

Алиева Г.К., PhD, негізгі автор, <https://orcid.org/0000-0002-0550-6639>
«Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КеАҚ, 110000, Қостанай қ.,
Маяковский көшесі 99/1, 110000, Қазақстан, gukan.83@mail.ru
Танбаева Г.А., ветеринария ғылымдарының магистрі, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>
«Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КеАҚ, 110000, Қостанай қ.,
Маяковский көшесі 99/1, 110000, Қазақстан, Tanbaeva_ga@mail.ru
Акатова Н.М., PhD, <https://orcid.org/0009-0003-3711-9734>
«Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КеАҚ, 110000, Қостанай қ.,
Маяковский көшесі 99/1, 110000, Қазақстан, Nazym_07@inbox.ru
Кубекова Б.Ж., PhD, <https://orcid.org/0000-0003-0787-6817>
«Ахмет Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университеті» КеАҚ, 110000, Қостанай қ.,
Маяковский көшесі 99/1, 110000, Қазақстан, baha29.09.15@gmail.com
Кузеубаева А. С., PhD, <https://orcid.org/0000-0003-0762-3799>
«С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық зерттеу университеті» КеАҚ, Жеңіс алаңы 62,
010000, Қазақстан, anarsabirbaevna@mail.ru

Aliyeva G.K., PhD, the main author, <https://orcid.org/0000-0002-0550-6639>
NJSC «Kostanay Regional University named after Akhmet Baitursynuly», 110000, Mayakovsky st. 99/1,
Kostanay, Kazakhstan, gukan.83@mail.ru
Tanbaeva G.A., Master of Veterinary Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-6611-6020>
NJSC «Kostanay Regional University named after Akhmet Baitursynuly», 110000, Mayakovsky st. 99/1,
Kostanay, Kazakhstan, Tanbaeva_ga@mail.ru
Akatova N.M., PhD, <https://orcid.org/0009-0003-3711-9734>
NJSC «Kostanay Regional University named after Akhmet Baitursynuly», 110000, Mayakovsky st. 99/1,
Kostanay, Kazakhstan, Nazym_07@inbox.ru
Kubekova B.Zh., PhD, <https://orcid.org/0000-0003-0787-6817>
NJSC «Kostanay Regional University named after Akhmet Baitursynuly», 110000, Mayakovsky st. 99/1,
Kostanay, Kazakhstan, baha29.09.15@gmail.com
Kuzeubaeva A.S. PhD, <https://orcid.org/0000-0003-0762-3799>
NJSC «Kazakh agrotechnical research university named after S. Seifullin», Victory Square 62, 010000,
Kazakhstan, anarsabirbaevna@mail.ru

СТАФИЛОКОКТАРДЫҢ АНТИБИОТИККЕ ТӨЗІМДІ ШТАММДАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БЕЙІНІҢ АНЫҚТАУ DETERMINATION OF THE GENETIC PROFILE OF ANTIBIOTIC RESISTANT STRAINS OF STAPHYLOCOCCUS

АННОТАЦИЯ

Бұл мақалада әртүрлі биотоптардан оқшауланған стафилококктардың антибиотикке төзімділігінің генетикалық бейінің зерттедік. Антибиотикке төзімділіктің генетикалық бейінің бағалау үшін біз ПТР әдісімен зерттеулер жүргіздік, ол үшін фенотиптік зерттеу кезінде бактерияға қарсы препараттардың 5 тобына төзімді болып шыққан стафилококк изоляттарының ДНҚ-сы пайдаланылды.

Стафилококкқа төзімділік гендерінің тұқымдастары NCBI биоақпараттық дерекқорында бактерияға қарсы төзімділік гендерін аннотациялау үшін қолданылды.

β -лактамды антибиотиктер тобына төзімділікті анықтау үшін стафилококк геномында blaZ және mecA гендерінің болуы анықталды, β -лактамдар тобының БҚП-ға төзімді 203 стафилококк изоляттарында анықталды. Барлық 203 изолят әртүрлі уақытта blaZ және mecA гендеріне ПТР әдісімен зерттелді. Зерттеу нәтижелері *S.aureus* ДНҚ үлгілерінің 65,8% (27/41) blaZ генін тасымалдағанын көрсетті.

Тетрациклиндер тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерін анықтау бойынша зерттеу нәтижелері тетрациклиндер тобының 172 БҚП-ға төзімді изоляттарының 76 изоляттарында tetK және tetM гендері анықталғанын көрсетеді, бұл фенотиптік резистенттер санының 44,2% құрайды.

ПТР әдісімен макролидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін 158 фенотиптік төзімді стафилококк штамдары зерттелді, макролидтерге генотиптік төзімділік *ermC* генінің зерттелетін изоляттарында 21,5% оқшаулану арқылы көрінді,

Сульфаниламидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 61 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді, стафилококктардың 61 төзімді штамдарының ішінен жалпы алғанда 38 изолятта тұрақтылық гендері анықталды, бұл 62,3% құрады, оның ішінде *dfrG* гені 40,9%-да, *dfrK* гені 21,3%-да анықталды.

ПТР әдісімен аминогликозидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 93 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді, стафилококктардың 93 төзімді штамдарының 68 изолятта төзімділік гендері анықталды, бұл 73,1% құрады, оның ішінде *aac (6)-aph2* гені 47,3%-да, аминогликозидтерге төзімділікке жауапты *aph3 – III* гені 25,8%-да фосфотрансфераза аминогликозиді ферментінің бөлінуі арқылы анықталды.

ANNOTATION

In this article, we investigated the genetic profile of antibiotic resistance of staphylococci isolated from various biotopes. To assess the genetic profile of antibiotic resistance, we conducted PCR studies using the DNA of staphylococcus isolates, which proved to be resistant to 5 groups of antibacterial drugs.

Families of staphylococcal resistance genes were used to annotate antibacterial resistance genes in the NSBI bioinformatics database.

To determine resistance to the beta-lactam antibiotic group, the presence of the *blaZ* and *mecA* genes in 203 staphylococcal isolates resistant to STDs of the beta-lactam group was revealed in the staphylococcus genome. All 203 isolates were examined by PCR for the *blaZ* and *mecA* genes at different times. The results of the *S.aureus* study showed that 65.8% (27/41) of DNA samples carry the *blaZ* gene.

The results of studies on the identification of genes for resistance to antibacterial drugs of the tetracycline group show that of the 172 isolates resistant to BCF of the tetracycline group, the *tetK* and *tetm* genes were identified in 76 isolates, which is 44.2% of the number of phenotypic resistants.

To identify macrolide resistance genes, 158 phenotypically resistant strains of staphylococcus were studied by PCR; genotypic resistance to macrolides was manifested by isolating 21.5% of the *ermC* gene isolates under study.,

To determine the genes of resistance to sulfonamides, 61 phenotypically resistant strains of staphylococcus were studied, out of 61 resistant strains of staphylococcus, a total of 38 isolate resistance genes were identified, which amounted to 62.3%, including the *dfrG* gene was identified in 40.9%, and the *dfrK* gene in 21.3%.

To determine the genes of resistance to aminoglycosides by PCR, 93 phenotypically resistant strains of staphylococcus were studied, of 93 resistant strains of staphylococcus, resistance genes were identified in 68 isolates, which amounted to 73.1%.

Кілт сөздер: стафилококк, антибиотиктер, генетикалық бейін, төзімділік, бактерия.

Key words: *staphylococcus, antibiotics, genetic profile, resistance, bacteria.*

Кіріспе. *Staphylococcus* тұқымдасының бактериялары кең таралған микроорганизмдердің қатарына жатады. Олар адамдар мен жануарлардың әртүрлі биотоптарын колонизациялайды, суда, ауада және әртүрлі қоршаған орта объектілерінде болуы мүмкін [1].

Стафилококкты инфекциялар әр түрлі болуымен ерекшеленеді және 100-ден астам нозологиялық формаларды қамтиды. *Staphylococcus* тұқымдасының өкілдері іріңді-қабыну зооантропонозды аурулардың қоздырғыштары арасында жетекші орын алады. Стафилококкты тамақтан улану- бұл тамақ өнімдерінен болатын кең таралған аурулардың бірі және бүкіл әлемдегі қоғамдық денсаулық сақтау бағдарламаларында елеулі алаңдаушылық туғызады [1,2,3].

Стафилококктардың әртүрлі түрлері ұзақ уақыт бойы көптеген зерттеушілердің ғылыми ізденістерінің объектісі болды, қазіргі уақытта бүкіл әлем ғалымдарын қызықтыруды жалғастыруда. Сондықтан коагулаза оң және коагулаза теріс стафилококктардың биологиялық қасиеттері мен вируленттілік факторларын зерттеуге арналған ғылыми еңбектер өте көп [60]. Бүгінгі күні молекулярлық-генетикалық типтеудің соңғы әдістері арқылы *Staphylococcus* тұқымдасына 45 түр мен 24 кіші түр кіретіні анықталды.

Сонымен қатар, егер адамдарда мекендейтін стафилококктардың түрлік құрамы мен биологиялық сипаттамалары жақсы зерттелген болса, ал жануарлар мен үй құстарын колонизациялайтын стафилококктардың түрлік әртүрлілігін және олардың қасиеттерін талдауға шектеулі зерттеулер арналған. Бұл көрсеткіштерге аумақтың географиялық ерекшеліктері, әртүрлі

антропогендік факторлар және сыртқы ортаның, мал шаруашылығы кәсіпорындарының көптеген басқа жағдайлары эсер етеді [4,5,6].

Соңғы онжылдықтарда Қазақстанда, бүкіл әлем сияқты, жұқпалы аурулар қоздырғыштарының бактерияға қарсы препараттарға (БҚП) төзімділігінің тез таралуы байқалады. Соңғы жылдардағы басты мәселе-стафилококктардың резистентті түрлерінің кең таралуы және бірқатар антибиотиктердің тиімділігінің төмендеуі болып табылады. Жануарларда тұрақты болатын төзімді клондар адамдарға азық-түлік тізбегі арқылы немесе жануарлармен тікелей байланыста болуы мүмкін.

Микробқа қарсы препараттарға тұрақтылық үлкен әлеуметтік-экономикалық маңызға ие және әлемнің дамыған елдерінде ұлттық қауіпсіздікке қауіп ретінде қарастырылады. Микробтарға қарсы препараттарды бақылаусыз қолдану, ветеринарияда, мал шаруашылығында және құс шаруашылығында антибиотиктерді кеңінен қолдану, сондай-ақ мал өнімдерін өндіру мен сақтауда төзімділіктің өсу қаупін жаһандық деңгейге көтереді.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы микробқа қарсы тұрақтылыққа қарсы күресті қазіргі заманғы денсаулық сақтаудың басым мәселелерінің бірі ретінде таниды [7,8,9,10].

2016 жылдың соңында БҰҰ-ға мүше елдер дәріге төзімді микроорганизмдермен күресу және микробқа қарсы препараттардың қолданылуын бақылауды қамтамасыз ету бойынша шаралар қабылдау қажеттілігі туралы бірлескен мәлімдеме қабылдады. Ұйымның бүкіл тарихында микроорганизмдердің антибиотикке төзімділігі мәселесі АИДВ-инфекциясы, Эбола және жұқпалы емес аурулардан (мысалы, жүрек ауруы, қант диабеті және т.б.) кейін Бас Ассамблеяның талқылауына шығарылған төртінші денсаулық мәселесі болды [11,12].

Қазіргі уақытта бактерияға қарсы препараттарды (БҚП) анықтау диско- диффузиялық әдіс, сорпадағы сериялық сұйырту әдісі сияқты микробиологиялық әдістерге, сондай-ақ ферментативті колориметриялық реакцияларға негізделген әртүрлі коммерциялық сынақтарды қолдануға негізделген. Аталған дәстүрлі микробиологиялық әдістер микроорганизмнің фенотиптік сипаттамасына сәйкес келеді. Алайда, БҚП анықтау кезінде олар ең жақсы жағдайда ферменттің болу фактісін бағалауға мүмкіндік береді, бірақ ферменттің бірнеше жүз түрінің қайсысы бар екендігі туралы ақпарат бермейді [13,14,15,16,17].

Осыған байланысты антибиотикке төзімділікті зерттеу мен диагностикалаудың перспективалы бағыттарының бірі молекулярлық-генетикалық тәсілдерді қолдану болып табылады: полимеразды тізбекті реакция (ПТР), секвенирлеу, минисеквенирлеу [4,18,19].

ПТР көмегімен антибиотикке төзімділікті анықтау микробқа қарсы препараттардың әртүрлі топтарына төзімділіктің пайда болуын болжауға, сондай-ақ жергілікті және аймақтық деңгейде төзімді штаммдардың таралуын бағалауға мүмкіндік береді. Сондықтан ПТР арқылы антибиотикке төзімділікті анықтау дәстүрлі микробиологиялық тестілеуге тамаша қосымша болып табылады, ал кейбір жағдайларда балама болып табылады [5,20,21,22,23].

Резистенттілік (төзімділік) деп микроорганизмнің осы штаммның (түрдің) басқа микроорганизмдеріне қарағанда препараттың едәуір үлкен концентрациясына төзу немесе емдік дозаларда антибиотиктерді, сульфаниламидтер мен нитрофурандарды енгізу кезінде макроорганизмде қол жеткізілгеннен асатын концентрацияларда даму қабілеті түсініледі.

Микробқа қарсы препараттар жануарлардың жеміне үнемі қосылып отырады, бұл денсаулықты сақтайды және малдың өнімділігін арттырады, бірақ оларды жемде шамадан тыс пайдалану бактерияға қарсы препараттарға төзімділіктің жоғарылауына әкелді. Адамдар микробқа қарсы тұрақтылықты азық-түлік тізбегі немесе қоршаған орта (ластанған су, ауа, топырақ немесе көң) арқылы ала алады [24,25].

MRSA-ның таралуы мен эпидемиологиясы үнемі өзгеріп отырады және әр түрлі географиялық аймақтарда жаңа MRSA клондары пайда болады. Сондықтан әр параметрде сипаттамаларды, мінездеменің ерекшелігін және жаңа штаммдардың берілу бағыттарын бақылау арқылы MRSA-ға қатысты үнемі қырағылық қажет [26,27].

Антибиотиктерді, соның ішінде бета-лактамдарды, тетрациклиндерді, жануарлардың макролидтерін ұтымды қолдану микробқа төзімді бактериялардың тез таралуын бақылау үшін өте маңызды.

Аталған зерттеудің мақсаты *Staphylococcus spp* штаммдарының генетикалық төзімділік бейіндерінің анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Стафилококктардың генотиптік қасиеттерін анықтау бойынша зерттеулер А. Байтұрсынұлы атындағы Қостанай өңірлік университетінің Қолданбалы биотехнология ғылыми зерттеу институтының молекулярлық-генетикалық бөлімінде жүргізілді.

Зерттеу барысында микробиологиялық және молекулярлық-генетикалық әдістер қолданылды. Оқшауланған өсінділерді анықтау үшін морфологиялық, культуральдық, биохимиялық белгілер кешені қолданылып, зерттеулер жүргізілді.

Полимеразды-тізбекті реакция (ПТР) әдісімен бета-лактамыр тобының бактерияға қарсы препараттарына жататын *pus*, *mesA*, *BlaZ* гендерінің, макролидтер тобының *ermC* генінің, AAC(6)-*aph2*, *aph(3)* гендерінің, аминогликозидтер тобының *ant6*, *tetK*, *tetM* тетрациклиндер тобының және сульфаниламидтердің *dfrG*, *dfrK* гендерінің анықтадық.

ДНҚ-ны 100С-та 10 минут қайнату әдісімен бөлдік. Амплификацияны праймерлерге арналған нұсқауларға сәйкес жүргізілді. ПТР нәтижелерін бейнелеу QUANTUM ультракүлгін трансиллюминатордағы 1,5% агарозды геледе жүргізілді.

Нәтижелер және оларды талқылау. Әртүрлі биотоптардан оқшауланған стафилококктардың биологиялық қасиеттерінің түрішілік ерекшеліктерін бағалау үшін олардың фенотиптік белгілерін зерттедік.

Антибиотикке төзімділіктің генетикалық бейінің бағалау үшін біз ПТР әдісімен зерттеулер жүргіздік, ол үшін фенотиптік зерттеу кезінде БҚП-ның 5 тобына төзімді болып шыққан стафилококк изоляттарының ДНҚ-сы пайдаланылды.

Стафилококкқа төзімділік гендерінің тұқымдастары NCBI биоақпараттық дерекқорында микробқа қарсы төзімділік гендерін аннотациялау үшін қолданылатын тізбектерден алынған: β -лактамыр үшін - *blaZ*, *mesA*; макролидтер - *ermC*, *msrA*; аминогликозидтер - *aac(6)-aph2*, *aph3-III*; тетрациклиндер - *tetK*, *tetM*; сульфаниламидтер - *dfrG*, *dfrK*.

β -лактамыр антибиотиктер тобына төзімділікті анықтау үшін стафилококк геномында *blaZ* және *mesA* гендерінің болуы анықталды.

Сонымен, β -лактамыр тобының БҚП-ға төзімді 203 стафилококк изоляттарында анықталды. Барлық 203 изолят әртүрлі уақытта *blaZ* және *mesA* гендеріне ПТР әдісімен зерттелді.

Зерттеу нәтижелері *S.aureus* ДНҚ үлгілерінің 65,8% (27/41) *blaZ* генін тасымалдағанын көрсетті. Зерттеу нәтижелері 1 -кестеде келтірілген.

β - лактамыр антибиотиктерді бұзатын β -лактамазаның (*blaZ*) жұмысына жауап беретін *blaZ* генінен айырмашылығы, пенициллинді байланыстыратын жасуша қабырғасының ақуызын (PBP2a) кодтайтын *mesA* гені тек 5 *S.aureus* изоляттарында және бірнеше коагулазонегативті стафилококк изоляттарында анықталғанын атап өткен жөн.

mesA гені метициллинге төзімділікті анықтайды, оның тобына β -лактамыр антибиотиктер кіреді. *mesA* гені тек 15 изолятта анықталады, дегенмен көптеген әдебиеттерге сәйкес ол зерттелетін штаммдардың көпшілігінде жиі кездеседі.

Осылайша, нақты уақыттағы ПТР әдісі арқылы *blaZ* генін анықтау ерекше әдіс болып табылады, сезімталдық пен талдау жылдамдығы бойынша фенотиптік әдісті жеңеді.

Стафилококктардағы *blaZ* генінің анықталуы стафилококктардың метициллинге төзімді штамдарын фенотиптік анықтауға балама ретінде қарастырылуы мүмкін.

Кесте 1 – ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының β - лактамыр БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штаммдары	Төзімділер саны	BlaZ гені		mesA гені	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	41	27	65,8	5	12,2
2	<i>S. intermedius</i>	20	11	55,0	1	5,0
3	<i>S. chromogenes</i>	22	10	45,5	2	9,0
4	<i>S. sciuri</i>	3	2	66,7	-	-
5	<i>S. xylosum</i>	11	8	72,7	-	-
6	<i>S. cohnii</i>	21	13	61,9	3	14,3
7	<i>S. agnetis</i>	15	11	73,3	1	6,7
8	<i>S. fleurettii</i>	5	3	60,0	-	-
9	<i>S. simulans</i>	14	9	64,2	2	14,3
10	<i>S. arlettae</i>	16	12	75,0	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	13	8	61,5	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	15	12	80,0	1	6,7

13	<i>S. hyicus</i>	7	5	71,4	-	-
	Барлығы:	203	131	64,5	15	7,4

Тетрациклинге төзімділік гендерін ПТР әдісімен анықтау үшін 172 фенотиптік төзімді стафилококк штамдары зерттелді, 2 кестеде көрсетілген.

Кесте 2 – ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының тетрациклин тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	tetK гені		tetM гені	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	34	11	32,3	7	20,6
2	<i>S. intermedius</i>	23	6	26,1	4	17,4
3	<i>S. chromogenes</i>	15	5	33,3	3	20,0
4	<i>S. sciuri</i>	1	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	7	3	42,8	-	-
6	<i>S. cohnii</i>	21	7	33,3	4	19,1
7	<i>S. agnetis</i>	14	3	21,4	-	-
8	<i>S. fleurettii</i>	6	2	33,3	-	-
9	<i>S. simulans</i>	8	2	25,0	3	37,5
10	<i>S. arlettae</i>	15	4	26,7	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	12	3	25,0	3	25,0
12	<i>S. saprophyticus</i>	11	3	27,3	2	18,2
13	<i>S. hyicus</i>	5	1	20,0	-	-
	Барлығы:	172	50	29,1	26	15,1

Тетрациклиндер тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерін анықтау бойынша зерттеу нәтижелері тетрациклиндер тобының 172 БҚП-ға төзімді изоляттарының 76 изоляттарында tetK және tetM гендері анықталғанын көрсетеді, бұл фенотиптік резистенттер санының 44,2% құрайды.

ПТР әдісімен макролидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін 158 фенотиптік төзімді стафилококк штамдары зерттелді, 3 кестеде көрсетілген.

Кесте 3 – ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының макролидтар тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	ermC гені	
			саны	%
1	<i>S. aureus</i>	31	7	22,5
2	<i>S. intermedius</i>	19	4	21,1
3	<i>S. chromogenes</i>	18	3	16,7
4	<i>S. sciuri</i>	1	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	11	2	18,2
6	<i>S. cohnii</i>	19	5	26,3
7	<i>S. agnetis</i>	12	3	25,0
8	<i>S. fleurettii</i>	4	-	-
9	<i>S. simulans</i>	5	-	-
10	<i>S. arlettae</i>	8	2	25,0
11	<i>S. gallinarum</i>	11	3	27,3
12	<i>S. saprophyticus</i>	12	4	33,3
13	<i>S. hyicus</i>	7	1	14,3
	Барлығы:	158	34	21,5

Макролидтерге генотиптік төзімділік ermC генінің зерттелетін изоляттарында (21,5%) оқшаулану арқылы көрінді, бұл басқа жұмыстардың авторларымен сәйкес келеді [8]. Соколова және басқа авторлармен жасаған нәтижелері бойынша *Staphylococcus spp* төзімділігін анықтайтын ermC төзімділік гені 2-ші буын макролидтердің ДНҚ үлгілерінің 45,3% табылған [9].

ПТР әдісімен сульфаниламидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 61 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді, 4 кестеде көрсетілген.

Кесте 4 – ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының сульфаниламидтер тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	dfrG гені		genі	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	14	7	50,0	4	28,6
2	<i>S. intermedius</i>	11	4	36,4	2	18,2
3	<i>S. chromogenes</i>	12	4	33,3	4	33,3
4	<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	10	6	60,0	2	20,0
6	<i>S. cohnii</i>	-	-	-	-	-
7	<i>S. agnetis</i>	3	1	33,3	1	33,3
8	<i>S. fleurettii</i>	1	-	-	-	-
9	<i>S. simulans</i>	0	-	-	-	-
10	<i>S. arlettae</i>	7	2	28,6	-	-
11	<i>S. gallinarum</i>	3	1	33,3	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	0	-	-	-	-
13	<i>S. hyicus</i>	0	-	-	-	-
	Барлығы:	61	25	40,9	13	21,3

Кестеден көріп отырғанымыздай, стафилококктардың 61 төзімді штамдарының ішінен жалпы алғанда 38 изолятта тұрақтылық гендері анықталды, бұл 62,3% құрады, оның ішінде dfrG гені 40,9% - да, dfrK гені 21,3% - да анықталды.

ПТР әдісімен аминогликозидтерге төзімділік гендерін анықтау үшін стафилококктардың 93 фенотиптік төзімді штамдары зерттелді, 5 кестеде көрсетілген.

Кесте 5 – ПТР әдісімен стафилококк изоляттарының аминогликозидтер тобының БҚП төзімділік гендерін анықтау нәтижелері

№	Стафилококк штамдары	Төзімділер саны	aac(6)-aph2		aph3-III	
			саны	%	саны	%
1	<i>S. aureus</i>	12	10	83,3	-	-
2	<i>S. intermedius</i>	21	5	23,8	8	38,09
3	<i>S. chromogenes</i>	17	11	64,7	4	23,52
4	<i>S. sciuri</i>	-	-	-	-	-
5	<i>S. xylosus</i>	12	8	66,6	2	16,66
6	<i>S. cohnii</i>	16	3	18,7	9	56,25
7	<i>S. agnetis</i>	0	-	-	-	-
8	<i>S. fleurettii</i>	0	-	-	-	-
9	<i>S. simulans</i>	2	1	50	-	50
10	<i>S. arlettae</i>	5	2	40	1	20
11	<i>S. gallinarum</i>	4	1	25	-	-
12	<i>S. saprophyticus</i>	4	3	75	-	-

№	Стафилококк штаммдары	Төзімділер саны	aac(6)-aph2		aph3-III	
			саны	%	саны	%
13	<i>S. hyicus</i>	0	-	-	-	-
	Барлығы:	93	44	47,3	24	25,8

Кестеден көріп отырғанымыздай, стафилококктардың 93 төзімді штаммдарының 68 изолятта төзімділік гендері анықталды, бұл 73,1% құрады, оның ішінде aac (6)-aph2 гені 47,3%-да, аминогликозидтерге төзімділікке жауапты aph3 – III гені 25,8%-да фосфотрансфераза аминогликозиді ферментінің бөлінуі арқылы анықталды.

Стафилококк изоляттарының аминогликозидтеріне антибиотикке төзімділіктің фенотиптік және генотиптік профилдері арасында айтарлықтай сәйкестік дәрежесі анықталды.

Айта кету керек, ҚР-да фторхинолондар (энрофлоксацин) алғаш рет 1994 жылы ауылшаруашылық жануарлары мен құстарды өсіру кезінде емдік-профилактикалық мақсатта пайдалануға ресми түрде рұқсат етілген. Осы зерттеуде табылған фторхинолондарға төзімділік осы препараттарды оларға төзімділікті қалыптастыру түрінде қолданудың салдары өте ауқымды болғандығын көрсетеді.

Қорытынды. Жасалған зерттеу нәтижелерін қорытындыласақ, біз стафилококктардың БҚП-ның 5 тобына төзімділігінің генетикалық профилін зерттедік.

Біздің зерттеулерімізде β-лактамы антибиотиктерге төзімділіктің генетикалық белгілері: BlaZ гені 203-тен 131-де (64,5%), mecA гені тек 15 изолятта (11,4%) анықталды.

Тетрациклин тобының бактерияға қарсы препараттарға төзімділік гендерінің болуын зерттеу нәтижелері тетрациклин тобының 172 БҚП төзімді изоляттарының 76-сында (44,2%) tetK және tetm гендері анықталғанын көрсетті. Оның ішінде tetK гені 29,1%-да, ал tetM үлгілердің 15,1% кездеседі.

Макролидтерге генотиптік төзімділік ermC генінің зерттелетін изоляттарында (21,5%), сульфанилоидты препараттарға төзімділік гендері 61 төзімді изоляттың 38 (62,3%) изоляттарында анықталды, оның ішінде dfrG гені 40,9%, dfrK гені 21,3% анықталды. Стафилококктардың 93 төзімді штаммдарының ішінде жалпы алғанда аминогликозидтерге төзімділік гендері 68 (73,1%) изоляттарда анықталды, олардың ішінде aac(6)-aph2 гені 47,3%, aph3-III гені 25,8% анықталды.

Стафилококк изоляттарының аминогликозидтеріне антибиотикке төзімділіктің фенотиптік және генотиптік профилдері арасында айтарлықтай сәйкестік дәрежесі анықталды.

Қаржыландыру. Бұл зерттеуді Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті 217 "Ғылымды дамыту" бюджеттік бағдарламасы, 102 "Ғылыми зерттеулерді гранттық қаржыландыру" кіші бағдарламасы бойынша №AP05131447 "Қазақстанның Солтүстік өңіріндегі энтеропатогенді зооантропонозды аурулар қоздырғыштарының антибиотикке төзімділігінің мониторингі" гранттық қаржыландыру жобасы шеңберінде орындалды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Paparella, A., Serio, A., Rossi G. C., Mazzarrino C., Chaves López C. Staphylococcal food poisoning (SFP) // *Food-Borne Transmission of Staphylococci*. – Chapter 6. – Available online 30 March 2018

2 Kadariya, J., Smith, T. C., Thapaliya, D. *Staphylococcus aureus and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health // BioMed Research International*. – 2014. – Article ID 827965. – 9 p. – DOI: 10.1155/2014/827965.

3 Абаев, И.В., Скрябин, Ю.П., Кисличкина, А.А., Коробова, О.В., Мицевич, И.П., Мухина, Т.Н., Богун, А.Г., Дятлов, И. А. Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus* клональной линии 30 – возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации // *Вестник РАМН*. – 2017. – Т. 72, № 5. – С. 346–354. – DOI: 10.15690/врамн889.

4 Murray, R. J. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease // *Internal Medicine Journal*. – 2005. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. S106–S119. – DOI: 10.1111/j.1444-0903.2005.00984.x.

5 Батаева, Д.С., Минаев М.Ю., Махова А.А. Идентификация энтеротоксигенных стафилококков в мясном сырье // *Теория и практика переработки мяса*. – 2016. – № 4. – С. 19–27. – DOI: 10.21323/2414-438X-2016-1-4-19-27.

6 Электронный ресурс: [хтпс://нсау.еду.ру](https://ncau.edu.ru).

7 Lakhundi, S., Zhang, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2018. – Vol. 31, No. 4. – e00020-18. – DOI: 10.1128/CMR.00020-18.

8 Бабяк, А.С., Полина, А.В. Резистентность микроорганизмов к противомикробным препаратам // *Международный студенческий научный вестник*. – 2017. – № 6.

9 Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., Ito, T. Trends in microbiology. – 2001. – Vol. 9. – P. 486–493.

10 Ito, T., Katayama, Y., Hiramatsu, K. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43. – P. 1449–1458.

11 Пономаренко, С. В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) // *Анналс оф Мечников Институте*. – 2013. – № 3. – С. 13–17.

12 Сидоренко, С.В., Тишков, В. И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // *Успехи биологической химии*. – 2004. – Т. 44. – С. 263–306.

13 Zong, Z., Peng, C., Lü, X. Diversity of SCCmec elements in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci clinical isolates // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, No. 5. – e20191. – DOI: 10.1371/journal.pone.0020191

14 Chen, L., Mediavilla, J.R., Smyth, D.S., Chavda, K.D., Ionescu, R., Roberts, R. B., Robinson, D. A., Kreiswirth, B. N. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated staphylococcal cassette chromosome mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, No. 8. – P. 3347–3354. – DOI: 10.1128/AAC.00001-10.

15 Hanssen, A.-M., Ericson Sollid, J.U. SCCmec in staphylococci: genes on the move // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2006. – Vol. 46. – P. 8–20. – DOI: 10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x.

16 Ito, T., Ma, X. X., Takeuchi, F., Okuma, K., Yuzawa, H., Hiramatsu, K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48. – P. 2637–2651.

17 Shore, A., Rossney, A.S., Keane, C. T., Enright, M. C., Coleman, D. C. Seven novel variants of the staphylococcal chromosomal cassette mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Ireland // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49. – P. 2070–2083.

18 Lakhundi, S., Zhang, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2018. – Vol. 31, No. 4. – e00020-18. – DOI: 10.1128/CMR.00020-18.

19 Elston, D. M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1–16. – DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.020.

20 Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., Fisher, E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak // *Annals of Internal Medicine*. – 1982. – Vol. 96. – P. 11–16.

21 Boyle-Vavra, S., Daum, R. S. Внебольничный метициллин-устойчивый золотистый стафилококк: роль лейкоцидина Пантона–Валентайна // *Laboratory Investigation*. – 2007. – Vol. 87. – P. 3–9. – DOI: 10.1038/labinvest.3700501.

22 Rossney, A. S., Shore, A. C., Morgan, P. M., Fitzgibbon, M. M., O'Connell, B., Coleman, D. C. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 2554–2563. – DOI: 10.1128/JCM.00245-07.

23 Tristan, A., Bes, M., Meugnier, H., Lina, G., Bozdogan, B., Courvalin, P., Reverdy, M. E., Enright, M. C., Vandenesch, F., Etienne, J. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006 // *Emerging Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 13. – P. 594–600. – DOI: 10.3201/eid1304.061316.

24 Teare, L., Shelley, O. P., Millership, S., Kearns, A. Outbreak of Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a regional burns unit // *Journal of Hospital Infection*. – 2010. – Vol. 76. – P. 220–224. – DOI: 10.1016/j.jhin.2010.04.023

25 Saunders, A., Panaro, L., McGeer, A., Rosenthal, A., White, D., Willey, B. M., Gravel, D., Bontovics, E., Yaffe, B., Katz, K. A nosocomial outbreak of community-associated methicillin-resistant

Staphylococcus aureus among healthy newborns and postpartum mothers // *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 128–132.

26 Adegoke, A. A., Okoh, A. I. Species diversity and antibiotic resistance properties of *Staphylococcus* of farm animal origin in Nkonkobe Municipality, South Africa // *Folia Microbiologica*. – 2014. – Vol. 59. – P. 133–140. – DOI: 10.1007/s12223-013-0275-1.

27 Ma, F., Xu, S., Tang, Z., Li, Z., Zhang, L. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans // *Biosafety and Health*. – 2021. – Vol. 3, No. 1. – P. 32–38. – DOI: 10.1016/j.bshealth.2020.09.004.

REFERENCES

1 Paparella, A., Serio, A., Rossi G.C., Mazzarrino C., Chaves López C. Staphylococcal food poisoning (SFP) // *Food-Borne Transmission of Staphylococci*. – Chapter 6. – Available online 30 March 2018.

2 Kadariya, J., Smith, T.C., Thapaliya, D. *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Food-Borne Disease: An Ongoing Challenge in Public Health // *BioMed Research International*. – 2014. – Article ID 827965. – 9 p. – DOI: 10.1155/2014/827965.

3 Abaev, I.V., Skrjabin, Ju. P., Kislichkina, A.A., Korobova, O.V., Micevich, I.P., Muhina, T. N., Bogun, A. G., Djatlov, I. A. Genomnyj analiz shtammov *Staphylococcus aureus* klonal'noj linii 30 – vzbuditelej pishhevoj infekcii v Rossijskoj Federacii // *Vestnik RAMN*. – 2017. – T. 72, № 5. – S. 346–354. – DOI: 10.15690/vramn889.

4 Murray, R.J. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease // *Internal Medicine Journal*. – 2005. – Vol. 35, Suppl. 2. – P. S106–S119. – DOI: 10.1111/j.1444-0903.2005.00984.x.

5 Bataeva, D.S., Minaev, M. Ju., Mahova, A. A. Identifikacija jenterotoksigenykh stafilokokkov v mjasnom syr'e // *Teorija i praktika pererabotki mjasa*. – 2016. – № 4. – S. 19–27. – DOI: 10.21323/2414-438X-2016-1-4-19-27.

6 Jelektronnyj resurs: <https://nsau.edu.ru>.

7 Lakhundi, S., Zhang, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2018. – Vol. 31, No. 4. – e00020-18. – DOI: 10.1128/CMR.00020-18.

8 Babjak, A. S., Polina, A. V. Rezistentnost' mikroorganizmov k protivomikrobnym preparatam // *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. – 2017. – № 6.

9 Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., Ito, T. Trends in microbiology. – 2001. – Vol. 9. – P. 486–493.

10 Ito, T., Katayama, Y., Hiramatsu, K. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43. – P. 1449–1458.

11 Ponomarenko, S.V. Mikrobiologicheskie aspekty stafilokokkovoj infekcii na sovremennom jetape (obzor literatury) // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2013. – № 3. – S. 13–17.

12 Sidorenko, S.V., Tishkov, V.I. Molekuljarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam // *Uspehi biologicheskoy himii*. – 2004. – T. 44. – S. 263–306.

13 Zong, Z., Peng, C., Lü, X. Diversity of SCCmec elements in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci clinical isolates // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, No. 5. – e20191. – DOI: 10.1371/journal.pone.0020191.

14 Chen, L., Mediavilla, J.R., Smyth, D.S., Chavda, K.D., Ionescu, R., Roberts, R.B., Robinson, D. A., Kreiswirth, B. N. Identification of a novel transposon (Tn6072) and a truncated staphylococcal cassette chromosome mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST239 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, No. 8. – P. 3347–3354. – DOI: 10.1128/AAC.00001-10.

15 Hanssen, A.-M., Ericson Sollid, J.U. SCCmec in staphylococci: genes on the move // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2006. – Vol. 46. – P. 8–20. – DOI: 10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x.

16 Ito, T., Ma, X.X., Takeuchi, F., Okuma, K., Yuzawa, H., Hiramatsu, K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48. – P. 2637–2651.

17 Shore, A., Rossney, A. S., Keane, C. T., Enright, M. C., Coleman, D. C. Seven novel variants of the staphylococcal chromosomal cassette mec in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Ireland // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49. – P. 2070–2083.

- 18 Lakhundi, S., Zhang, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2018. – Vol. 31, No. 4. – e00020-18. – DOI: 10.1128/CMR.00020-18.
- 19 Elston, D.M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1–16. – DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.020.
- 20 Saravolatz, L. D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., Fisher, E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak // *Annals of Internal Medicine*. – 1982. – Vol. 96. – P. 11–16.
- 21 Boyle-Vavra, S., Daum, R.S. Vnebol'nichnyj meticillin-ustojchivyy zolotistyj stafilokokk: rol' lejkocidina Pantona–Valentajna // *Laboratory Investigation*. – 2007. – Vol. 87. – P. 3–9. – DOI: 10.1038/labinvest.3700501.
- 22 Rossney, A.S., Shore, A.C., Morgan, P.M., Fitzgibbon, M. M., O'Connell, B., Coleman, D. C. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring the Panton-Valentine leukocidin gene (pvl) reveal that pvl is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 2554–2563. – DOI: 10.1128/JCM.00245-07.
- 23 Tristan, A., Bes, M., Meugnier, H., Lina, G., Bozdogan, B., Courvalin, P., Reverdy, M. E., Enright, M. C., Vandenesch, F., Etienne, J. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin–positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006 // *Emerging Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 13. – P. 594–600. – DOI: 10.3201/eid1304.061316.
- 24 Teare, L., Shelley, O. P., Millership, S., Kearns, A. Outbreak of Panton-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a regional burns unit // *Journal of Hospital Infection*. – 2010. – Vol. 76. – P. 220–224. – DOI: 10.1016/j.jhin.2010.04.023.
- 25 Saunders, A., Panaro, L., McGeer, A., Rosenthal, A., White, D., Willey, B. M., Gravel, D., Bontovics, E., Yaffe, B., Katz, K. A nosocomial outbreak of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy newborns and postpartum mothers // *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 128–132.
- 26 Adegoke, A. A., Okoh, A. I. Species diversity and antibiotic resistance properties of *Staphylococcus* of farm animal origin in Nkonkobe Municipality, South Africa // *Folia Microbiologica*. – 2014. – Vol. 59. – P. 133–140. – DOI: 10.1007/s12223-013-0275-1.
- 27 Ma, F., Xu, S., Tang, Z., Li, Z., Zhang, L. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans // *Biosafety and Health*. – 2021. – Vol. 3, No. 1. – P. 32–38. – DOI: 10.1016/j.bsheat.2020.09.004.

РЕЗЮМЕ

В этой статье мы исследовали генетический профиль антибиотикорезистентности стафилококков, выделенных из различных биотопов. Для оценки генетического профиля антибиотикорезистентности мы провели ПЦР-исследования с использованием ДНК изолятов стафилококка, которые оказались устойчивыми к 5 группам антибактериальных препаратов.

Семейства генов устойчивости к стафилококкам были использованы для аннотирования генов устойчивости к антибактериальным препаратам в базе данных NSBI по биоинформатике. Для определения устойчивости к антибиотикам группы бета-лактамов в геноме стафилококка было выявлено наличие генов *blaZ* и *mecA* у 203 изолятов стафилококка, устойчивых к ЗППП группы бета-лактамов. Все 203 изолята были исследованы методом ПЦР на наличие генов *blaZ* и *mecA* в разное время. Результаты исследования *S.aureus* показали, что 65,8% (27/41) образцов ДНК содержат ген *blaZ*.

Результаты исследований по выявлению генов устойчивости к антибактериальным препаратам тетрациклиновой группы показывают, что из 172 изолятов, устойчивых к BCF тетрациклиновой группы, гены *tetK* и *tetM* были идентифицированы у 76 изолятов, что составляет 44,2% от числа фенотипически резистентных.

Для выявления генов устойчивости к макролидам методом ПЦР было изучено 158 фенотипически устойчивых штаммов стафилококка; генотипическая устойчивость к макролидам проявилась при выделении 21,5% исследуемых изолятов гена *ermC*.

Для определения генов устойчивости к сульфаниламидам был изучен 61 фенотипически резистентный штамм стафилококка, из 61 резистентного штамма стафилококка было идентифицировано в общей сложности 38 генов устойчивости к изолятам, что составило 62,3%, в том числе ген *dfcG* был идентифицирован у 40,9%, а ген *dfcK* – у 21,3%.

Для определения генов резистентности к аминогликозидам методом ПЦР было изучено 93 фенотипически резистентных штамма стафилококка, из 93 резистентных штаммов стафилококка гены резистентности были идентифицированы у 68 изолятов, что составило 73,1%, в том числе ген aac(6)-aph2 у 47,3%, ген aph3-III, ответственный за что касается устойчивости к аминогликозидам, то она была выявлена у 25,8% путем расщепления ферментом аминогликозидфосфотрансферазой.