

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК: 616.98:579.842.11

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51835

**ФЕНОТИПОВІ ПРОЯВИ БІОЛОГІЧНОГО РІЗНОМАНІТТЯ КЛІНІЧНИХ ІЗОЛЯТІВ
ESCHERICHIA COLI**

© Ю. В. Войда

Досліджено морфологічні, культуральні, біохімічні властивості, а також деякі фактори агресії (гемолітична активність, антибіотикорезистентність) 677 клінічних штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів. Виявлено зростання стійкості до фторхінолонів та циркуляцію великої кількості помірно стійких штамів до похідних нітрофуранів і нітроксоліну, які займають провідне місце в схемах тривалої емпіричної терапії хворих хронічним пієлонефритом

Ключові слова: *Escherichia coli*, біологічні властивості, біотоп, гемолітична активність, антибіотики, антибіотикорезистентність, β -лактамази

Aim. The study biological properties of *E. coli* clinical isolates and ascertainment the prevalence of clinically important polyresistant strains among them.

Methods. There were studied morphological, cultural, biochemical properties and also several factors of aggression (hemolytic activity, antibiotic resistance) of 667 *E. Coli* clinical strains isolated from the different biotypes.

Result. There was established that isolates of colon bacillus with hemolytic phenotype took place in all analyzed groups, the frequency of detection depended on pyoinflammatory process. There was established high sensitivity of *Escherichia* hemolytic strains to imipenem, gatifloxacin and amikacin that prove its practical importance as reserve preparations for treatment *Escherichia* infections caused with polyresistant strains. There was detected an increase of resistance to fluorquinolones and circulation of the great amount of strains moderately resistant to derivative nitrofurans and nitroxolinums that play a leading role in schemes of long empirical therapy of patients with chronic pyelonephritis.

Conclusions. An associated hemolytic activity and antibiotic resistance in bio-profile of specific microorganism give it bio-aggression and make it potentially able to overcome the owner's system of immune protection and to cause an abenteric infection. The high prevalence of antibiotic resistance among isolated strains – representatives of the normal microflora – makes it a potential source of the spread of resistant determinants among population of its own and allied species of bacteria of different taxonomic groups. It is reasonable to carry out periodic monitoring in medical institutions for timely improvement of schemes of empirical therapy of infection of *Escherichia* etiology

Keywords: *Escherichia coli*, biological properties, biotope, hemolytic activity, antibiotics, antibiotic resistance, β -lactamases

1. Вступ

Як убіквітарні представники флори *E. coli* володіють високим ступенем біологічної пластичності, що дозволяє тривало циркулювати і колонізувати широкий круг біологічних господарів, адаптуватись до специфічних умов місця існування. Цьому сприяє яскраво виражений внутрішньовидовий поліморфізм *E. coli* за комплексом фенотипових характеристик [1, 2]. Вважають [2, 3], що відносини, які еволюційно сформувалися між людиною і *E. coli*, носять в більшості випадків виключно взаємовигідний характер, проте дана група мікроорганізмів здатна викликати інфекції кишкової та позакишкової локалізації.

Відомо, що при дисбіотичних порушеннях мікробіоценозного гомеостазу відбувається частіше всього збільшення чисельності представників аеробної частини мікрофлори (зокрема ешерихій зі зниженою ферментативною активністю, гемолітичними властивостями) та посилення агресивного потенціалу цих бактерій [4], що сприяє подоланню ними бар'єру проепітеліального шару кишечника, транслокації у внутрішнє середовище організму та розвитку позакишкових форм інфекцій та ускладнень.

Формування і вдосконалення різноманітних і ефективних механізмів резистентності до антибіотиків стало умовою виживання мікроорганізмів в

зміненому навколишньому середовищі. Вивчення чутливості кишкової палички до певного набору антибіотиків є з одного боку основою для раціональної антибіотикотерапії, з іншого – дозволяє використовувати ці характеристики в епідеміологічному аналізі та є необхідним для проведення постійного моніторингу для виявлення змін чутливості цих мікроорганізмів, нових антибіотикотипів, характерних для конкретного лікувального закладу, регіону та країни в цілому.

2. Обґрунтування дослідження

Накопичені дані [1–4] свідчать про необхідність поглибленого вивчення внутрішньовидової різноманітності *E. coli* та визначення факторів вірулентності одночасно з повним біохімічним типуванням для остаточного встановлення етіопатогенетичної ролі ешерихій при запальних захворюваннях.

Однією з принципових проблем сучасної медицини є зростання стійкості до антибактеріальних препаратів штамів *E. coli* [5, 6], які є одними з провідних збудників як позалікарняних, так і нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій [5]. У повсякденній клінічній практиці це означає, що інфекції, спричинені проблемними полірезистентними штамми мікроорганізмів не піддаються традиційним схемам лікування, особливо це стосується ентеробактерій, які продукують β-лактамази розширеного спектру дії (БЛРС) [6]. Встановлено факт, що у пацієнтів з нозокоміальними інфекціями, викликаними такими резистентними штамми *E. coli*, відзначається більш висока летальність, що частково може пояснюватися затримкою початку адекватної антимікробної терапії [7].

З огляду на постійні зміни резистентності клінічних штамів *E. coli*, що спостерігаються в регіонах України, необхідно здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до дії антибіотиків і на основі отриманих локальних даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків.

3. Мета дослідження

Метою даної роботи було вивчення біологічних властивостей (морфологічні, культуральні, біохімічні, гемолітична активність) клінічних ізолятів *E. coli*, вилучених з різних біотопів, та встановлення розповсюдженості серед них клінічно значущих полірезистентних штамів.

4. Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження відібрано 373 штамів *E. coli*, виділених з патологічного матеріалу: 96 вилучено з сечовивідних шляхів, 168 – з статевих шляхів, 10 – з дихальних шляхів, 6 – з ділянок шкіри та м'яких тканин, 93 – з кишечнику осіб з дисбактеріозом. В якості контролю використано 304 штамів *E. coli*, вилучених з кишечнику здорових осіб.

Для визначення видової приналежності та наступного вивчення біологічних властивостей бактерій *E. coli* досліджувались фекалії, сеча, слиз із зіву та носу, мокротиння, сперма, вагінальний вміст, а також виділення із рани згідно чинної нормативно-методич-

ної документації [8] із визначенням кількісного вмісту виділених штамів мікроорганізмів, який виражали в кількості колонієутворюючих одиниць в 1 г (мл) матеріалу (КУО/г(мл)). Протоколи методик обліку біохімічних тестів проведено згідно з [9]. Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з [10].

Для обліку гемолітичних форм бактерій матеріал висівали на поверхню 5 % кров'яного агару [9].

Чутливість ешерихій до антибактеріальних препаратів визначали диско-дифузійним методом Keurby-Vaueg з використанням стандартних комерційних дисків (НИЦФ, Росія) на середовищі Мюлера-Хінтона (HiMedia, Індія). Продукцію БЛРС визначали методом «подвійних дисків». Результати дослідження інтерпретували у відповідності до [11].

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням загальноприйнятих методів варіаційної та кореляційної статистики, а також за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

5. Результати дослідження

В ході дослідження в якості попереднього етапу ідентифікації проведено вивчення та інтерпретацію характеру росту ешерихій на кров'яному агарі та середовищі Ендо. При оцінці колоній враховували комплекс їх характеристик (розмір, форма, здійснення над поверхнею, особливості краю, щільність, консистенція).

На кров'яному агарі через 18–24 годин інкубації бактерії *E. coli* росли у вигляді середніх, розміром (2–4) мм, правильної округлої форми, з гладкою випуклою поверхнею, рівним краєм, сіруватого кольору S-колоній. Посів матеріалу на кров'яному агарі давав можливість визначити гемолітичні властивості бактерій. Але недоліком використання цього середовища для первинного посіву нативного матеріалу є ріст супутньої мікрофлори, яка може ускладнювати виділення чистої культури ешерихій. Майже у половині випадків, а саме у 47,7 %, ешерихії виділялись в асоціації з іншими мікроорганізмами – ентерококами, стафілококами, іншими ентеробактеріями, нефементуючими грамнегативними мікроорганізмами, дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Представлені в табл. 1 дані свідчать, що штамми з гемолітичною активністю зустрічались в усіх проаналізованих групах.

На середовищі Ендо, через 18–24 годин інкубації, колонії ешерихій мали правильну округлу форму, гладку, випуклу поверхню, рівний край. Лактозопозитивні бактерії з'являлися на живильному середовищі у вигляді червоних колоній, з металевим блиском. Штами, що слабо ферментували лактозу, утворювали рожеві або безбарвні колонії з червонуватим центром, без блиску. Колонії бактерій, що не зброджували лактозу, залишалися безбарвними. Крім того, присутність в середовищі основного фуксину та натрію сульфату інгібувала ріст супутньої грампозитивної мікрофлори.

Розподіл штамів *E. coli* за здатністю ферментувати лактозу на середовищі Ендо показано на рис. 1.

При цьому більшість лактозонегативних штамів було вилучено з кишечника осіб з дисбактеріозом.

Таблиця 1
Пенетрантність гемолітичної активності у вилучених штамів *E. coli* (n=677)

Біотоп походження ешерихій	Кількість вивчених штамів	Кількість гемолітично активних штамів	
		абс.	M±m, %
кишечник осіб з дисбактеріозом	93	34	36,6±4,9
кишечник здорових осіб	304	25	8,2±1,5
сечовивідні шляхи:	96	38	39,5±4,9
– при неускладнених інфекціях	57	12	21,0±5,3
– при ускладнених інфекціях	39	26	66,6±7,5
статеві шляхи	168	44	26,1±3,3
дихальні шляхи	10	2	20,0±12,6
ділянки шкіри та м'яких тканин	6	2	33,3±19,2

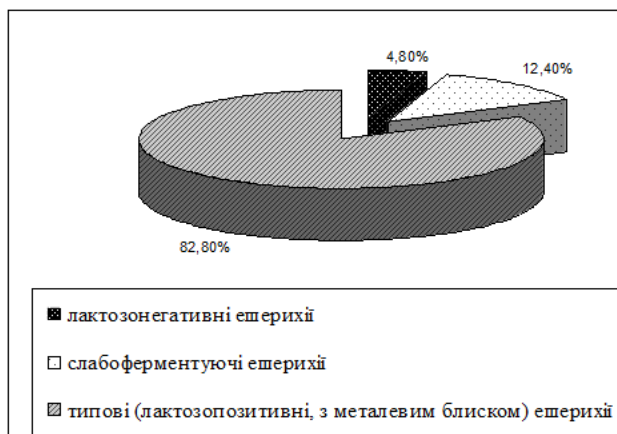


Рис. 1. Розподіл штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів, за здатністю ферментувати лактозу

Для встановлення біохімічного профілю вилучених штамів бактерій здійснювали посів на мінімальний диференціюючий ряд тестів. Слід зазначити, що одним з «ключових» біохімічних тестів при ідентифікації бактерій роду *Escherichia* є здатність утилізувати ацетат натрію. Проте існують «неактивні» *E. coli*, які дають негативний результат в більшості використовуваних тестів, що робить їх схожими з шигелами та гафніями. Так, серед досліджуваних ізолятів нами виявлено нетиповий лактозонегативний штам, який був нерухомим, негативним в тесті з ацетатом натрію та не утворював газ при зброджуванні глюкози. Встановлення родової та видової приналежності цього штаму стало можливим після постановки додаткових біохімічних тестів (температурні тести, малонат натрію, глицерол, ксилоза, тартрат) та повної серологічної ідентифікації.

Наступним завданням досліджень було вивчення антибіотикорезистентності штамів ешерихій саме

з гемолітичною активністю як потенційно агресивних та здатних до подолання ними бар'єру проепітеліального шару кишечника. Сумарні результати проведених досліджень узагальнені та представлені в табл. 2. Встановлено розбіжності в антибіотикочутливості штамів, вилучених з різних біотопів.

Таблиця 2
Антибіотикорезистентність гемолітичних штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів

Антибіотик	Розподіл штамів за чутливістю, %					
	стійкі (R)		помірно стійкі (I)		чутливі (S)	
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %
β-лактами (n=145)						
ампіцилін	129	89,0±2,5	6	4,1±1,6	10	6,9±2,1
амоксацилін	135	93,1±2,1	4	2,8±1,3	6	4,1±1,6
амоксиклав	110	75,8±3,5	14	9,7±2,4	21	14,5±2,9
цефазолін	70	48,3±4,1	38	26,2±3,6	37	25,5±3,6
цефалотин	112	77,2±3,4	21	14,5±2,9	12	8,3±2,2
цефалексин	53	36,5±3,9	31	21,4±3,4	61	42,1±4,1
цефуроксим	105	72,4±3,7	17	11,7±2,6	23	15,9±3,0
цефотаксим	46	31,7±3,8	35	24,1±3,5	64	44,2±4,1
цефтріаксон	33	22,7±3,4	19	13,1±2,8	93	64,2±3,9
цефтазидим	35	24,2±3,5	16	11,0±2,5	94	64,8±3,9
іміпенем	3	2,0±1,1	2	1,4±0,9	140	96,6±1,5
Аміноглікозиди (n=145)						
гентаміцин	32	22,1±3,4	51	35,2±3,9	62	42,7±4,1
нетилміцин	21	14,5±2,9	30	20,7±3,3	94	64,8±3,9
амікацин	11	7,6±2,2	18	12,4±2,7	116	80,0±3,3
Фторхінолони (n=145)						
ципрофлоксацин	17	11,7±2,6	11	7,6±2,2	117	80,7±3,2
норфлоксацин	32	22,1±3,4	36	24,8±3,5	77	53,1±4,1
офлоксацин	23	15,9±3,0	15	10,3±2,5	107	73,8±3,6
пєфлоксацин	16	11,0±2,5	12	8,3±2,2	117	80,7±3,2
гатифлоксацин	6	4,1±1,6	5	3,5±1,5	134	92,4±2,2
Тетрацикліни (n=145)						
тетрациклін	89	61,4±4,0	28	19,3±3,2	28	19,3±3,2
Протимікробні засоби (n=82)						
нітроксолін	11	13,4±3,7	17	20,7±4,4	54	65,9±5,2
фуразолідон	13	15,8±4,0	30	36,6±5,3	39	47,6±5,5
фурагін	8	9,8±3,2	22	26,8±4,8	52	63,4±5,3

В даний час для лікування бактерійних інфекцій, в тому числі викликаними ешерихіями, широко використовують фторхінолони. В нашому дослідженні проведено вивчення активності фторхінолонів II (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин) і IV покоління – гатифлоксацина (рис. 2).

Разом з антибіотиками використовують й інші антибактеріальні засоби, особливо похідні нітрофуранів і нітроксолін (5-НОК). Чутливість до цих засобів флори, вилученої з сечі хворих циститом і пієлонефритом, зберігається практично на тому ж рівні, що і десять років тому, не дивлячись на їх широке вживання [12]. У зв'язку з цим, вони зайняли провідне місце в схемах тривалої терапії хворих хронічним пієлонефритом.

Нами була вивчена чутливість ешерихій, вилучених при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну (рис. 3).

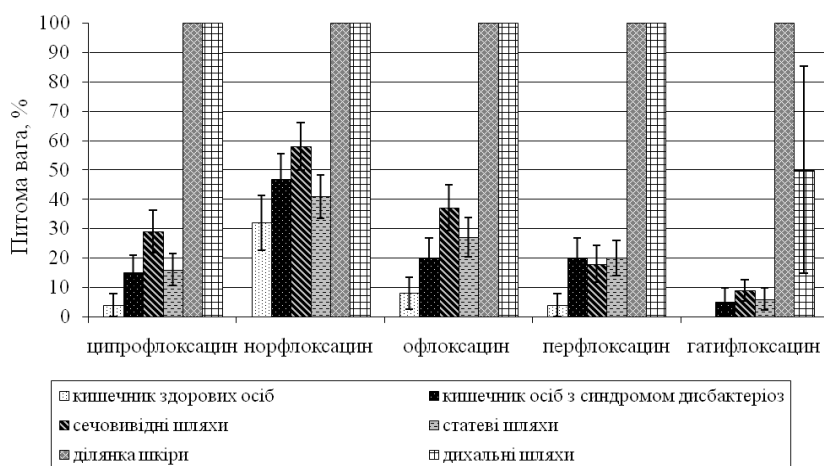


Рис. 2. Питома вага нечутливих до фторхінолонів штамів *E. coli*, які вилучено з різних біотопів

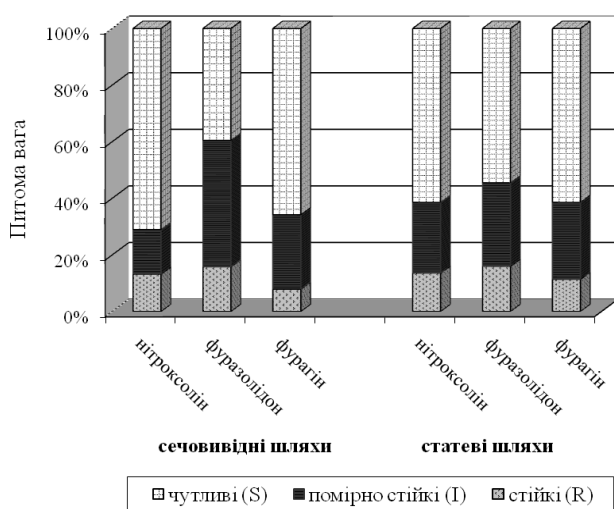


Рис. 3. Розподіл стійких, помірно стійких та чутливих штамів *E. coli*, які вилучено при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів, до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну.

6. Обговорення результатів дослідження

Показано, що для встановлення родової та видової приналежності вилученого ізоляту важливим моментом є підбір оптимальних поживних середовищ, а також набір біохімічних тестів, а не лише окремі «ключові».

Виявлено, що ізоляти кишкових паличок з гемолітичним фенотипом зустрічаються доволі часто та незалежно від місця виділення, але залежно від наявності гнійно-запального процесу. В результаті досліджень виявлено, що ізоляти кишкових паличок з гемолітичним фенотипом колонізували кишечник осіб з дисбактеріозом в 4 рази частіше, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$). Слід відмітити, що ешерихії, які володіють гемолітичною активністю та знаходяться в кишечнику здорових осіб, при високій антагоністичній дії біфідо- і лактобактерій та високій резистентності макроорганізму, як правило, не проявляють свої патогенні властивості, тому згідно з прийнятими нормами допускається наявність таких

штамів в кількості приблизно 10 % від загальної кількості мікроорганізмів цього виду. Отримані нами результати не суперечать даним літератури [13]. Штами з гемолітичною активністю присутні також в усіх позакишкових групах. Слід відмітити, що серед штамів, які було вилучено при неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів (цистити), ця ознака зустрічалася в $21,0 \pm 5,3$ % випадків. Стосовно штамів, які вилучено з сечі при ускладненій інфекції сечовивідної системи з наявністю або відсутністю пієлонефриту, гемолітично активні представники зустрічались в $66,6 \pm 7,5$ % випадків, тобто в 3,2 рази частіше ($p < 0,05$).

Стойкість мікроорганізмів до дії антибіотиків та інших протимікробних препаратів є однією з найважливіших детермінант вірулентності. Аналіз результатів вивчення чутливості ешерихій щодо β -лактамінів показав високий рівень резистентності досліджуваних штамів *E. coli* до ампіциліну ($89,0 \pm 2,5$ %) та амоксициліну ($93,1 \pm 2,1$ %) в незалежності від біотопу їх виділення. На відміну від даних літератури [14], виявлено високий відсоток резистентних до амоксициліну в циркулюючій популяції ешерихій не тільки у вилучених штамів ешерихій з патологічного матеріалу (від $72,7 \pm 6,7$ % серед штамів, вилучених з статевих шляхів до 100 % серед штамів, ізольованих з дихальних шляхів, ділянок шкіри та м'яких тканин), а також з кишечника здорових людей ($44,0 \pm 9,9$ % стійких та $16,0 \pm 7,3$ % помірно стійких штамів).

Встановлено, що серед цефалоспоринів найбільшу активність мали цефотаксим, цефтриаксон і цефтазидим ($44,2 \pm 4,1$ %, $64,2 \pm 3,9$ % і $64,8 \pm 3,9$ % чутливих штамів відповідно). Найбільша частка резистентних штамів зустрічалась серед ешерихій, вилучених з сечі, особливо при ускладненій інфекції сечовивідної системи (стойкість до цих препаратів досягала $84,2$ %); більш чутливими до цефалоспоринів були штами, вилучені з кишечника здорових людей (стойкість до цих препаратів в межах від $12,0$ до $68,0$ %). Серед всіх вилучених штамів тільки 3 ($2,0 \pm 1,1$ %) виявили стойкість до карбапенему – іміпенему.

Продукція БЛРС є одним з найпоширеніших і клінічно значущих механізмів резистентності ешерихій до сучасним β -лактаміним антибіотикам. Виявлено, що $18,6$ % ($27/145$) ешерихій продукують БЛРС, причому більшість БЛРС-продукуючих штамів виділено із сечі – $15/27$ ($55,6$ %). Виходячи з отриманих даних, більшість β -лактамінів не можуть в даний час розглядатися як препарат вибору для емпіричної терапії інфекцій, викликаних мікроорганізмами роду *Escherichia*. Їх вживання можливе лише за умов індивідуальної чутливості до цих препаратів ешерихій, вилучених з патологічного матеріалу.

Велика кількість нечутливих штамів ешерихій до гентамицину ($22,1 \pm 3,4$ % резистентних і $35,2 \pm 3,9$ %

помірно стійких штамів) і нетилмицину (14,5±2,9 % резистентних і 20,7±3,3 % помірно стійких штамів) обмежує використання цих препаратів в якості емпіричної терапії інфекцій, обумовлених вказаним збудником. Амікацин в подібних випадках є препаратом вибору, оскільки частота резистентності до нього складала 7,6±2,2 %. Серед стійких штамів до цього антибіотику досить велика питома вага ешерихій, вилучених з сечі 6/11 (54,5 %).

Результати виконаних досліджень показали низьку протиешерихіозну активність тетрацикліну. Так, питома вага нечутливих до тетрацикліну серед усіх досліджених штамів *E. coli* складала 80,7±3,2 %. Виявлено розбіжності в частоті розповсюдженості стійких до тетрацикліну штамів в проаналізованих групах. Кількість стійких до цього антибіотику ізолятів була вищою в 1,6 рази серед ешерихій, вилучених при інфекціях позакишкової локалізації та дисбіотичних станах кишечника, ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою (ізоляти з кишечника здорових осіб).

Аналіз отриманих результатів показав, що резистентність ешерихій до фторхінолонів доки що не здобула клінічного значення, хоча нечутливі штами стали виділяти частіше (у нашому дослідженні до 22 %). Виявлено, що найбільшу активність по відношенню до вилучених ешерихій серед фторхінолонів мав гатифлоксацин – 92,4±2,2 % чутливих штамів. Проведені нами дослідження показали, що ешерихії в переважній більшості випадків виявляють повну перехресну резистентність між фторхінолонами, що вельми важливо для планування раціональної антибактеріальної терапії. Виключенням виявився норфлоксацин: питома вага нечутливих штамів складала 46,9±4,1 %, що суттєво обмежує його використання, особливо для емпіричної терапії інфекцій сечовивідних шляхів

Таким чином, встановлена висока чутливість штамів ешерихій до іміпенему (96,6±1,5 % чутливих штамів), гатифлоксацину (92,4±2,2 %) і амікацину (80,0±3,3 % відповідно), що визначає їх практичне значення як препаратів резерву для лікування ешерихіозних інфекцій, обумовлених полірезистентними штамми. Виявлено зростання стійкості до фторхінолонів, особливо до норфлоксацину, і циркуляція великої кількості помірно стійких штамів до нітроксоліну і похідних нітрофурану, які займають провідне місце в схемах емпіричної терапії хворих на хронічні інфекції сечовивідних шляхів, тому використання цих засобів не завжди виправдано.

Насторожує той факт, що навіть представники нормальної мікрофлори несуть велику кількість детермінант резистентності, що, ймовірно, пов'язано з широким застосуванням цих антибіотиків не тільки в стаціонарах для лікування нозокоміальних інфекцій, але і в амбулаторній практиці для терапії позаликарняних інфекцій. Так, встановлено високу розповсюдженість поліантибіотикорезистентних ешерихій, від 49,2±9,8 % серед виділених з кишечника здорових осіб до 87,2±5,4 % – серед уропатогенних штамів. Всі штами, що були вилучені з дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин, характеризувалися мно-

жинною резистентністю до вивчених антибіотиків, що характерно для госпітальних штамів.

7. Висновки

Таким чином, необхідно здійснювати постійний моніторинг за фенотиповими проявами біологічних властивостей циркулюючих клінічних ізолятів *E. coli*, в тому числі резистентністю до дії антибіотиків, для ідентифікації цих бактерій, оцінки їх потенційної агресивності та розробки лікарняного формуляру антибіотиків.

1. Асоційована присутність гемолітичної активності та антибіотикорезистентності в біопротипі конкретного мікроорганізму додає йому біоагресивності і робить його потенційно здатним долати систему імунного захисту господаря і викликати позакишкову інфекцію.

2. Показано, що більшість ізолятів зберігають високу чутливість до карбапенемів та амікацину на тлі поступового зростання стійкості до багатьох цефалоспоринових III покоління і фторхінолонів.

3. Висока розповсюдженість антибіотикорезистентності серед вилучених ізолятів – представників нормальної мікрофлори – робить їх потенційним джерелом поширення детермінант резистентності серед популяції свого виду та споріднених видів бактерій різних таксономічних груп.

4. Доцільно проводити періодичний мікробіологічний моніторинг в лікувальних закладах для своєчасного внесення коректив до схем емпіричної терапії інфекцій ешерихіозної етіології.

Література

1. Войда, Ю. В. Фенотиповий поліморфізм і генетична пластичність штамів *Escherichia coli* різних біотопів та збереженість їх біологічних властивостей кріоконсервуванням [Текст]: автореф. дис. ... канд біол. наук / Ю. В. Войда. – ХМАПО МОЗ України. – Х., 2013. – 23 с.
2. Jaureguy, F. Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic *Escherichia coli* strains [Text] / F. Jaureguy, L. Landraud, V. Passet, L. Diancourt, E. Frapy, G. Guigon et. al // BMC Genomics. – 2008. – Vol. 9, Issue 1. – P. 560. doi: 10.1186/1471-2164-9-560
3. Бехало, В. М. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника [Текст] / В. М. Бехало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 20–25.
4. Михайлова, Л. В. Факторы, способствующие персистенции условно-патогенных микроорганизмов [Текст] / Л. В. Михайлова, В. О. Крамарь, Т. Н. Савченко, Т. Н. Климова // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Вып. 4 (36). – С. 76–79.
5. Салманов, А. Г. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України в 2010 р. [Текст] / А. Г. Салманов, М. К. Хобзей, В. Ф. Марієвський // Укр. медич. часопис. – 2011. – № 4 (84). – С. 124–128. – Режим доступу: <http://zarifacenter.org/articles/article097.pdf>
6. Patel, T. *Escherichia coli* adaptive resistance to clinical antibiotics [Text] / T. Patel, A. Levitin // JSM Microbiology. –

2014. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–5. – Available at: <http://www.jscimedcentral.com/Microbiology/microbiology-2-1007.pdf>

7. Шляпников, С. А. Профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильного стационара [Текст] / С. А. Шляпников, Н. Р. Насер, Л. Н. Попенко // Инфекции в хирургии. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 8–11.

8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [Текст]. – Приказ МОЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – М.: МОЗ СССР, 1985. – 65 с.

9. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований [Текст]: уч. пос. / под ред. А. С. Лабинской, Л. П. Блинковой, А. С. Ещиной. – М.: Медицина, 2005. – 600 с.

10. Escherichia in The Gammaproteobacteria. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol. 2 [Text] / G. M. Garrity (Ed.). – Bergey's Manual Trust: Springer, 2005. – P. 607–624. doi: 10.1007/0-387-28022-7

11. Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [Текст]. – Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. – К.: МОЗ України, 2007. – 63 с.

12. Смирнов, А. В. Место нитрофуранов в современной терапии инфекций мочевых путей [Текст] / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 103–113.

13. Янковский, Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления [Текст] / Д. С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

14. Рафальский, В. В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии [Текст] / В. В. Рафальский, Л. В. Ходневич // Урология. – 2008. – № 4. – С. 3–9.

References

1. Voyda, Ju. V. (2013). Fenotipovij polimorfizm i genetična plastičnost' shtamiv Escherichia coli ruznih biotopiv ta zbezhenist' ih biologičnih vlastivostej kriokonservuvannjam. HMAPO MOZ Ukraini, Kharkiv, 23.

2. Jaureguay, F., Landraud, L., Passet, V., Diancourt, L., Frapy, E., Guigon, G. et. al (2008). Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic Escherichia coli strains. BMC Genomics, 9 (1), 560. doi: 10.1186/1471-2164-9-560

3. Behalo, V. M., Bondarenko, V. M., Sysoljatina, E. V. (2009). Harakter vzaimodejstvija bakterij-kommensalov s faktorami immuniteta pri nekotoryh sindromah hroničeskogo vospalenija kishechnika. Farmateka, 13, 20–25.

4. Mihajlova, L. V., Kramar', V. O., Savchenko, T. N., Klimova, T. N. (2010). Faktory, sposobstvujushhie persistenicii uslovno-patogennyh mikroorganizmov. Vestnik VolGMU, 4 (36), 76–79.

5. Salmanov, A. G., Khobzey, M. K., Mariyevs'kiy, V. F. (2011). Antibiotikorezistentnist' kliničnykh shtamiv Escherichia coli v khirurgičnykh stacionarah Ukrainy v 2010 r. Ukr. medych. Chasopys, 4 (84), 124–128. Available at: <http://zarifa-center.org/articles/article097.pdf>

6. Patel, T., Levitin, A. (2014). Escherichia Coli Adaptive Resistance to Clinical Antibiotics. JSM Microbiology, 2 (1), 1–5. Available at: <http://www.jscimedcentral.com/Microbiology/microbiology-2-1007.pdf>

7. Shljapnikov, S. A., Naser, N. R., Popenko, L. N. (2009). Profil' antibiotikorezistentnosti osnovnyh vzbuditelej hospital'nyh infekcij v ORIT mnogoprofil'nogo stacionara. Infekcii v hirurgii, 7 (1), 8–11.

8. Ob unifikacii mikirobiologičeskikh (bakteriologičeskikh) metodov issledovanija, primenjaemyh v kliniko-diagnostičeskikh laboratorijah lečeбно-profilaktičeskikh uchrezhdenij (1985). Prikaz MOZ SSSR № 535 ot 22.04.1985. Moscow, 65.

9. Labinskoy, A. S., Blinkovoy, L. P., Eshchinoy, A. S. (Eds.) (2005). Chastnaya meditsinskaya mikirobiologiya s tehnikoy mikirobiologičeskikh issledovaniy. Moscow: Meditsina, 600.

10. Garrity, G. M. (Ed.) (2005). Genus I. Escherichia in The Gammaproteobacteria. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Bergey's Manual Trust: Springer, 2, 607–624. doi: 10.1007/0-387-28022-7

11. Pro zatverdzhennya metodychnykh vказівок shchodo vyznachennya chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterial'nykh preparativ (2007). Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007. Kyiv, 63.

12. Smirnov, A. V., Kajukov, I. G. (2006). Mesto nitrofuranov v sovremennoj terapii infekcij mochevyh putej. Nefrologija, 10 (4), 103–113.

13. Jankovskij, D. S. (2005). Mikrobna ja jekologija čeloveka: sovremennye vozmozhnosti ee podderzhani ja i vosstanovlenija. Kyiv: Jekspert LTD, 362.

14. Rafal'skij, V. V., Hodnevich, L. V. (2008). Vlijanie rezistentnosti vzbuditelej infekcij mochevyvodjashhijh putej na ishody antibakterial'noj terapii. Urologija, 4, 3–9.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Бірюкова С. В.
Дата надходження рукопису 15.09.2015*

Войда Юлія Валеріївна, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра клінічної імунології та мікробіології, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61000
E-mail: y060281@yandex.ru