

Антибиотикорезистентность бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из организма человека в норме и при патологии

М. В. СЫЧЕВА^{1,2}, О. Л. КАРТАШОВА¹, Н. Е. ЩЕПИТОВА², АЛ. А. САФРОНОВ^{3,4}

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

² Оренбургский государственный аграрный университет, Оренбург

³ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург

⁴ ГБУЗ Городская клиническая больница № 4, Оренбург

Antibiotic Resistance of Enterococci Isolated from Healthy Humans and Patients with Various Pathologies

M. V. SYCHEVA^{1,2}, O. L. KARTASHOVA², N. E. SHCHERITOVA², AL. A. SAFRONOV^{3,4}

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg

² Orenburg State Agrarian University, Orenburg

³ Orenburg State Medical University, Orenburg

⁴ Municipal Clinical Hospital No. 4, Orenburg

Выявлена высокая резистентность энтерококков к применяемым антибактериальным препаратам: тетрациклину, ципрофлоксацину и ампициллину. Наибольшей активностью в отношении клинических изолятов *Enterococcus* spp. характеризуются стрептомицин, гентамицин и ванкомицин; в отношении энтерококков кишечной микрофлоры — стрептомицин и гентамицин. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано наличие в изолятах генетических детерминант резистентности к аминогликозидам, гликопептидам и тетрациклину. При сопоставлении данных бактериологического и генетического тестирования выявлены фекальные и клинические изоляты *Enterococcus* spp., имеющие гены резистентности к аминогликозидам и гликопептидам, но не сформировавшие выраженную клиническую устойчивость к данным АБП.

Ключевые слова: *Enterococcus* spp., антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность.

High resistance of enterococci to the currently used antibacterials, such as tetracycline, ciprofloxacin and ampicillin was observed. Streptomycin, gentamicin and vancomycin showed the highest activity against the clinical isolates of *Enterococcus* spp. Streptomycin and gentamicin showed the highest activity against the intestinal enterococci. The PCR revealed the presence of the genetic determinants of resistance to aminoglycosides, glycopeptides and tetracycline in the isolates. The comparison of the results of the bacteriological and genetic tests provided detection of fecal and clinical isolates of *Enterococcus* spp. possessing the genes of resistance to aminoglycosides and glycopeptides, still without the finally developed significant clinical resistance to the above antibacterials.

Key words: *Enterococcus* spp., antibacterials, antibiotic resistance.

Введение

Энтерококки различных видов являются естественными обитателями организма человека, в частности кишечника, и в то же время — представителями группы условно-патогенных микроорганизмов, которые, обладая вирулентным потенциалом, могут стать причиной возникновения эндогенных инфекций [1]. Проблема патогенности энтерококков неотделима от их антибиотикорезистентности [2]. Это связано как с наличием природных детерминант патогенности и устойчивости к антибиотикам в одних и тех же носителях генетической информации, так и

с приобретением энтерококками генетических детерминант лекарственной устойчивости с последующим обменом генами, кодирующими антибиотикорезистентность [3].

В связи с этим представляет интерес молекулярно-генетическое исследование антибиотикорезистентности энтерококков кишечника как потенциальных возбудителей эндогенной инфекции, а также клинических изолятов энтерококков для оценки риска формирования резистентности к антибактериальным препаратам.

Данная работа выполнена с целью изучения антибиотикорезистентности на уровне фенотипа штаммов энтерококков как представителей симбиотической микрофлоры кишечника и возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 460014 г. Оренбург, ул. Пионерская, 11. Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН

Таблица 1. Праймеры, использованные для идентификации энтерококков [4]

Вид энтерококка	Ген	Праймеры	Последовательность 5'-3'	Размер продукта реакции, п.о.
<i>E. faecalis</i>	<i>sodA</i>	FL1	ACTTATGTGACTAACTTAACC	360
		FL2	TAATGGTGAATCTTGGTTTGG	
<i>E. faecium</i>	<i>sodA</i>	FM1	GAAAAACAATAGAAGAATTAT	215
		FM2	TGCTTTTTTGAATTCTTCTTTA	
<i>E. durans</i>	<i>sodA</i>	DU1	CCTACTGATATTAAGACAGCG	295
		DU2	TAATCCTAAGATAGGTGTTTG	
<i>E. casseliflavus</i>	<i>sodA</i>	CA1	TCCTGAATTAGGTGAAAAAAC	288
<i>E. gallinarum</i>	<i>sodA</i>	CA2	GCTAGTTTACCGTCTTTAACG	173
		GA1	TTACTTGCTGATTTTGATTTCG	
<i>E. hirae</i>	<i>sodA</i>	GA2	TGAATTCTTCTTTGAAATCAG	187
		H11	CTTTCTGATATGGATGCTGTC	
		H12	TAAATTCTTCTTAAATGTTG	

Таблица 2. Праймеры, использованные для обнаружения детерминант антибиотикорезистентности энтерококков [6–8]

Характеристика антибиотикорезистентности	Ген	Праймеры	Последовательность 5'-3'	Размер продукта реакции, п.о.
Высокий уровень резистентности к гентамицину	<i>aac(6)-Ie-aph(2'')-Ia</i>	Hlra 1	CAGGAATTTATCGAAAATGGTAGAAAAG	369
		Hlra 2	CACAATCGACTAAAGAGTACCAATC	
Резистентность к аминогликозидам (кроме гентамицина)	<i>aph(3)-IIIa</i>	Hlra 3	GGCTAAAATGAGAATATCACCGG	523
		Hlra 4	CTTTAAAAAATCATAACAGCTCGCG	
Резистентность к ванкомицину и тейкопланину	<i>ant(4)-Ia</i>	Hlra 5	CAAACCTGCTAAATCGGTAGAAGCC	294
		Hlra 6	GGAAAGTTGACCAGACATTACGAACT	
Резистентность к различным концентрациям ванкомицина	<i>vanA</i>	vanA-FOR	CATGACGTATCGGTAAAATC	885
		vanAB-REV	ACCGGGCAGRGTTATTGAC	
Резистентность к низким концентрациям ванкомицина	<i>vanB</i>	vanA-FOR	CATGACGTATCGGTAAAATC	885
		vanAB-REV	ACCGGGCAGRGTTATTGAC	
Резистентность к низким концентрациям ванкомицина	<i>vanC-1</i>	vanC123-FOR	GATGGCWGTATCCAAGGA	467
		vanC1-REV	GTGATCGTGGCGCTG	
Резистентность к тетрациклинам	<i>vanC-2/3</i>	vanC123-FOR	GATGGCWGTATCCAAGGA	429
		vanC23-REV	ATCGAAAAAGCCGTCTAC	
Резистентность к тетрациклинам	<i>tetM</i>	tetM1	GGTGAACATCATAGACACGC	401
		tetM2	CTTGTCGAGTTCCAATGC	
	<i>tetL</i>	tetL1	TGGTCCTATCTTCTACTCATTC	385
		tetL2	TTCCGATTTCCGGCAGTAC	

Материал и методы

Штаммы и условия культивирования. В исследовании использовано 80 штаммов энтерококков, выделенных из фекалий клинически здоровых лиц при обследовании на дисбиоз кишечника, из них: 44 штамма — *Enterococcus faecalis*, 36 — *E. faecium*. 36 штаммов энтерококков, выделенных из клинического материала, в том числе: 23 штамма — из мочи при инфекции мочевыводящих путей; 4 штамма — из раневого отделяемого (гнойный экссудат); 9 штаммов — из смывов с кожи новорождённых при наличии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у рожениц, из них: 32 штамма — *E. faecalis* и 4 — *E. faecium*.

Энтерококки выделяли путём посева исследуемого материала на среду Enterococcosel-Agar (Vecton Dickinson, США).

Идентификация энтерококков. Штаммы идентифицировали с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием известных праймеров по видоспецифическим генам, кодирующим синтез супероксиддисмутазы (табл. 1) [4]. Синтез праймеров осуществлен компанией «СИНТОЛ», Москва.

ПЦР проводили с 1 мкл бактериального лизата в термощиклере «Терцик» (ДНК-технология, Россия) по следующему протоколу: 1-й цикл — 92°C, 4 мин; 30 циклов: 92°C, 30 с; 55°C, 1 мин; 72°C, 1 мин; последний цикл включал элонгацию в течение 7 мин при 72°C. Продукты амплификации анализировали путём электрофоретического разделения в горизонтальном 1% агарозном геле, окрашенном этидия бромидом. В качестве маркеров использовали GeneRuler 1 kbp DNA Ladder и GeneRuler

100 bp DNA Ladder (Fermentas, Литва). Положительное заключение о наличии гена делали при обнаружении в дорожке специфической светящейся полосы определённой массы, которую устанавливали по линейке молекулярных масс.

Чувствительность энтерококков к антибактериальным препаратам. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) определяли диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [5]. В работе использовали стандартные диски промышленного производства (ЗАО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии», Санкт-Петербург), содержащие следующие антибиотики: ванкомицин, ампициллин, тетрациклин, линезолид, цiproфлоксацин, норфлоксацин, стрептомицин, гентамицин.

Обнаружение генов антибиотикорезистентности. Обнаружение генов антибиотикорезистентности осуществляли с помощью ПЦР по стандартной схеме: гены резистентности к аминогликозидам — по S. Vakulenko et al. [6]; гены резистентности к гликопептидам — по R. Patel et al. [7]; гены резистентности к тетрациклинам — по E. De Leener et al. [8]. Использовали праймеры, синтезированные компанией «СИНТОЛ», Москва (табл. 2).

Полученные данные обработаны статистически [9].

Результаты исследования

В ходе исследования антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом было установ-

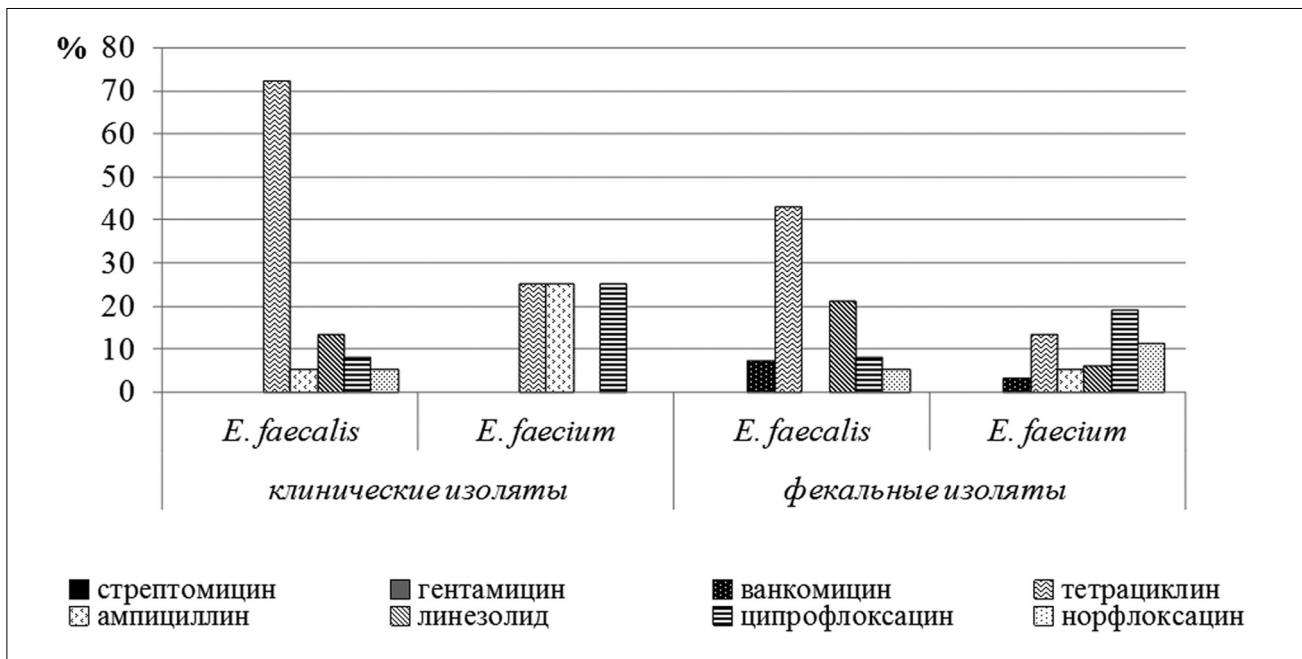


Рис. 1. Частота встречаемости резистентных штаммов среди фекальных и клинических изолятов энтерококков

лено (рис. 1), что штаммы *E. faecalis*, выделенные при патологии, относительно редко и в одинаковом проценте случаев ($3 \pm 2,8\%$) были резистентны к ампициллину и норфлоксацину, в $6 \pm 4,1\%$ — к ципрофлоксацину, в $13 \pm 5,9\%$ случаях — к линезолиду, тогда как доля штаммов, резистентных к тетрациклину, была довольно велика и составляла $72 \pm 7,9\%$.

Среди штаммов *E. faecium* отмечена резистентность к ампициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, уровень резистентности был одинаковым и составлял $25 \pm 21,6\%$.

При изучении антибиотикорезистентности энтерококков, выделенных из фекалий, были получены следующие результаты. Штаммы *E. faecalis* в $7 \pm 3,8\%$ случаев были устойчивы к ванкомицину, в $43 \pm 7,4\%$ — к тетрациклину; в $22 \pm 6,2\%$ — к линезолиду; в $9 \pm 4,3\%$ — к ципрофлоксацину и в $5 \pm 3,2\%$ — к норфлоксацину.

Среди *E. faecium* значительно реже регистрировались штаммы, резистентные к ванкомицину ($3 \pm 2,8\%$), тетрациклину ($14 \pm 5,7\%$), линезолиду ($6 \pm 3,9\%$) и, напротив, в 2,1—3,6 раз чаще — к фторхинолонам (ципрофлоксацину и норфлоксацину — в $19 \pm 6,5\%$ и $11 \pm 5,2\%$ случаев соответственно). Кроме того, среди энтерококков этого вида $6 \pm 3,9\%$ штаммов были резистентны к ампициллину.

Поскольку известно, что на фенотипическом уровне не всегда проявляется информация, закодированная в геноме, мы изучили распространённость среди изученных штаммов энтерококков генов, кодирующих антибиотикорезистентность.

Генетическая характеристика антибиотикорезистентности энтерококков, выделенных при инфекционно-воспалительных заболеваниях, представлена на рис. 2, из которого видно, что ряд изолятов, как среди *E. faecalis*, так и среди *E. faecium*, характеризуются наличием генов резистентности к аминогликозидам, гликопептидам и тетрациклину.

Ген *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* обнаружен у $91 \pm 5,0\%$ штаммов *E. faecalis*; гены *aph(3')-IIIa* и *ant(4')-Ia* — у $28 \pm 7,9$ и $19 \pm 6,9\%$ штаммов этого вида, соответственно, а также у $50 \pm 25,0\%$ штаммов *E. faecium*.

Ген *vanA* выявлен у $88 \pm 5,7\%$ штаммов *E. faecalis* и у $75 \pm 21,6\%$ штаммов *E. faecium*; ген *vanC-2/3* — только у культур *E. faecalis* в $22 \pm 4,5\%$ случаев; ген *vanC-1* зафиксирован у $9 \pm 5,0\%$ культур *E. faecalis* и у $25 \pm 21,6\%$ *E. faecium*. Штаммов, содержащих ген *vanB*, выявлено не было.

Изучение резистентности к тетрациклинам на генетическом уровне у клинических изолятов позволило обнаружить у культур *E. faecalis* только ген *tetM* ($69 \pm 8,1\%$ изолятов), тогда как у штаммов *E. faecium*, наряду с данным геном, зарегистрирован ген *tetL* ($25 \pm 21,6\%$ и $50 \pm 25,0\%$ изолятов соответственно).

При исследовании фекальных изолятов энтерококков на наличие генов резистентности к аминогликозидам было установлено, что наиболее часто ген *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* регистрировался у культур *E. faecalis* ($45 \pm 7,5\%$), реже — у культур *E. faecium* ($17 \pm 6,2\%$) ($p < 0,05$), напротив, ген *ant(4')-Ia* чаще выявляли у штаммов *E. faecium* ($20 \pm 6,6\%$), чем у штаммов *E. faecalis* ($4 \pm 2,9\%$) ($p < 0,05$); ген

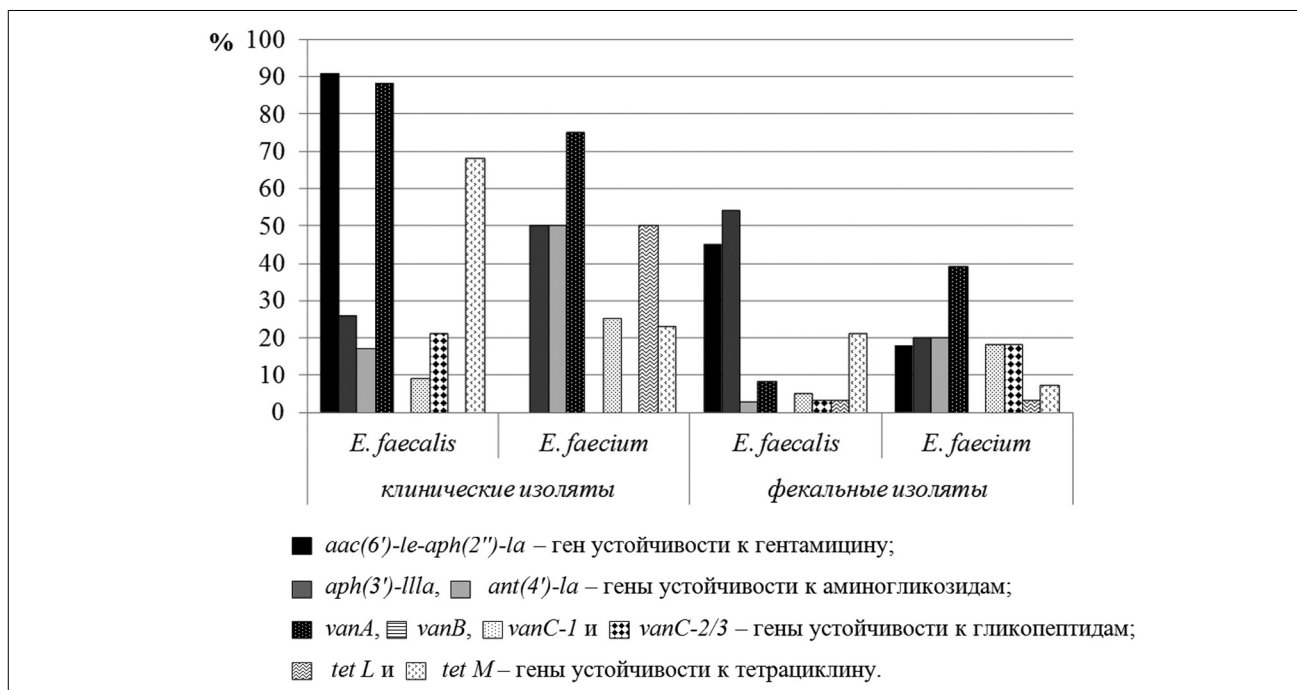


Рис. 2. Генетическая характеристика антибиотикорезистентности фекальных и клинических изолятов энтерококков

Примечание: *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* - ген устойчивости к гентамицину; *aph(3')-IIIa* и *ant(4')-Ia* - гены устойчивости к аминогликозидам; *vanA*, *vanB*, *vanC-1* и *vanC-2/3* - гены устойчивости к гликопептидам; *tet L* и *tet M* - гены устойчивости к тетрациклину.

aph(3')-IIIa обнаружен у $55 \pm 7,5\%$ штаммов *E. faecalis* и у $20 \pm 6,6\%$ *E. faecium* ($p < 0,001$).

Гены устойчивости к гликопептидам чаще регистрировали у штаммов *E. faecium*: так, ген *vanA* выявлен у $39 \pm 8,1\%$ изолятов *E. faecium* и у $7 \pm 3,8\%$ культур *E. faecalis* ($p < 0,001$), ген *vanC-1* у $17 \pm 6,2\%$ культур *E. faecium* и у $5 \pm 3,2\%$ *E. faecalis* ($p < 0,05$), ген *vanC-2/3* — у $17 \pm 6,2\%$ штаммов *E. faecium* и у $4 \pm 2,9\%$ *E. faecalis*.

Ген резистентности к различным концентрациям ванкомицина (*vanB*) у фекальных штаммов не выявлен.

Ген *tetM* был обнаружен у $21 \pm 6,1\%$ штаммов *E. faecalis* и у $7 \pm 4,2\%$ штаммов *E. faecium* ($p < 0,05$), выделенных из фекалий, ген *tetL* — выявлен у культур *E. faecalis* и *E. faecium* в $5 \pm 3,2$ и $3 \pm 2,8\%$ случаев соответственно.

Таким образом, в ходе исследования антибиотикорезистентности энтерококков, выделенных из разных источников, было установлено, что данной способностью характеризовались $72 \pm 7,4\%$ штаммов из патологического материала и $51 \pm 5,5\%$ фекальных изолятов, у которых обнаружена резистентность к тому или иному классу антибактериальных препаратов. Однако, у ряда фекальных изолятов обоих видов, в отличие от клинических, отмечена резистентность к ванкомицину, кроме того, штаммы *E. faecium* характеризовались резистентностью к линезолиду и

норфлоксацину, тогда как среди клинических изолятов такие штаммы отсутствовали.

Установлено, что антибиотикорезистентные штаммы чаще встречались среди *E. faecalis* ($30 \pm 5,2\%$), чем среди *E. faecium* ($15 \pm 5,5\%$) ($p < 0,05$). Отмечена высокая устойчивость *E. faecalis*, выделенных из разных источников, к тетрациклину, а также *E. faecium*, выделенных из патологического материала, к тетрациклину, ампициллину и ципрофлоксацину. Вместе с тем, у штаммов *E. faecium*, выделенных из фекалий, спектр резистентности к изученным антибактериальным препаратам оказался более широким по сравнению с изолятами из клинического материала.

Все изученные энтерококки обладали чувствительностью к аминогликозидам, а штаммы, выделенные из клинического материала, ещё и к гликопептидам. Необходимо отметить, что результаты определения чувствительности к гентамицину, стрептомицину и ванкомицину, полученные в ходе нашего исследования, несколько отличались от данных зарубежных и отечественных авторов [10–12]. Однако проведённое молекулярно-генетическое исследование антибиотикорезистентности выявило наличие у большинства клинических изолятов *E. faecalis* генов устойчивости к аминогликозидам и гликопептидам. В меньшем проценте случаев гены резистентности к антимикробным препаратам регистрировались у штаммов, выделенных из фека-

лий (исключение — ген *aph(3')*-IIIa у *E.faecalis*). Методом корреляционного анализа у исследуемых штаммов энтерококков, изолированных из клинического материала и кишечного биотопа, обнаружена обратная взаимосвязь ($r=-0,938$ ($p<0,001$) и $r=-0,701$ ($p<0,001$) соответственно) между наличием в геноме генетических детерминант резистентности к аминогликозидам и фенотипическим проявлением признака. Выявленная закономерность может быть связана с тем, что данные препараты в последнее время редко используются в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний энтерококковой этиологии, в связи с этим не возникает селективного давления антибиотиков, способствующего фенотипическому проявлению признака антибиотикорезистентности. Для изученных клинических изолятов *Enterococcus* spp. также было характерно наличие генетических детерминант резистентности к гликопептидам при отсутствии их экспрессии ($r=-0,938$ ($p<0,001$)).

Полученные нами сведения о высокой резистентности энтерококков к тетрациклину и наличие у них генов устойчивости подтверждают данные литературы [13, 14] и свидетельствуют о том, что тетрациклины не должны использоваться для терапии энтерококковых инфекций. Корреляционный анализ антибиотикорезистентности клинических и фекальных культур энтерококков к тетрациклину на уровне фенотипа выявил наличие высокодостоверной связи между наличием генов резистентности и фенотипическим проявлением этого признака ($p<0,001$).

Средством выбора для терапии энтерококковых инфекций, обусловленных устойчивыми к ванкомицину штаммами, считается линезолид. По нашим данным, чувствительность энтерококков к этому антибактериальному препарату составляет 95–100% для *E.faecium* и 80–88% для *E.faecalis*. В целом, полученные результаты сравнимы с имеющимися в литературе: резистентность энтерококков к линезолиду практически отсутствует, составляя не более 0,7–7,9% [15–17], хотя в нашем исследовании процент резистентных к линезолиду культур был несколько выше.

Нами установлена высокая резистентность к ампициллину у изолятов *E.faecium* по сравнению с *E.faecalis*, что отмечено и другими авторами, в ча-

стности [18]. Данный факт объясняется способностью *E.faecium* продуцировать дополнительный пенициллинсвязывающий белок — ПСБ-5, обладающий низкой аффинностью к β -лактамам антибиотикам [19].

В качестве альтернативных препаратов для терапии энтерококковых инфекций ранее рассматривались фторхинолоны [10], однако в настоящее время сообщается об их умеренной активности [20]. В нашем исследовании была оценена чувствительность энтерококков к норфлоксацину и ципрофлоксацину и показано, что первый обладал наибольшей активностью, тогда как ципрофлоксацин был достаточно активен в отношении *E.faecalis* ($93\pm 4,5\%$ чувствительных штаммов) и в меньшей степени ($50\pm 20,4\%$ штаммов) — в отношении *E.faecium*.

Выводы

1. В популяции фекальных изолятов энтерококков обнаружен более низкий процент резистентных штаммов к различным антимикробным препаратам, чем среди клинических изолятов *Enterococcus* spp. Исключение составили фторхинолоны: на фенотипическом уровне процент резистентных к норфлоксацину был меньше среди клинических изолятов.

2. Анализ генетических детерминант резистентности среди бактерий рода *Enterococcus* показал широкую распространённость генов резистентности к аминогликозидам, тетрациклинам и гликопептидам, с максимальной частотой встречаемости у изолятов, выделенных от больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

3. Максимальную чувствительность как фекальные, так и клинические изоляты *Enterococcus* spp., проявляли к стрептомицину и гентамицину. Однако, принимая во внимание наличие в геноме генетических детерминант резистентности к аминогликозидам и возможность активизации скрытых генетических механизмов, целесообразность применения аминогликозидов в качестве резервной терапии является сомнительной.

4. Среди исследованных антибиотиков клинически значимой активностью в отношении культур *Enterococcus* spp. характеризовался линезолид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальшева И.В. Генетическая характеристика вирулентного потенциала энтерококков кишечной микрофлоры человека. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2012; 4: 44-47. / Valysheva I.V. Geneticheskaja harakteristika virulentnogo potenciala jenterokokkov kishhečnoj mikrobioty cheloveka. Zhurn mikrobiol jepidemiol immunobiol 2012; 4: 44-47. [in Russian]
2. Mundy L.M., Sahn D.F., Gilmore M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev 2000; 13; 4: 513-522.
3. Бухарин О.В., Вальшев А.В. Биология и экология энтерококков. Екатеринбург: УрО РАН, 2012; 227. / Buharin O.V., Valyshev A.V. Biologija i jekologija jenterokokkov. Ekaterinburg: UrO RAN, 2012; 227. [in Russian]
4. Jackson C.R., Fedorka-Cray P.J., Barrett J.B. Use of a genus- and species-specific multiplex PCR for identification of enterococci. J Clin Microbiol 2004; 42; 8: 3558-3565.
5. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.: Минздрав России, 2005; 62. / МУК 4.2.1890-04 Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmow k antibakterial'nym preparatam. M.: Minzdrav Rossii, 2005; 62. [in Russian]
6. Vakulenko S., Donabedian S.M., Voskresenskiy A.M. et al. Multiplex PCR for detection of aminoglycoside resistance genes in enterococci. Antimicrob Agents and Chemother 2003; 47; 4: 1423-1426.

7. Patel R., Uhl J. R., Kohner P., Hopkins M.K., Cockerill F.R. Multiplex PCR detection of vanA, vanB, vanC-1, and van C-2/3 genes in enterococci. *J Clin Microbiol* 1997; 35; 3: 703-707.
8. De Leener E., Martel A., Decostere A. et al. Distribution of the erm(B) gene, tetracycline resistance genes, and Tn1545-like transposons in macrolide- and lincosamide-resistant enterococci from pigs and humans. *Microb Drug Resist* 2004; 10: 341-345.
9. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Гос. изд-во мед. лит, 1962; 180. / *Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh*. L.: Gos. izd-vo med. lit, 1962; 180. [in Russian]
10. Дехнич А.В., Кречикова О.И., Туркова Л.И., Страчунский Л.С. Энтерококковое носительство и антибиотикорезистентность в отделении выхаживания недоношенных новорождённых. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 1; 3: 28—38. / *Dehnych A.V., Krechikova O.I., Turkova L.I., Strachunskij L.S. Jenterokkkovoe nositel'stvo i antibiotikorezistentnost' v otdelenii vyhazhivaniya nedonoshennyh novorozhdennyh*. *Klin mikrobiol antimikrob himioter* 2001; 1; 3: 28—38. [in Russian]
11. Heidari H., Emameini M., Dabiri H. et al. Virulence factors, antimicrobial resistance pattern and molecular analysis of enterococcal strains isolated from burn patients. *Microb Pathog* 2016; 90: P. 93—97.
12. Banerjee T., Anupurba S.J. Prevalence of virulence factors and drug resistance in clinical isolates of enterococci: a study from North India. *Pathog* 2015; doi: 10.1155/2015/692612. Epub 2015 Aug 23.
13. Ben Sallem R., Klibi N., Klibi A. et al. Antibiotic resistance and virulence of enterococci isolates from healthy humans in Tunisia. *Annals of Microbiology* 2015; Article in press.
14. Abamecha A., Wondafrash B., Abdissa A. Antimicrobial resistance profile of *Enterococcus* species isolated from intestinal tracts of hospitalized patients in Jimma, Ethiopia *Microbiology*. *BMC Research Notes* 2015; doi: 10.1186/s13104-015-1200-2.
15. Bhatt P., Patel A., Sahni A.K. et al. Emergence of multidrug resistant enterococci at a tertiary care centre. *Med J Armed Forces* 2015; 71; 2: 139—144.
16. Huang Y.C., Xie Y., Chen Z.X. et al. Bloodstream infections in south-western China: 2012 Whire Union report on bacterial susceptibility to antibiotics. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 46; 1: 75—81.
17. Flamm R.K., Mendes R.E., Hogan P.A. et al. Linezolid surveillance results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother* 2016; pii: AAC.02803-15 [Epub ahead of print].
18. Noor Shafina M.N., Nor Azizah A., Mohammad A.R. et al. Bacterial pathogens and antibiotic resistance patterns in children with urinary tract infection in a Malaysian tertiary hospital. *Med J Malaysia* 2015; 70; 3: 153—157.
19. Zhou C., Niu H., Yu H. Effects of two novel amino acid substitutions on the penicillin binding properties of the PBP5 C terminal from *Enterococcus faecium*. *Mol Med Rep* 2015; doi: 10.3892/mmr.2015.4057.
20. Белов Б.С., Сидоренко С.В., Соболева М.К., Мединцева Л.Г. Современный инфекционный эндокардит у детей и подростков. *РМЖ* 2012; 33: 1596. / *Belov B.S., Sidorenko S.V., Soboleva M.K., Medynceva L.G. Sovremennyj infekcionnyj jendokardit u detej i podrostkov*. *RMZh* 2012; 33: 1596. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сычева Мария Викторовна — к.б.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и заразных болезней, Оренбургский государственный аграрный университет, старший научный сотрудник лаборатории по изучению механизмов и регуляции персистенции бактерий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Карташова Ольга Львовна — д.б.н., доцент, заведующая лабораторией по изучению механизмов и регуляции персистенции бактерий, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург

Щепитова Наталья Евгеньевна — заведующая лабораторией молекулярно-генетических и бактериологических исследований кафедры микробиологии и заразных болезней, Оренбургский государственный аграрный университет, Оренбург

Сафронов Александр Андреевич — к.м.н., травматолог, ГБУЗ Городская клиническая больница № 4 города Оренбурга, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург