отмечены гомологичные функциональные и структурные области. (б): Отмечен гомологичный генетический бэкграунд между *S. fleurettii* и SCCmec II типа, включающий гены *mvaACS* (метаболизм мевалоната) — в SCCmec II имеется делетированная форма гена *mvaS*; участки α (метаболизм жирных кислот, *ugpQ*, *MaoS*) и β (комплекс генов, включающие металло-β-лактамазы, белки-детоксикаторы), *xyIR* (метаболизм ксилиты) имеют неизменённое строение; у *S. fleurettii* между *mvaACS* и областью α закодирован ген транспозазы, отсутствующий в SCCmec II. (е): Показано строение *ccr* и *mec*-комплекса SCCmec XI типа, инвертированный гомологичный участок отмечается в строении *mec*-транспозона *M. caseolyticus* (ж), *tpn* — гены транспозаз. Рисунок адаптирован по источникам: Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements (AAC, 2009), Tsubakishita S., et al. (AAC, 2010).

Еще одной особенностью является наличие в *J*-регионе рестриктазной модифицирующей системы первого типа (гены *hsdRSM*), по-видимому, данная система выполняет роль стабилизатора SCCmec, поскольку рассматриваемые кассеты обладают повышенной мобильностью. MRSA с SCCmec V наиболее часто встречаются в странах Азии, в Европе и США, такие изоляты описываются редко. Первые варианты стафилококков с IV типом SCCmec, напротив, были выявлены сразу в нескольких точках Земли: в Новой Зеландии, Канаде, США и Англии [26—30]. В отношении чувствительности к антибиотикам, такие штаммы стафилококков проявляют гетерогенность, как по уровню резистентности к оксацил-

лину, так и по спектру устойчивости к другим препаратам. У штаммов с SCCmec V описывают низкий уровень устойчивости к оксацилину (МПК: 4—32 мкг/мл), и они часто чувствительны к другим антибиотикам.

В 1992 г. в Португалии и некоторых других странах в детских стационарах доминировал так называемый «педиатрический клон» MRSA, имеющий SCCmec VI типа. Данный тип кассет имеет схожее строение с SCCmec IV типом, имеет небольшой размер. Изоляты MRSA с данным типом кассет являются эндемичными [31].

Необычное строение имеет SCCmec VII типа, впервые описанное у изолята JCSC6082, выделенного в Швеции от больной с абсцессом брюш-

ной стенки [32]. Этот тип кассеты отличается наличием *ccrC*-рекомбиназы и *CI-mec*-комплекса. *CI-mec*-комплекс ранее был описан у штамма *Staphylococcus haemolyticus* SH631, в *J*-регионе *SCCmec* VII обнаружен ген *hsdM* (ДНК-метиلاза), элемент рестриктазной модифицирующей системы [33].

SCCmec VIII типа описана среди HA-MRSA штаммов, выделенных в 2003—2005 годах, в основном в Канаде [34]. Структурные особенности *SCCmec* VIII отображены в таблице.

SCCmec VI, VII, VIII типов не имеют глобального распространения, и носят спорадический характер появления.

Описанные *SCCmec* IX (Канадский штамм JCSC6943), X (Таиландский штамм JCSC6945) типов были обнаружены у *S. aureus*, выделенных при инфекционных поражениях у домашнего скота [35]. Такие изоляты относятся к так называемой «ветеринарной» линии MRSA (livestock-associated MRSA, LA-MRSA). Гены *ccr*-комплекса IX типа гомологичны генам *SCCmec* I типа на 92—94%, окружающие *ccr*-комплекс генетические элементы гомологичны только на 58—68% *SCCmec* I типа. *SCCmec* X типа имеет уникальную комбинацию генов *ccr*-комплекса: *ccrA1* гомологичен гену *ccrA1* кассеты *SCCmec* I типа, а *ccrB6* гомолог рекомбиназы *S. saprophyticus* ATCC 15305. Вышеописанные *SCCmec*-кассеты также отличаются по генетическому строению других структурных элементов. Интересной особенностью является то, что в этих кассетах закодированы гены резистентности к действию тяжёлых металлов: кадмию (*cadDX*), меди (*copB*), арсенатам (*arsRBC*, *arsDARBC*). Следует также отметить, что описанные генетические детерминанты устойчивости к тяжёлым металлам имеют высокую степень гомологии с аналогичными структурами у коагулазоотрицательных стафилококков, встречающихся в природе.

В 2010 году в Ирландии были выделены клинические изоляты *S. aureus*, имеющие необычное строение *SCCmec*. Эти штаммы фенотипически проявляли низкий уровень устойчивости к оксациллину (МПК: 1—2 мкг/мл) и цефокситину, и что, самое главное, выявить традиционными ПЦР методами ген *mecA* не удавалось. После проведения секвенирования был открыт новый тип *SCCmec* XI типа, крайне отличающийся по строению от других типов кассет (рис. 1, e). В состав *SCCmec* XI типа входят изменённые гены *mec*-комплекса, степень гомологии аминокислотного состава белков MecI, MecR1 составляет соответственно 66 и 45% в сравнении с таковыми у других описанных изолятов MRSA. Но что более интересно, ранее считавшийся консервативный ген *mecA* имеет также изменённый нуклеотидный состав, степень аминокислотной гомологии по

сравнению с другими MRSA составляет всего 63%. В *mec*-комплекс также входит ген *blaZ* (бета-лактамаза), имеющий также изменённый нуклеотидный состав. В *J1*-области закодирован арсенатный оперон, обуславливающий устойчивость к воздействию соединений мышьяка. Небольшой размер *SCCmec* XI типа предполагает высокую мобильность кассеты, а следовательно, и быстрое распространение [36]. Роль новых типов стафилококковых кассет в эпидемиологии и клинической значимости пока остается непонятной.

Важнейшим этапом в эволюции стафилококков является появление эпидемиологического кластера CA-MRSA.

CA-MRSA

Вплоть до 1990 г. MRSA был проблемой внутригоспитальных инфекций, но эта ситуация кардинально изменилась с появлением внегоспитальных MRSA. Наиболее часто CA-MRSA вызывают инфекции кожи и мягких тканей, однако особую значимость такие стафилококки приобрели после случаев смертей среди больных. Еще одной особенностью является крайне быстрое их распространение в человеческой популяции, сообщения о CA-MRSA инфекциях в прошлые два десятилетия во всем мире росли как снежный ком. В странах с низким уровнем госпитальных инфекций, вызванных MRSA, например, Северная Европа, CA-MRSA стали главной причиной распространения и развития стафилококковых инфекций [37]. «Новые» MRSA отличались двумя особенностями — чувствительностью к большинству не β -лактамных антибиотиков и выраженной вирулентностью, что отражалось в молниеносном распространении инфекционного очага с летальным исходом. В 2000 г. CDC было предложено обозначать CA-MRSA инфекции в случае выявления MRSA у амбулаторных пациентов или пациентов, находящихся в стационаре не более 48 часов. Помимо этого больные не должны иметь факторов риска развития госпитальной инфекции: гемодиализа, хирургического вмешательства, предшествующего длительного пребывания в стационаре в течение года, наличия инвазивных медицинских материалов, и раннего выявления MRSA [37]. Внебольничные MRSA имеют *SCCmec* IV и V, эти кассеты имеют самый маленький размер среди всех описанных типов, в связи с этим обладают повышенной мобильностью. Штаммы с *SCCmec* IV распространились по всему миру, и сегодня по частоте встречаемости занимают первое место [38, 39]. Первые описываемые изоляты CA-MRSA, выделенные в 1990 г. имели токсин Пантон-Валентайна (PVL), это лейкоцидин, вызывающий лизис фагоцитов, опосредует развитие дерматонекроза и геморра-

гий, летальность при развитии пневмонии может достигать 40–60% [40, 41]. Помимо PVL, у таких штаммов выявлялись и другие токсины, но отдельного внимания заслуживает впервые описанный у CA-MRSA генный комплекс ACME (arginine catabolic mobile element) [42, 43]. Гены мобильной системы ACME участвуют в процессах полного дезаминирования аргинина, что способствует снижению кислотности среды, особенно на таких субстратах, как кожа или слизистые оболочки. Хотя до конца роль этого комплекса остается неизученной, имеются данные, что такой новый метаболический путь способствует повышению колонизационной активности клеток, и соответственно быстрому росту и распространению [44–46]. Чувствительность CA-MRSA ко многим не беталактамным препаратам объясняется их появлением в человеческой популяции, где нет селективного давления антибиотиков.

Все вышеописанные отличительные особенности характерны для классических вариантов CA-MRSA. Однако на сегодняшний день нет четких границ между CA-MRSA и HA-MRSA штаммами. Это связано с генетическим популяционным движением от клонов CA-MRSA к HA-MRSA [37, 47]. Поясним это следующим явлением. Широко распространённые клоны штаммов HA-MRSA не появляются и не адаптируются в человеческой популяции, и могут распространяться только в госпитальной среде. Напротив, CA-MRSA, появившись во внегоспитальной среде, могут легко адаптироваться к внутригоспитальным условиям. Самым ярким примером является вирулентный клон MRSA USA300 — SCCmec IV, несущий PVL и ACME, который был ведущим возбудителем внебольничных стафилококковых инфекций на территории США в 1990–2000 годах. Но теперь USA300-SCCmec IV является одним из главных госпитальных клонов, которые распространились далеко за пределы США, при этом утратив гены вирулентности [48, 49]. Таким образом, CA-MRSA, несущие SCCmec IV, стали популяционным пулом, который пополняет HA-MRSA в госпитальной среде, что объясняет глобальное распространение этого типа кассет. Однако стоит подчеркнуть, что SCCmec IV появились и распространялись также среди HA-MRSA не зависимо от внебольничных стафилококков путём [50].

Одной из малоизученных проблем MRSA является их происхождение, а точнее появление у стафилококков SCCmec.

Происхождение *mecA* и SCC-элементов

Происхождение и резервуар стафилококковых *mec*-кассет и *mecA* остается загадкой и по сего-

дняшний день. По всей видимости, источником возникновения и эволюции SCCmec являются коагулазоотрицательные стафилококки (CNS), поскольку метициллинорезистентный фенотип обнаруживается среди этих бактерий, обитающих в природных биотопах. Такое свойство обуславливается наличием пенициллинсвязывающих белков, гомологичных *mecA* (гены *pbp* семейства *mecA*), но при этом у таких CNS отсутствуют полноценные элементы *mec*-кассет. Так, например, у чувствительного к оксациллину штамма *S. sciuri* РВР имеет высокую аминокислотную гомологию (88%) с РВР2а MRSA, что говорит о возможном межвидовом переносе гена *mecA*. Также подтверждением этого является опыт, когда выращивали на среде с метициллином изначально чувствительный штамм *S. sciuri*, который становился после нескольких пассажей устойчивым, при этом в гене *pbp* возникали точечные мутации, что приводило к изменению фенотипа и соответственно появлению устойчивости [51, 52]. Также высокой степенью аминокислотной гомологии с РВР2а обладают пенициллинсвязывающие белки *S. vitulinus* [53]. Но все эти находки, однако, не объясняют происхождение SCC-элементов.

Возможный кандидат — предшественник SCCmec является *Macrococcus caseolyticus* (*Staphylococcus caseolyticus*), комменсал кожных поверхностей животных, встречается также в пищевых продуктах. Среди *M. caseolyticus* выявляются и устойчивые к оксациллину изоляты. Так, у штамма из Китая (JCSC7096), устойчивого к оксациллину, описан *mec*-транспозон *Tn6045*, содержащий основные гены *mec*-комплекса, которые имеют 50–70% гомологию с таковыми элементами SCCmec II типа. Однако *ccr*-гены локализованы отдельно в хромосоме и являются, отличными от других генов рекомбиназ, аллелями. И самый главный момент, этот транспозон обладает «целевой» мобильностью, то есть способен «вырезаться» из хромосомы и встраиваться вблизи *orfX*, куда встраиваются и оригинальные SCCmec [54]. Если объединить *mec*-транспозон и *ccr* гены, то в итоге получается полноценная мобильная SCCmec кассета. Несмотря на эти аргументы, структура SCC-подобных элементов JCSC7096 схожа со строением SCCmec XI типа и очень сильно отличается от архаичных штаммов MRSA (рис. 1, ж). Поэтому *M. caseolyticus* можно рассматривать как источник новых вариантов SCCmec, но не как предшественника.

Возможно генетическим шаблоном SCCmec является метициллиноустойчивый *S. fleurettii*, комменсал животных. У этого стафилококка *mecA* ген закодирован в *mec*-комплексе, имеющем полноценное строение А типа [53]. Нуклеотидная гомология составляет 99% с *mec*-комплексом А, входящего в состав всех трёх типов SCCmec: II, III, VIII. Также генетическое окруже-

ние (genetic background) *mec*-локуса *S.fleurettii* организовано аналогично каскаде SCC*mec* II типа (рис. 1, в). В «генетический бэкграунд» входят комплексы генов «домашнего хозяйства» — метаболизм мевалоната, жирных кислот, белки семейства металло-β-лактамаз и другие элементы. Но, если у *S.fleurettii* структурная организация *mec*-локуса имеет относительно точную копию *mec*-комплекса SCC*mec* MRSA, то система мобильности полностью отсутствует. Наличие рекомбиназ способствовало бы быстрому распространению среди природных CNS метициллинорезистентного фенотипа через горизонтальный перенос генов, но естественно, этого не происходит. Таким образом, *S.fleurettii* — единственный описанный микроорганизм, имеющий максимальное генетическое сходство с MRSA в строении *mec*-комплекса.

Глобально распространённые генетические линии MRSA

Эволюция SCC*mec* и эволюция генома носит относительно независимый характер. Геном прокариотов функционально и структурно состоит из двух частей — это консервативное ядро (core genome), совокупность важнейших генов, участвующих в жизнедеятельности клетки: рибосомальных и генов домашнего хозяйства. Другая часть — варибельный дополнительный геном (accessory genome), представляющий собой всю массу генетических элементов, привнесённых в ходе горизонтального переноса, сюда же относятся и SCC*mec* [55]. Все эволюционные связи и филогения прокариотов оцениваются по ядру генома. Определяя нуклеотидные замены сразу в нескольких генах домашнего хозяйства, и сравнивая их, можно оценить клональную генетическую принадлежность разных штаммов одного вида и их эволюцию. На этом принципе основан метод мультилокусного сиквенс-типирования MLST (multi-locus sequences typing). Для золотистого стафилококка выбрано семь таких генов. В качестве эпидемиологической единицы выступает сиквенс-тип ST (sequences type), сиквенс-типы объединяются в клональные комплексы CC (clonal complex) [56].

Анализируя клональную структуру популяции MRSA можно отметить, что среди эпидемиологически-значимых генетических линий преобладают SCC*mec* I—IV типов. В целом, в глобальной эпидемиологии MRSA можно выделить несколько важнейших ST, объединённых в семь клональных комплексов: CC1, CC5, CC8, CC22, CC30, CC45, CC80. Клоны MSSA, напротив, имеют значительно более разнообразные генетические комплексы, которые могут формировать внутриклональные кластеры в разных географических зонах. Так, среди изолятов

MSSA, вызывавших различные внутрибольничные и внебольничные инфекции, собранных с 1961—2004 г. по всему миру, 88% из них относились к 11 клональным комплексам: CC1, CC5, CC8, CC9, CC12, CC15, CC22, CC25, CC30, CC45, CC51/121 [38, 57, 58]. Современные MSSA схожи с клонами, которые циркулировали до 1940 года, в частности, ST5-линия, принадлежащая к CC5, уже существует более 2000 лет [59].

Первый изолят MRSA принадлежал к ST250 (клональный комплекс CC8). Эти клоны циркулировали на территории Англии и некоторых стран Европы до 1970 годов и являются архаичными типами, и на сегодняшний день почти не встречаются. В 1980 годах появляется генетически близкий клон ST247-Iberian, который циркулирует на территории Европы, Азии и в наши дни, и несёт SCC*mec* IA типа. Анализ более 3000 изолятов MRSA из Европы, США, Южной Америки показал, что около 70% из них принадлежат к важнейшим эпидемиологическим клонам: Iberian (ST247), Brazilian (ST239-SCC*mec* III), Hungarian (ST239-SCC*mec* III), New York / Japan (ST5-SCC*mec* II), Pediatric (ST5-SCC*mec* IV). Всю Северную Европу охватывают три клона — EMRSA-15 (ST22-SCC*mec* IV), EMRSA-16 (ST36-SCC*mec* II), Berlin (ST45-SCC*mec* IV) [60—63]. Все эти генетические линии чрезвычайно быстро распространяются и наиболее адаптированы к существованию в госпитальной среде. Мировой ведущий эпидемический клон ST239, впервые возникший в 1970—1980 гг. стал важнейшей причиной HA-MRSA инфекций на материках Азии и Южной Америки, где проживает более 50% человеческой популяции. Данный сиквенс-тип всегда ассоциирован с SCC*mec* III типа, не встречается у MSSA, и не обнаруживается среди CA-MRSA [62, 64].

Для классических вариантов внебольничных стафилококков характерны «свои» генетические линии. Одни из первых CA-MRSA относятся к ST80 — SCC*mec* IV, такие клоны были описаны в странах Европы, где были выделены от бездомных людей. MRSA с эндемичными типами каскад, например, у изолятов из Португалии, Швеции, несущие SCC*mec* VI и VII типов, принадлежат к клонам линии Pediatric (ST5, CC5) [31, 32].

Канадские HA-MRSA штаммы с SCC*mec* VIII типа относятся к ST8 (CC8) [34]. Штаммы LA-MRSA, несущие SCC*mec* IX, X типов относятся к «ветеринарной» линии CC398. Ранее считалось, что стафилококки CC398 вызывают заболевания только у животных, но в последнее время описаны случаи инфекций и у человека [35, 65]. Изоляты, с недавно охарактеризованным SCC*mec* XI типом, относятся к CC130, куда входят штаммы, относящиеся как к LA-MRSA, так и CA-MRSA [11, 36].

В России доминируют MRSA, несущие SCCmec IV типа и относящиеся к CC8 (ST8) [66–68]. Так, по нашим результатам (данные не опубликованы) из 250 штаммов MRSA, собранных из центральных регионов России в 2010–2012 гг., около 60% несут SCCmec IV типа. Помимо этого, другим доминантным клоном является HA-MRSA ST239 — SCCmec III, распространённый на всей территории страны [69]. Отличительной особенностью этих клонов является строение SCCmec III, которое характеризуется наличием дополнительной рекомбиназы *ccrC*, и что необычно, отсутствием *mer*-локуса. Подобные штаммы были впервые описаны в Румынии [70]. Порядка 10%, циркулирующих MRSA, по нашим данным, несут SCCmec I, SCCmec III/mercury. К сожалению, нет конкретных сведений о происхождении и эволюции Российского клона ST8-SCCmec IV. Вероятнее всего он относится к широко распространённому HA-MRSA ST8-SCCmec IV (EMRSA-2, EMRSA-6), циркулирующему в странах Европы [50]. Стоит отметить, что проблема молекулярной эпидемиологии и эволюции других генетических линий HA-MRSA и CA-MRSA в России остается неизученной и требует детального анализа.

ЛИТЕРАТУРА

- Jevons M. «Celbenin»-resistant staphylococci. *BMJ*, 1961; 1 (5219): p. 124–125.
- Matsuhashi M. et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1986; 167: 3: 975–980.
- Brown D.F., Reynolds P.E. Intrinsic resistance to beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *FEBS Lett* 1980; 122: 2: 275–278.
- Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 6: 1549–1555.
- Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 12: 4961–4967.
- Ruppe E. et al. Diversity of staphylococcal cassette chromosome *mec* structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2: 442–449.
- Soderquist B., Berglund C. Methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus* in Sweden carries various types of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 12: 1176–1178.
- Mallorqui-Fernandez G. et al. Staphylococcal methicillin resistance: fine focus on folds and functions. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 235: 1: 1–8.
- Ito T. et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 5: 1323–1336.
- Zhang K. et al. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 10: 5026–5033.
- Garcia-Alvarez L. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 8: 595–603.
- Rosato A.E. et al. *mecA-blaZ* corepressors in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 4: 1460–1463.
- Chen L. et al. Multiplex real-time PCR for rapid staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 11: 3692–3706.

Заключение

Золотистый стафилококк — это убиквитарный патоген, распространённый повсеместно с очень быстрыми темпами эволюции антибиотикорезистентности. Так, изначально у стафилококков появились клеточные пенициллиназы и плазмидные детерминанты устойчивости, позже сформировался сложный генетический комплекс SCCmec, являющийся самым «успешным» механизмом для адаптации стафилококков. Под действием селективного давления антибиотиков происходит быстрая реорганизация стафилококковых *mec*-кассет, менее чем за пятьдесят лет, после внедрения метицилина, сформировалось одиннадцать типов и множество субтипов SCCmec. Строение SCCmec зависит и от биологической стратегии выживания стафилококков, что отчётливо отражается в популяционных особенностях HA-MRSA и CA-MRSA. Глобальные генетические линии MRSA представлены географически гомогенно, возможно, это связано с особенностями существования популяций внутри стационаров, где условия относительно одинаковые. CA-MRSA, напротив, имеют более разнообразные генетические линии, подобно MSSA.

- Kondo Y. et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1: 264–274.
- Hisata K. et al. Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 7: 3364–3372.
- Oliveira D.C., de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 7: 2155–2161.
- Stephens A.J., Huygens F., Giffard P.M. Systematic derivation of marker sets for staphylococcal cassette chromosome *mec* typing. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 8: 2954–2964.
- Shore A.C. et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec*-associated DNA segments in multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and identification of *Staphylococcus epidermidis ccrAB4* in both methicillin-resistant *S.aureus* and MSSA. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 12: 4407–4419.
- Wong H. et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates with a partial or complete absence of staphylococcal cassette chromosome elements. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 10: 3525–3531.
- Chambers H.F., Deleo F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 9: 629–641.
- Goering R.V. et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from global clinical trials. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 9: 2842–2847.
- Davis S.L. et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 6: 1705–1711.
- Josefsson E. et al. The surface protein Pls of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a virulence factor in septic arthritis. *Infect Immun* 2005; 73: 5: 2812–2817.
- Boyle-Vavra S. et al. Successful multiresistant community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage from Taipei, Taiwan, that carries either the novel staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) type VT or SCCmec type IV. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 9: 4719–4730.
- Ito T. et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 7: 2637–2651.

26. Berglund C. et al. Genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying type IV SCCmec in Orebro County and the western region of Sweden. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 1: 32–41.
27. Ma X.X. et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4: 1147–1152.
28. Milheirico C., Oliveira D.C., de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome mec type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCCmec IV multiplex'. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1: 42–48.
29. Okuma K. et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. J Clin Microbiol 2002; 40: 11: 4289–4294.
30. Takano T. et al. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 3: 837–845.
31. Oliveira D.C., Milheirico C., de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome mec, SCCmec type VI. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 10: 3457–3459.
32. Berglund C. et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 10: 3512–3516.
33. Higuchi W. et al. Structure and specific detection of staphylococcal cassette chromosome mec type VII. Biochem Biophys Res Commun 2008; 377: 3: 752–756.
34. Zhang K. et al. Novel staphylococcal cassette chromosome mec type, tentatively designated type VIII, harboring class A mec and type 4 ccr gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2: 531–540.
35. Li S. et al. Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 6: 3046–3050.
36. Shore A.C. et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 8: 3765–3773.
37. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 3: 616–687.
38. Deurenberg R.H. et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 3: 222–235.
39. Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2002; 2: 3: 180–189.
40. Dohin B. et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 11: 1042–1048.
41. Meyer F. et al. Analysis of the specificity of Pantone-Valentine leukocidin and gamma-hemolysin F component binding. Infect Immun 2009; 77: 1: 266–273.
42. Bartels M.D. et al. An unexpected location of the arginine catabolic mobile element (ACME) in a USA300-related MRSA strain. PLoS One 2011; 6: 1: e16193.
43. Diep B.A. et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis 2008; 197: 11: 1523–1530.
44. Espedido B.A. et al. Carriage of an ACME II variant may have contributed to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 239-like strain replacement in Liverpool hospital, Sydney, Australia. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 6: 3380–3383.
45. Montgomery C.P., Boyle-Vavra S., Daum R.S. The arginine catabolic mobile element is not associated with enhanced virulence in experimental invasive disease caused by the community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genetic background. Infect Immun 2009; 77: 7: 2650–2656.
46. Shore A.C. et al. Characterization of a novel arginine catabolic mobile element (ACME) and staphylococcal chromosomal cassette mec composite island with significant homology to *Staphylococcus epidermidis* ACME type II in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* genotype ST22-MRSA-IV. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5: 1896–1905.
47. Witte W. et al. Emergence and spread of antibiotic-resistant gram-positive bacterial pathogens. Int J Med Microbiol 2008; 298: 5–6: 365–377.
48. Diep B.A. et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2006; 367: 9512: 731–739.
49. Li M. et al. Evolution of virulence in epidemic community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 14: 5883–5888.
50. Enright M.C. et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 11: 7687–7692.
51. Wielders C.L. et al. In-vivo transfer of mecA DNA to *Staphylococcus aureus* [corrected]. Lancet 2001; 357: 9269: 674–1675.
52. Wu S.W., de Lencastre H., Tomasz A. Recruitment of the mecA gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 2001; 183: 8: 2417–2424.
53. Tsubakishita S. et al. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 10: 4352–4359.
54. Tsubakishita S. et al. Staphylococcal cassette chromosome mec-like element in *Macrocooccus caseolyticus*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 4: 1469–1475.
55. Chan V.L., Sherman P.M., Bourke B. Bacterial genomes and infectious diseases 2006, Totowa, N.J.: Humana Press. xiii: 270.
56. Enright M.C. et al. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2000; 38: 3: 1008–1015.
57. Deurenberg R.H., Stobberingh E.E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008; 8: 6: 747–763.
58. Lindsay J.A. et al. Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of *Staphylococcus aureus* has a unique combination of surface-associated and regulatory genes. J Bacteriol 2006; 188: 2: 669–676.
59. Nubel U. et al. Frequent emergence and limited geographic dispersal of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 37: 14130–14135.
60. Crum N.F. et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Med 2006; 119: 11: 943–951.
61. Feng Y. et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: lessons learned from genotyping and comparative genomics. FEMS Microbiol Rev 2008; 32: 1: 23–37.
62. Gomes A.R., Westh H., de Lencastre H. Origins and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineages. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 10: 3237–3244.
63. Grundmann H. et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. PLoS Med 2010; 7: 1: e1000215.
64. Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. Microb Drug Resist 2001; 7: 4: 349–361.
65. Salmenlinna S. et al. Human cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398, Finland. Emerg Infect Dis 2010; 16: 10: 1626–1629.
66. Afanas'ev M.V., Il'ina E.N., Govorun V.M., Salem A.-S.-A.-M., Sidorenko S.V. Molecular genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from Moscow clinics. Molecular Genetics, Microbiol Virol 2010; 25: 2: 66–70.
67. Дмитриенко О.А. Молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии внутрибольничных инфекций, вызванных представителями вида *Staphylococcus aureus*, устойчивыми к метициллину/оксациллину, Автореф. дис... д.м.н. 2008: М.: 43.
68. Vorobieva V. et al. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from the Arkhangelsk region, Russia: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, and distribution of Pantone-Valentine leukocidin genes. APMIS, 2008; 116: 10: 877–887.
69. Yamamoto T. et al. Comparative genomics and drug resistance of a geographic variant of ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged in Russia. PLoS One 2012; 7: 1: e29187.
70. Chen L. et al. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated staphylococcal cassette chromosome mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 8: 3347–3354.