

••• МІКРОБІОЛОГІЯ ••• MICROBIOLOGY •••

УДК: 616.98:579.842.11

Особливості клінічних штамів *Escherichia coli*, вилучених з різних біотопів**Ю.В.Войда, С.В.Бірюкова***Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України (Харків, Україна)
y060281@yandex.ru*

Досліджено морфологічні, культуральні, біохімічні властивості, а також деякі фактори агресії (гемолітична активність, антибіотикорезистентність) 677 клінічних штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів. Встановлено, що ізоляти кишкових паличок з гемолітичним фенотипом зустрічались у всіх проаналізованих групах, частота виявлення була залежна від наявності гнійно-запального процесу. Встановлено високу чутливість гемолітичних штамів ешерихій до імipенему, гатифлоксацину та амікацину, що обґрунтовує їх важливе практичне значення як препаратів резерву для лікування ешерихіозних інфекцій, обумовлених полірезистентними штамми. Виявлено зростання стійкості до фторхінолонів та циркуляцію великої кількості помірно стійких штамів до похідних нітрофуранів і нітросоліну, які займають провідне місце в схемах тривалої емпіричної терапії хворих хронічним пієлонефритом.

Ключові слова: *Escherichia coli*, біотоп, гемолітична активність, антибіотики, антибіотикорезистентність.

Особенности клинических штаммов *Escherichia coli*, выделенных из различных биотопов**Ю.В.Войда, С.В.Бирюкова**

Исследованы морфологические, культуральные, биохимические свойства, а также некоторые факторы агрессии (гемолитическая активность, антибиотикорезистентность) 677 клинических штаммов *E. coli*, выделенных из различных биотопов. Установлено, что изоляты кишечных палочек с гемолитическим фенотипом встречались во всех проанализированных группах, частота выявления была зависима от наличия гнойно-воспалительного процесса. Установлена высокая чувствительность гемолитических штаммов эшерихий к имипенему, гатифлоксацину и амикацину, что определяет их практическое значение как препаратов резерва для лечения эшерихиозных инфекций, обусловленных полирезистентными штаммами. Обнаружены рост устойчивости к фторхинолонам и циркуляция большого количества умеренно стойких штаммов к производным нитрофуранов и нитросолину, которые занимают ведущее место в схемах длительной эмпирической терапии больных хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, биотоп, гемолитическая активность, антибиотики, антибиотикорезистентность.

Features of clinical strains of *Escherichia coli* isolated from different biotopes**J.V.Voyda, S.V.Birukova**

Morphological, cultural, biochemical properties and also some factors of aggression (hemolytic activity, antibiotic resistance) of 677 clinical strains of *E. coli* isolated from different biotopes have been investigated. It has been set that the isolates of *E. coli* with hemolytic phenotype meet in all analyzed groups, frequency of exposure depends on the presence of festering-inflammatory process. The high sensitiveness of hemolytic strains of *E. coli* to imipenem, gatifloxacin and amikacin has been set, that grounds them as preparations of reserve for treatment of such infections, conditioned by poly-resistant strains. There have been found out growth of resistance to fluoroquinolones and circulation of generous amount of mildly resistant strains to the derivatives of nitrofurans and nitroxolinum, which occupy a leading place in the charts of the protracted empiric therapy of patients with chronic pyelonephritis.

Key words: *Escherichia coli*, biotope, hemolytic activity, antibiotics, antibiotic resistance.

Вступ

Як убівитарні 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 (Бухарин и др., 1997).

Вважають (Бухарин и др., 1997; Бехало и др., 2009), 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 (Янковский, 2005; Бондаренко, Рябиченко, 2010). Це сприяє подоланню ними бар'єру проепітеліального шару кишечника, транслокації у внутрішнє середовище організму та розвитку позакишкових форм інфекцій та ускладнень.

Останнім часом у світі спостерігається ріст антибіотикорезистентності штамів *E. coli* (Lautenbach et al., 2005; Салманов та ін., 2010), які є одними з провідних збудників нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій (European Centre for Disease Prevention and Control, 2007). 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.

Мета роботи – 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.

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 кишечника осіб з дисбактеріозом. В якості контролю використано 304 штами *E. coli*, вилучених з кишечника 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-методичної документації (Наказ №535 від 22.04.1985 р.) 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 (Энтеробактерии, 1985; Частная медицинская микробиология..., 2005). Вид мікроорганізму визначали на основі отриманого біохімічного профілю згідно з (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2005).

Для обліку гемолітичних форм бактерій матеріал висівали на поверхню 5% кров'яного агару (Частная медицинская микробиология..., 2005).

Чутливість ешерихій до антибактеріальних препаратів визначали диско-дифузійним методом Keurby-Bauer з використанням стандартних комерційних дисків (НИЦФ, Росія) на середовищі Мюлера-Хінтона (HiMedia, Індія). Продукцію β-лактамаз розширеного спектру дії (БЛРС) визначали методом «подвійних дисків». Результати дослідження інтерпретували у відповідності до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 р.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики (Ашмарин, Воробьев, 1962), а також за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 та «Biostat-5».

Результати та обговорення

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, здіймання 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 (рис. 1).

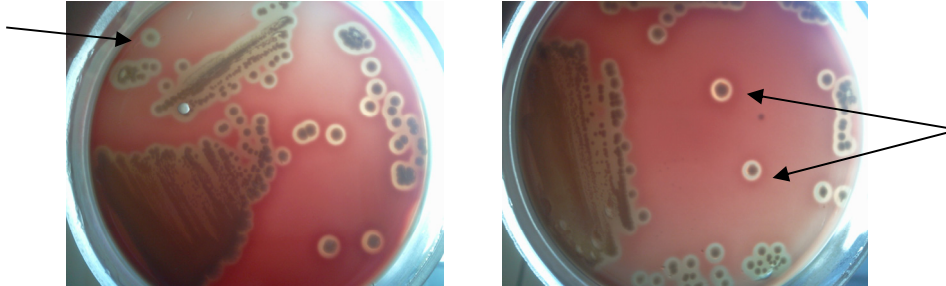


Рис. 1. Облік гемолітичних форм бактерій на поверхні 5% кров'яного агару. Стрілками вказано зони повного просвітлення агару навколо колоній (гемоліз еритроцитів)

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 штами з гемолітичною активністю зустрічались в усіх проаналізованих групах.

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

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 (Янковський, 2005). 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±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 ($p < 0,05$).

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 сульфїту інгібувала ріст супутньої грампозитивної мікрофлори.

Розподіл штамів *E. coli* за здатністю ферментувати лактозу на середовищі Ендо показано на рис. 2. При цьому більшість лактозонегативних штамів було вилучено з кишечника осіб з дисбактеріозом.

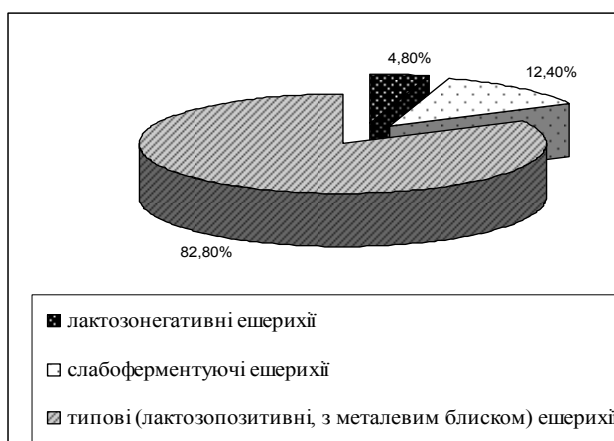


Рис. 2. Розподіл штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів, за здатністю ферментувати лактозу

Для встановлення біохімічного профілю вилучених штамів бактерій здійснювали посів на мінімальний диференціюючий ряд тестів (табл. 2).

Таблиця 2.
Характеристика ферментативної активності штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів (n=677)

Тест або субстрат	Відсоток позитивних штамів, %
Глюкоза (КГ)	95
Лактоза (К)	94
Сірководень	0
Сечовина	0
Рухливість	95
Індол	97
Цитрат Сімонса	0
Ацетат натрію	99
Лізиндекарбоксилаза	87
Орнітиндекарбоксилаза	69
Фенілаланін	0
Реакція з метиловим червоним	100
Реакція Фогеса-Проскауера	0
Сорбіт (К)	99

Примітка: КГ – кислота і газ, К – кислота.

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, гліцерол, ксилоза, тартрат) та повної серологічної ідентифікації.

Наступним завданням досліджень було вивчення антибіотикорезистентності саме гемолітичних штамів ешерихій. Сумарні результати проведених досліджень узагальнені та представлені в табл. 3. Встановлено розбіжності в антибіотикочутливості штамів, вилучених з різних біотопів.

Таблиця 3.

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
амоксцилін	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
перфлоксацин	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)						
нітросолін	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

Аналіз результатів вивчення чутливості ешерихій щодо β-лактамів показав високий рівень резистентності досліджуваних штамів *E. coli* до ампіциліну (89,0±2,5 %) та амоксициліну (93,1±2,1 %) в незалежності від біотопу їх виділення. На відміну від даних літератури (Рафальський, Ходневич, 2008), виявлено високий відсоток резистентних до амоксиклаву в циркулюючій популяції ешерихій не тільки у вилучених штамів ешерихій з патологічного матеріалу (від 72,7±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±9,9 % стійких та 16,0±7,3 % помірно стійких штамів).

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

Виявлено, що 18,6% (27/145) ешерихій продукують БЛРС, причому більшість БЛРС-продукуючих штамів виділено із сечі – 15/27 (55,6%).

Велика кількість нечутливих штамів ешерихій до гентамицину (20,1±3,3 % резистентних і 35,2±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%).

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 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.

Результати виконаних досліджень показали низьку протиешерихіозну активність тетрацикліну. Так, питома вага нечутливих до тетрацикліну серед усіх досліджених штамів *E. coli* склала 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).

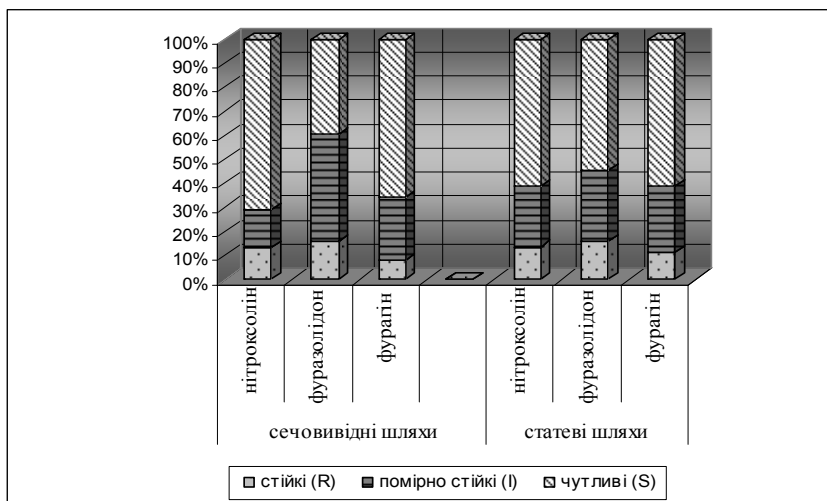


Рис. 3. Розподіл стійких, помірно стійких та чутливих штамів *E. coli*, які вилучено при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів, до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну

Аналіз результатів чутливості ешерихій, вилучених при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів, до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну, показав, що циркулює велика кількість помірно

стойких штаммов до цих антибактеріальних засобів (рис. 3), тому включення цих засобів до схем тривалої терапії хронічних інфекцій сечовивідних шляхів не завжди виправдано.

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

Висновки

1. Виявлено, що ізоляти кишкових паличок з гемолітичним фенотипом зустрічаються доволі часто та незалежно від місця виділення, але залежно від наявності гнійно-запального процесу.
2. Показано, що більшість ізолятів зберігають високу чутливість до карбапенемів та амікацину на тлі поступового зростання стійкості до багатьох цефалоспоринов III покоління і фторхінолонів.
3. Показано високу розповсюдженість детермінант резистентності серед ізолятів – представників нормальної мікрофлори, що робить їх потенційним джерелом поширення антибіотикорезистентності серед свого виду та споріднених видів бактерій різних таксономічних груп.
4. 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.

Список літератури

- Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Ленинград: МедГиз, 1962. – 180с. /Ashmarin I.P., Vorob'yev A.A. Statisticheskiye metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh. – Leningrad: MedGiz, 1962. – 180s./
- Бехало В.М., Бондаренко В.М., Сысолятина Е.В. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника // Фарматека. – 2009. – №13. – С. 20–25. /Bekhalo V.M., Bondarenko V.M., Sysolyatina Ye.V. Kharakter vzaimodeystviya bakteriy-kommensalov s faktorami immuniteta pri nekotorykh sindromakh khronicheskogo vospaleniya kishechnika // Farmateka. – 2009. – №13. – S. 20–25./
- Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // Журн. микробиол., эпидем. и иммунобиол. – 2010. – №1. – С. 92–100. /Bondarenko V.M., Ryabichenko Ye.V. Rol' disfunktsii kishechnogo bar'yera v podderzhanii khronicheskogo vospalitel'nogo protsessa razlichnoy lokalizatsii // Zhurn. mikrobiol., epidem. i immunobiol. – 2010. – №1. – S. 92–100./
- Бухарин О.В., Гриценко В.А., Дерябин Д.Г. Место внутривидового фенотипического разнообразия в экологии *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 1997. – №3. – С. 35–41. /Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Deryabin D.G. Mesto vnutrividovogo fenotipicheskogo raznoobraziya v ekologii Escherichia coli i Staphylococcus aureus // Vestn. Ros. akad. med. nauk. – 1997. – №3. – S. 35–41./
- Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К.: МОЗ України, 2007. – 63с. /Nakaz MOZ Ukrainy №167 vid 05.04.2007 «Pro zatverdzhennya metodychnykh vkazivok shchodo vyznachennya chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterial'nykh preparativ». – K.: MOZ Ukrainy, 2007. – 63s./
- Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ №535. – М.: МОЗ СССР, 1985. – 65с. /Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyayemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy: prikaz №535. – M.: MOZ SSSR, 1985. – 65s./
- Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии // Урология. – 2008. – №4. – С. 3–9. /Rafal'skiy V.V., Khodnevich L.V. Vliyaniye rezistentnosti vzbuditeley infektsiy mochevyvodyashchikh putey na iskhody antibakterial'noy terapii // Urologiya. – 2008. – №4. – S. 3–9./
- Салманов А.Г., Хобзей М.К., Марієвський В.Ф. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України в 2010 р. // Укр. медич. часопис. – 2011. – №4 (84). – VII–VIII. (<http://www.umj.com.ua/article/14906/antibiotikorezistentnist-klinichnix-shtamiv-escherichia-coli-v-xirurgichnix-stacionarax-ukraini-u-2010r>) /Salmanov A.G., Khobzey M.K., Mariyevs'kiy V.F. Antibiotikorezistentnist' klinichnykh shtamiv Escherichia coli v khirurgichnykh statsionarakh Ukrainy v 2010 r. // Ukr. medych. chasopys. – 2011. – №4 (84). – VII–VIII./
- Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. Учебное пособие / Под ред. А.С.Лабинской, Л.П.Блинковой, А.С.Ещиной. – М.: Медицина, 2005. – 600с.

/Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya s tekhnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy. Uchebnoye posobiye / Pod red. A.S.Labinskoy, L.P.Blinkovoy, A.S.Eshchinoy. – M.: Meditsina, 2005. – 600s./

Энтеробактерии: Руководство для врачей / Под ред. В.И.Покровского. – М.: Медицина, 1985. – 321с.
/Enterobakterii: Rukovodstvo dlya vrachey / Pod red. V.I.Pokrovskogo. – M.: Meditsina, 1985. – 321s./

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

(<http://www.umj.com.ua/article/14906/antibiotikorezistentnist-klinichnix-shtamiv-escherichia-coli-v-xirurgichnix-stacionarax-ukraini-u-2010r>) /Yankovskiy D.S. Mikrobnaya ekologiya cheloveka: sovremennyye vozmozhnosti yeye podderzhaniya i vosstanovleniya. – K.: Ekspert LTD, 2005. – 362s./

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (George M.Garrity, Editor-in-Chief, Bergey's Manual Trust). Family I. Enterobacteriaceae, genus I. Escherichia in Volume 2, Part B The Gammaproteobacteria. – Springer, 2005. – P. 595, 607–624.

European Centre for Disease Prevention and Control (2007). The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007. (www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf).

Lautenbach E., Metlay J.P., Bilker W.B. et al. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol.41, №7. – P. 923–929.

Представлено: Є.М.Бабич / Presented by: Ye.M.Babich

Рецензент: О.В.Віннікова / Reviewer: O.V.Vinnikova

Подано до редакції / Received: 14.11.12