

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(26)

2021 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

**Журнал включен в** Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.21  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 130 экз.  
Усл. печ. л. 21,75. Уч.-изд. л. 13,99.  
Зак. 81.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП  
«Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

## Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызинов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силян (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

## Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

**Адрес редакции** 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2021

№ 2(26)

2021

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

- А.В. Величко, С.Л. Ачинович, Ю.В. Бондарева**  
Морфологические аспекты в диагностике аденомы и гиперплазии паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- Б.О. Кабешев**  
Серебро и нанотехнологии при профилактике развития инфекции области хирургического вмешательства 13
- В.М. Мицура**  
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 и возможности реабилитации пациентов с пост-ковидным синдромом 22
- Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова**  
Сахарный диабет и глаукома: взаимосвязи патогенетических механизмов развития заболеваний 28

**Медико-биологические проблемы**

- О.Е. Клементьева, А.С. Лунёв, К.А. Лунёва, Г.Г. Шимчук**  
Дифференциальная визуализация злокачественных и доброкачественных процессов с использованием фторированного тимидина у лабораторных животных 38
- В.А. Лемеш, В.Н. Кипень, М.В. Богданова, А.А. Буракова, А.Г. Булгак, А.В. Байда, О.В. Зотова, М.А. Кругликова, О.И. Добыш, В.И. Сакович**  
Метилирование ДНК в образцах буккального эпителия человека в связи с определением возраста 44
- В.П. Невзоров, Т.М. Буланова, В.В. Пырву**  
Математическая модель изменения состояния здоровья населения и демографии в едином территориально-временном пространстве 53
- Е.С. Пашинская**  
Экспрессия сурвивина (*BIRC5*), эпидермального фактора роста (*ErbB-2/HER2-Neu*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и антионкогена *TP53* при токсоплазмозе во время развития экспериментальной глиомы 63

**Reviews and problem articles**

- A.V. Velichko, S.L. Achinovich, Y.V. Bondareva**  
Morphological aspects in the diagnosis of adenoma and parathyroid hyperplasia (literature review) 6
- B. Kabeshev**  
Silver and nanotechnologies in modification of suture material for prevention of surgical site infection 13
- V.M. Mitsura**  
Long-term consequences of COVID-19 infection and the rehabilitation options for patients with post-covid syndrome 22
- E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova**  
Diabetes mellitus and glaucoma: interrelations of pathogenetic mechanisms of disease development 28

**Medical-biological problems**

- O.E. Klement'eva, A.S. Lunev, K.A. Luneva, G.G. Shimchuk**  
Differential visualization of malignant and benign processes using fluorinated thymidine in laboratory animals 38
- V.A. Lemesh, V.N. Kipen, M.V. Bahdanava, A.A. Burakova, A.G. Bulgak, A.V. Bayda, O.V. Zotova, M.A. Kruglikova, O.I. Dobysh, V.I. Sakovich**  
DNA methylation in human buccal epithelium samples in determining age 44
- V.P. Nevzorov, T.M. Bulanova, V.V. Pyrvu**  
Mathematical model of change of a state of health of the population and demography in uniform territorial and time space 53
- E.S. Pashinskaya**  
Expression of survivin (*BIRC5*), epidermal growth factor (*ErbB-2/HER2-Neu*), vascular endothelial growth factor (*VEGF*) and anti-oncogene *TP53* in toxoplasmosis during the development of experimental glioma 63

<b>Н.Л. Проскурякова, А.В. Симаков, Т.М. Алферова</b> К вопросу сочетанного действия ионизирующей радиации и вредных факторов на организм человека	70	<b>N.L. Proskuryakova, A.V. Simakov, T.M. Alferova</b> To the question of the combined effect of ionizing radiation and harmful factors on the human body	
<b>М.Н. Стародубцева, И.А. Челнокова, А.Н. Шклярора, Е.В. Цуканова, О.В. Шаховская, Н.И. Егоренков, Н.Н. Веялкина</b> Наноархитектоника и наномеханические свойства поверхности эритроцитов человека и мыши линии BALB/c после облучения цельной крови рентгеновским излучением в дозе 0,5 Гр	77	<b>M.N. Starodubtseva, I.A. Chelnokova, A.N. Shklyarova, A.U. Tsukanava, O.V. Shakhovskaya, N.I. Yegorenkov, N.N. Veyalkina</b> Nanoarchitectonics and nanomechanical properties of the surface of human and mouse erythrocytes of the BALB/c line after irradiation of whole blood with x-ray radiation at a dose of 0,5 Gy	
<b>Д.А. Чечетин</b> Динамика антропометрических показателей позвоночника и стоп в процессе реабилитационных мероприятий при нарушениях осанки у детей	85	<b>D.A. Chechetin</b> Dynamics of anthropometric indicators of spine and feet during the process of rehabilitation measures for children posture disorders	
<b>Клиническая медицина</b>		<b>Clinical medicine</b>	
<b>О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева, Я.А. Боровец, Ю.И. Ярец, Я.Л. Навменова, Е.П. Науменко, Т.В. Мохорт</b> Кардиопротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина: клинико-инструментальная оценка структурно-функциональных показателей сердца и сердечных маркеров у пациентов с СД 2 типа	91	<b>V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, V.K. Bayrasheva, Ya.A. Borovets, Yu.I. Yarets, Ya.L. Navmenova, E.P. Naumenka, T.V. Mokhort</b> Cardioprotective effects of empagliflozin and vildagliptin: clinical and instrumental assessment of structural and functional parameters of the heart and cardiac markers in patients with diabetes type 2	
<b>В.В. Гарькавенко</b> Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и эффективность их хирургического лечения в Красноярском крае	99	<b>V.V. Gar'kavenko</b> Clinical and demographic characteristics of patients with primary open-angle glaucoma and the efficiency of their surgical treatment in Krasnoyarsk region	
<b>С.Л.Зыблев, С.В.Зыблева, Л.Е.Коротаева</b> Цитокиновый профиль реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде	105	<b>S. Zyblev, S. Zybleva, L. Korotaeva</b> Cytokine profile in kidney transplant recipients in the early postoperative period	
<b>Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, А.А. Давтян, В.В. Кореньков, О.В. Щербатых</b> Психофизиологическая адаптация двух пациентов с острой лучевой болезнью и лейкозом, пострадавших в аварии на ЧАЭС	111	<b>N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, A.A. Davtyan, V.V. Korenykov, O.V. Shcherbatykh</b> Psychophysiological adaptation of two patients with acute radiation sickness and leukemia affected in the accident at Chernobyl NPP	

**Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, И.Е. Гурьянова, Д.В. Луцкович, М.В. Белевцев**

Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЕК у недоношенных новорожденных

121

**В.В. Татчихин**

Клинические результаты хирургического лечения пациентов при раке оррофарингеальной области

128

**Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, В.Н. Мартинков**  
Биологические свойства *Staphylococcus aureus*-продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов

134

### Обмен опытом

**Н.А. Бакунина, Ю.П. Сотникова, Ю.И. Рожко, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Е.В. Молчанова, Л.М. Габдрахманов**

Современный взгляд на эпидемиологию, классификацию и генетику закрытоугольной глаукомы

144

**А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, В.А. Ратников**

Метрологическое обеспечение и стандартизация основных направлений деятельности ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в области радиобиологии, радиационной и химической защиты и безопасности, радиационного и дозиметрического контроля, медико-биологической безопасности неионизирующих излучений

153

**Л.П. Зайцева, В.Н. Беляковский, Д.М. Лось, В.В. Похожай**

Способы стандартизации цитологического исследования клеточного осадка мочи

159

**Ю.И. Рожко, И.А. Глушнёв, Н.А. Ребенок, А.В. Куроедов, А.Ю. Брежнев**

Оригинальные авторские идеи в сфере лечения глаукомы (обзор изобретений по базам патентов)

165

**E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M. V. Stegantseva, I.E. Guryanova, D.V. Lutsckovich, M.V. Belevtsev**

Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/KREC Copies in Premature Infants

**V.V. Tatchikhin**

Clinical results of surgical treatment of patients with oropharyngeal cancer

**Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov**

Biological properties of *Staphylococcus aureus* – biofilm producers isolated from wound swabs from patients

### Experience exchange

**N.A. Bakunina, Yu.P. Sotnikova, Yu.I. Razhko, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, E.V. Molchanova, L.M. Gabdrakhmanov**

Modern aspects of epidemiology, classification and genetics of angle-closure glaucoma

**A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, V.A. Ratnikov**

Metrological support and standardization of the main activities of State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency in the field of radiobiology, radiation and chemical protection and safety, radiation and dosimetric control, medical and biological safety of non-ionizing radiation

**L.P. Zaitsava, V.N. Belyakovski, D.M. Los, V.V. Pohozhay**

Ways to standardize the cytological examination of urine cell sludge

**Yu.I. Razhko, I.A. Glushnev, N.A. Rebenok, A.V. Kuroyedov, A.Yu. Brezhnev**

Original author's ideas in field of glaucoma treatment (review of inventions from patent databases)

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *Staphylococcus aureus*-ПРОДУЦЕНТОВ БИОПЛЕНКИ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО ПАЦИЕНТОВ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Фенотипическая пластичность клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, обусловленная адаптационной трансформацией метаболизма при нахождении в составе биопленки, действии антибактериальных лекарственных средств и условий стационара, хроническом течении заболевания обосновала актуальность настоящего исследования. Выполнен анализ основных биологических свойств у 248 изолятов *S. aureus*, выделенных из раневого отделяемого пациентов. Оценивали лецитиназную, гемолитическую, ДНК-азную, протеолитическую и фибринолитическую активность, реакцию плазмокоагуляции, ферментации маннита. Определяли наличие генов формирования биопленки (*icaAD*, *icaBC*, *icaR*), фенотипическую степень продукции биопленки оценивали с помощью спектрофотометрической детекции. Установлена частота встречаемости *ica*<sup>+</sup> (87,5%) и *ica*<sup>-</sup> (12,5%) *S. aureus* в ранах различной этиологии и сроков давности. Варибельность фенотипической способности формировать биопленку и проявление основных биологических свойств *S. aureus* определялись ростовыми признаками *S. aureus* (количество, монокультура или ассоциация) и характером раневого процесса (обширность повреждения, срок существования раны). Выявленные особенности могут служить дополнительными критериями оценки патогенного потенциала клинических изолятов *S. aureus* при интерпретации результатов микробиологического исследования.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, биопленка, *ica* оперон, раны, фенотипическая пластичность бактерий

### Введение

*Staphylococcus aureus* относится к категории клинически значимых штаммов и подлежит обязательному мониторингу в организациях здравоохранения в рамках проводимого инфекционного контроля. Клиническое значение *S. aureus* во многом определяется высоким патогенным и персистентным потенциалом. При этом степень проявления биологических свойств *S. aureus* характеризуется пластичностью, что обусловлено возможностью адаптационной трансформации метаболизма в неблагоприятных для бактерии условиях. Функциональная лабильность микроорганизмов проявляется при действии антибактериальных лекарственных средств, при нахождении в составе биопленки, хроническом течении

патологического процесса, что особенно актуально для условий стационара [1]. В свою очередь, наличие взаимосвязи фенотипической пластичности изолятов, выделенных из клинического материала пациентов, с характером течения заболевания может быть дополнительным критерием оценки этиологической значимости.

Особой категорией для наблюдения являются пациенты с раневыми дефектами. Рана определяет потерю кожного барьера, а некротические ткани являются благоприятной основой для бактериальной колонизации. Раны требуют проведения различных инвазивных манипуляций, поэтому представляют собой источник распространения госпитальных штаммов, обладающих дополнительными механизмами патоген-



ности и лекарственной резистентностью. С другой стороны, микробный фактор является доказанной причиной задержки заживления. Инфекция превращает острую рану в хроническую, для которой характерен вялотекущий воспалительный процесс с нечеткой клинической картиной. Хроническая рана остается открытой на протяжении длительного времени, часто имеет предшествующие этапы стационарного лечения, что создает условия для формирования на ее поверхности полимикробной биопленки [2, 3]. Образование биопленки у *S. aureus* контролируется *icaADBC* опероном, включающим гены *icaA*, *icaB*, *icaC*, *icaD*, ген-репрессор *icaR*. Бактерии в составе биопленки характеризуются функциональной лабильностью, не всегда выявляются с помощью первичного диагностического посева и проявляют изменчивость идентификационных свойств [4].

**Цель:** оценить проявления биологических свойств у *S. aureus*–продуцентов биопленки, выделенных из раневого отделяемого пациентов.

#### **Материал и методы исследований**

Объектом исследования были 248 изолятов *S. aureus*, выделенных из раневого отделяемого пациентов ожогового отделения и отделения ожоговой реанимации ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №1» г. Гомеля в период 2011–2020 гг. Анализировали изоляты *S. aureus* (n=71), полученные в динамике из обширных ран пациентов с ожоговой болезнью (n=33), изоляты *S. aureus* (n=72) из острых локальных ран (срок раны до 3-х недель) и изоляты *S. aureus* (n=105) хронических локальных ран (срок раны более 3-х недель).

Забор раневого отделяемого проводили ватным тампоном с использованием «Z»-метода или метода N.S. Levine в зависимости от размера раны [5]. Посев производили полуколичественным секторным методом. Предварительно тампон с биологическим материалом помещали в 1 мл жидкой питательной среды, встряхивали на вортексе. Полученную суспензию вы-

севали 30–40 штрихами петлей в сектор А чашки Петри. После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в сектор I и аналогичным образом – из сектора II и из II в III. Для диагностического посева использовали кровяной агар, также материал высевали на среды Эндо и Сабуро, желточно-солевой агар и среду для выделения энтерококков. Посев дополняли культивированием образца в течение 24 часов в среде обогащения (триптиказо-соевый бульон) с последующим высевом на кровяной агар и другие, выше указанные среды.

Для возможности сопоставления с установленными диагностическими титрами [6] результат представляли в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл раневого отделяемого. Рост до 30 колоний в секторе А принимали как  $10^3$  КОЕ/мл, от 30 до 100 –  $10^4$  КОЕ/мл, более 100 в секторе А и/или до 30 колоний в секторе I принимали как  $10^5$  КОЕ/мл, до 20 колоний в секторе II –  $10^6$  КОЕ/мл, от 30 до 40 колоний в секторе II –  $10^7$  КОЕ/мл, от 60 до 80 колоний в секторе II и/или колонии в секторе III –  $10^8$  КОЕ/мл. При представлении количественной структуры объединяли изоляты, полученные в количестве  $\leq 10^5$  КОЕ/мл и  $>10^5$  КОЕ/мл. В результате посева учитывались все изоляты *S. aureus*, выделенные на первичных плотных питательных средах, а также после среды обогащения.

Оценку биологических свойств *S. aureus* проводили с помощью стандартных микробиологических методов [7]. Биохимическую идентификацию *S. aureus* проводили по наличию каталазной, лецитиназной, гемолитической, ДНК-азной активности, реакции плазмокоагуляции, ферментации маннита. Дополнительно оценивали протеолитическую активность с использованием молочного агара. Для определения фибринолитической активности анализируемые культуры, сформировавшие сгусток плазмы в реакции плазмокоагуляции, оставляли в термостате на сутки. При положительной реакции (наличие фибри-

нолизина/стафилокиназы) происходило растворение фибринового сгустка. Для подтверждения результатов биохимической идентификации *S. aureus* дополнительно применяли данные, полученные с помощью автоматического анализатора Vitek2-Compact (BioMerieux, Франция).

У полученных изолятов *S. aureus* определяли гены *ica* оперона, ответственного за синтез биопленки – *icaAD*, *icaBC*, ген-репрессора *icaR*. Препараты суммарной клеточной ДНК выделяли из свежей чистой культуры *S. aureus* на 1-2 сутки роста с применением комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (АмплиСенс, Российская Федерация). При проведении ПЦР использовали реагенты из набора HotStarTaq DNA Polymerase (Qiagen, Нидерланды). Реакционную смесь формировали в объеме 25 мкл из входящих в комплект 5× ПЦР-буфера (1,5 ммоль  $MgCl_2$ ), 25 ммоль раствора  $MgCl_2$  до конечной концентрации 3,5 ммоль, 1 ед. ДНК-полимеразы, по 10 пмоль прямого и обратного праймеров (Праймтех, Республика Беларусь, таблица 1) и 10 нг ДНК-матрицы *S. aureus*.

При проведении ПЦР использовали следующие параметры амплификации: 1 стадия – предварительная денатурация при 95°C 15 мин (1 цикл); 2 стадия – денатурация при 95°C 40 сек, отжиг при 55°C 50 сек; элонгация при 72°C 50 сек (35 циклов); 3 стадия – финальная элонгация при 72°C 10 мин (1 цикл) (амплификатор Veriti Thermal Cycler, Thermo Fisher Scientific, США). Электрофоретическое фракционирование продуктов ПЦР осуществляли в 1,7% агарозном геле в камере SE-2 (Helicon). Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК («DNA

Size Marker», Olerup SSP AB), с массой 50-1000 пар нуклеотидов. Визуализация результатов осуществлялась в приборе для гель-документирования Molecular Imager ChemiDoc XRS (Bio-Rad, США).

Оценку фенотипической способности формировать биопленку определяли по разработанному и внедренному в работу лаборатории методу (Патент Республики Беларусь № 20326) [11]. Для окраски основного вещества (ОВ) биопленки использовали Конго красный, для окраски биомассы (БМ) – генцианвиолет. Результат выражали в единицах оптической плотности (OD). Контролем (ОДк) служили лунки, в которые добавляли только жидкую питательную среду без бактерий. Отсутствию способности к образованию ОВ (ОВ 0) или накоплению БМ (БМ 0) соответствовали значения  $OD \leq 0,115$  ед. для экстрактов Конго красный/этанол и генцианвиолет/этанол, соответственно. Низкая способность (ОВ 1, БМ 1) определялась пределами OD от 0,115 до 0,230 ед., умеренная (ОВ 2, БМ 2) – 0,230 до 0,460 ед., выраженная (ОВ 3, БМ 3) –  $>0,460$  ед [12].

Исследования выполняли в лаборатории клеточных технологий, лаборатории молекулярной генетики и клинико-диагностической лаборатории ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Для статистической обработки результатов использовали частотный анализ в таблицах сопряженности с расчетом критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Значимость различий определяли при  $p < 0,05$ . Статистические исследования проводили с помощью программного пакета «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США, регистрационный номер лицензионной версии GS-35F-589).

**Таблица 1** – Характеристики праймеров для проведения ПЦР

Название	Последовательность	Температура отжига	Источник литературы
<i>icaAD</i> F	5' ТАТТСААТТАСАГТСГСАС 3'	55°C	[8]
<i>icaAD</i> R	5' ГАТТСТСТСССТСТТГССА 3'		
<i>icaBC</i> F	5' GCCTATCCTTATGGCTTGA 3'	55°C	[9]
<i>icaBC</i> R	5' TGGAATCCGTCCCATCTC 3'		
<i>icaR</i> F	5' ТАСТГТССТСААТААТСССГАА 3'	53°C	[10]
<i>icaR</i> R	5' GGTACGATGGTACTACACTTGATG 3'		



**Результаты исследования**

Монокультуры *S. aureus* чаще обнаруживались в локальных ранах и с максимальной частотой – на ранних сроках существования ран – 60%. В обширных ранах у пациентов с ожоговой болезнью *S. aureus* в 74,7% случаев встречался в составе ассоциаций. Монокультуры *S. aureus* из локальных ран высеивались преимущественно в количестве  $>10^5$  КОЕ/мл (46,5% и 40,8% для острых и хронических ран, соответственно). Из обширных ран 66,7% изолятов *S. aureus* обнаруживались только после предварительного культивирования в среде обогащения ( $\chi^2=12,0$ ;  $p=0,017$  по сравнению с острыми – 28% и хроническими – 26,5% локальными ранами). Частота обнаружения монокультур *S. aureus* в количестве  $\leq 10^5$  КОЕ/мл у пациентов с локальными и обширными ранами существенно не различалась.

В хронических ранах *S. aureus* преобладал в составе ассоциаций, в 60,7% случаев выделяясь в количестве  $>10^5$  КОЕ/мл. В острых локальных ранах и обширных ожоговых ранах *S. aureus* чаще дополнял

микрофлору диагностического посева, выделяясь в 38% и 49% случаев после культивирования в среде обогащения. В составе 2-3-х компонентных ассоциаций из раневого отделяемого пациентов обнаруживались *E. faecalis*, неферментирующие бактерии (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*), *Enterobacterales*, в том числе *Klebsiella pneumoniae*. Наиболее редкими представителями были *Streptococcus* группы *viridans*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Необходимо отметить, что *K. pneumoniae* наиболее часто обнаруживалась в ранах пациентов с ожоговой болезнью – 13,3%. В свою очередь, в острых ранах была низкой частота обнаружения неферментирующих грамотрицательных бактерий – 20,6% ( $\chi^2=37,5$ ;  $p<0,001$ , по сравнению с локальными хроническими – 33,3% и обширными ожоговыми ранами – 39,8%) (таблица 2).

Известно, что *S. aureus* обладает достаточным количеством факторов патогенности, среди которых важное место занимает способность к формированию биопленки, определяющей в ряде случаев течение

**Таблица 2** – Количественная характеристика изолятов *S. aureus*, выделенных из ран в составе монокультур и ассоциаций

Признак	Острые локальные раны n (%)	Хронические локальные раны n (%)	Обширные раны у пациентов с ожоговой болезнью n (%)
Общее количество изолятов <i>S. aureus</i>	72	105	71
Монокультуры <i>S. aureus</i> :	43 (60)	49 (46,7)	18 (25,3)
Изоляты со среды обогащения	12 (28)	13 (26,5)	12 (66,7)
Изоляты $\leq 10^5$ КОЕ/мл	11 (25,5)	16 (32,7)	4 (22,2)
Изоляты $>10^5$ КОЕ/мл	20 (46,5)	20 (40,8)	2 (11,1)
<i>S. aureus</i> в составе ассоциаций:	29 (40)	56 (53,3)	53 (74,7)
Изоляты со среды обогащения	11 (38)	10 (17,9)	26 (49)
Изоляты $\leq 10^5$ КОЕ/мл	8 (27,5)	12 (21,4)	16 (30,2)
Изоляты $>10^5$ КОЕ/мл	10 (34,5)	34 (60,7)	11 (20,8)
Изоляты в составе ассоциаций с <i>S. aureus</i> :	39	72	83
<i>E. faecalis</i>	13 (33,3)	26 (36,1)	31 (37,3)
Неферментирующие бактерии ( <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ).	8 (20,6)	24 (33,3)	33 (39,8)
<i>Enterobacterales</i> ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> и др.)	13 (33,3)	18 (25)	1 (1,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7,7)	2 (2,8)	11 (13,3)
<i>Streptococcus viridans</i>	2 (5,1)	1 (1,4)	1 (1,2)
<i>Candida spp.</i>	0	1 (1,4)	6 (7,2)

инфекционного процесса. Значительное количество инфекций, обусловленных бактериями-продуцентами биопленки, обосновывает необходимость использования методов ее детекции [13]. Образование биопленок стафилококками регулируется на генетическом уровне и связано с поли-N-ацетилглюкозамином (PNAG) или межклеточным полисахаридным адгезином PIA (polysaccharide intercellular adhesion). PNAG/PIA является ОБ биопленочного матрикса, а также отвечает за межклеточную адгезию БМ биопленки, определяя вирулентность стафилококков. Синтез PNAG/PIA регулируется *icaADBC* опероном, включающим гены *icaA*, *icaB*, *icaC*, *icaD*, и находится под контролем гена-репрессора *icaR*. Начальный этап образования биопленки включает синтез PNAG/PIA из N-ацетилглюкозамина с помощью N-ацетилглюкозаминтрансферазы, процесс которого кодируется преимущественно *icaA*. При этом экспрессия *icaA* индуцирует низкую ферментативную активность и продукцию незначительного количества полисахарида. Однако одновременная экспрессия *icaA* и *icaD* обеспечивает существенное увеличение активности N-ацетилглюкозаминтрансферазы, что обеспечивает повышение количества ОБ биопленки, формирующего олигомеры [8]. Дополнительная экспрессия *icaC* гена, в свою очередь, индуцирует образование крупных олигомеров, состоящих из 130 остатков. *icaB* непосредственно не вовлечен в процесс синтеза PIA, однако является ответственным за образование различных секреторных протеинов [9]. Синтезируемые компоненты специфически взаимодействуют с субстратами (производят

деацетилирование полисахаридных адгезинов), осуществляя якорную функцию, и инициируют дальнейшие процессы образования биопленки [13, 14]. Исследованиями показана вариабельность экспрессии *ica* генов у стафилококков [15].

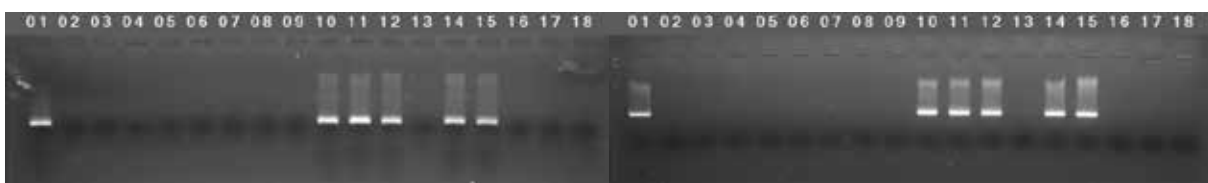
Среди изолятов *S. aureus*, выделенных из раневого отделяемого пациентов с обширными и локальными ранами, гены *ica* оперона (*icaAD* и *icaBC*) совместно определялись в 87,5% случаев (n=217), 12,5% штаммов (n=31) были *ica*-негативными (*ica*<sup>-</sup>). Ген *icaR* не был обнаружен ни у одного из выделенных изолятов *S. aureus*. На рисунке 1 представлены результаты электрофоретической детекции генов *icaAD* и *icaBC*.

Различий в частоте встречаемости *ica*<sup>+</sup> и *ica*<sup>-</sup> изолятов *S. aureus* в зависимости от характера раневого процесса зарегистрировано не было (таблица 3).

Анализ фенотипической экспрессии продукции биопленки *ica*<sup>+</sup> и *ica*<sup>-</sup> изолятами *S. aureus* показал различия в степени образования ОБ биопленки, и отсутствие

**Таблица 3** – Результаты детекции генов *ica* оперона у изолятов *S. aureus* в зависимости от характера раневого процесса (таблица сопряженности)

Группа	<i>icaAD/icaBC</i>		всего	$\chi^2$ ; p
	0	1		
Локальные острые раны (ОР)	n	4	68	72
	%	5,6	94,4	100
Локальные хронические (ХР)	n	15	90	105
	%	14,3	85,7	100
Обширные раны у пациентов с ожоговой болезнью (ОБ)	n	12	59	71
	%	16,9	83,1	100



**А** – Результат определения *icaAD* гена: дорожки 2-9, 13, 16-18 – *ica*-образцы, дорожки 1, 10-12, 14, 15 – *ica*<sup>+</sup> образцы  
**Б** – Результат определения *icaBC* гена: дорожки 2-9, 13, 16-18 – *ica*-образцы, дорожки 1, 10-12, 14, 15 – *ica*<sup>+</sup> образцы

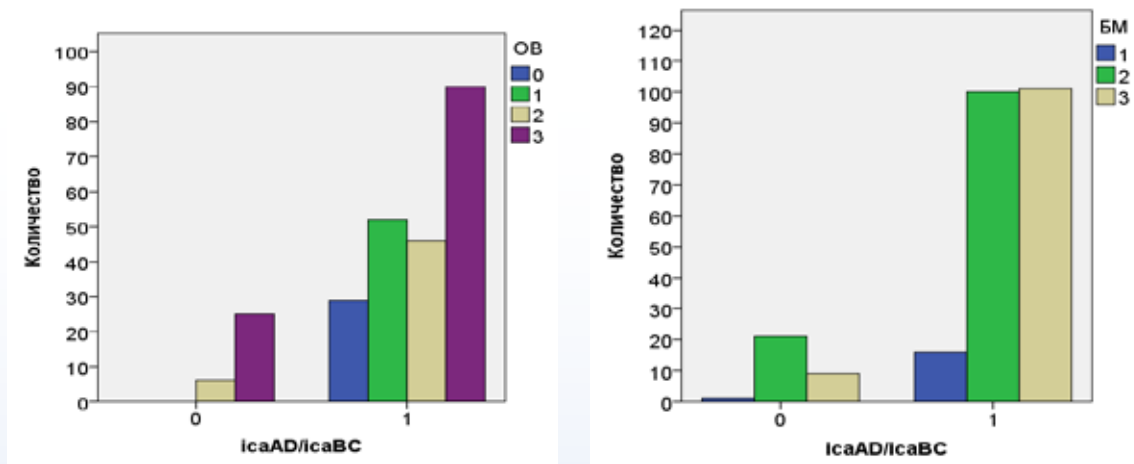
**Рисунок 1** – Результаты детекции генов *ica* оперона у изолятов *S. aureus*

различий в накоплении БМ биопленки. Так, среди *ica<sup>-</sup> S. aureus* обнаруживались изоляты с умеренной и выраженной продукцией ОВ, а среди *ica<sup>+</sup> S. aureus* встречались штаммы, которые обладали различной фенотипической способностью к синтезу ОВ. При этом способность к накоплению БМ у *ica<sup>+</sup>* и *ica<sup>-</sup>* изолятов *S. aureus* была одинаковой и в основном определялась как умеренная и высокая (рисунок 2).

Выраженность фенотипического признака образования биопленки у изолятов *S. aureus* существенно различалась в зависимости от характера раневого процесса. Из хронических ран было выделено наибольшее количество штаммов *S. aureus*, характеризующихся выраженной продукцией ОВ. Такие изоляты преобладали и в обширных ожоговых ранах пациентов с ожоговой болезнью, находящихся в отде-

лении реанимации. Наименьшее количество выраженных продуцентов ОВ встречалось в острых ранах ( $\chi^2=59,5$ ;  $p<0,001$ ). При этом *S. aureus*, который обнаруживался в острых ранах, активно накапливал БМ. В свою очередь, в хронических ранах и ранах пациентов с ожоговой болезнью преимущественно встречался *S. aureus* со средней активностью к накоплению БМ ( $\chi^2=15,0$ ;  $p=0,005$ ) (рисунок 3).

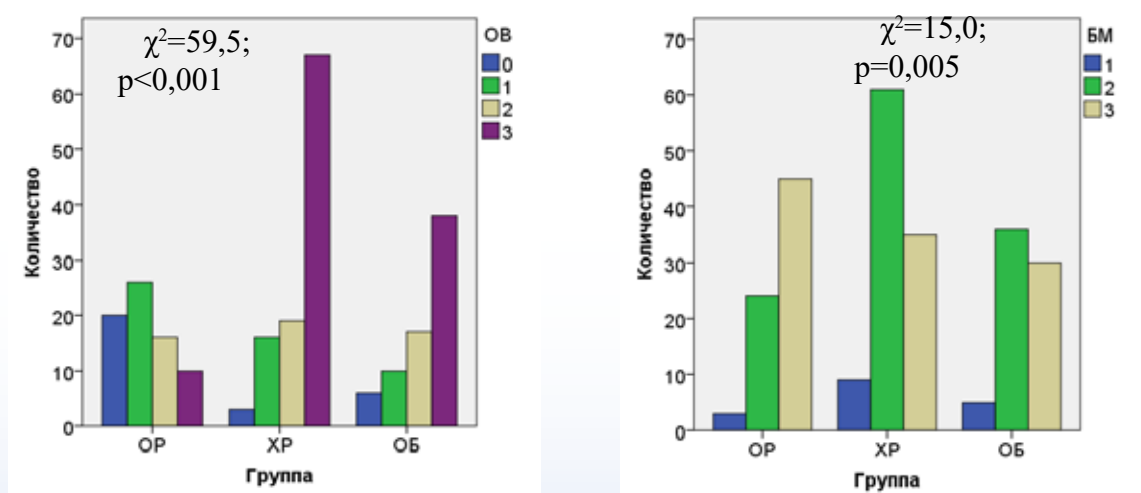
Изоляты *S. aureus*, обнаруженные в монокультуре, проявляли более низкую фенотипическую способность к синтезу ОВ биопленки. При этом монокультуры *S. aureus* преимущественно были *ica<sup>+</sup>* (95,4%). Практически все *ica<sup>-</sup>* штаммы выявлялись в составе ассоциаций ( $n=29$ ). Нахождение *S. aureus* в составе 2-4-х компонентных ассоциаций сопровождалась повышением способности к синтезу защитного матрикса биопленки (таблица 4).



0, 1, 2, 3 – обозначения для отсутствия, низкой, умеренной и выраженной способности формировать биопленку; ОВ – основное вещество, БМ – биомасса

Синтез основного вещества биопленки (ОВ)							
<i>icaAD/icaBC</i>		0	1	2	3	Всего	$\chi^2$ ; p
0	n	0	0	6	25	31	$\chi^2=20,6$ $p<0,001$
	%	0	0	19,4	80,6	100	
1	n	29	52	46	90	217	
	%	13,4	24,0	21,2	41,5	100	
Накопление биомассы биопленки (БМ)							
0	n	–	1	21	9	31	$\chi^2=0,1$ $p=0,071$
	%	–	3,2	67,7	29,0	100	
1	n	–	16	100	101	217	
	%	–	7,4	46,1	46,5	100	

**Рисунок 2** – Фенотипическая способность к продукции биопленки у *ica<sup>+</sup>* и *ica<sup>-</sup>* изолятов *S. aureus*



0, 1, 2, 3 – обозначения для отсутствия, низкой, умеренной и выраженной способности формировать биопленку; ОВ – основное вещество, БМ – биомасса; ОР – острые раны, ХР – хронические раны, ОБ – обширные раны у пациентов с ожоговой болезнью

**Рисунок 3** – Изоляты *S. aureus* с различным уровнем образования биопленки в зависимости от характера раневого процесса

**Таблица 4** – Генотипические и фенотипические признаки формирования биопленки в зависимости от характера обнаружения *S. aureus* (таблица сопряженности)

Признак		ОВ				$\chi^2;$ p	
		0	1	2	3		
Монокультура <i>S. aureus</i>	Количество	21	29	25	34	$\chi^2=22,5;$ $p<0,001$	
	Ожидаемое количество	12,8	23,0	22,6	50,5		
	%	19,3	26,6	22,9	31,2		
	Стандартизованный остаток	2,3	1,2	0,5	-2,3		
<i>S. aureus</i> в составе ассоциации	Количество	8	23	27	81		
	Ожидаемое количество	16,3	29,1	29,1	64,5		
	%	5,8	16,5	19,4	58,3		
	Стандартизованный остаток	-2,0	-1,1	-0,4	2,1		
		БМ					
		0	1	2	3		
Монокультура <i>S. aureus</i>	Количество	-	11	44	54		$\chi^2=7,7;$ $p=0,021$
	Ожидаемое количество	-	7,5	53,2	48,3		
	%	-	10,1	40,4	49,5		
	Стандартизованный остаток	-	1,3	-1,3	0,8		
<i>S. aureus</i> в составе ассоциации	Количество	-	6	77	56		
	Ожидаемое количество	-	9,5	67,8	61,7		
	%	-	4,3	55,4	40,3		
	Стандартизованный остаток	-	-1,1	1,1	-0,7		
		<i>icaAD/icaBC</i>					
		0	1				
Монокультура <i>S. aureus</i>	Количество	3	106	$\chi^2=28,7;$ $p<0,001$			
	Ожидаемое количество	13,6	95,4				
	%	2,8	97,2				
	Стандартизованный остаток	-2,9	1,1				
<i>S. aureus</i> в составе ассоциации	Количество	29	111				
	Ожидаемое количество	17,4	121,6				
	%	20,1	79,9				
	Стандартизованный остаток	2,5	-1,0				

Ряд биологических идентификационных признаков *S. aureus* являются основными факторами патогенности. Гемолитическая активность – одна из характеристик цитотоксичности стафилококка, определяет его способность повреждать не только эритроциты, но и другие клетки, включая фагоциты, фибробласты, эндотелиоциты. Лецитиназа (лецитовеллаза) представляет собой липолитический фермент, определяет способность стафилококка проникать в придатки кожи и вызывать гнойный процесс. Фибринолизин (стафилокиназа) переводит пламиноген в плазмин и обеспечивает растворение фибриновых сгустков, способствуя инвазии *S. aureus*. Совместно с другими ферментами – протеазой, ДНК-азой повреждает экстрацеллюлярный матрикс соединительной ткани, обеспечивая инвазивный потенциал *S. aureus*.

Выявлена зависимость проявления идентификационных признаков у *S. aureus*, продуцирующих ОБ биопленки. Так, гемолитическая, протеолитическая, лецитиназная активность, а также способность ферментировать маннит чаще не определялась у штаммов *S. aureus*, которые обладали выраженной способностью секретировать матрикс биопленки. Изоляты, проявляющие низкий и умеренный уровень секреции ОБ, также обладали вариабельностью биологических свойств. В свою очередь, штаммы *S. aureus*, у которых по результатам спектрофотометрической детекции продукция ОБ не детектировалась, во всех случаях обладали всеми основными идентификационными видовыми признаками (рисунок 4).

Необходимо отметить, что способность образовывать фибринолизин, растворяю-

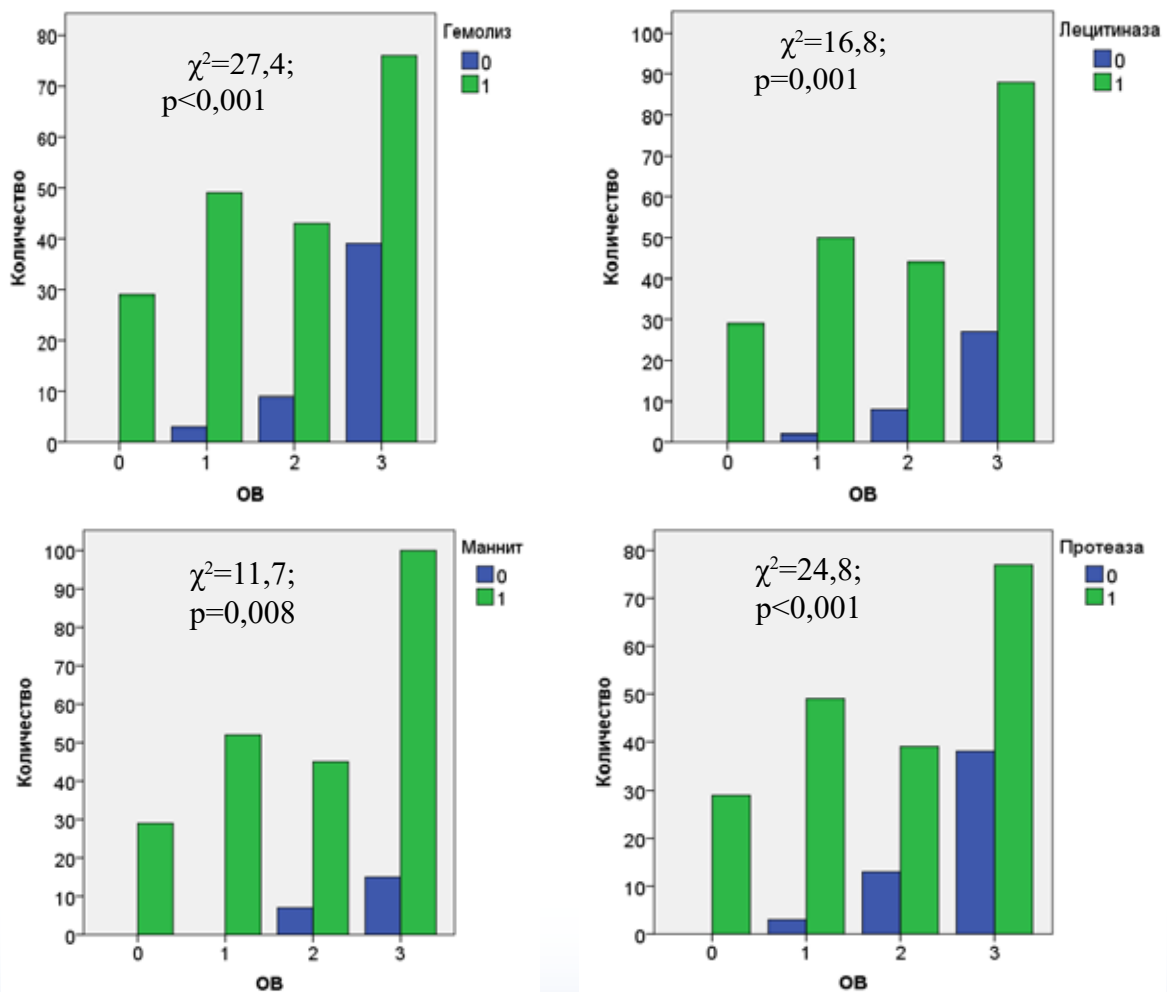


Рисунок 4 – Проявление идентификационных признаков у изолятов *S. aureus* при различном уровне формирования биопленки

щий сгусток плазмы после проведенной реакции плазмокоагуляции, была выявлена только у штаммов *S. aureus*, которые обладали выраженной и умеренной фенотипической продукцией ОВ биопленки. Изоляты с низкой и отсутствующей способностью к синтезу матрикса биопленки фибринолитической активностью не обладали ( $\chi^2=37,5$ ;  $p<0,001$ ). Реакцией плазмокоагуляции и ДНК-азной активностью обладали все выделенные изоляты *S. aureus*, что являлось основанием для видовой идентификации.

Существенных различий в проявлении основных идентификационных признаках среди штаммов *S. aureus*, выделенных в составе монокультуры и в ассоциациях с другими микроорганизмами, выявлено не было.

### Выводы

Молекулярно-генетический анализ полученных из ран изолятов *S. aureus* показал наличие генов *icaADBC* оперона, определяющих формирование биопленки, в 87,5% случаев. *ica*<sup>+</sup> и *ica*<sup>-</sup> изоляты *S. aureus* с одинаковой частотой встречались в локальных острых и хронических ранах, обширных ожоговых ранах и обнаруживали вариабельность фенотипической способности к накоплению биомассы и синтезу полисахаридного матрикса биопленки. Высокая способность к формированию матрикса преимущественно определялась наличием *S. aureus* в составе ассоциаций в хронических ранах и обширных ожоговых ранах. Монокультуры *S. aureus*, в том числе выделенные на ранних сроках существования ран, характеризовались высокой способностью к накоплению биомассы биопленки.

*Ica*<sup>+</sup> изоляты *S. aureus*, выделенные в монокультуре, в количестве  $>10^5$  КОЕ/мл, преимущественно на ранних сроках существования острых ран, характеризовались наиболее высоким инвазивным потенциалом, что определялось по наличию протеолитической активности, проявлению основных биологических свойств (лецитиназной, гемолитической активности, ферментации маннита), невысокой способности формировать ОВ биопленки.

*Ica*<sup>+</sup> и *ica*<sup>-</sup> *S. aureus*, активные продуценты биопленки, выделенные из хронических ран, обширных ожоговых ран, а также на поздних сроках существования острых ран, в составе ассоциаций, преимущественно со сред обогатления либо в количестве  $\leq 10^5$  КОЕ/мл, чаще обнаруживали отсутствие протеолитической, лецитиназной активности и способности ферментировать маннит, однако проявляли фибринолитическую активность.

*Исследование выполнено в рамках финансируемого задания государственной программы научных исследований на 2021-2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по теме «3.20 Изучение патогенного потенциала клинически значимых штаммов бактерий для повышения эффективности системы инфекционного контроля в стационаре».*

### Библиографический список

1. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий (обзор) / Б.Г. Андрюков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, №2. – С. 164-182. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.22>
2. Percival, S.L. Biofilms and wounds: an overview of the evidence / S.L. Percival, S.M. McCarty, B. Lipsky // Advances in Wound Care. – 2015. – Vol. 4, №7. – P. 373-381. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0557>
3. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2016, 30 p. Accessed 20.04.2021. <http://www.woundsinternational.com>
4. Сомова, Л.М. Гетероморфизм клеточной персистенции возбудителей сапронозов в различных условиях среды обитания / Л.М. Сомова, Б.Г. Андрюков, И.Н. Ляпун // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Vol. 97, №1. – С. 62-71. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-1-62-71>
5. Schwarzkopf, A. Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. / A. Schwarzkopf, J. Dissemond // JDDG. – 2015. – Vol. 13, №3. – P. 203-209. <https://doi.org/10.1111/ddg.12611>
6. Kallstrom, G. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? / G. Kallstrom // Journal of Clinical Microbiology. – 2014. – Vol. 52, №8. – P. 2753-2756. <http://doi.org/10.1128/JCM.00522-14>
7. Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по



применению утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010 № 075-0210 / Н.Д. Коломиец [и др.]. – Минск, 2010. – 121 с.

8. Detection of *icaAD* gene and biofilm formation in *Staphylococcus aureus* isolates from wound infections / R. Yazdani [et al.] // *Iranian J Publ Health.* – 2006. – Vol. 35, № 2. – P. 25-28.

9. Coagulase gene polymorphism, enterotoxigenicity, biofilm production, and antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from bovine raw milk in North West India / V. Sharma [et al.] // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2017. – Vol. 16. – P. 65-79. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0242-9>

10. Presence of the *ica* operon in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* and its role in biofilm production / V. Cafiso [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1081-1088. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01024.x>

11. Ярец, Ю.И. Способ оценки способности бактерий формировать биопленку: патент на изобретение ВУ 20326 МПК C12Q1/02 /

Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко, И.А. Новикова. Заявитель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». – № а 20130260; заявл. 01.03.2013, опубл.30.10.2014. // *Афіцыйны бюл. Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці, Минск.* – 2016. – №4 (111). – С.137-138.

12. Инструкция по применению «Метод микробиологической диагностики посттравматической раневой инфекции»: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.06.2016 / А.В. Рожко, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко – Гомель, 2015. – С. 4-7.

13. Гостев, В.В. Бактериальные биопленки и инфекции / В.В. Гостев, С.В. Сидоренко // *Журнал инфектологии.* – 2010. – Т. 2, №3. – С. 4-15.

14. Чеботарь, И.В. Матрикс микробных биопленок / И.В. Чеботарь, А.Н. Маянский, Н.А. Маянский // *КМАХ.* – 2016. – Т. 18, №1. – С. 9-19.

15. Shivani, C. Antibiotic susceptibility of *ica*-positive and *ica*-negative MRSA in different phases of biofilm growth / C. Shivani, H. Kusum, C. Sanjay // *The Journal of Antibiotics.* – 2015. – Vol. 68. – P. 15-22. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.96>

Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko, V.N. Martinkov

### BIOLOGICAL PROPERTIES OF *Staphylococcus aureus* – BIOFILM PRODUCERS ISOLATED FROM WOUND SWABS FROM PATIENTS

The phenotypic plasticity of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, caused by the adaptive transformation of metabolism while being in the biofilm, the action of antibacterial drugs and hospital conditions, and the chronic course of the disease substantiated the relevance of this study. The analysis of the main biological properties of 248 *S. aureus* isolates isolated from the wound swabs of patients was carried out. Evaluated lecithinase, hemolytic, DNase, proteolytic and fibrinolytic activity, plasma coagulation reaction, mannitol fermentation. The presence of biofilm formation genes (*icaAD*, *icaBC*, *icaR*) was determined, the phenotypic degree of biofilm production was assessed using spectrophotometric detection. The frequency of occurrence of *ica*<sup>+</sup> (87,5%) and *ica*<sup>-</sup> (12,5%) *S. aureus* in wounds of various etiology and duration has been established. The variability of the phenotypic ability to form a biofilm and the manifestation of the main biological properties of *S. aureus* were determined by the growth characteristics of *S. aureus* (quantity, monoculture, or association) and the nature of the wound process (extent of damage, duration of the wound). The revealed features can serve as additional criteria for assessing the pathogenic potential of clinical *S. aureus* isolates when interpreting the results of microbiological research.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, biofilm, *ica* operon, wounds, phenotypic plasticity of bacteria

Поступила 25.08.21