

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра мікробіології, вірусології та імунології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІЙ РОДУ
ENTEROCOCCUS: БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПАТОГЕННІСТЬ»**

Виконав: здобувач вищої освіти ЛДм22(1,5д)-
03 групи спеціальності 224 «Технології медичної
діагностики та лікування» освітньої програми
«Лабораторна діагностика» Юлія МОЖЕНА

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри мікробіології, вірусології та
імунології, кандидат біологічних наук, доцент
Ірина ТИЩЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри клінічної
лабораторної діагностики НФаУ, доктор
біологічних наук, професор Римма
ЄРЬОМЕНКО

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Юлія МОЖЕНА Мікробіологічна діагностика бактерій роду *Enterococcus*: біологічні властивості та патогенність - Рукопис.

Проведено виділення та ідентифікацію мікроорганізмів роду *Enterococcus*, визначено їх фактори патогенності, біологічні властивості, чутливість до протимікробних препаратів різних груп. Оцінено вплив факторів патогенності ентерококів на розвиток патологічного процесу. Обґрунтовано доцільність періодичного мікробіологічного моніторингу в лікувальних закладах для своєчасного усвідомлення зміни антибіотикочутливості ентерококів і внесення коректив в етіотропну терапію захворювань, спричинених ними.

Ключові слова: род *Enterococcus*, ентерококи, патогенність, чутливість до антибіотиків, резистентність, біологічні властивості, штами.

Кваліфікаційна робота: вступ, 3 розділи, висновки, список використаних джерел; загальний обсяг – 86 стор., 4 таблиці, 5 рисунків, 151 використаних джерела літератури.

ABSTRACT

Yuliya MOZHENA Microbiological diagnostics of bacteria of the genus *Enterococcus*: biological properties and pathogenicity - Manuscript. Microorganisms of the genus *Enterococcus* were isolated and identified, their pathogenicity factors, biological properties, sensitivity to antimicrobial drugs of various groups were determined. The impact of pathogenicity factors of enterococci on the development of the pathological process was evaluated. The expediency of periodic microbiological monitoring in medical institutions for the timely awareness of changes in the antibiotic sensitivity of enterococci and the introduction of corrections in the etiotropic therapy of diseases caused by them is substantiated.

Keywords: genus *Enterococcus*, enterococci, pathogenicity, sensitivity to antibiotics, resistance, biological properties, strains.

Qualification work: introduction, 3 chapters, conclusions, list of use dreferences, appendices; total volume – 86 pages, 4 table, 5 figures, 151 used references.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
1.1 Загальна характеристика бактерій роду <i>Enterococcus</i>	9
1.2 Фактори персистенції ентерококів	11
1.3 Роль ентерококів у виникненні внутрішньолікарняних та гнійно-септичних захворювань	14
1.4 Біологічна характеристика та фактори патогенності мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i>	20
1.4.1 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізму активно знаходити, прикріплюватись, колонізувати та здійснювати інвазію в тропні тканини.....	22
1.4.2 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізму протистояти захисним факторам організму хазяїна.	26
1.5 Чутливість мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> до антимікробних препаратів	27
ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 1	37
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1 Матеріали для дослідження	38
2.2 Мікробіологічні методи	39
2.3 Статистична обробка результатів досліджень	44
ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 2	47
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ АНАЛІТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	48

3.1 Виділення й ідентифікація мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i>	48
3.2 Характеристика біологічних властивостей мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> , вилучених із різних екоотопів	51
3.3 Видовий склад та біологічні властивості мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> , вилучених із об'єктів оточуючого середовища стаціонару	53
3.4 Чутливість ентерококів до протимікробних препаратів різних груп	54
3.5 Фактори патогенності мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> , вилучених із різних екоотопів	59
3.6 Фактори патогенності мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> , які сприяють їх прикріпленню, колонізації та інвазії в тропні тканини мікроорганізму ..	60
3.7 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> протистояти захисним механізмам макроорганізму	62
3.8 Фактори патогенності мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> , які спричиняють розвиток патологічних процесів у органах і тканинах.....	64
ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 3	67
ВИСНОВКИ	68
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	70
ДОДАТКИ.....	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АКА – антикомплементарна активність

АЛА – антилізоцитарна активність

АКра – антикартинозова активність

ГКІ – гострі кишкові інфекції

ПЗБ – пеніцилінзв'язуючий білок

СДС – синдром діабетичної стопи

VRE – ванкоміцинорезистентні ентерококи

HLAR – високий рівень резистентності до аміноглікозидів

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ФП – фактори патогенності

ФВ – фактори вірулентності

ФІБ – фібринолітична активність

ЖЕЛ – желатиназна активність

РНК–РНК-азна активність

ЛІП – ліпазна активність

ВСТУП

Актуальність теми. Останні роки дуже багато уваги стали приділяти вивченню бактерій роду *Enterococcus*, які входять у склад нормальної мікрофлори (Karimi S. et al., 2018; Wang J. et al., 2019; Jin M. et al., 2020). Майже 100 років ентерококи належали до роду *Streptococcus*, і тільки 1984 року на підставі результатів ДНК-ДНК-гібридизації та ДНК-рРНК-гібридизації К.Х. Шляйфера і Р. Кілппера-Бальца їх було віднесено до роду *Enterococcus*. На підставі результатів ДНК-ДНК і ДНК-рРНК-гібридизації Кілппера-Бальца в 1984 р. Рід *Enterococcus* було віднесено до роду *Enterococcus*, а задва роки рід *Enterococcus* додано до «Посібника з бактеріологічної системи Бергея». У 2001 році рід *Enterococcus* було додано до родини Enterococcaceae (Ших Е.В. та ін., 2019; Garcia-Solache M., Rice L.B., 2019; Sellec E.M. et al. 2019).

Одним з важливих напрямів дослідження бактерій роду *Enterococcus*, є визначення факторів патогенності (ФП) та їх оцінка впливу факторів патогенності на розвиток патологічного процесу. Навіть якщо дивитись на кількість вивченого матеріалу про бактерії роду *Enterococcus*, можна помітити, що патогенний потенціал цих мікроорганізмів недостатньо вивчений. Є свідчення, що наявність комплексу факторів патогенності дає можливість їх транслокації з місць природного перебування в інші органи і тканини, з подальшою ініціацією запального процесу та утриманням його деякий час.

Свідчення про резистентність бактерій роду *Enterococcus* до антибіотиків в Україні є недостатньо сформовані, вони обмежені за кількістю та не містять наукових узагальнень для практичного застосування. Одна з важливих проблем в світовій медицині є розповсюдження ванкоміцинрезистентних ентерококів (Murray B. E., 2000; Deshpande L. M., 2007). У літературі зазначені деякі факти які свідчать про їх появу в Україні. Тому вивчати внутрішньовидову та внутрішньоштамову гетерогенність за ознакою резистентності до ванкоміцину, проведене на фенотиповому і генетичному рівні, має практичне та теоретичне значення. Данні які свідчать

про внутрішньоштамової гетерогенності за ознакою резистентності до ванкоміцину повністю відсутні.

Усе, що вище сказане свідчить про те, що актуальність дослідження спрямована на вивчення біологічних властивостей бактерій роду *Enterococcus*, їх патогенності та чутливості до антибіотиків.

Метою даної роботи є визначення факторів патогенності (ФП) роду *Enterococcus* та їх оцінка впливу факторів патогенності на розвиток патологічного процесу.

Виходячи з поставленої мети основними **завданнями** дослідження є наступні:

- Провести виділення та ідентифікацію мікроорганізмів роду *Enterococcus*.
- Охарактеризувати біологічні властивості мікроорганізмів роду *Enterococcus*, вилучених з різних екотопів.
- Визначити та охарактеризувати чутливість бактерій роду *Enterococcus* до протимікробних препаратів різних груп.
- Охарактеризувати та вивчити рівень активності факторів патогенності бактерій роду *Enterococcus*.

Об'єкт дослідження і предмет дослідження. *Об'єктом дослідження* є мікробіологічна діагностика бактерій роду *Enterococcus*, які входять у склад нормальної мікрофлори. *Предмет дослідження* - біологічні властивості та патогенність бактерій роду *Enterococcus*.

Методи дослідження: мікробіологічні (бактеріоскопічний, бактеріологічний), біохімічні, молекулярно-генетичні, математико-статистичні.

Практичне значення отриманих результатів:

Проведено мікробіологічне вивчення бактерій роду *Enterococcus*, досліджені біологічні властивості та патогенність ентеробактерій, виявлена їх антибіотикочутливість та антибіотикорезистентність.

Встановлено високу чутливість клінічних штамів ентерококів до тейкопланіну і лінезоліду, що обґрунтовує їх важливе практичне значення як препаратів резерву для лікування ентерококових інфекцій, обумовлених полірезистентними штамми. Обґрунтовано доцільність періодичного мікробіологічного моніторингу в лікувальних закладах для своєчасного усвідомлення зміни антибіотикочутливості ентерококів і внесення коректив в етіотропну терапію захворювань, спричинених ними.

Апробація результатів дослідження і публікації

Основні наукові положення дисертації доповідались та обговорювались на Науково-практичній конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів «Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи».

Публікації: Можена Юлія, Тіщенко Ірина, Перетятко Олена. Мікробіологічна діагностика бактерій роду *enterococcus*: біологічні властивості та патогенність // Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів (22 листопада 2023 року). – Харків : ХНМУ, 2023. – с.75-78.

Структура дипломної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 86 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 5 рисунками та 4 таблицями; складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних джерел.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальна характеристика бактерій роду *Enterococcus*

Бактерії роду *Enterococcus* належать до молочнокислої мікробіоти, яка розповсюджена в навколишньому середовищі (вода, ґрунт, рослини та продукти харчування). Водночас ентерококи входять до складу нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту найрізноманітніших тварин, комах, риб і людини (Ramos S. et al.2020).

З моменту відкриття ентерококів їхнє таксономічне положення було предметом численних суперечок. Уперше ентерококи були виявлені й описані кількома дослідниками наприкінці 1880-х років; Т. Ешеріх описав *Enterococcus faecalis* у 1886 році та дав цьому мікроорганізмові назву «*Micrococcus ovalis*» та назвав його faecium (Kendall A.I., Haner R.C., 1924); М.Е. Thiercelin (1899) вивчив грампозитивні диплококи, виділені з кишківника, і дав їм назву, використовуючи термін «ентерококи»; у 1906 року F. W. Andrews і T.J. Horder виділили ентерококи від пацієнтів з ендокардитом і віднесли їх до роду *Streptococcus* через коротко або довго ланцюжкове розташування клітин у мазках; згідно із серологічною класифікацією R.C. Lancefield (1933), оскільки ентерококи агрегують із сироваткою групи D, стрептококи. Найпоширенішу класифікацію було запропоновано J.M. Sherman (1937), згідно з якою рід *Streptococcus* ділиться на чотири групи: «віриданс» (зелені), «піогенні» стрептококи, «молочнокислі» стрептококи та ентерококи. Майже 100 років ентерококи належали до роду *Streptococcus*, і тільки 1984 року на підставі результатів ДНК-гібридизації та РНК-гібридизації К.Х. Шляйфера і Р. Кілппера-Бальца їх було віднесено до роду *Enterococcus*. На підставі результатів ДНК і РНК-гібридизації Кілппера-Бальца в 1984 р. рід *Enterococcus* було віднесено до роду *Enterococcus*, а за два роки рід *Enterococcus* додано до «Посібника з бактеріологічної системи Бергея». У 2001 році рід *Enterococcus* було додано до родини Enterococcaceae (Ших Е.В. та ін., 2019; Garcia-Solache M., Rice L.B., 2019; Sellec E.M. et al.2019)

Ентерококи - грампозитивні мікроорганізми овальної форми. Вони розташовуються поодинокі, парами, короткими ланцюжками та невеликими групами. Характерною особливістю ентерококів є поліморфізм, вони мають круглу або злегка витягнуту вздовж осі клітини форму (Бухарин О.В., Валишев А.В., 2012). Бактерії ентерококи не утворюють спор або капсул. Деякі штами мають один джгутик і є рухливими.

Ентерококи - аеробні мікроорганізми, їхня оптимальна температура 35-37°C [52]. Вони можуть рости в широкому діапазоні рН (3,0-12,0) і температури (10-45°C), стійкі до висихання, іонізуючого випромінювання, осмотичного й окислювального стресу. Стійкі до високих концентрацій важких металів; витримують нагрівання до 60°C протягом 30 хв. Більшість ентерококів росте в присутності молока, що містить 40% жовчних солей, 6,5% хлориду натрію (NaCl) і 0,1% метиленового синього. Молоко, що містить 0,1% метиленового синього, гідролізує ескулін (Raza T/ et. al. 2018).

За типом дихання ентерококи належать до факультативних анаеробів. За типом харчування вони є хемоорганотрофами. Ентерококи мають ферментативний метаболізм, зброджують вуглеводи, утворюючи при цьому молочну кислоту, але не молочнокислі. Вони каталазонегативні, але деякі штами виявляють псевдокаталазну активність. Ентерококи продукують низку біологічно активних сполук, зокрема бактеріоцини. Бактеріоцини, органічні кислоти, метаболіти реактивного кисню, багатоатомні спирти (поліоли), ферменти та екзополісахариди. Продукція цих сполук є віддзеркаленням конкурентного середовища існування бактерій в умовах багатокомпонентного мікробіома і забезпечує стійке формування колоній у біотопі господаря (*Valyza vascularis*) (Валишев А.В., 2014; Bintsis T., 2018).

Ентерококи є ендемічними мікроорганізмами шлунково-кишкового тракту тварин і людини та постійно виділяються в зовнішнє середовище. Вони використовуються як фекальні індикаторні бактерії (ФІБ), оскільки виділяються в зовнішнє середовище, не розмножуються, не змінюють своїх властивостей і стійкі до несприятливих умов (Staley C. et al., 2014).

Відомо, що високо вірулентні штами ентерококів спричиняють інфекційні та запальні захворювання тварин, наприклад мастит (Róžańska H. et al., 2019; Gao X. et al., 2019), ендометрит, діарея, гастроентерит, ранові інфекції, бактеріємія (сепсис), інфекції сечовивідних шляхів (Palkovsky O. L. et al., 2015; Sharon Goh H. M. et al., 2017).

Заданими A. Wozniak-Biele et al. (2019), ентерококи спричиняють ендокардит, асцит і артрит у курчат, гранульоми печінки в індиків, остеомієліт і легенеvu гіпертензію у бройлерів; A. Junge et al. (2018) повідомили про випадки летального результату в наслідок остеомієліту у курчат-бройлерів. Крім широкого спектра факторів вірулентності (Banerjee T., Anupurba S., 2015), *Enterococcus* spp. мають природну стійкість до низки антимікробних препаратів (цефалоспоринів, бета-лактамів і фторхінолонів), що ускладнює лікування пацієнтів з ентерококовими інфекціями та запальними захворюваннями.

Незважаючи на великий біотехнологічний потенціал ентерококів, питання про безпеку практичного застосування мікроорганізмів цього роду є дискусійним і широко розглядається в літературі останніх років: на думку О.В. Бухаріна та ін. (2011), фактори персистенції корисні для відмінності патогенних культивованих мікроорганізмів від симбіотичних ізолятів і слугують біомаркерами.

1.2 Фактори персистенції ентерококів

Бактерії роду *Enterococcus*, які є умовно-патогенними мікроорганізмами, здатні тривалий час виживати в несприятливих умовах в організмі господаря (персистенція). Це зумовлено еволюційними механізмами: «екрануванням» клітинної стінки бактерій, утворенням L-форм і секрецією чинників, що інактивують захисні механізми макроорганізму (Бухарин О.В., 1999). «Екранування» клітинної стінки ентерококів досягається за рахунок продукції капсульних полісахаридів, які сприяють «ухиленню» від імунної системи макроорганізму: дослідження L. R. Thurlow et al. (2009) показали, що E.

Faecaliscеротипів C і D маютькапсульніполісахариди; S.M. McBrideetal. (2007) встановили, що найпатогенніші представники *E. faecalis*належать до серотипу C.

Іншим механізмом, що сприяє розвитку персистуючих інфекцій ентерококами, є утворення мікроорганізмів, які не мають (неповноцінних) клітинних стінок (L-форм); L-форми можуть відігравативажливу роль у розвитку хронічних і рецидивуючих інфекцій, однак клітинні механізми, які беруть участь у переході до стану L-форм і навпаки, дотепер недостатньо вивчені.

Ще у 1970 року вченим у США вдалося отриматиL-форма *E. faecium* F24. При порівнянні проліферації та адгезії нормальних клітин і L-форм *E. faecium* J. Jassetal. (1994) було встановлено, що L-форми у рідкій культурі характеризувались повільним зростанням, у зрівнянні з батьківським штамом, що супроводжувалися продовженням лаг-фази та повільними питомими швидкостями зросту. Незважаючи на те що L-форми *E. Faecium* адгезувались до поверхні з каучука, щільність популяції була в 10-100 разів менша ніж в батьківських клітинах.

Ще одним механізмом персистенціїбактерій роду *Enterococcus* є стійким до факторів уродженого імунітету.Встановлено що ентерококи, виділені з організму людини, здатні інактивувати лізоцим, антимікробні білки й пептиди, гістоноподібні білки та формувати біоплівки,взаємодіяти із системою комплементу (Бухарин О.В., 2000).

Лізоцим - важливий і широко розповсюджений антимікробний фермент у системі захисту макроорганізмів, що руйнує клітинну стінку бактерій шляхом гідролізу пептидоглікану. *E. faecalis* є одна з небагатьох бактерій, практично повністю стійких до лізоциму. А. Venachouretal. (2012) вважають, що це пов'язано з ацетилюванням пептидоглікану, що пригнічує ферментативну активність лізоциму, і домінування тейхоевої кислоти, що перешкоджає зв'язуванню лізоциму з клітинною стінкою бактерій.

Цікавим фактом є те, що ентерококи можуть як продукувати, так і інактивувати лізоцим. Так було в дослідженні О. Бен Брайєка(2019) проведеному з використанням штаму *Enterococcus lactis* Q1, виділеного з креветки *Penaeus vannamei*. Лізоцим може бути синтезований і включений до складу пробіотиків або є перспективним кандидатом для використання як біоконсервант.

Показано, що ентерококи здатні руйнувати інші антимікробні білки та пептиди. З цією метою S.Y. Park et al.(2007) виявили в супернатанті штамів *E. faecalis* желатиназу (GelE) та серовину протеазу (SprE). У спробі виявити механізм їх вірулентності, GelE та SprE вводили в лімфу крові воскової молі *G. mellonella* та оцінювали їхній вплив на імунну систему комах. Результати показали, що GelE являє собою індукцибельний антимікробний пептид (Cecropin), який виконує важливу роль в захисті господаря на початкових стадіях інфекційного процесу. На відміну від цього, SprE не чинив жодного впливу на імунну систему комах.

Відомо, що більшість бактерій у навколишньому середовищі, як правило, існують у вигляді біоплівки, а не у виді планктонних культур. Біоплівки являють собою структуровані спільноти мікроорганізмів (бактерій, грибів, найпростіших) прикріплені до біогенної або абіогенної поверхні (Петрова Н.В., 2015; Бахир В.М. и др., 2016). У біоплівках бактерії прилипають одна до одної та оточені матриксом із позаклітинних полімерних речовин, який захищає мікроорганізми від дії факторів вродженого імунітету макроорганізму. Фактори вродженого імунітету макроорганізму (макрофаги, цитокіни, білки системи комплементу, лізоцими) (Глушанова Н.А. та ін. 2015; Хапцев З.Ю. та ін, 2020; Flemming H.-C., Wingender J., 2010).

Патогенні мікроорганізми, що утворюють біоплівки, спричиняють розвиток хронічних інфекційних персистуючих захворювань (Thieme L. et al, 2018).

Біопленкоутворювальні штами ентерококів є збудниками багатьох інфекційних захворювань (ранові інфекції, респіраторні та урологічні

захворювання). Вони мають високу стійкість до антимікробних препаратів. Крім того, ентерококи, пов'язані в біоплівки, мають здатність прилипати до будь-якої поверхні та є більш стійкими до поганих умов навколишнього середовища, ніж планктонні форми. Це є серйозною проблемою для харчової промисловості (Stewart P.S., Costerton J.W., 2001; Woźniak-Biel A. et al., 2019). З іншого боку, біоплівки пробіотичних бактерій сприяють утворенню колоній у слизовій оболонці господаря, мають протизапальну дію та сприяють загоєнню пошкодженої шкіри (Watters C. et al.).

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що персистенція ентерококів багато в чому визначає прогресування інфекційного процесу. Водночас низка персистентних чинників сприяє присутності бактерій цього роду в їхньому природному середовищі існування і не пов'язана безпосередньо з ушкодженням макробіологічних тканин або імуносупресією.

З іншого боку, основні дані з цього питання присвячені характеристиці персистенції *Enterococcus* spp., виділених від людини. Дослідження чинників персистенції *Enterococcus* spp., виділених від тварин, нечисленні й обмежуються оцінкою їхньої антилізоцитарної та антикарнозинової активності.

1.3 Роль ентерококів у виникненні внутрішньолікарняних та гнійно-септичних захворювань

У наш час етіологічна структура внутрішньолікарняних інфекцій та піогенного сепсису в розвинених країнах змінилася на користь грампозитивної флори, що підтверджено дослідженнями [146]. Наприклад, за даними EORTC (Європейської організації з вивчення та лікування раку), в Європі кількість випадків інфікованих грампозитивними бактеріями на початку 70-х років становила 30%, а в даний час становить близько – 70% [48]. У США переважання грампозитивних коків в етіологічній структурі видно з результатів багатоцентрового рандомізованого дослідження SCOPE [97]. Однак в країнах, що розвиваються по теперішній час, захворюваність яка

обумовлена грам негативними нозокоміальними патогенами відносно висока та становить до 67,5%, при цьому на ентерококи припадає до 6,54% [12, 43].

Встановлено, що після стафілококу, ентерококи є найчастішою причиною внутрішньолікарняних інфекцій [Error! Unknown switch argument.]. Однак дані про роль ентерококів у патології людини дуже обмежені та іноді навіть суперечливі, особливо при піогенних інфекція та раневих інфекціях шкіри та м'яких тканин (пролежні та діабетичні виразки).

Донедавна клінічні мікробіологи та клініцисти не приділяли уваги ентерококам, оскільки вони є ендемічною флорою; *E. faecalis* є найпоширенішим серед людей і виявляється у фекаліях понад 90%. Приблизно 50% новонароджених контаміновані *E. faecalis*; колонізація *E. faecium* зустрічається рідше [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Ці мікроорганізми пристосовані до розвитку в біотипі людини і селяться в природних нішах (кишечник, піхва), зазвичай в товстій кишці людини їх чисельність становить близько 10^6 - 10^8 на грам фекалій[140]. Небезпека при перевищенні концентрації ентерококів полягає в їх здатності мігрувати в брижові лімфатичні вузли та кров з інфікуванням паренхіматозних органів із розвитком багатьох позакишкових інфекцій (септиміцеї, менінгіту, перитоніту, пієлонефриту). Інфекційні ускладнення пов'язані зі зростанням популяцій ентерококів у біоценозі, воно є важливою проблемою інфекційних хвороб протягом багатьох років [Error! Unknown switch argument.].

Слід зазначити, що транслокація сприяє зниженню стійкості до утворення колоній макроорганізмів, оскільки концентрація симбіотичних бактерій із грампозитивної анаеробної популяції *Aspergillus* знижується, а імунний захист виявляється слабкий. У цих умовах зазвичай підвищується рівень еробної популяції біоценозу та її агресивність, що дає змогу ентерококам подолати преепітеліальний бар'єр і мігрувати в середовище організму [Error! Unknown switch argument.]. До факторів ризику розвитку ентерококових інфекцій належать тяжкі ускладнення, тривала інтенсивна

антимікробна терапія, гормональна терапія, імуносупресивна терапія, тривала госпіталізація, неонатальний період та імунодефіцит.

Ентерококи посідають третє місце серед збудників інфекційного ендокрдиту (ІЕ), спричиняючи 5-17% усіх випадків[Error! Unknown switch argument.]. У європейських країнах на частку ентерококів припадає 8,4-21,7% випадків ІЕ[94]. Етіологічна роль ентерококів підтверджується результатами експериментального моделювання інфекційного ендокардиту[94, 46]. Поширенню інфекційного ендокардиту сприяє зростання кількості кардіохірургічних операцій і на відміну від стрептококів, які ушкоджують тільки здорові клапани, ентерококи, як відомо інвазують природні та штучні клапани серця. Багато вчених відзначають високу смертність при ентерококовому ендокардиті, що становить 15-34,8%[Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

Серед грампозитивної флори що виділяється при бактеремії, ентерококи становлять більше третини всіх випадків, а у відділеннях інтенсивної терапії близько 51% [Error! Unknown switch argument.]. У США, за даними SCOPE, «Нагляд і контроль за мікроорганізмами, які мають епідеміологічне значення», за семирічний період (1995-2002 роки) ентерококові бактеремії становили 9,4% усіх випадків, у відділеннях інтенсивної терапії – 9,8%, в реанімації з летальністю ці показники зростали до 33,9% [Error! Unknown switch argument.]. Ентерококи відіграють незначну роль, за деякими даними на їхню частку припадає всього 3,7% випадків бактеремії [12]. Причинами бактеремії вважають лікувально-діагностичні маневри на сечових шляхах, центральні венозні катетери, опіки, інтраабдомінальні інфекції [Error! Unknown switch argument.]. Смертність при ентерококовій бактеремії становить 20-46% [97], а за іншими даними – 73% [31].

Роль ентерококів в етіології інфекцій сечовивідних шляхів добре відома. На частку ентерококів припадає до 10% усіх бактеріальних інфекцій сечовидільних шляхів [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

argument., Error! Unknown switch argument.]. При нозокоміальних інфекціях цієї ділянки число ентерококів зростає до 15-20%. Інвазивна інструментальна обробка сечового міхура і постійні сечові катетери сприяють розвитку інфекції.

Ізоляція ентерококів із шийки матки та піхви сумнівне значення для етіологічної діагностики інфекційно-запальних захворювань органів малого тазу. Однак, за деякими даними ентерококи є збудниками в 5-10% випадків гінекологічних інфекцій. За іншими даними число ентерококових інфекцій у гінекологічних хворих становило близько 64,04%.

Роль ентерококів у розвитку гострих кишкових інфекціях незаперечна [19]. Однак встановлення етіологічної ролі ентерококів у захворюваності шлунково-кишкового тракту, навіть якщо вони виділяються у великій кількості, є складним завданням та для цього знадобиться розробка нових критеріїв.

В етіологічній структурі ран та інтраабдомінальних інфекцій ентерококи становлять 10-50% [147]. Доведено, що присутність ентерококів серед збудників інтраабдомінальних інфекцій значно підвищує ризик невдалого лікування та асоціюється з вищою смеріністю порівняно з іншими мікробними процесами [Error! Unknown switch argument.]. Мікробний склад інфекційних ускладнень у ділянці хірургічного втручання на 37% складається з ентерококів. Етіологічна роль внутрішньочеревної інфекції спричиненої ентерококами, була доведена експериментальним моделюванням [69]. Однак є відомості про зниження етіологічної значимості ентерококів як збудників піогенних хірургічних інфекцій і ослаблення їх екологічної спільності з представниками мікробних асоціацій.

Гостре гнійне запалення шкіри та м'яких тканин являється частим ускладненням цукрового діабету, що значно ускладнює перебіг захворювання і створює загрозу генералізації інфекції внаслідок поширення гнійно-некротичного процесу. Виразкові дефекти стоп є серйозним ускладненням цукрового діабету. Виразки утворюються в 6-10% випадків, половина з них

інфікується. Інфіковані трофічні виразки призводять до ампутації нижніх кінцівок, а смертність становить 6-85%. Існує гіпотеза, що ентерококи чинять прозапальну дію тільки на ранніх стадіях ранової інфекції і не впливають на подальший перебіг. За даними літератури, ентерококи часто виділяються в хронічних виразках стопи, які довго не загоюються. Однак оцінка їхнього клінічного значення пов'язана з певними труднощами.

Ентерококи беруть участь у патогенезі змішаних інфекцій, а також підтримують аеробне-анаеробне запалення, сприяють розвитку бактеремії та виступають як копатогени з *E. Coli*, причому остання є найчастішим збудником важких ендогенних інфекцій. Є дані про те, що з'єднуючись з анаеробними мікроорганізмами, ентерококи не тільки стимулюють їх ріст, а й посилюють їх вірулентність.

Думки вчених про етіологічну значимість ентерококів у розвитку неонатальних інфекцій суперечливі. За одними даними, кількість ентерококових неонатальних інфекцій зростає до 14,3% бактеріологічно підтверджених випадків. За іншими даними ентерококи не входять до числа збудників піогенного сепсису в новонароджених. Ентерококові інфекції новонароджених часто характеризуються тяжким перебігом, що призводить до бактеремії та сепсису, а смертність при них досягає 46%. Інфекції у пацієнтів цієї вікової групи пов'язані з носійством ентерококів під час пологів (25% здорових жінок є носіями ентерококів у пологових шляхах) і нозокоміальною передачею через предмети догляду та руки персоналу. Значно рідше ентерококи виділяють при респіраторних і ЛОР-інфекціях, захворювання очей, тканин парадонту та кісткової системи.

Раніше безпосередньою причиною ентерококової інфекції вважали особисту мікрофлору, яка мігрує зі свого природного середовища проживання в інші біотопи організму (ендогенна інфекція). У сучасних умовах роль ендогенних інфекцій значно зросла на тлі зниження імунної реактивності у значної кількості людей. Однак результати епідеміологічних досліджень нозокоміальних інфекцій свідчать про можливість передачі ентерококів між

hirae, *E. durans* і *E. avium* були виділені від пацієнтів із неоваскулярними інфекціями [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Американські вчені повідомили про виділення *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. durans*, *E. raffinossus*, *E. avium* і *E. hirae* з ендокардиту. Бактеріологи з кількох американських лікарень виділили з крові пацієнтів *E. casseliflavus*, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. durans* і *E. raffinossus* [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Сербські вчені також продемонстрували роль *E. durans* у розвитку ендокардиту, а скандинавські вчені - роль *E. avium* у розвитку ендокардиту [11, 3]. В Індії *E. avium* було виділено з абсцесу головного мозку. Корейські дослідники повідомили, що *E. casseliflavus* і *E. gallinarum* спричиняють бактеріємію [Error! Unknown switch argument.]; *E. gallinarum* було виділено при інфекціях сечовивідних шляхів в Австралії та септичному артриті в Бразилії [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. За даними дослідження «PESOPT», *E. casseliflavus*, *E. durans* і *E. avium* були виділені при нозокоміальних інфекціях у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. За даними авторів, *E. avium* і *E. durans* були найбільш значущими збудниками післяопераційних ранових ускладнень і внутрішньочеревнихнозокоміальних інфекцій, становлячи 21% і 16%.

У звітах вітчизняних дослідників про клінічне значення ентерококів *E. faecium* нічого не сказано. Мікробіологи вважають неідентифіковані ентерококи *E. faecium*. Це пов'язано з тим, що виділення та ідентифікація мікроорганізмів роду ентерококів проводиться відповідно до нормативних документів: наказ № 535 (1985 р.) про уніфікацію методів мікробіологічних (бактеріологічних) досліджень, що застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях закладів охорони здоров'я; посібник «Ізоляція та ідентифікація ентерококів – 1982» вже застарів та не відповідає сучасним вимогам і не дає змоги проводити повну ідентифікацію ентерококів до виду.

Слід зазначити, що ванкоміцин, препарат резерву для лікування ентерококових інфекцій, може не надати терапевтичного ефекту в разі невдалої ідентифікації, оскільки деякі види, наприклад *E. Casseliflavus* та *E. Gallinarum*,

мають природну стійкість до цього препарату[Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Тому помилки в ідентифікації видів ентерококів можуть призвести до небажаних результатів.

1.4 Біологічна характеристика та фактори патогенності мікроорганізмів роду *Enterococcus*.

З 1984 року як рід ентерококів виділяють *Streptococcus* group D. Ентерококи - грампозитивні коки розміром 0,6 x 0,6-2,5 мкм, у мазках розташовуються парами або ланцюжками. Вони не утворюють спор або капсул, а деякі види малорухливі. За типом дихання вони є факультативними анаеробами, а за біохімічними властивостями ентерококи належать до мікроорганізмів із ферментативним метаболізмом. Вони розщеплюють вуглеводи й утворюють молочну кислоту без виділення газу; ростуть за температури від 10 до 45°C, оптимальна температура - 37°C.

Відомо, що ентерококи входять до складу нормальної мікрофлори кишечника, але часто виділяються за різних патологічних станів [43, 94,46, 123, 91, 11]. Межа, що розділяє фізіологічний і патогенний вплив ентерококів на *E. coli*, дуже тонка, що пов'язано з фенотипічним поліморфізмом цих мікроорганізмів. Тому одним із найскладніших завдань є оцінка етіологічної значимості ентерококів за високим рівнем популяції культур ізолятів і наявністю ознак, асоційованих із патогенністю [141].

Завдяки наявності в ентерококів комплексу чинників вірулентності вони можуть переміщатися зі свого звичайного місця розташування в інші біотиби організму та ініціювати запальні процеси.

На сьогодні існує кілька класифікацій факторів вірулентності (ФВ). Залежно від хімічних властивостей фактори вірулентності можна розділити на білкові, полісахаридні, ліпопротеїнові, фосфатидні, фосфопротеїнові, глікокон'югатні та інші хімічні групи. Залежно від їхньої біологічної активності в організмі можна відокремити три групи чинників вірулентності : перша – чинники, які визначають здатність мікроорганізмів до активного

пошуку, прикріплення колонізації та інвазії в конвексимальну тканину макроорганізмів; друга – чинники, які визначають здатність мікроорганізмів протистояти захисним чинникам хазяїна та розмножуватися в ньому, а також третій фактор – він спричиняє розвиток патологічних процесів в органах і тканинах макроорганізму. Патогенність збудників генетично детермінована і проявляється через прямі фактори вірулентності (токсини, ферменти, метаболіти) і потенційні фактори, які забезпечують прикріплення, колонієутворення і персистенцію мікроорганізму в організмі господаря.

У геномах багатьох мікроорганізмів виявлено значні кількості чужорідної ДНК, ці фрагменти геному називаються «острівці вірулентності». Нещодавні дослідження показали, що детермінанти вірулентності «острівці вірулентності» часто локалізуються на плазмідах, вони легко розповсюджуються і призводять до формування агресивних по відношенню до господаря популяцій бактеріальної флори.

Виявлення генетичних детермінантів патогенності, доповнене фенотипічними характеристиками експресованих чинників, дає змогу оцінити патогенну роль умовно-патогенної мікробіоти в патогенезі інфекційних захворювань.

Відомо, що синтез чинників вірулентності бактерій відбувається лише за досягнення бактеріальними культурами певного порогового числа, що передбачає наявність відповідного комунікаційного каналу, а здатність реагувати на густоту власної популяції отримала назву «відчуття кворуму». Грампозитивні бактерії використовують для комунікації олігопептидні сигнальні молекули. Олігопептидні сигнальні молекули синтезуються під час переходу бактеріальних клітин у стаціонарну фазу росту та накопичуються в міру збільшення щільності бактеріальних клітин. Найбільш вивчені процеси, що відбуваються в умовах «відчуття кворуму» у *Enterococcus faecalis* і споріднених видів, включають синтез желатиназ, гемолізинів, бактеріоцинів і серинових протеаз за участю патогенних генів. До них належить кон'югативне перенесення плазмід. Наприклад, плазмідар *PDI* *Enterococcus faecalis*

переноситься за пептидною кворум-залежною системою і відповідає за синтез гемолізину, плазмідарCDI - за утворення бактеріоцину, а плазмідарCFIO - за стійкість до тетрацикліну [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

1.4.1 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізму активно знаходити, прикріплюватись, колонізувати та здійснювати інвазію в тропні тканини.

До цієї групи ФП належать хемотаксис (активний односпрямований рух) мікроорганізмів до нових місць утворення колоній, здатність мікроорганізмів адгезуватися до клітин макрофагів, продукція агресивних ферментів (казеїнази, желатинази, еластази, лецитинази, гіалуронідази, гіалуронідази, фібринолізинів, плазмових коагулази, ліпази, фосфатази, ДНКаз та РНКаз). Відомо, що бактерії можуть рухатися в напрямку речовин, що притягують (поживні речовини) і відштовхують (наприклад, токсини). Практично всі вуглеводи й амінокислоти виступають у ролі аттрактантів, а жирні кислоти та спирти - у ролі репелентів. Білковий апарат бактеріального хемотаксису представлений трансмембранними рецепторами, цитоплазматичними сигнальними білками й адаптивними метилтрансферазами. Компетентність у сфері хемотаксису допомагає бактеріям долати слизові бар'єри в носоглотці, шлунково-кишковому тракті та статевих шляхах [39].

Дослідники вважають адгезію мікроорганізмів до компетентних клітин хазяїна одним з найважливіших етапів патогенезу інфекційних захворювань [Error! Unknown switch argument.]. Водночас адгезія забезпечує стабільне колонієутворення макро- і мікроорганізмів нормальною мікрофлорою і є екологічним бар'єром на шляху інфекційних агентів. Бактеріальні фактори, що сприяють адгезії, включають наявність полісахаридних капсул, інших поверхневих структур (високоструктуровані «адгезивні» війки, фімбрії) та вироблення специфічних ендотоксинів (гемолізін, муцинази, еластази), які допомагають мікроорганізмам долати захисні бар'єри клітин господаря.

Бактеріальна адгезія відбувається на специфічних клітинних ділянках, тобто білках або вуглеводах, з видоспецифічними та тканинно-специфічними рецепторами [Error! Unknown switch argument.,70]. Фактори навколишнього середовища, такі як рН клітинної поверхні, вміст муцину та нейтрофільних протеаз у бронхолегеновому секреті, також важливі для адгезії. Матричні білки полегшують адгезію бактерій до клітин-мішеней. Механізми адгезії ентерококів описані в декількох опублікованих роботах. Ентерококи мають агрегуючу речовину (AS), що кодується плазмідом pD1, яка, як відомо, зв'язується та адгезується з клітинами макрофагів, зокрема, з епітелієм кишечника та нирок, а також з вегетаціями клапанів серця [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Вищезазначене підтверджується результатами досліджень ряду авторів, що свідчать про наявність агрегаційних речовин як фактора вірулентності у клінічних ізолятів ентерококів [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]; на думку авторів роботи [Error! Unknown switch argument.], агрегаційні речовини ентерококів відіграють важливу роль у їх стійкості до фагоцитозу ентерококами [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Деякі автори припускають, що не всі штами ентерококів здатні продукувати флокулюючі речовини. Про це свідчать дослідження, які показують, що в *E. faecium* флокулентні речовини рідко виявляються [Error! Unknown switch argument.].

На додаток до агрегуючих речовин, дослідники вважають, що гемаглютинація також сприяє адгезії ентерококів до клітин хазяїна [Error! Unknown switch argument.]. Гемаглютинація була виявлена у *E. faecalis* і спричинена термостабільними білковими комплексами. У дослідженні авторів [Error! Unknown switch argument.] 97 % культур крові *E. faecalis* були гемаглютинуючими; аглютинація спостерігалася у 97 % культур крові *E. faecalis*, тоді як у *E. faecium* ця властивість не спостерігалася, причому аглютинуючі речовини були виявлені у 63 % *E. faecalis* та 13 % у *E. faecium*.

Крім агрегуючих речовин, адгезія ентерококів до клітин хазяїна може бути опосередкована вуглеводними комплексами, присутніми на поверхні бактеріальної клітини. Синтез D-манози та D-глюкози був виявлений у ентерококів, виділених з інфекцій сечовивідних шляхів та ендокартиту.

Адгезія ентерококів може бути опосередкована ліпотейхоєвою кислотою, яка діє як зв'язуючий ліганд для агрегуючих речовин, допомагає регулювати запалення в макрофагальній тканині і сприяє передачі плазмід [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Адгезивні речовини кодуються феромон-кон'югованими плазмідними факторами, кінцева амінокислотна послідовність яких (Arg-Gly-Asp-Ser), як відомо, полегшує контакт між бактеріями та еукаріотичними клітинами [Error! Unknown switch argument.].

Відомо, що ентерококи прилипають до штучних імплантованих клапанів та венозних катетерів і утворюють на їх поверхні біоплівки, які сприяють розвитку катетерних інфекцій. Утворення біоплівки - це кворум-залежний процес. Небезпека полягає в тому, що мікроорганізми в біоплівках характеризуються низькою чутливістю до антибіотиків [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

Вторгненню мікроорганізмів сприяють так звані інвазивні ферменти. Інвазивні ферменти руйнують тканини та клітини макроорганізму, тим самим поширюють патогенні мікроорганізми та їх токсини в інфікованій тканині. До цих ферментів належать: плазмокоагулази, нейрамінідази, колагенази, лецитинази, гуалуронідази. Стафілококи продукують плазмокоагулазу, вона є одним з основних чинників їх патогенності, бо бере участь у перетворенні протромбіну на тромбін і спричиняє утворення фібриногену.

Патогенні фактори також включають протеолітичні ферменти (желатинази, казеїнази, колагенази та еластази), які сприяють міжклітинному поширенню бактерій в організмі хазяїна. Протеази ентерококів частіше виявляють у штамах, виділених з клінічного матеріалу, ніж у здорових людей.

Протеази *E. enterococci* є ланцюговими металопротеазами, які гідролізують желатин, казеїн, гемоглобін та інші біологічно активні пептиди. Вони кодуються пов'язаним з аграрним авторегуляторним геном, і штами, що несуть цей ген, є високопатогенними. Роль серинових протеаз у ентерококів базується на деградації деградативних білків, які накопичуються під час відповіді організму на інфекцію. Внесок протеаз у патологічні процеси був продемонстрований при експериментальному моделюванні ентерокової інфекції [135, 71]. Найбільш вивченими протеолітичними ферментами ентерококів є желатинази та серинові протеази. Про це свідчать результати генотипування генів вірулентності *gelE* та *sprE* [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Дослідники вважають, що продукція желатиназ і серинових протеаз є кворум-залежним процесом, який регулює експресію цих факторів вірулентності [92]. Показано, що продукція желатинази сприяє перенесенню фекальних ентерококів в інші біотопи в організмі [139]. Штами *E. faecalis* є желатиназоактивними, тоді як штами *E. faecium* не виявляють желатиназної активності [78]. Та протичні ентерококові протеази часто виявляють у клінічних штамів [Error! Unknown switch argument.]. Дані про проентерококові казеїнази та еластази є нечисленними та фрагментарними.

Іншим потенційним фактором вірулентності є фактор росту гіалуронідаза. Гіалуронідази руйнують гіалуронову кислоту в клітинних мембранах сполучної тканини, що зумовлює високу інвазивність ентерококів. Це підтверджується даними низки авторів. Так повідомлялося, що штами *E. Faecalis*, які продукують гіалуронову кислоту, продукують гіалуронідазу, будучи збудником захворювання пародонту [Error! Unknown switch argument.].

Ентерококи також продукують ліпази, що гідролізують фосфоліпіди в мембранах еукаріотичних клітин, і продукцію цих ферментів розглядають як потенційний фактор патогенності мікроорганізмів. За даними низки авторів, до

35% клінічних ізолятів ентерококів продукують ліпази [138]. Ліпази є одним із найменш вивчених факторів виживання ентерококів.

У літературі є мало повідомлень про фібринолітичну активність ентерококів, яку також розглядають як потенційний фактор вірулентності; за даними авторів роботи, експресію фібринолітичної активності в ентерококів підвищили у штамів, виділених із піогенних запальних інфекцій.

РНК-полімеразна активність патогенів також була виділена як фактор інвазії. РНК, що забезпечує синтез різних білків, є важливою ланкою у виконанні генетичної інформації; РНК також бере участь у формуванні імунних реакцій у макроорганізмів. Під впливом бактеріальних РНКаз вміст РНК у структурі еукаріотичних клітин знижується, що позначається на загальній стійкості макроорганізмів до розвитку піогенних і запальних процесів. Небезпеку становлять і бактеріальні фосфатази, що порушують складові мембрани еукаріотичних клітин. У літературі не знайдено повідомлень про дослідження фосфатазної активності ентерококів.

Згідно з результатами досліджень низки авторів, ентерококи, виділені з фекалій клінічно здорових людей, не володіють такими патогенними ферментами, як лецитиназа, оксидоредуктаза, ДНКаз, РНКаз, желатиназа і плазмова коагулаза.

1.4.2 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізму протистояти захисним факторам організму хазяїна.

Основний внесок у виживання ентерококів на метастатичній і персистувальній стадіях робить стійкість хазяїна до бактерицидної системи, що зумовлена розвитком антилізоцимної (АЛІА) та антикомплементарної (АКА) активності збудника.

Лізоцими належать до групи ферментів, званих мурамідазами, субстратами яких є мукополісахариди клітинної стінки бактерій, де лізоцими (мурамідази) розщеплюють $\beta(1-4)$ глікозидні зв'язки N-ацетилглюкозаміну та N-ацетилмурамінової кислоти. Останні дослідження показали, що

антибактеріальний ефект лізоциму визначається його катіонними властивостями і меншою мірою ферментною (мурамідазною) активністю. Відомо, що під час інфекційного процесу параметри лізоциму в організмі знижуються, що пояснюється здатністю збудника інактивувати мурамідазу, яка є важливою ланкою неспецифічної резистентності. За даними деяких авторів, антиінвазивну активність ентерококів виявлено в 60,8% штамів, виділених із різних інфекційних джерел, і підвищено в ряду «навколишнє середовище - здоровий – хворий».

Функції комплементу різноманітні: він бере участь у лізисі мікроорганізмів та інших клітин (цитотоксична дія), має хемотаксичну активність, бере участь в анафілаксії, відіграє важливу роль в опсонізації, фагоцитозі та позаклітинному кілінгу мікроорганізмів. За даними, ALA частіше зустрічається в ентерококів, ніж у штамів, виділених від здорових людей. частіше виявляється в клінічних штамів ентерококів.

Патогенетично мікробні ALA і ACA визначаються як маркери мікробної вірулентності, вираженість якої є критерієм тяжкості піогенного запального процесу. Роль мікробних ALA і ACA у патогенезі інфекційного процесу було продемонстровано при моделюванні експериментальних інфекцій.

1.5 Чутливість мікроорганізмів роду *Enterococcus* до антимікробних препаратів

Важливість ентерококів як патогенів зумовлена також тим, що вони вроджено стійкі до багатьох антимікробних препаратів, особливо до цефалоспоринів. Водночас жоден із використовуваних нині в клінічній практиці антибіотиків не має бактерицидних властивостей. Ентерококи зберігають чутливість до глікопептидів, β -лактамів та аміноглікозидів, хоча є повідомлення про виділення штамів ентерококів, які мають високу стійкість до гентаміцину (МІК 500 мг/л) і стрептоміцину (МІК 2000 мг/л) [Error! Unknown switch argument.]. Крім того, повідомлялося про ентерококи, стійкі практично до всіх відомих антибіотиків, включно з глікопептидами [117, 90]. Високодозна

терапія антибіотиками, гормонами, імунодепресантами та хіміотерапевтичними препаратами може сприяти селекції високорезистентних ентерококів. Під впливом деяких антибіотиків *E. faecium* може переходити в резистентну L-форму і тривалий час зберігатися в організмі людини.

Останніми роками значно зросла резистентність ентерококів до використовуваних у практиці антимікробних препаратів. Найефективнішим способом лікування ентерококових інфекцій є комбінація β -лактамних антибіотиків і аміноглікозидних антибіотиків.

Специфічність дії β -лактамних антибіотиків на ентерококи визначається наявністю пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ) PZB-5, що характеризується низькою спорідненістю до β -лактамних антибіотиків [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Навіть при інгібуванні інших PZB цей білок продовжує функціонувати і синтезувати пептидоглікан - основний компонент мікробної стінки. З наявністю цього білка пов'язана стійкість ентерококів до цефалоспоринових антибіотиків і низька чутливість до антибіотиків карбопенему. Бензилпеніцилін, ампіцилін та уреїдопеніцилін мають найбільшу спорідненість до PZB-5, але навіть ці антибіотики не чинять бактерицидної дії. Порівняно з *E. faecalis*, штами *E. faecium* продукують значно більше у Північній і Південній Америці, а також у Лівані було зареєстровано поодинокі штами ентерококів, що продукують β -лактамазу [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Результати міжнародного моніторингу сприйнятливості до нозокоміальних інфекцій показують, що поширеність ампіцилін-резистентних штамів *E. faecium* сягнула 64,6% у Європі та 89,8% у США. Штами, стійкі до ампіциліну, не зустрічалися. Дослідники з Нідерландів зазначили, що ампіцилін-резистентні штами ентерококів зросли з 4% у 1994 році до 20% у 2005 році [Error! Unknown switch argument.], а в Іспанії - з 17,8% у 1991 році до 71,4% у 2000 році [Error! Unknown switch argument.].

Взаємодія ентерококів з аміноглікозидами також дуже складна [33, 62, 99, 53]. Основною перешкодою для антимікробної ефективності цих препаратів є відсутність активного механізму транспорту антибіотика в мікробну клітину, а пасивна дифузія аміноглікозидів через неушкоджені зовнішні структури виявляється недостатньо ефективною. Цим пояснюється природна резистентність ентерококів до аміноглікозидів, так звана «низькорівнева резистентність». Пасивна дифузія цих антибіотиків у клітини ентерококів досить ефективно порушує цілісність зовнішньої структури мікроорганізмів під дією β -лактамних антибіотиків. Однак ентерококи можуть набувати плазмиди, що детермінують різні ферменти модифікації аміноглікозидів гентаміцину і стрептоміцину, і тому при плануванні лікування, за даними EARSS, необхідно проводити скринінг на високу стійкість до обох антибіотиків. Найвищі рівні резистентності популяцій ентерококів до аміноглікозидних антибіотиків спостерігалися в європейських країнах - Німеччині (67%), Греції (65%), Румунії (50%) і Словенії (50%). Деякі вчені вважають, що поширеність резистентності до аміноглікозидів досягла такого рівня, що обґрунтованість застосування аміноглікозидів без попередньої оцінки сприйнятливості до них викликає сумніви.

Застосовувані нині в клінічній практиці фторхінолони характеризуються практично однаково низькою активністю проти ентерококів, оскільки їхні концентрації в крові проти ентерококів не досягають ефективного рівня. Хінолони мають клінічне значення тільки при ентерококових інфекціях сечовивідних шляхів, де можливі такі концентрації. Деякі вчені вважають застосування фторхінолонових антибіотиків для лікування ентерококових інфекцій недоцільним. Водночас аналіз наукової літератури останніх років показує, що дослідження, в яких вивчали комбінацію ампіциліну і ципрофлоксацину, показали, що цей метод ефективніший за традиційні способи (ампіцилін і аміноглікозидні антибіотики).

Багатоцентрове дослідження чутливості до антибіотиків виявило низьку поширеність фторхінолонової резистентності в ентерококів, однак відмінності

в цьому показнику між окремими лікувальними установами дали змогу припустити, що в майбутньому вона може зрости. Як приклад можна навести поширення резистентності до ципрофлоксацину в США: якщо в 1990-1991 рр. резистентними були 20% клінічних ізолятів, то в 1992 р. - уже 75%. За даними італійських учених, частка ципрофлоксацинорезистентних штамів у *E. faecalis* становила 56%, у *E. faecium* - 56%, а у *E. faecium* - 85%. Дослідження, проведене в Україні, показало високу поширеність ципрофлоксацинорезистентних та офлоксацинорезистентних клінічних штамів ентерококів (66,7 та 80% відповідно).

Велика кількість полірезистентних ентерококів із множинною лікарською стійкістю, з одного боку, і поява нових препаратів цієї групи - з іншого, дає змогу розглядати цю низку антибіотиків як альтернативу.

Глікопептидні антибіотики (зокрема, ванкоміцин) здобули широке визнання як засіб лікування ентерококових інфекцій. Однак, як і β -лактаміантибіотики, ванкоміцин виявляє бактеріостатичну активність щодо ентерококів.

Ванкоміцин був виділений вченими на початку 50-х років минулого століття і, як відомо, продукується мікроорганізмом *Amycolatopsis orientalis*. Спектр дії цього антибіотика обмежений грампозитивними мікроорганізмами, що зумовлено механізмом його дії.

Великі молекули антибіотиків не можуть проникати через зовнішню мембрану грамнегативних мікроорганізмів. На відміну від більшості антибіотиків, глікопептиди впливають на структурні елементи клітинної стінки грампозитивних бактерій [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Механізм дії глікопептидних антибіотиків значно ускладнює розвиток резистентності, тому, незважаючи на те, що ванкоміцин використовується в медичній практиці з 1950-х років, про його резистентність у клінічних штамів *E. faecium* стало відомо лише наприкінці 1980-х років [7, Error! Unknown switch argument.]. Уперше ванкоміцин-резистентні ентерококи було виділено у Франції 1986 року і в США

1989 року [41]. У нормі ванкоміцин та інші глікопептиди зв'язуються з термінальним дипептидом D-Ala-D-Ala, що входить до складу дисахаридного пентапептиду - попередника пептидоглікану, основного компонента клітинних стінок мікроорганізмів, та інгібують останній етап синтезу клітинної стінки мікроорганізмів [Error! Unknown switch argument.].

Наразі відомо шість фенотипічних варіантів стійкості (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE і VanG) до глікопептидних антибіотиків у представників роду *Enterococcus*, у яких описано різні рівні стійкості до двох основних препаратів (ванкоміцину і тейкопланіну) [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

Найпоширенішими є штами з фенотипами VanA і VanB, механізм формування резистентності яких полягає в модифікації мішені дії шляхом заміни термінальної амінокислоти D-аланіну на D-молочну кислоту [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Серед ванкоміцин-резистентних ентерококів (VRE) штами з фенотипом VanA відомі серед *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. durans*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum* та *E. mundtii* [Error! Unknown switch argument.]. Оперон, що розпізнає фенотип VanA, містить щонайменше сім генів, два з яких кодують системи, що контролюють експресію резистентності. Синтез продуктів регуляторних генів починається після впливу ванкоміцину або інших глікопептидних антибіотиків [8]. Оперон розташований на транспозоні Tn 1546 і часто локалізується на плазміді, але може бути й частиною хромосоми [124, 35, 51, 86]. Структура оперона, що визначає фенотип VanB, схожа у штамів із фенотипом VanB. Тейкопланін є модифікованим попередником пептидоглікану, у штамів із фенотипом VanB тейкопланін не індукуює продукцію ферментів, що беруть участь у синтезі попередника модифікованого пептидоглікану. У зв'язку з цим відмітною особливістю фенотипів VanA і VanB є те, що штами VanB зберігають чутливість до тейкопланіну, незважаючи на різний рівень стійкості до ванкоміцину. Ентерококи з фенотипами VanA і VanB представлені переважно *E. faecium* [8].

Фенотип VanC широко відомий серед *E. gallinarum* (VanC-1), *E. casseliflavus* (VanC-2) та *E. flavescens* (VanC-3). При цьому стійкість до ванкоміцину є характерною рисою виду [1, Error! Unknown switch argument.]; на відміну від інших, фенотип VanC характеризується низькою стійкістю до ванкоміцину та повною сприйнятливістю до тейкопланіну. Механізм резистентності пов'язаний із синтезом модифікованих мономерних попередників пептидоглікану, термінальним дипептидом яких є D-серин (D-Ala-D-Ser) [2]. Слід зазначити, що серед трьох ентерококів можуть зустрічатися штами з високою стійкістю до ванкоміцину, що пов'язано з набуттям плазмід, які несуть гени з кластерів VanA або VanB [Error! Unknown switch argument.]. Останнім часом з'явилися поодинокі штами з фенотипами стійкості VanD, VanE і VanG; в ентерококів із фенотипом VanD синтез попередника модифікації пов'язаний із термінальним дипептидом D-Ala-D-Lac, а з фенотипом VanE - з D-Ala-D-Ser [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

У багатьох регіонах однією з основних проблем антимікробної терапії нозокоміальних інфекцій є поширеність VRE; штами VRE часто виявляють у багатьох лікарнях європейських країн, Австралії та Північної Америки [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., 4, Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Дослідження, проведені в рамках програми SENTRY, показали, що штами VRE з фенотипом VanA частіше трапляються в Північній Америці, ніж у Європі (76% проти 40%) [1].

У деяких публікаціях вказується на поширеність VRE у Латинській Америці [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., 6, Error! Unknown switch argument.], Ірані [Error! Unknown switch argument., 9], Туреччині [Error! Unknown switch argument.] і Південній Кореї [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. За даними дослідників з Аргентини, кількість зареєстрованих штамів VRE збільшилася з 0,8% у 1998 році до 11% у 2002 році [22]. Аналогічна тенденція спостерігалася і в Південній Кореї, де кількість штамів VRE збільшилася з 4% у 1997 р. до 16% у 2002 р., причому частка штамів у

відділеннях інтенсивної терапії досягла 24,1% [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

У Західній Європі та Австралії виникнення і поширення стійких до глікопептидів бактерій пов'язане з використанням у тваринництві глікопептидного антибіотику авопарцину для стимулювання росту свиней і птиці [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Були проведені дослідження з виділення VRE з худоби та напівфабрикатів, оброблених цим препаратом, і встановлено, що такі штами колонізують здорових людей на досить високому рівні. Дослідження, проведене в Бельгії, засвідчило, що більш ніж у 28% здорових людей, які проживають в одному з районів країни, з фекалій було виділено VRE. У данському тваринництві тривале застосування авопарсину для стимулювання росту птиці та свиней призвело до широкого поширення VRE серед цих тварин [56]. Питання про те, чи можуть VRE тваринного походження проникати в людські популяції, залишається спірним, і спорідненість таких штамів не було остаточно доведено генетичними методами [129, 36, 87, 128].

У США на ранніх етапах вивчення стійкості до ванкоміцину VRE не виділяли ні від тварин, ні з фекалій здорових людей, оскільки глікопептидні антибіотики ніколи не використовували у тваринництві [Error! Unknown switch argument.]. Проте кількість генералізованих інфекцій, викликаних ентерококами, і частота колонізації ними пацієнтів у лікарнях Північної Америки значно вища, ніж у Європі. У низці досліджень американських учених було встановлено, що частка VRE серед ентерококів, виділених під час нозокоміальних інфекцій, з роками збільшується; за даними авторів роботи [Error! Unknown switch argument.], частка VRE серед *E. faecium* зросла з 28,9% у 1993 році до 72,9% у 2002 році⁴, а для *E. faecalis* - з 0,2% до 0,5% відповідно; за даними NNIS (National Nosocomial Infectious Surveillance), частка VRE у відділеннях інтенсивної терапії становила 25-30% у 2000-2001 роках та у 2002 році, сягнувши у 2002 році 37,5% [Error! Unknown switch argument.]. У європейських

країнах частота зустрічальності VRE у HAIs значно нижча (2-3)%, проте існує ризик швидкого глобального поширення цих штамів у лікарнях і серед населення загалом [95]. Скринінгові та моніторингові дослідження показали, що факторами ризику утворення колоній ванкоміцин-резистентних ентерококів є тривала госпіталізація, гемодіаліз, імуносупресія та високодозова антибіотикотерапія як у стаціонарних, так і в амбулаторних хворих [Error! Unknown switch argument.]. Факторами, що сприяють селекції ванкоміцин-резистентних ентерококів, є застосування цефалоспоринових антибіотиків, метронідазолу, кліндаміцину та імipенему [Error! Unknown switch argument.]. Вважається, що деякі природні ванкоміцин-резистентні штами ентерококів можуть бути частиною нормальної ендогенної мікробіоти [Error! Unknown switch argument.].

У США штами *E. faecium*, що відносяться до групи VRE, визнані ендемічними, навіть якщо вони не переносяться в лікарнях, тоді як у Європі, навпаки, інфекції в лікарнях рідкісні, але перенесення між людьми і тваринами поширене [Error! Unknown switch argument.].

Слід зазначити, що однією з причин виникнення та поширення стійкості до ванкоміцину є не тільки здатність мікроорганізмів розвивати резистентність та існувати в певних екологічних нішах (клональна експансія), а й можливість незалежних механізмів передачі резистентності між різними видами бактерій за допомогою мобільних генетичних елементів [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.]. Щодо можливості обміну генетичним матеріалом між ентерококами та видами бактерій, що мають природну резистентність до глікопептидів, такими як *Pedococcus*, *Lactibacillus* та *Leiconostoc*, ця група має низьку афінність до антибіотиків залишається дискусійним через особливості будови попередників пептидогліканів [Error! Unknown switch argument.]. Однак експериментальні дослідження показали можливість перенесення плазмід, що кодують фактори, які визначають високий рівень стійкості до ванкоміцину, на інші грампозитивні мікроорганізми, такі як *Streptococcus*, *Listeria* та

Staphylococcus aureus. Слід також підкреслити, що з'явилися повідомлення про виявлення генів *VanA*, характерних для ванкоміцин-резистентних ентерококів, у ванкоміцин-резистентних штамів золотистого стафілококу, виділених у різних регіонах США [Error! Unknown switch argument., Error! Unknown switch argument.].

В Україні автори роботи першими виявили ванкоміцин-резистентні штами *E. spp.* у новонароджених.

Відомо, що штами мікроорганізмів можуть бути гомогенними або гетерогенними за типом експресії резистентності. При гомогенному типі експресії майже всі мікробні клітини є резистентними в стандартних тестах, тоді як при гетерогенному типі експресії лише деякі клітини є фенотипічно резистентними. Дані про внутрішньоштамову гетерогенність стійкості до ванкоміцину у ентерококів у науковій літературі відсутні.

Тому поява ванкоміцин-резистентних ентерококів є проблемою громадського здоров'я, особливо при внутрішньолікарняних інфекціях. Для оптимізації антибіотикотерапії ентерококових інфекцій необхідна інформація про рівень резистентності до ванкоміцину в динаміці передачі VRE. Раннє виявлення тенденцій у появі та поширенні резистентних штамів вимагає кількісного визначення чутливості ізолюваних ентерококів, а при виявленні штамів, що перевищують значення МІК «диких штамів», слід вживати заходів щодо обмеження застосування препаратів.

Одним з альтернативних нових препаратів, рекомендованих для лікування ентерококових інфекцій, є лінезолід, оксазолідиновий антибіотик [134, 42, 37]. Лінезолід є інгібітором синтезу бактеріального білка, і хоча його дія на ентерококи є бактеріостатичною, повідомлялося про декілька випадків успішного лікування ентерококового ендокардиту та менінгіту за допомогою цього препарату [Error! Unknown switch argument.]. Повідомлялося про появу резистентних до лінезоліду штамів, але деякі вчені вважають його резервним препаратом [37]. У США моніторинг резистентності грампозитивної флори до лінезоліду був розпочатий у 2002 році в рамках програми ZAAPS і продовжений у 2004 році в рамках програми LEADER, який показав, що

препарат залишається активним щодо ентерококів. Резистентні до препарату штами ентерококів становлять 0,2%, а VRE - 2% [Error! Unknown switch argument.]. В Україні немає даних щодо антиентерокової активності та клінічної ефективності лінезоліду.

Серед інших груп антимікробних препаратів активність *invitro* відносно ентерококів показали тетрацикліни, макроліди, хлорамфенікол, нітрофурантоїн і рифампін, проте всі вони діють бактеріостатично, і їхня клінічна ефективність не доведена.

Таким чином, аналіз наукових публікацій свідчить про зростаючу патологічну значущість ентерококів у патогенезі нозокоміальних інфекцій і піогенного сепсису.

Важливим аргументом, що підтверджує патогенну роль ентерококів у розвитку патологічних процесів, є наявність у мікроорганізмів факторів вірулентності. Однак, незважаючи на численні публікації про патогенну роль ентерококів, патогенність цих мікроорганізмів вивчена недостатньо добре.

Системи ідентифікації мікроорганізмів роду *Enterococcus* неповні, а в існуючих нормативних і методичних документах вони позначені тільки як *E. faecalis* і *E. faecium*. Ця проблема ускладнюється тим, що ентерококи, крім природної стійкості до деяких антимікробних препаратів, зокрема до цефалоспоринів, легко набувають стійкості до нових антибіотиків.

Загальні та регіональні дані про поширеність і механізми стійкості резистентних мікроорганізмів у лікарнях можуть слугувати орієнтиром для прогнозування рівня резистентності. З огляду на різний рівень резистентності мікроорганізмів у різних регіонах і навіть усередині стаціонарів, не можна заперечувати необхідність і оперативність моніторингу виникнення і поширеності антибіотикорезистентності ентерококів на різних рівнях (міжрегіональному, регіональному тощо). Дані про антибіотикорезистентність ентерококів в Україні практично відсутні або є неповними та обмеженими. Відсутні дослідження антиентерокової активності новітніх препаратів

тейкопланіну і лінезоліду. У літературі є лише поодинокі повідомлення про появу ванкоміцин-резистентних ентерококів.

Усе вищесказане свідчить про важливість вивчення складної біології, патогенності та антибіотикорезистентності ентерококів, а також про необхідність удосконалення методів виділення та ідентифікації цих мікроорганізмів.

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 1

Бактерії роду *Enterococcus* є частиною молочнокислої мікробіоти, вони поширені в природних середовищах та в різних організмах. Їх таксономічне положення виявлялось багато років, перш ніж віднести їх до роду *Enterococcus* у 1984 році. Бактерії роду *Enterococcus* являються грам позитивними, вони мають овальну форму та мають можливість вижити в різних умовах, навіть при високій температурі. Також вони є факультативними анаеробами з ферментативним метаболізмом, що утворюють молочну кислоту. Ще вони продукують різні біологічно активні сполуки (бактеріюцини), показуючи їх конкурентоспроможність в складних мікробіотах.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали для дослідження

Штами ентерококів видового складу, характерні для нашої лікарні: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus spp.* Поживні середовища для культивування ентерококів і визначення чутливості до антибіотиків: ентерококагар, агарове середовище Мюллера-Хінтона; диски з трьома антибіотиками: аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин, стрептоміцин); цефалоспорини (цефтазидим, цефтриаксон, цефепім); ванкоміцин, лінезолід, ампіцилін; карбапенеми (меропенем, іміпенем); фторхіноліни (ципрофлоксацин, норфлоксацин). Для дослідження використовували диск-дифузійний метод.

Результати

Всього використано 68 штамів ентерококів, виділених від новонароджених пацієнтів (вік 1-23 доби) у відділеннях неонатології та інтенсивної терапії за перші три місяці 2019 року. Діагнозами при надходженні були гостра внутрішньоутробна асфіксія, сепсис, вроджена пневмонія та інші. Визначали видовий склад виділених ентерококів: *Enterococcus faecalis* - 20 штамів, *Enterococcus faecium* - 32 штами, *Enterococcus spp.* - 16 штамів. Штами були отримані з наступних джерел виділення: зіву, пуповини, вмісту шлунка, носа, сечі, ендотрахеальної трубки та вуха.

Результати показали, що 59% *Enterococcus faecium*, 50% *Enterococcus faecalis* і 75% *Enterococcus spp.* були стійкі до ампіциліну: 34% *Enterococcus faecium*, 50% *Enterococcus faecalis* і 31% *Enterococcus spp. faecalis* і 31% *Enterococcus spp.* були стійкі до цефалоспоринів, 40-50% ентерококів були стійкі до фторхінолонів і 10-12% - до карбапенемів. 100% ентерококів були чутливі до лінезоліду.

Відносно ванкоміцину було виявлено два ванкоміцинорезистентні штами: один *Enterococcus faecium* і один *Enterococcus faecalis*, що становило 2,9% від загальної кількості ізолятів ентерококів.

2.2 Мікробіологічні методи

Вилучення та ідентифікація мікроорганізмів.

Час доставки в лабораторію становив від 30 хвилин до 2 годин. Кал доставляли без консервантів, 1 г калу ретельно перемішували з 9 мл фізрозчину (розведення 1:10). Із приготованих штор готували серійні 10-кратні розведення до титру 10^{-5} , 0,1 мл наносили на ентерококи і рівномірно розподіляли по всій поверхні середовища шпателем. Інкубацію проводили за температури $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ протягом (24-48) годин.

Матеріал з трофічної виразки инокулювали на селективний і диференційно-діагностичний агар і рідкі середовища зберігання, придатні для кожного виду мікроорганізмів, для виділення чистих культур, як описано в нормативних і методичних рекомендаціях, за загальноприйнятими методиками. Посіви інкубували за температури $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ протягом (24-48) годин. У пацієнтів, у яких ентерококи були виділені з харчових виразок, матеріал збирав тампоном із вмісту товстої кишки.

Ідентифікацію вилучених культур мікроорганізмів здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями за загальноприйнятими методами.

Визначення кількості мікроорганізмів.

Концентрацію мікроорганізмів у 1 г матеріалу визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО/г) з урахуванням його розведення за формулою:

$$X = \frac{10NM}{m},$$

де X – число КУО/г матеріалу,

10 – постійний коефіцієнт при посіві 0,1 мл,

N – кількість колоній,

M – розведення (в 10, 100, 1000 разів тощо),

m – маса матеріалу.

Одержані результати визначення кількості мікроорганізмів виражали в десяткових логарифмах числа мікроорганізмів на грам матеріалу – $\lg \text{КУО/г}$.

Приготування суспензій монокультур мікроорганізмів.

Приготування мікробних суспензій постійної концентрації проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою МакФарланда відповідно до інструкції до приладу.

Культуральне середовище змивали з поверхні агарового середовища стерильним фізіологічним розчином і набирали необхідну для експерименту кількість одиниць стандарту оптичної щільності МакФарланда. Кількість живих мікроорганізмів (КУО) визначали методом серійних розведень шляхом висіву а відповідні поживні середовища. Для досягнення однорідності було запропоновано метод приготування суспензій мікроорганізмів постійної концентрації [137]. Метод характеризується шкалою відповідності між каламутністю мікробної суспензії в одиницях МакФарланда та концентрацією мікробних клітин різних груп (бактерій і дріжджоподібних грибів).

Визначення ростових властивостей поживних середовищ.

Ростові властивості кров'яного агару, жовточно-лужного агару та ентерококагару оцінювали за допомогою кількісного показнику КУО/мл.

Дослідження були проведені на 30 клінічних штамах ентерококів з яких 10 належали до виду *E. faecalis*, 10 – *E. faecium*, 5 – *E. raffinosus*, 3 – *E. mundtii*, 2 – *E. cecorum*. Посівна доза мікроорганізму складала 10^2 КУО/мл, для цього 0,1 мл мікробної суспензії щільністю 10^3 засівали на середовище що досліджувалось.

Методи визначення чутливості до протимікробних препаратів.

Чутливість виділених культур мікроорганізмів до антимікробних препаратів визначали дифузійним методом Бауера-Кірбі з використанням комерційно доступних дисків [Error! Unknown switch argument.].

Чутливість виділених культур ентерококів до ванкоміцину визначали методом серійних розведень на середовищі кардіального агару. Серійні розведення препарату в агаровому середовищі готували до кінцевих концентрацій ванкоміцину 1, 4, 8, 16, 32 і 64 мкг/мл. Паралельно з пластинами, що містять антибіотики, для контролю росту готували чашки Петрі, які містили середовище без антибіотиків. Суспензії агарових культур із густиною 0,5 одиниць МакФарланда розводили в 10 разів фізіологічним розчином і інокулювали на поверхню сухого агару. Після інокуляції пластини висували за кімнатної температури та інкубували за 37°C протягом 16-20 годин. Кількість антимікробного препарату в пластині, за якої спостерігалось повне пригнічення росту, використовували як мінімальну концентрацію пригнічення росту для цільового штаму. Критерії інтерпретації результатів визначення чутливості ентерококів до ванкоміцину: мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) ≤ 4 мкг/мл - чутливі, МІК 8-16 мкг/мл - помірно чутливі, МІК ≥ 32 мкг/мл - стійкі [Error! Unknown switch argument.].

Для виявлення стійкості ентерококів до високих доз аміноглікозидів використовували набір № 27. Суспензію ентерококів у концентрації 0,5 одиниць МакФарланда інокулювали на поверхню середовища кардіального агару, що містило розчин гентаміцину і стрептоміцину. Інокульоване середовище з гентаміцином інкубували протягом 24 годин, а зі стрептоміцином - протягом 48 годин. Аналогічним чином інкубували контрольний посуд із середовищем, що не містить антибіотиків. Той факт, що в місцях культивування на середовищі без антибіотика спостерігається ріст, а на середовищі з додаванням антибіотика - ні, означає, що штам чутливий до гентаміцину і стрептоміцину. Поява кількох колоній на середовищі з додаванням антибіотика означає, що штам стійкий до гентаміцину або стрептоміцину.

Вивчення адгезивної активності бактерій.

Здатність ентерококів до адгезії досліджували методом гемадгезії на формалізованих еритроцитах людини 0 (I) групи крові резус-позитивної. При

оцінці адгезивних властивостей мікроб використовували такі критерії: середній показник адгезії (СПА), коефіцієнт адгезії (КА) та індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ). Щодо критеріїв оцінки адгезивних властивостей, то мікроорганізм вважають неадгезивним при $ІАМ \leq 1,75$; низькоадгезивним при ІАМ від 1,76 до 2,5; середньоадгезивним при ІАМ від 2,51 до 4,0; та високоадгезивним при ІАМ більш ніж 4,0.

Визначення антилізоцимної активності.

Антилізоцимну хімічну активність ентерококів визначали шляхом інюкуляції досліджуваних штамів на живильне середовище, доповнене лізоцимом у різних концентраціях у межах 1-10 мкг/мл.

Ефект інактивації лізоциму визначали по росту на середовищі індикаторної культури *Micrococcus luteus* var. *Lysodeikticus* ATCC 2665 біля антилізоцимоактивних штамів ентерококів. Кількісну оцінку антилізоцимної активності штаму проводили за максимальною концентрацією лізоциму в середовищі, інактивованому цим штамом.

Вивчення антикомплементарної активності.

Антикомплементарну активність (АКА) штамів ентерококів визначали фотометричним методом. Як джерело комплементу використовували іофілізовану сироватку морської свинки (ЗАТ «Біолік», Харків). Дослідні зразки з'єднували з 0,1 мл стандартизованої суспензії ентерококів і комплементу. Контрольні зразки замість суспензії ентерококів складалися з буферного розчину. Зразки інкубували за температури $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ протягом 2 годин. Потім додавали 2 мл 5 %-ної суспензії еритроцитів вівці у фосфатному буфері (рН 7,2-7,4), сенсibiliзованій гемолітичною сироваткою, та інкубували суміш за температури $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ протягом 1 години. Для зупинки реакції пробірку інкубували за температури $(4-6)^\circ\text{C}$ протягом 10 хв. Зразки центрифугували за 2000 об/хв протягом 10 хв і вимірювали абсорбцію при $\lambda = 480$ нм на спектрофотометрі «СФ-56». АКА виражали в одиницях анти-С'Н50.

Визначення ферментативної активності мікроорганізмів.

Під час дослідження визначали здатність мікроорганізмів продукувати гіалуронідази, желатинази, казеїнази, еластази, фосфатази, лецитинази, РНКазу, ліпази, фібринолізин, гемолізін і коагулаз плазми.

Визначення казеїнолітичної активності проводили на середовищі з 1 % розчином казеїну, шляхом внесення в лунки діаметром 5-7 мм густої суспензії вивчаємих культур.

Для визначення желатиназної активності використовували прискорений метод за допомогою фотоплівки в рідкому поживному середовищі [240].

Гіалуронідазну активність виявляли за схемою McClean у модифікації Миронової Т. К., 1978. Гіалуронову кислоту одержували з пупочних канатиків за методикою Жахової З. Н., 1968.

Еластазну активність визначали за допомогою субстрату конго червоного еластину (Fluka, USA).

Твін-естеразну активність визначали на агаровому середовищі з додаванням 0,01 % $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ефіри лауринової (твін-20) та олеїнової (твін-80) кислот додавали в розплавлене агарове середовище до кінцевої концентрації 1 % (по об'єму).

РНК-азну активність визначали на середовищі з додаванням рибонуклеїнату натрію.

Гемолітичну активність визначали на агарових середовищах із додаванням 5 % дефібринованої крові людини.

Фібринолітичну активність ентерококів визначали на плазмо-агаровому голодному середовищі.

Плазмокоагулазну активність виявляли в реакціях плазмокоагуляції, шляхом внесення у пробірку однієї петлі добової агарової культури досліджуваного штаму, яку суспендували у плазмі (ЗАТ «Біолік», м. Харків).

Визначення лецитинази проводили на 1,8 % поживному агарі, що містить 1 % яєчного жовтка.

Для контролю ферментативної активності ставили позитивні та негативні контролю з референс-штамами.

Синхронізація активності культур перед проведенням дослідів досягалася одноразовим впливом низької температури (4 °C) упродовж 30 хвилин.

2.3 Статистична обробка результатів досліджень

Для аналізу отриманого матеріалу він був згрупований за альтернативними і змінними ознаками. Під час узагальнення матеріалу наводилися абсолютні числа під час підрахунку одиниць спостереження, які являли собою якісні та кількісні ознаки. Подальше опрацювання експериментальних даних проводили відповідно до правил нормальної та альтернативної варіаційної статистики, викладених у посібнику.

Статистична обробка включала розрахунок первинних статистичних показників (середньої арифметичної $M(X)$, помилки середньої арифметичної, або стандартної помилки (m_M), середньоквадратичного відхилення.

При характеристиці величин і властивостей альтернативної варіації, частку варіант, що володіють досліджуваними ознаками (p), виражали у відсотках (%) до їх загального числа за формулою:

$$p = \frac{n}{N} 100\%,$$

де n – абсолютне число варіант, що мають необхідну ознаку,

N – загальне число об'єктів вибірки, що аналізується.

Помилка середнього відсотку (m_p) розраховувалася за формулою:

$$m_p = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}} ; \quad m_p = \sqrt{\frac{p(100-p)}{N}} (\%).$$

Крім того, для всіх вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів закону нормального розподілення Гаусаза критеріями Колмогорова-Смірнова.

Відмінності між вибірками, що розподілені занормальнимзаконом, оцінювалисьзапараметричним критерієм Ст'юдента (t)

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}},$$

де $\bar{x}_1$ та $\bar{x}_2$ середні значення змінних шкали відношень абовідсотка вибірок, що порівнюються; s_1 та s_2 – відповідно показники відхилень одиничних значень від відповідних їм середніх величин (процентів).

Для перевірки гіпотези про рівність генеральних середніх двох незалежних (незв'язаних) вибірок використовувалидвохвибірковий критерій Ст'юдента. Якщо вибірки вважализалежними, застосовувалипарний критерій Ст'юдента. За умови коли вірогідність випадковостей не перевищувала 5 % ($p \leq 0,05$), нульовагіпотезавідкидалась. Різниця між вибіркамивважалась не випадковою й середні вибірок вважалисьтакими, що достовірно відрізняються між собою.

Оцінку різниці між часткамиваріант, вираженими у відсотках, проводили з використанням критерію згоди χ^2 (хі-квадрат).Приймалась нульова гіпотеза, заумови коли відмінність між середніми показниками вибірок (x_1 та x_2) не булавстановлена. Крім того, визначалиочікуванезначеннярезультату $(x_1 + x_2)/2$ – показник того, що вивчаємі події відбувалисььвипадковим, чи не випадковим чином.

Встановленнявзаємозв'язку між змінними проводили за допомогою кореляційного аналізу. Коефіцієнт кореляції Пірсонавизначализа формулою:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}},$$

де x та y – паризначень, що порівнюються,

$\bar{x}$ та $\bar{y}$ – середні значення у вибірках.

Визначали коефіцієнт кореляції (r), який може прийматизначення від -1 (сильна зворотна лінійна залежність) до $+1$ (сильна пряма пропорційна залежність). Якщо $r = 0$, то лінійна залежність між двома вибірками відсутня. При значеннях $r > 0,95$ вважали, що між параметрами існує практично лінійна залежність (пряма при позитивних значеннях r і зворотна при негативних); значення r в межах $(0,8-0,95)$ розцінювали як сильну ступінь лінійного зв'язку між параметрами; $(0,6-0,8)$ – наявність лінійного зв'язку між параметрами; при значеннях $r < 0,4$ вважали, що лінійний взаємозв'язок між параметрами не виявлено [139].

Коефіцієнт подібності Жаккарда (S_j) штамів, вилучених з товстого кишечника та трофічних виразок хворих на цукровий діабет визначали за формулою:

$$S_j = \frac{a}{a + b},$$

де a – кількість позитивних тестів, що збігаються, b – кількість тестів, що не збігаються у зіставлених штамів дослідженої множини [Error! Unknown switch argument.].

Обробка результатів досліджень виконувалась на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003, «Biostat-4».

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 2

Матеріал який був використаний в роботі був інтенсивно оброблений та проаналізований за допомогою методів альтернативної та нормальної варіаційної статистики. Під час узагальнення даних використовували абсолютні числа, за допомогою яких враховували якісні та кількісні характеристики. Для обробки даних вилучених з дослідів, застосовувались основні статистичні методи, а також розрахунок середньої арифметичної, стандартні помилки та середньоквадратичного відхилення.

РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ АНАЛІТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Виділення й ідентифікація мікроорганізмів роду *Enterococcus*

У дослідженні використовували 162 штами *Enterococcus* spp., виділених із фекалій клінічно здорової худоби, виділених із фекалій клінічно здорової худоби. Серед них було 54 ізольовано з фекалій великої рогатої худоби, 21 - з фекалій кіз, 51 - з фекалій свиней і 36 - з фекалій коней [Error! Unknown switch argument.]. Фекалії збирали в стерильні одноразові герметичні контейнери та доставляли в лабораторію. Мікроорганізми виділяли за допомогою класичних бактеріологічних методів.

Один грам фекалій без консерванту подрібнювали в стерильній ступці разом із 9 мл стерильного 0,85%-ного розчину NaCl (10^{-1} розведення). З цього вихідного розведення було зроблено ще одне 10-кратне розведення у стерильному ізотонічному розчині NaCl. Із розведень 10^{-3} та 10^{-5} додавали по 0.1 мл суспензії на поверхню диференціально-діагностичних серед та розтирали шпателем Дригальського.

Використовували такі диференційно-діагностичні середовища: Ентерококк-Агар (CONDA, Іспанія), жовчно-ескулінове агарове середовище з азидом натрію (HiMedia, Індія), середовище інгібування молока (Калина Г.П., 1972). Культури інкубували в інкубаторі за 37°C протягом 24 годин. Рости характеристики ентерококів: (Ентерококкосель-Агар і Жовч-ескулінове агарове середовище з азидом натрію коричнево-чорного преципітату навколо колоній, ріст чорних дрібних колоній на молочно-інгібіторній середі) [Error! Unknown switch argument.]. Деякі з досліджуваних колоній були зібрані для приготування мазка і пофарбовані за Грамом для мікроскопії. Якщо мікроскопія підтверджувала однорідність колонії, решту висівали на агарове середовище Шедлера (HiMedia, Індія) для отримання чистої культури.

Видову ідентифікацію штамів ентерококів і визначення наявності генетичних детермінант факторів вірулентності. Проводили за допомогою

полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Бактеріальні лізати для ПЛР готували з використанням реагента «ДНК-Експрес». Для цього використовували добовий агар для ентерококів петлею вносили у пробірку з реагентом, перемішували на мікроцентрифузі-струсувальній 10с, поміщали пробірку у твердотільний термостат та інкубували при температурі 98 °С протягом 20 хвилин. Після завершення інкубації пробірки центрифугували при 12000 об/хв при кімнатній температурі протягом 15 с. Надосад поміщали в чисті пробірки. Отриманий супернатант використовували як досліджуваний зразок ДНК для постановки реакції ампліфікації.

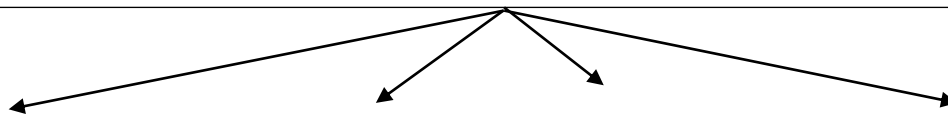
ПЛР проводили в термоциклері «Терцик». Реакційна суміш включала 1 мкл бактеріального лізату, 0,5-1 мкл специфічних праймерів, 0,8 мкл дезоксирибонуклеозид-трифосфатів (10 mM, ThermoScientific, США), 2,5 мкл 10x ПЛР-буфера 1,5 мкл хлориду магнію (25 mM, Fermentas, Литва), 0,2-1 мкл ферменту Taq полімерази (5 од/мкл, Хелікон). Реакційну суміш доводили до 25 мкл водою без нуклеаз (Fermentas, Литва). Синтез усіх використаних у роботі праймерів здійснено компанією «СИНТОЛ». Продукти ампліфікації генів аналізували шляхом електрофоретичного поділу у горизонтальному агарозному гелі (1-2%), пофарбований бромистиметидієм. Як маркерів застосовували GeneRuler 1 kbp DNA Ladder та GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Fermentas, Литва). Щільність агарозного гелю та маркери молекулярної ваги підбирали залежно від молекулярної маси продуктів ампліфікації. Для спрощення та уніфікації визначення видової належності штамів, які є найбільш клінічно значимими, додається укорочена схема ідентифікації (таблиця 1.1) Результативізуалізували в ультрафіолетовому світлі [Error! Unknown switch argument.]. Позитивний висновок про наявності гена робили при виявленні в доріжці специфічної смуги певної маси, яку встановлювали за лінійкою молекулярних мас. Для документування одержаних результатів гелеві пластини фотографували. До вище сказаного додається «загальна характеристика дослідження» (Мал. 3.1)

Загальна схема дослідження

Виділення бактерій роду *Enterococcus* з фекалій тварин

Ідентифікація виділених фекальних культур ентерококів

Вивчення біологічних властивостей ізолятів *Enterococcus* sp.



Визначення факторів патогенності:

- Желатиназна активність
- Гемолітична активність
- Протеолітична активність

Визначення факторів персистенції:

- Антиізоцимна активність
- Антикарбонізна активність
- Утворення біоплівки

Визначення антибіотико-чутливості культур ентерококів

Визначення антагоністичної активності ізолятів ентерококів та впливу на неї факторів макроорганізму (жовч, хлороводнева кислота)

Вивчення генетичних детермінантів факторів патогенності та персистенції

Вивчення генів антибіотико-резистентності

Вивчення генів бактеріоциногенії

Відбір антагоністично активних штамів *Enterococcus* sp.

Вивчення антагоністичної активності культур ентерококів *in vivo*

Статистична обробка отриманих результатів

Таблиця 3.1

Скорочена схема ідентифікації клінічно значущих ентерококів

ВИД	РУХ	ПГ	АРГ	АРА	КСИ	ТЕЛ	ГЕМ
<i>E. faecalis</i>	-	-	+	-	-	+	+(b)
<i>E. faecium</i>	-	-	+	+	-	-	+(a)
<i>E. casseliflavus</i>	+	+	d	+	+	+	+
<i>E. mundtii</i>	-	+	+	+	+	-	-
<i>E. raffinosus</i>	-	-	-	+	-	-	-
<i>E. galinarum</i>	+	-	+	+	+	+	+(a,b)
<i>E. duras</i>	-	-	+	-	-	-	+(a,b)

Примітки: РУХ – рухливість; ПГ – пігмент; АРГ – аргінін; АРА – арабіноза; КСИ – ксилоза, ТЕЛ – телурит калію; ГЕМ – гемоліз; “+” – >90 % позитивних результатів на першу добу; “-” – <10 % негативних результатів на першу добу; “d” – ознака варіабельна – позитивний результат у 26-74 % штамів.

3.2 Характеристика біологічних властивостей мікроорганізмів роду *Enterococcus*, вилучених із різних екоотопів

Бактерії роду *Enterococcus* належать до потенційно патогенної мікробіоти [Error! Unknown switch argument.] і виступають як збудники інфекційних і запальних захворювань у тварин. Здатність ентерококів запускати інфекційний процес пов’язана з наявністю низки чинників вірулентності: поверхневих білків, що беруть участь у процесах адгезії та інвазії, цитолізинів і агресивних ферментів (протеази, желатинази і гіалуронідази).

Ентерококи ж являють собою взаємодоповнювальну мікрофлору кишечника ссавців і птахів, беруть участь в елімінації патогенних бактерій і забезпечують стійкість до утворення колоній на слизовій оболонці. Як представники комменсальної мікрофлори, ентерококи також потребують адгезинів і бактеріоцинів, включно з цитолізинами. Наразі клінічне значення

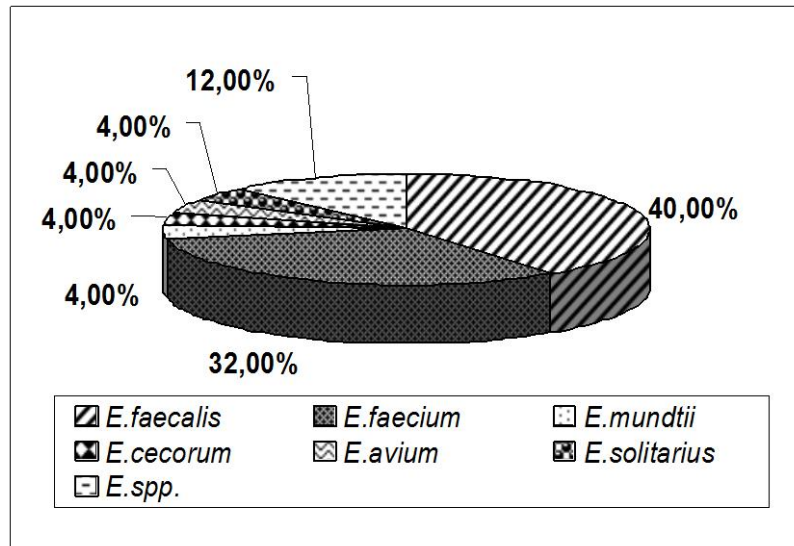
ентерококів значно зросло, що ставить питання про розмежування взаємозалежної мікрофлори та етіологічно значущих штамів. Однак до теперішнього часу біологічні характеристики ентерококів, збудників інфекційно-запальних захворювань та ендемічних бактерій, залишаються невідомими. Тому метою цього дослідження було вивчення біопрофілю *Enterococcus* spp., виділених від тварин у нормі та патології, і виявлення найінформативніших ознак, які дають змогу диференціювати вірулентні та невірулентні штами ентерококів.

Першу групу склали 42 штами *Enterococcus faecium*, *E. hirae*, *E. durans*, *E. faecalis*, *E. flavescens* і *E. casseliflavus*, виділені з фекалій клінічно здорових виробничих тварин.

До другої групи увійшли *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*, *E. hirae*, *E. avium* і *E. durans*, загалом 43 ізоляти від тварин з інфекційно-запальними захворюваннями (із виділень зі статевих органів самок із ендометритом 15 ізолятів, 2 ізоляти із секрету молочних залоз під час маститу і 26 ізолятів із гнійних ексудатів за абсцесів м'яких тканин і середнього отиту). Антилізоцитарну (АЛА) та антикарнозинову (АКрА) активність ентерококів визначали фотометричним методом за О.В.Бухаріним. Високим вважали рівень АКрА вищим за 2 мг/мл, середнім - 1-2 мг/мл, низьким - менше 1 мг/мл.

Утворення бактеріями біоплівки оцінювали за ступенем зв'язування кристалічного фіолетового в лунках стерильних 96-лункових полістиролових планшетів.

За видовим спектром ентерококи розподіляються як показано на малюнку 3.2



Малюнок 3.2 Розподіл за видовою належністю ентерококів, вилучених від здорових дітей.

3.3 Видовий склад та біологічні властивості мікроорганізмів роду *Enterococcus*, вилучених із об'єктів оточуючого середовища стаціонару

Для встановлення епідеміологічної значущості та ідентифікації нозокоміальних штамів ентерококів було проведено мікробіологічний моніторинг середовища стаціонарних приміщень. Дані про частоту виділення ентерококів з об'єктів оточуючого середовища стаціонару наведено нижче (табл. 3.2). Всі бактерії роду *Enterococcus*, які було вилучено з оточуючого середовища стаціонару були типовими за морфологічними та тинкторіальними властивостями та були ідентифіковані як *E. raffinosus*. Судячи з цього робимо висновок, що оптимальним середовищем для первинного посіву клінічного матеріалу для виділення цих мікроорганізмів є ентерококагар, він дає змогу здійснювати видову ідентифікацію видів *E. Faecalis*, *E. Faecium* та пригнічує ріст супутньої мікрофлори.

Таблиця 3.2

Об'єкт дослідження	Кількість досліджень	Кількість позитивних проб	
		Абс.	M $\pm$ m, %
Інструменти	56	3	5,3 $\pm$ 2,9
Медобладнання	39	0	0
Предмети догляду, руки медперсоналу	143	8	5,6 $\pm$ 1,9
Меблі	80	2	2,5 $\pm$ 1,7
Всього	318	13	4,1 $\pm$ 1,1

3.4 Чутливість ентерококів до протимікробних препаратів різних груп

У ході мікробіологічного дослідження зразків від госпіталізованих у 2019р. пацієнтів виділили 1562 штами ентерококів. Культурами були: кров - 85 штамів (5,4%), аортальний клапан- 2 (0,1%), цереброспінальна рідина- 4 (0,3%), плевральна рідина- 2 (0,1%)), легенева тканина - 5 (0,3%), бронхоальвеолярний лаваж - 24 (3,8%), ізольована трахеостома- 2 (0,1%), мокротиння 37 (2,3%), сеча 574 (36,7%), фекалії 377 (24,1%), виділення з післяопераційної рани- 30 (1,9%) ізолятів; з інших біосубстратів (відділяється області ураження при синдромі діабетичної стопи (СДС), лохії, порожнини рота і глотки і т.д.) виділили 420 (26,9%) штамів. Серед *Enterococcus* spp. переважали *E. faecalis* - 948 (60,7%) та *E. faecium* - 606 (38,8%). Інші види ентерококів були представлені *E. avium* - 3 (0,2%), *E. casseliflavus* - 2 (0,1%), *E. gallinarum* - 2 (0,1%), *E. durans* - 1 (0,06 %). *Enterococcus* spp., виділені з

біологічних зразків, які є в нормі стерильними, склали 93 ізоляти, які належали видам *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. avium*, *E. durans*. Серед 85 штамів, ізольованих із крові, були *E. faecalis*- 43 (50,6%), *E. faecium*- 41 (48,2%) та *E. durans*- 1 (0,6%) ізолят. Виділені з ліквору ентерококи - 4 ізоляти - належали до видів *E. faecalis* - 2, *E. faecium* - 1, *E. avium* - 1 штам. Ураження аортального клапана серця, виявлені у 2 пацієнтів, були викликані в одному випадку *E. faecalis*, в іншому - *E. faecium*. Виділені з плевральної рідини ентерококи (2 штами) в обох випадках належали до виду *E. faecium*.

Серед ентерококів, виділених із усіх досліджених біосубстратів, були резистентні до ампіциліну- 598 (38,3%), лінезоліду- 2 (0,1%), імipенему- 587 (37,6%), норфлуксацину 790 (50,6%). %), рифампіцину - 1065 (68,2%), тетрацикліну - 1171 (75,0%), еритроміцину - 1324 (84,8%), фосфоміцину - 344 (22,0%), хлорамфеніколу 265 (17, 0%), нітрофурантоїну- 376 (24,1%), котримоксазолу- 633 (40,5%) ізолятів. Були резистентні до ванкоміцину 79 (5,1%) штамів, до тейкопланіну були стійкі 97 (6,2%) досліджених ізолятів ентерококів. Особливо важливою є оцінка видової різноманітності та спектор стійкості до антибіотиків штамів ентерококів, виділених зі стерильних у нормі біосубстратів. Ураження аортального клапана були в одному випадку обумовлені *E. faecalis*, чутливим до всіх вивчених антибіотиків, в іншому — *E. faecium*, резистентним до ампіциліну, імipенему, рифампіцину, еритроміцину, нітрофурантоїну. Ентерококи- етіологічні агенти інфекцій центральної нервової системи - були представлені чотирма штамами, що належать до трьох різних видів. Два ізоляти *E. faecalis* були резистентними до тетрацикліну, по одному з них - до рифампіцину, еритроміцину та хлорамфеніколу. Єдиний штам *E. faecium*, ізольований з цереброспінальної рідини, був резистентний до ампіциліну, норфлуксацину, рифампіцину, тетрацикліну, еритроміцину, хлорамфеніколу, нітрофурантоїну, котримоксазолу. Штам *E. avium* був резистентний до рифампіцину, тетрацикліну, еритроміцину.

Виділені з плевральної рідини два штами *E.faecium* демонстрували ідентичний спектр антимікробної резистентності та були стійкими до ампіциліну, імipенему, рифампіцину, еритроміцину, норфлуксацину, тетрацикліну.

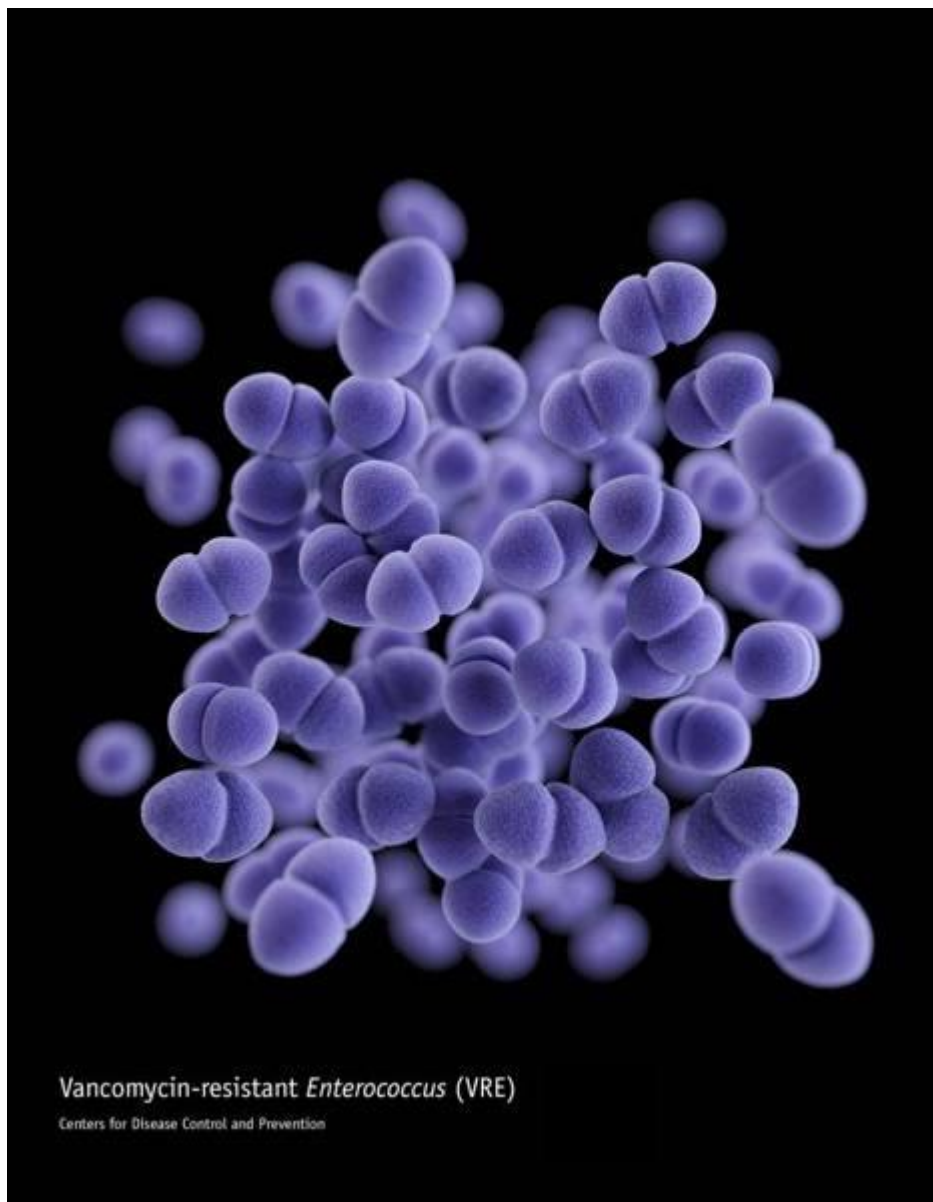
Серед ізолюваних з крові *E.faecalis* (43 штаму) всі досліджені культури були чутливі до ампіциліну, ванкоміцину, тейкопланіну, лінезоліду, імipенему, фосфоміцину, нітрофурантоїну. Стійкість до норфлуксацину виявили у 17 (39,5%), рифампіцину- у 19 (44,2%), тетрацикліну - у 32 (74,4%), еритроміцину - у 29 (67,4%), хлорамфеніколу - у 13 (30,2%), котримоксазолу - у 14 (32,6%) штамів.

Усі виділені з крові штами *E.faecium* (41 штаму) були резистентними до ампіциліну, норфлуксацину та еритроміцину. Резистентність до імipенему спостерігали у 39 (95,1%), до рифампіцину- у 39 (95,1%), до тетрацикліну - у 37 (90,2%), до фосфоміцину- у 21 (51,2%). %), хлорамфеніколу- у 3 (7,3%), нітрофурантоїну- у 28 (68,2%), котримоксазолу- у 21 (51,2%) штаму. Усі виділені з крові штами *E.faecium* були чутливі до лінезоліду, стійкі до ванкоміцину були 8 (19,5%), тейкопланіну 9 (22,0%) ізолятів.

Єдиний ізолюваний із крові штаму *E.durans* був чутливий до всіх антибактеріальних препаратів, крім ампіциліну та тетрацикліну. Ентерококи здатні викликати різноманітні інфекції, найчастіше – інфекціїсечовидільної системи, бактеріємію, сепсис, ранові інфекції, ендокардити [Error! Unknown switch argument.]. Ці мікроорганізми, а саме ванкоміцинорезистентні штами(мал.3.4), знаходяться під пильною увагою органів громадського охорони здоров'я. Центр з контролю та профілактики захворювань (США) визнає такі мікроорганізми серйозною загрозою громадській охороні здоров'я. Відповідно до звіту 2019 р., у США спостерігали 54500 захворювань та 5400 летальних випадків, зумовлених ентерококами. У відділеннях трансплантації солідних органів ванкоміцинорезистентні *E.faecium* є найбільш частим агентом, що викликає бактерієміюта сепсис, пов'язані з постановкою центрального венозного

катетера. Крім того, що скано вище додаю таблицю «Антибіотико резистентність Enterococcus, виділених з трофічних виразок та кишечника»

Малюнок 3.3



Примітка*: на фото зображений ванкоміцинрезистентний ентерокок.

Таблиця 3.3

**Антибіотикорезистентність *Enterococcus*, виділених з
трофічних виразок та кишечника**

Антибіотик	Розподіл штамів за чутливістю, %					
	стійкі		помірностійкі		чутливі	
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %
β-лактами						
Пеніцилін	69	65,1±4,7	0	0	37	34,9±4,7
Ампіцилін	33	31,1±4,4	0	0	73	68,9±4,4
Амоксицилін	4	3,8±1,8	2	1,9±1,3	100	94,3±2,2
Аміноглікозиди						
Гентаміцин	7	6,6±2,4	0	0	99	93,4±2,4
Стрептоміцин	10	9,4±2,3	0	0	96	90,6±2,3
Амікацин	103	97,1±1,6	0	0	3	2,9±1,6
Сизоміцин	98	92,4±2,6	0	0	8	7,6±2,6
Неоміцин	106	100,0	0	0	0	0
Нетилміцин	60	56,6±4,8	10	9,4±2,8	36	34,0±4,6
Макроліди						
Еритроміцин	58	54,7±4,8	37	34,9±4,6	11	10,4±2,9
Кларитроміцин	38	35,8±4,6	38	35,8±4,6	30	28,4±4,4
Азитроміцин	87	82,0±3,7	10	9,4±2,8	9	8,6±2,7
Тетрацикліни						
Тетрациклін	65	61,3±4,7	4	3,8±1,8	37	34,9±4,6
Доксициклін	81	76,4±4,1	0	0	25	23,6±4,1
Нітробензоли						
Хлорамфенікол	38	35,8±4,6	14	13,2±3,3	54	51,0±4,8
Глікопептиди						
Ванкоміцин	0	0	9	8,5±2,7	97	91,5±2,7
Тейкопланін	1	1,0±0,9	0	0	105	99,0±0,9
Фторхінолони						
Ципрофлоксацин	70	66,0±4,6	18	17,0±3,6	18	17,0±3,6
Норфлоксацин	77	72,6±4,3	18	17,0±3,6	11	10,4±2,9
Офлоксацин	70	66,0±4,6	19	17,9±3,7	17	16,1±3,6
Левовфлоксацин	60	56,6±4,8	17	16,0±3,5	29	27,4±4,3
Пефлоксацин	52	49,0±4,8	7	6,6±2,4	47	44,4±4,8
Ломефлоксацин	78	73,5±4,3	17	16,0±3,5	11	10,5±2,9
Оксазолідини						
Лінезолід	0	0	0	0	106	100,0

Для характеристики були використані загальноприйняті показники: чутливі, помірнорезистентні та резистентні.

3.5 Фактори патогенності мікроорганізмів роду *Enterococcus*, виділених із різних екотопів

Генетичні детермінанти чинників патогенності ентерококів, виділених із клінічного матеріалу, харчових продуктів і заквасочних культур, скринінгували на наявність поверхневих білків, у геномі клінічних ізолятів.

І чинників вірулентності ентерококів, виділених із заквасочних культур, було проаналізовано та встановлено, що в геномах клінічних ізолятів переважають гени *esp*, які кодують поверхневі білки.

Не менш важливими факторами адгезії є Фімбрії (пілі) ентерококів. Білкові субодиниці пілі експресуються з оперона *ebr* на хромосомі. Їхня кількість варіює у різних видів ентерококів (Nallapareddy S.R. et al., 2006).

Було показано, що фімбрії *Ebr* відіграють важливу роль у формуванні біопластинок, а також в адгезії. Поверхня клітинної стінки ентерококів складається з мембранних гліколіпідів, які також беруть участь в адгезії до тканин господаря.

Розпізнаються і зв'язуються з поверхневими глікопептидами, які, як було встановлено, є важливими молекулярними структурами в адгезії до тканин хазяїна [25].

До патогенних факторів, що виділяються ентерококами, належать: цитолізینی (гемолізینی/бактеріоцини) він представляє собою катіонні, гідрофобні, термостабільні пептиди з низькою молекулярною масою. Кодуються вісьмома генами, розташованими на плазмідах і хромосомах. Внесок цитолізинів у вірулентність ентерококів був продемонстрований в експериментальних моделях ентерокової інфекції у тварин (Jett B.D. et al, 1992; Garsin D.A. et al. et al. 2001).

3.6 Фактори патогенності мікроорганізмів роду *Enterococcus*, які сприяють їх прикріпленню, колонізації та інвазії в тропні тканини мікроорганізму

Фактори вірулентності бактерій є генетично детермінованими ознаками. Деякі з генів вірулентності присутні на генетичних елементах, локалізованих поза хромосомами, так званих «острівцях патогенності», і передаються між штамми шляхом вбудовування в геном бактеріальної клітини (Бондаренко В.М., 2001).

Першим етапом взаємодії мікробіоти і господаря є адгезія до клітин макробіоти. Є відомості про кілька факторів, що визначають адгезію ентерококів до тканин. Першорядне значення в цьому процесі мають агрегуючі речовини (AB) (Jett B.D. et al., 1994). Агрегаційні речовини – це поверхневі глікопротеїни, що кодуються бактеріальними плазмідними генами та індуковані присутністю внутрішньоклітинних феромонів (Chandler J.R. et al., 2005). Ці поверхневі пептиди діють як адгезини, полегшуючи поглинання клітин *E. Faecalis* у клітинах кишківника та їхнє проходження через стінку кишківника, а також вносять значний внесок у процес вислизання ентерококів від фагоцитів [Error! Unknown switch argument.]. Ген AS є більш поширеним серед фекальних і клінічних ізолятів ентерококів, аніж серед штамів, виділених з об'єктів довкілля (Coque T.M. et al., 1995).

Адгезія також може бути зумовлена ліпотейхоєвою кислотою та глікопротеїновими адгезинами. Фактори адгезії ентерококів кодуються кон'югативними плазмідами, які включають гени феромонів для полегшення контакту між бактеріальними клітинами-донорами та клітинами-реципієнтами, а також між бактеріальними та еукаріотичними клітинами (Johnson A.P., 1994).

Ентерококова ліпотейхоєва кислота діє як зв'язувальний ліганд для речовин, що агрегують бактеріальні клітини (Waters C.M. et al., 2004). Ліпотейхоєву кислоту було оцінено як фактор, що бере участь у регуляції

запальних реакцій у тканинах хазяїна, стимулюючи комплемент-залежний цитоліз і вироблення цитокінів (Theilacker C. Etal., 2006).

Поверхневий білок ентерококів Esp був спочатку ідентифікований у гентаміцин-резистентному штамі *E. Faecalis*, виділеному під час бактеріальної інфекції (Shankar V. Etal., 1999). Білок Esp – це поверхневий білок із молекулярною масою 202 кДа, який належить до грампозитивних поверхневих білків. Він має характерні структурні особливості (повторювана послідовність транспортних сигналів), властиві грампозитивним поверхневим білкам. Висока ідентичність білка Esp у *E. faecalis* і *E. faecium* вказує на те, що ці сполуки виконують схожі функції в процесі прикріплення бактерій до поверхні колонії, на думку Н. Leavis et al. (2004). Крім первинного прикріплення, білки також беруть участь у формуванні біокоробочки, що в основному визначається N-кінцевим доменом (Heikens E. Etal., 2007; VanWamel W.J. et al., 2007).

Таблиця 3.4

Рівень адгезивності ентерококів, вилучених в монокультурі та в асоціації

Показники адгезії	Ентерококи:		
	в монокультурі	в асоціації з умовно патогенними ентеробактеріями	в асоціації з патогенними ентеробактеріями
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$

СПА	6,7 $\pm 0,7^*$	4,9 $\pm 0,3$	4,7 $\pm 0,5$
K(%)	78, 4 $\pm 2,6$	75,5 $\pm 3,0$	70,2 $\pm 3,2$
IAM	8,6 $\pm 0,5^*$	6,5 $\pm 0,3$	6,6 $\pm 0,5$

Примітка: «*»— різниця показників статистично достовірна ($p < 0,05$).

3.7 Фактори патогенності, які обумовлюють здатність мікроорганізмів роду *Enterococcus* протистояти захисним механізмам макроорганізму

У *Enterococcus* sp. були вивчені різні захисні й атакуючі ферменти. Одним із них є желатиназа. Специфічність желатинази для біологічно активних пептидів і колагену має значення як фактор вірулентності.

Y.A. Suet al. (1991) визначили нуклеотидну послідовність, що кодує передбачувану серинову протеазу. Її назвали SprE через схожість із протеазою V8 золотистого стафілокока.

У 2000 році X. X. Qin et al. Визначили нуклеотидну послідовність, що кодує серинову протеазу V8, використовуючи метод гібридизації нуклеїнових кислот, ідентифікацію та транскрипцію гена sprE та gelE. Виявлено, що ген gelE кодує високоспецифічну глутаміл-ендопептидазу серинового типу.

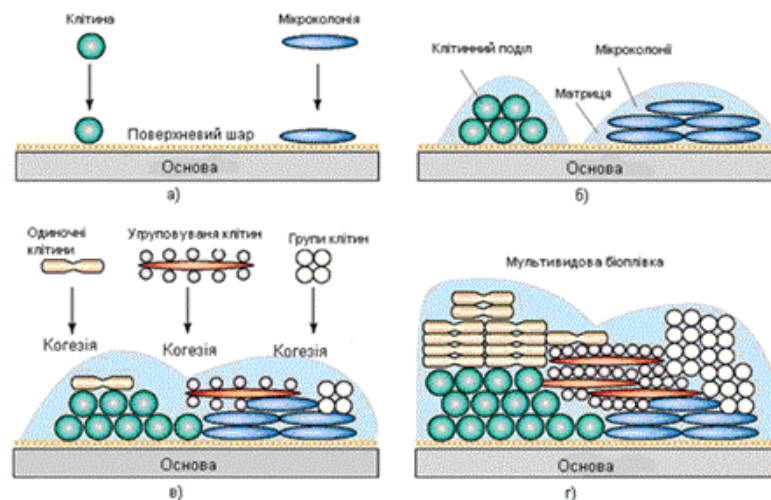
Деякі ентерококи характеризуються здатністю руйнувати гіалуронову кислоту під дією ферменту гіалуронідази (RosanB, Williams N.B., 1964). Цей фермент сприяє поширенню бактерій та їхніх токсинів у макротканинах (Kayaoglu G., Ørstavik D., 2004).

Однією з основних стратегій довготривалого збереження та виживання (мікробної персистенції) бактерій в екотопах є формування

біоплівкових структур (скупчення мікроорганізмів, асоційованих із полісахаридним позаклітинним матриксом).

Утворення біоплівок (мал.2) майже завжди вважається ключовим патогенним фактором у розвитку ентерококових інфекцій. Однак у зв'язку з функціонуванням сигнальних систем у популяціях біоплівок необхідний активний відбір штамів зі сприятливими характеристиками та елімінаціями штамів з «небажаними» фенотипами [Error! Unknown switch argument.].

Малюнок 3.4 Початкові етапи утворення біоплівки: а — прикріплення



перших клітин; б — утворення центрів прикріплення; в — адгезія наступних клітин; г — утворення зрілої багатошарової плівки

Усунення штамів з «небажаними» фенотипами призводить до успішної колонізації кишківника комменсальними бактеріями.

Було показано, що штами *E. faecalis* утворюють біоплівки частіше, ніж інші види *E. faecalis*. Здатність до утворення біоплівок становить 80% культур *E. faecalis* та була виявлена у 48 % *E. faecium*.

Вживання ентерококів у травному тракті багато в чому обумовлено наявністю у них здатності протистояти антимікробним пептидам організму хазяїна. У кишкових ізолятів *E. faecalis* та *E. Faecium* виявлено наявність антилізоцимної, антикомплемента, антиінтерференової, антитромбоцитарної катіонно-білкової та антибета-лізинової активностей (Білімова С.І., 2000; Черданцева Г.А., Білімова С.І., 2000). Встановлено, що фекальні штами *E. faecalis* здатні інактивувати лізоцим,

лактоферин, білки гістони, причому показники активностей збільшувалися після співінкубування з найпростішими, що може свідчити про реалізацію міжмікробних взаємодій, що дозволяють ентерококам тривалий час зберігатися в організмі (БугероН.В., Потатуркіна-НестероваН.І., 2012).

Патогенність і персистенція ентерококів сприяють розвитку інфекційного процесу, але не є обов'язковою умовою для виживання бактерій у біотопі. Водночас багато з цих характеристик гарантують присутність ентерококів. Ентерококи є умовно-патогенними мікроорганізмами і тому потребують адгезивів. Як опортуністичні патогени, ентерококи мають перевагу перед іншими бактеріями, оскільки здатні виживати в суворих умовах порівняно з іншими бактеріями [151].

3.8 Фактори патогенності мікроорганізмів роду *Enterococcus*, які спричиняють розвиток патологічних процесів у органах і тканинах

Здатність бактерій паразитувати в нирці визначається їхньою комбінованою природою, тому що вони мають виражати різні ознаки або поєднання ознак, що мають патогенне значення на різних етапах інфекційно-запального процесу; дослідження знаменних авторів показали, що клінічні ізоляти фекальних ентерококів (мал. 3.5) мають виражену протеолітичну активність, якщо порівнювати їх із культурними штамами, виділеними з кишечника здорових людей [Error! Unknown switch argument.].

Цей матеріал також показав високу протеолітичну активність у культурах *E. faecalis*. Пусковим механізмом будь-якого інфекційного процесу є адгезія, яка створює умови для подальшої інвазії мікроорганізмів у тканини господаря. У сечовивідних шляхах адгезія дає змогу бактеріям протистояти потоку сечі, скупчуватися на поверхні сечі та проникати в тканини [52]. У вивчених культурах були виявлені середні та високі рівні адгезії, при цьому спостерігалася пряма кореляція між SPA та гемолітичною активністю р-типу ($K = 0,61$), желатиназною активністю ($K = 0,6$) і лецитиназною активністю (K

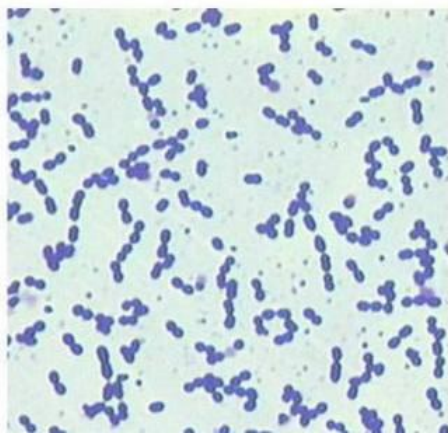
= 0,43). Це дало змогу припустити важливість факторів вірулентності для *E. faecalis*.

Симптоми пієлонефриту, асоційованого з *E. faecalis*, не відрізнялися від таких при пієлонефриті іншої етіології. Однак у клінічній картині пацієнтів з інфекціями сечовидільних шляхів, асоційованим з *E. faecalis*, переважав токсичний синдром, причому в половині випадків провідним симптомом була гіпертермія. Існує сильна кореляція між інфекціями сечовидільних шляхів та зниженням функції нирок ($K=0,99$), що є одним із симптомів пієлонефриту та маркером синдрому отруєння у дітей раннього віку. Також були виявлені прямі кореляції між гіпотрофією і клініко-лабораторними симптомами ураження верхніх сечових шляхів: анемією ($K=0,37$), пієлонефритом ($K=0,46$), піурія ($K=0,46$) і бацилярний зсув ($K=0,78$). Було виявлено пряму достовірну кореляцію ($K=0,37$) між лецитиназною активністю *E. faecalis*, направленою на клітинну мембрану, і паличкоядерним зсувом у клінічному аналізі крові ($K=0,34$). Взаємозв'язок між активністю мікроорганізмів у верхніх відділах сечовидільної системи і результатами лабораторних досліджень: виявлено зворотну кореляцію з рівнем уремії. Зворотна кореляція з питомою вагою сечі ($K=-0,02$); пряма кореляція між гемолітичною активністю *E. faecalis* і симптомами отруєння ($K=0,36$) і лейкомічним індексом ендogenous отруєння ($K=0,33$).

Отримані дані показали, що виділені ентерококи асоціюються зі збільшенням тяжкості інфекційного процесу [Error! Unknown switch argument.]. Крім того синдром отруєння більш виражений у дітей грудного віку, про що свідчить зворотна кореляція між протеолітичною активністю *E. faecalis* і віком ($K = -0,27$). Гемолізін сприяє відшаруванню епітелію і проникненню патогенних мікроорганізмів у глибокі шари слизової оболонки [Error! Unknown switch argument.]. У цього збудника виявлено кореляцію між гемолітичною активністю (Р-гемоліз) і гідролізом желатина ($K = 0,58$), що вказує на поєднану дію цих патогенних чинників на певних етапах (змінах) запального процесу.

В одній третині випадків, коли були виявлені капсули, вони є важливим фактором патогенності бактерій [25]. Водночас зв'язок між їхньою наявністю, частотою приєднання та клінічними симптомами неясний. Імовірно, капсула уропатогенних *E. faecalis* виконує в основному захисну функцію. Водночас було виявлено пряму кореляцію між наявністю капсули та рівнем гемоглобіну ($K=0,34$). Була виявлена зворотна кореляція між наявністю капсул і гемолізом типу А ($K=-0,3$) та ферментацією молока ($K=-0,31$). Крім того, було виявлено прямий і значущий зв'язок між виявленням капсул і діагностичним титром мікроорганізму в сечі в патогенних ентерококах ($K=0,33$). Було виявлено певну обернену кореляцію між наявністю або відсутністю капсул і чутливістю *E. faecalis* до гентаміцину та еритроміцину ($K=-0,33$). Таким чином, наявність капсул уропатогенних ентерококів може сприяти збільшенню тривалості бактеріального паразитування в нирці, а отже, рецидивуючим інфекціям.

Малюнок 3.5



Примітка*: на фото зображений фекальний ентерокок

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 3

Фактори патогенності бактерій роду *Enterococcus* включають декілька ключових аспектів: стійкість до умов (вони можуть виживати при високій температурі, у стресових умовах, при різному рівні рН та при високій концентрації важких металів), адгезія до тканин (прикріплюються до поверхні тканин, що сприяє їх колонізації організмі та може бути важливим чинником патогенності), вироблення біологічно активних речовин, здатність до формування біоплівки (вони можуть утворювати біоплівки на різних поверхнях і це дає їм змогу бути менш доступними для знищення), резистентність до антибіотиків.

Коли ці всі фактори працюють у поєднанні, це може зробити бактерії роду *Enterococcus* патогенними, цим самим причиняючи різні ускладнення у лікуванні та захворюваності.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено відмінності за видовим складом мікробної популяції ентерококів у залежності від екологічного середовища їх вирощування. У кишечнику здорових дітей домінуючими видами є *E.faecalis* і *E.faecium*, значно рідше виявляються види *E.avium*, *E.solitarius*, *E.mundtii*, *E.cecorum* та інші неідентифіковані види інших мікроорганізмів.
2. У кишечнику хворих на цукровий діабет домінуючим є вид *E. faecalis*, інші види ентерококів вилучаються з меншою частотою: *E.faecium*, *E.mundtii*, *E.durans*, *E.raffinosis*. У виділеннях трофічних виразок – *E.faecalis*, *E.faecium*, *E.mundtii*.
3. Встановлено значні розбіжності в антибіотикочутливості штамів, вилучених із різних екологічних середовищ. Визначено, що значний відсоток штамів (до 73%) характеризуються високим рівнем резистентності до аміноглікозидів (HLAR). Рівень розповсюдженості штамів з (HLAR) вище серед вилучених від хворих на цукровий діабет. Встановлено високу протиентерококову активність амоксициліну. Виявлено високий відсоток штамів *E.faecalis*, резистентних до ампіциліну та пеніциліну.
4. Підтверджено високу протиентерококову активність лінезоліду та глікопептидних антибіотиків (тейкопланін, ванкоміцин).
5. Природна стійкість бактерій роду *Enterococcus* до антибіотиків та широкий спектр факторів вірулентності ускладнює лікування інфекцій спричинених ентерококами. Стійкість бактерій роду *Enterococcus* до ванкоміцину є дуже важливою. Ванкоміцин поширений в практиці лікування інфекцій, надмірне використання ванкоміцину може сприяти формуванню антибіотикостійких штамів.
6. Визначено, що пенетрантність та ступінь вираженості желатиназної, казеїназної, фібринолітичної, гіалуронідазної, РНК-азної та антилізоцимної активностей у штамів ентерококів корелює з наявністю гнійно-запального процесу в екологічному середовищі їх вирощування. Усі штами ентерококів володіють

адгезивністю середнього та високого рівня, але ентерококи, які вилучено при патологічних станах, характеризуються вірогідно більш високими показниками адгезії.

7. Встановлено, що ентерококи, вилучені із різних еконіш, гетерогенні за факторами патогенності. Зміна умов існування ентерококів у природній еконіші та транслокація їх у “маргінальну” еконішу веде до зсуву патогенного потенціалу в напрямку його посилення шляхом зростання адгезивної, казеїназної, желатиназної, фібринолітичної, гіалуронідазної, РНК-азної та антилізоцимної активностей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A Functional Collagen Adhesin Gene, acm, in Clinical Isolates of *Enterococcus faecium* Correlates with the Recent Success of This Emerging Nosocomial Pathogen / Sreedhar R. Nallapareddy, Kavindra V. Singh, Pablo C. Okhuysen [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76, No 9. – P. 4110 – 4119.
2. Ambur O. H. D-Ala- D-Ala Ligase Gene Flanking the vanC Cluster: Evidence for Presence of Three Ligase Genes in Vancomycin_Resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174 / O. H. Ambur, P. E. Reynolds, C. A. Arias // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, No 1. – P. 95 – 100.
3. Aminoglycoside resistance in *Enterococci* isolated from paediatric septicaemia in a tertiary care hospital in north India / V. S. Randhawa, L. Kapoor, V. Singh [et al.] // *Indian. J. Med. Res.* 119. – 2004. – May. – P. 77 – 79.
4. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program / L. M. Deshpande, T. R Fritsche., G. J. Moet [et al.] // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2007. – Vol. 58, No 2. – P. 163 – 170.
5. Antimicrobial resistance profile of nosocomial uropathogenes in a tertiary care hospital / S. Mohanty, A. Kapil, B. K. Das [et al.] // *Indian Journal of Medical Sciences*. – 2003. – Vol. 57, No 4. – P. 148 – 154.
6. Antimicrobial susceptibility among *Enterococcus* isolates from the city of Porto Alegre, RS, Brazil / P. A. d'Azevedo, C. G. Dias, S. K. Lemos [et al.] // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2004. – Vol. 35. – P. 199 – 204.
7. Arthur M. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci / M. Arthur, P Courvalin // *Antimicrobial Agents Chemother.* – 1993. – № 37. – P. 1563 – 1571.
8. Arthur M. Regulation of VanA- and VanB-Type Glycopeptide Resistance in *Enterococci* / Michel Arthur, Richard Quintiliani // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 45, No 2. – P. 375 – 381.

9. Askariyan M. Risk Factors of Rectal Colonization of Vancomycin-Resistant Enterococci in Shiraz Namazi Hospital / M. Askariyan, A. R. Afkhamzadeh, A. Monabati // *Jornal of Kerman University of Medical Sciences*. – 2005. – Vol. 12, No 4. – P. 237 – 243.
10. Bacteriological characterization of Vancomycin-resistant enterococci in a pediatric hospital in Turkey / A. Kilic, T. Deniray, M. A. Saracli [et al.] // *Annals of Microbiology*. – 2004. – Vol. 54, No 4. – P. 543 – 551.
11. Bacteriological characterization of Vancomycin-resistant enterococci in a pediatric hospital in Turkey / A. Kilic, T. Deniray, M.A. Saracli [et al.] // *Annals of Microbiology*. – 2004. – Vol. 54, No 4. – P. 543 – 551.
12. Bacteriological Profile and Antimicrobial Resistance of Blood Culture Isolates from a University Hospital / A. Garg, S. Anupurba, J. Garg [et al.] // *JIACM*. – 2007. – Vol. 8, No 2. – P. 139 – 143.
13. Balzereit-Scheuerlein F. Prevalence of colonization and resistance patters of Vancomycin-resistant enterococci in healthy, non – hospitalised persons in Switzerland / Friederike Balzereit-Scheuerlein, Roger Stephan // *Swiss Medical Weekly*. – 2001. – Vol. 131. – P. 280 – 282.
14. Bittencourt de Marques E. Occurrence of virulence-associated genes in clinical *Enterococcus faecalis* strains isolated in Londrina, Brasil / Elisa Bittencourt de Marques, Sergio Suzart // *Journal of Medical Microbiology*. – 2004. – № 53. – P. 1069 – 1073.
15. Boyd D. A. *Enterococcus gallinarum* N04-0414 Harbors a VanD-Type Vancomycin Resistance Operon and Does Not Contain a D-Alanyne: D-Alanyne 2(ddl2) Gene / D. A. Boyd, M. A. Miller, M. R. Mulvey // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, No 3. – P. 1067 – 1070.
16. Brain abscess due to *Enterococcus avium* / S. Mohanty, B. Dhawan, A. Kapil // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2005. – Vol. 329, No 3. – P. 161 – 162.
17. Cetinkaya Y. Vancomycin-Resistant Enterococci / Y. Cetinkaya, P. Falk, C. Mayhall // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2000. – Oct. – P. 682 – 707.

18. Characterization of Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium* / M. Talebi, S. S. Eshraghi, M. R. Pourshafie [et al.] // *Iranian J. Publ. Health.* – 2007. – Vol. 36, No 4. – P. 20 – 25.
19. Chaudhary Uma. Antimicrobial Susceptibility Patters of Common and Unusual *Enterococcus* species Isolated from Clinical Specimens / Uma Chaudhary, Madhu Shamma, Aparana Yadav // *J.Infect. Lis. Antimicrob. Agents.* – 2007. – № 24. – P. 55 – 62.
20. Clinical Features and Outcomes of Bacteremia Caused by *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus gallinarum*: Analysis of 56 Cases / Sang-Ho Choi, Sang-Oh Lee, Tae Heong [et al.] // *Clinical Internatiuous Diseases.* – 2004. – № 38. – P. 53 – 61.
21. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia / M. Iregui [et al] // *Chest.* – 2002. № 122. – P. 262–268.
22. Colonization with vancomycin-resistant enterococci (VRE) in intensive care unit patients in Cordoba City, Argentina / A. M. Littvik, T. N. Lopes, S. E. Gonzalez [et al.] // *Revista Argentina de Microbiologia.* – 2006. – Vol. 38. – P. 28 – 30.
23. Comparison of OG1RF and an Isogenic *fsr* BDeletion Mutant by Transcriptional Analysis: the *Fsr* Sustem of *Enterococcus faecalis* Is More than the Activator of Gelatinase and Serine Protease / A. Bourgogne, S. G. Hilsenbeck, G. M. Dunni [et al.] // *Journal of Bacteriology.* – 2006. – Vol. 188, № 8. – P. 2875 – 2884.
24. Comparison of Tn 1546-Like Elements in Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Michigan and Pennsylvania / N. C. Clark, L. M. Weigel, J. B. Patel [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49, No 1. – P. 470 – 472.
25. Contribution of individual Ebp Pilus subunits of *Entero- coccus faecalis* OG1RF to pilus biogenesis, biofilm for- mation and urinary tract infection / Jouko Sillanpaa, C. Chang, K. Singh [et al.] // *PloS one.* – 2013. – No 8 (7). – P. 68813.

26. Contribution of Gelatinase, Serine Protease, and *fsr* to the Pathogenesis of *Enterococcus faecalis* Endophthalmitis / M. Engelbert, E. Mylonakis, F. M. Ausubel [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2004. – Vol. 72, № 6. – P. 3628 – 3633.
27. Co-transfer of *vanA* and aggregation substance genes from *Enterococcus faecalis* isolates in intra- and interspecies matings / C. Paoletti, G. Foglia, M. S. Princivalli [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 1005 – 1009.
28. Co-transfer of *vanA* and aggregation substance genes from *Enterococcus faecalis* isolates in intra- and interspecies matings / C. Paoletti, G. Foglia, M. S. Princivalli [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 1005 – 1009.
29. Detection of single *vanA*-containing *Enterococcus faecalis* clone in hospitals in different regions in Spain / R. del Campo, C. Tenorio, M. Zarazaga [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 48. – P. 735 – 748.
30. Detection of Vancomycin resistant enterococci (VRE) isolated from urinary tract infections (UTI) in Tehran, Iran / B. Fatholahzadeh, F. B. Hashemi, M. Emaneini [et al.] // *DARU*. – 2006. – Vol. 14, No. 3. – P. 141 – 145.
31. Detection of Vancomycin-Resistant Enterococci in Fecal Samples by PCR / S. Satake, N. Clark, D. Rimland [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1997. – Vol. 35, No 9. – P. 2325 – 2330.
32. Determinants of Vancomycin Resistance and Mortality Rates in Enterococcal Bacteremia / E. N. Vergis, M. K. Hauden, J. W. Chow [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – Vol. 135, No. 7. – P. 484 – 492.
33. Diversity among high-level aminoglycoside-resistant enterococci. / J. Papaparaskevas, A. Vatopoulos, P. T. Tassios [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2000. – Vol. 45. – P. 277 – 283.
34. Diversity of Tn 1546 and Its Role in the Dissemination of Vancomycin-Resistant Enterococci in Portugal / G. Novias, A. R. Freitas, J. C. Sousa [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, No 3. – P. 1001 – 1008.

35. Diversity of Tn 1546 and Its Role in the Dissemination of Vancomycin-Resistant Enterococci in Portugal / G. Novias, A. R. Freitas, J. C. Sousa [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, No 3. – P. 1001 – 1008.
36. Diversity of VanA glycopeptide resistance elements in enterococci from humans and nonhuman sources. / N. Woodford, A. M. Adebiyi, M. F. Palepou [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemother.* – 1998. – № 42. – P. 502 – 506.
37. Draghi D. C. In Vitro Activity of Linezolid against Key Gram-Positive Organisms Isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program / D. C. Draghi, D. J. Sheehan, P. Hogan, D. F. Sahm // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – No 19. – P. 5024 – 5032.
38. Effects of *Enterococcus faecalis* *fsr* Genes on Production of Gelatinase and a Serine Protease and Virulence / X. Qin, K. V. Singh, G. M. Weinstock [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2000. – Vol. 68, № 5. – P. 2579 – 2586.
39. Eisenbach M. Bacterial Chemotaxis [Электронный ресурс] : Encyclopedia of Life Sciences 2001/ Nature Publishing Group. – Режим доступа : www.els.net.
40. Emergence of Clonal Complex 17 *Enterococcus faecium* in the Netherlands / J. Top, R. Willems, S. Velden [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2008. – Vol. 46, No 1. – P. 214 – 219.
41. Emerging Incidence of *Enterococcus faecium* among Hospital Isolates (1993 to 2002) / A. N. Treitman, P. R. Yarnold, J. Warren [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, No. 1. – P. 462 – 463.
42. Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* successfully treated with linezolid: case report and review of literature / A. Jasovich, M. C. Ganaha, C. Ebi [et al.] // *Revista Argentina de Microbiologia*. – 2008. – Vol. 40, No 4. – P. 5024 – 5032.
43. Enterococcal infection and antimicrobial resistance / S. Sood, M. Malhotra, B. K. Das // *Indian Journal Med. Res.* – 2008. – № 128. – P. 111 – 121.

44. Enterococcal Leucine-Rich Repeat-Containing protein Involved in Virulence and Host Inflammatory Response / S. Brinster, B. Posteraro, H. Bierne [et al.] *Infection and Immunity*. – 2007. – Vol. 75, No 9. – P. 4463 – 4471.
45. Enterococci spp. Isolated from Cuba: species frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile / D. Quinones, P. Goni, M.C. Rubio [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 51, No 1. – P. 63 – 67.
46. Enterococcus durans endocarditis in a patient with transposition of the great vessels / S. Stepanovic, M. Jovanovic, L. Lavadinovic [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2004. – № 53. – P. 259 – 261.
47. Enterococcus gallinarum carrying the van A gene cluster: report in Brazil / I. L. B. C. Camargo, A. L. Barth, K. Pilger [et al.] // *Brazilian journal of Medical and Biological Research*. – 2004. – № 37. – P. 1669 – 1671.
48. Enterococcus. Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. New York, NY, 2010. P. 4201.
49. First Characterization of a Cluster of VanA-Type Glycopeptide-Resistant Enterococcus faecium, Colombia / D. Panesso, S. Ospina, J. Robledo [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2002. Vol. 8, No 9. – P. 961 – 965.
50. First Infection with VanD-Type Glycopeptide-Resistant Enterococcus faecium in Europe / J. P. Lavigne, H. Marchandin, N. Bouziges [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43, No 7. – P. 3512 – 3515.
51. Garcia-Migura L. Transposon characterization of Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium (VREF) and dissemination of resistance associated with transferable plasmids / L. Garcia-Migura, E. Liebana, Bogo Jensen // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 60. – P. 263 – 268.
52. Gattung Enterococcus Enterococcus. Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre / ed. by H.-J. Selbitz, U. Truyen, P. Valentin-Weigand. Stuttgart, 2015.
53. Genetic relatedness among Enterococcus faecalis with transposon-mediated high-level gentamicin resistance in Swedish intensive care units / A.

Hallgren, B. Saeedi, M. Nilsson [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – Vol. 52. – P. 162 – 167.

54. Genotypic Diversity, Antimicrobial Resistance, and Virulencet Facnors of Human Isolates and Probiotic cultures Two intraspecific Groups of Enterococcus faecium Isolates / V. Vankerckhoven, G. Huys, M. Vancanneut [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. – 2008. – Vol. 74, No. 14. – P. 4247 – 4255.

55. Global Spread of Vancomycin-resistant Enterococcus faecium from Distinct Nosocomial Genetic Complex / R. J. L. Willems, J. Top, M. Santen [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 11, No 6. – P. 821 – 828.

56. Glycopeptide susceptibility among Danish Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolate of animal and human origin and PR identification of genes within the VanA cluster / F. M. Aarestrup, P. Ahrens, M. Madsen [et al.] // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 1996. – Vol. 40, No 8. – P. 1936 – 1940.

57. Growth Condition-dependent Esp Expression by Enterococcus faecium Affects Initial Adherence and biofilm Formation / W. Wamel, A. Hendrickx, M. Bonten [et al.] // Infection and Immunity. – 2007. – Vol. 75, No 2. – P. 924 – 931.

58. Hancock Lynn E. The Enterococcus faecalis fsr Two-Component System Controls Biofilm Development Production of Gelatinase / Lynn E. Hancock, Marta Perego // Journal of Bacteriology. – 2004. – Vol. 186, № 17. – P. 5629 – 5639.

59. Harbarth S. Effects of Antibiotics nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci / S. Harbarth, S. Cosgrove, Y. Carmeli // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 2002. – Vol. 46, No 6. – P. 1619 – 1628.

60. Health and economic outcomes

61. High Rate of Resistance to Quinupristin-Dalfopristin in Enterococcus faecium Clinical Isolates from Korea / W. S. Oh, K. S. Ko, J. H. Song [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2005. – Vol. 49, No 12. – P. 5176 – 5178.

62. High-Level Aminoglycoside Resistance Enterococcus spp. in a tertiary care hospital in Mexico / J. A. Galindo, Y. G. Tejada, S. G. Cerezo [et al.] // Electron Journal Biomed. – 2005. – Vol. 1. – P. 40 – 45.

63. Identification of Clinically Relevant *Enterococcus* Species by Direct Sequencing of *groES* and *Shactr* Region / Jun-Chang Tsai, Pro-Ren Hsueh, Hsiao-Mann Lin [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43, No 1. – P. 235 – 241.

64. Incidence of Virulence Factors and Antibiotic Resistance among *Enterococci* Isolated from Food / Charles M. A. Franz, Albrecht B. Muscholl-Silberhorn, Nuha M. K. Yousif [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2001. – Vol. 67, No 9. – P. 4385 – 4389.

65. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines / S. S. Andrade, H. S. Sader, R. N. Jones [et al.] // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. – 2006. – Vol. 101, No 7. – P. 741 – 748.

66. Indence of virulence determinants in clinical *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates collected in Sardinia (Italy) / I. Duple, S. Zanetty, A. Schito [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2003. – № 52. – P. 491 – 498.

67. Influence of Culture Heterogeneity in Cell Surface Charge on Adhesion and Biofilm Formation by *Enterococcus faecalis* / Annet E. J. van Merode, Henny C. van der Mei, Henk J. Busscher [et al.] // *Journal of bacteriology*. – 2006. – Vol. 188, No 7. – P. 2421 – 2426.

68. Influence of Origin of Isolates, Especially Endocarditis Isolates, and Various Genes on Biofilm Formation by *Enterococcus faecalis* / J. Mohamed, W. Huang, S. Nallapareddy [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2004. – Vol. 72, No 6. – P. 3658 – 3663.

69. Intravenous Mouse Infection Model for Studying the Pathology of *Enterococcus faecalis* Infections / C. Gentry-Weeks, M. Estay, C. Loui [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2003. – Vol. 71, No 3. – P. 1434 – 1441.

70. Isolation and Chemical Characterization of a Capsular Polysaccharide Antigen Shared by Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* / J. Huebner, Y. Wang, W. Krueger [et al.] // *Infection and Immunity*. – 1999. – Vol. 67, No 3. – P. 1213 – 1219.

71. Jett B. Virulence of Enterococci / B. Jett, M. Huycke, M. Gilmore // *Clinical Microbiology Review*. – 1994. – Vol. 7, No 4. – P. 462 – 478.
72. Jill C. Roberts Molecular Epidemiology of *fst*Locus and of Gelatinase Production among Different Subsets of *Enterococcus faecalis* Isolates / Jill C. Roberts // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, № 5. – P. 2317 – 2320.
73. Kayaoglu Guven. Virulence Factors of *Enterococcus faecalis*: Relationship to Endontic Disease / Guven Kayaoglu // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* – 2004. – № 15 (5). – P. 308 – 320.
74. Kim S. M. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of Vancomycin-Resistant Enterococci in Chicken Intestines and Fecal Samples from Healthy Young Children and Intensive Care Unit Patients / S. M. Kim, E. S. Shim, C. N. Seong // *Journal of Microbiology*. – 2001. – Vol. 39, No 2. – P. 116 – 120.
75. Kollef, M. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of the carbapenems. / M. Kollef. // *Respir. Care*. – 2004. – № 49 (12). – P. 1530–1541.
76. Ligozzi M. Modification of Penicillin-Binding Protein 5 Associated with High-Level Ampicillin Resistance in *Enterococcus faecium* / M. Ligozzi, F. Pittaluga, R. Fontana // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1996. – Vol. 40, No 2. – P. 354 – 357.
77. Lokal Genetic Patterns within a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Clone Isolated in Three Hospitals in Portugal / G. Novias, T. M. Coque, J. C. Sousa [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48, No 9. – P. 3613 – 3617.
78. Mandy L. Relationships between Enterococcal Virulence and Antimicrobial resistance / L. Mandy, D. Sahm, M. Gilmore // *Clinical Microbiology reviews*. – 2000. – Vol. 13, No 4. – P. 513 – 522.
79. Maria Florensia Del Papa. Full activation of *Enterococcus faecalis* Gelatinase by a C-Terminal Proteolytic Cleavage / Maria Florensia Del Papa // *Journal of Bacteriology*. – 2007. – Vol. 189, № 24. – P. 8835 – 8843.

80. Marothi Y. A. Enterococcal resistance – An overview / Y. A. Marothi, H. Agnihotri, D. Dubey // *Indian Journal of Medical Microbiol.* – 2005. – Vol. 23, No 4. – P. 214 – 219.
81. Masovei L. Influx of enterococci and associated antibiotic resistance and virulence genes from ready-to-eat food to the human digestive tract / L. Masovei, L. Zuker // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2007. – Vol. 73, No 21. – P. 6740 – 6747.
82. Mendes-Alvarez S. Glycopeptide resistance in enterococci / S. Mendes-Alvarez, X. Perez-Hernandez, F. Claverie-Martin // *International Microbiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 71 – 80.
83. Mirzoyer Z. Enterococcus avium endocarditis / Z. Mirzoyer, N. Anavekar, F. Wilson // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* – 2004. – Vol. 36, No 11. – P. 876 – 878.
84. Modification of peptidoglycan precursors is a common feature of the low-levels vancomycin-resistant VanB-type Enterococcus D 366 and of the naturally glycopeptide-resistant species *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leiconostoc mesenteroides* and *Enterococcus gallinarum* / D. Billot-Klein, L. Gutman, S. Sable[et al.] // *J. Bacteriol.* – 1994. – No 176. – P. 2398 – 2405.
85. Mohanty S. Enterococcus avium cerebellar abscess / S. Mohanty, A. Kapil, B. Dhawan // *Neurol India.* – 2006. – № 54. – P. 108 – 109.
86. Molecular Analysis of Tn 1546-Like Elements in Vancomycin-Resistant Enterococci Isolated from Patients in Europe Shows Geographic Transposon Type Clustering / M. A. Schouten, R. J. L. Willems, W. A. G. Kraak [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2002. – Vol. 46, No 1. – P. 95 – 100.
87. Molecular analysis of Tn1546 in Enterococcus faecium isolated from animals and human. / L. B. Jensen, P. Ahrens, R. N. Jones [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 437 – 442.
88. Molecular Characterization of Glycopeptide-Resistant Enterococcus faecium Isolates from Portuguese Hospitals / G. Novias, J. C. Sousa, T. M. Coque

[et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, No 7. – P. 3073 – 3079.

89. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome / S. M. Wallace, B. I. Walton, R. K. Kharbanda [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 88, № 1. – P. 53 – 60.

90. Multiple-Antibiotic Resistance of *Enterococcus* spp. Isolated from Commercial poultry Production Environments / J. R. Hayes, L. L. English, L. E. Carr [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2004. – Vol. 70, No 10. – P. 6005 – 6011.

91. Murray B. E. Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections / B. E. Murray // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 10. – P. 710 – 721.

92. Murray Barbara. Chaining in enterococci revisited: correlation between chain length and gelatinase phenotype, and *gelE* and *fsrB* genes among clinical isolates of *Enterococcus faecalis* / Barbara Murray // *Journal of Medical Microbiology*. – 2007. – №56. – P. 286 – 288.

93. Mylonakis M. D. Infective Endocarditis in Adults / M. D. Mylonakis, B. Stephen, M. D. Caldervood // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 345, № 18. – P. 1318 – 1330.

94. Nallapareddy Sreedhar R. Contribution of the Collagen Adhesin Acm to Pathogenesis of *Enterococcus faecium* in experimental Endocarditis / Sreedhar R. Nallapareddy, Kavindra V. Singh, Barbara E. Murray // *Infection and Immunity*. – 2008. – Vol. 76, No 9. – P. 4120 – 4128.

95. National Nosocomial Infectious Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J. Infect. Control*. – 2002. – Vol. 30, № 8. – P. 458 – 475.

96. Noble W. C. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *E. faecalis* NCTC 12201 to *S. aureus* / W. C. Noble, Z. Virani, R. G. A. Cree // *FEMS Microbiol. Lett*. – 1992. – № 93. – P. 195 – 198.

97. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study / H. Wisplinghoff, T. Bischoff, S. M. Tallent [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 309 – 317.
98. Novel Mechanism of β -Lactam Resistance Due to Bypass of DD-Transpeptidation in *Enterococcus faecium* / J. L. Mainardi, R. Legrand, M. Arthur [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, No 22. – P. 16490 – 16496.
99. Occurrence of High-Level Aminoglycoside Resistance in Environmental Isolates of Enterococci / E. W. Rice, J. W. Messer, C. H. Johnson [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 1995. – Vol. 61. – No 1. – P. 374 – 376.
100. of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species / S. Cosgrove [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – № 162 (1). – P. 185–190.
101. Ono S. Mechanisms of Resistance to Imipenem and Ampicillin in *Enterococcus faecalis* / S. Ono, T. Muratani, T. Matsumoto // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, No 7. – P. 2954 – 2958.
102. Outbreak of vancomycin-, ampicillin- and aminoglycoside- resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. / M. A. Montecalvo, H. Horowitz, C. Gedris, [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemother.* – 1994. – № 38. – P. 1363 – 1367.
103. Penicillin-Binding Protein 5 and Expression of Ampicillin Resistance in *Enterococcus faecium* / L. B. Rice, L. L. Carias, R. Hutton-Thomas [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 45, No 5. – P. 1480 – 1486.
104. Perichon B. VanD-Type Glycopeptide-Resistant *Enterococcus faecium* BM 4339 / B. Perichon, P. Reynolds, P. Courvalin // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. – Vol. 41, No 9. – P. 2016 – 2018.
105. Persistence of Animal and Human Glycopeptide-Resistant Enterococci on Two Norwegian Poultry Farms Formerly Exposed to Avoparcin Is Associated with

a Widespread Plasmid-Mediated vanA Element within a Polyclonal *Enterococcus faecium* Population / P. J. Johnsen, J. I. Osterhus, H. Stetvold [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2005. – Vol. 71, No 1. – P. 159 – 168.

106. Prevalence, Persistence, and Molecular Characterization of Glycopeptide-Resistant Enterococci in Norwegian Poultry and Poultry Farmers 3 to 8 Years after the Ban on Avoparcin / M. Sorum, P. J. Johnsen, B. Aasnes [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2006. – Vol. 72, No 1. – P. 516 – 521.

107. Review of virulence factors of enterococcus: an emerging nosocomial pathogen / P. . Giridhara, K.L. Ravikumar, B.L. Umapathy [et al.] // *Indian J. of Medical Microbiol- ogy*. – 2009. – No 27 (4). – P. 301-305.

108. Reynolds P. E. Vancomycin Resistance in Enterococci Due to Synthesis of Precursors Terminating in D-Alanyl- D-Serine / Peter E. Reynolds, Patrice Courvalin // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, No 1. – P. 21 – 25.

109. Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by *Enterococcus faecium* / J. Fortun, T. M. Coque, P. Martin-Davila [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 50. – P. 1003 – 1009.

110. Role of Class A Penicillin-Binding Proteins in PBP5-Mediated β -Lactam Resistance in *Enterococcus faecalis* / A. Arbeloa, H. Segal, J. E. Hugonet [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2004. – Vol. 186, No 5. – P. 1221 – 1228.

111. Role of the *Enterococcus faecalis* Gel E protease in Determination of Cellular Chain Length, Supernatant Pheromone Levels, and Degradation of Fibrin and Misfolded Surface Proteins / Christopher M. Waters, Michelle H. Antiporta, Barbara E. Murrau [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2003. – Vol. 185, № 12. – P. 3613 – 3623.

112. Sahm D. F. Inducible and Constitutive Expression of vanC-1-Encoded Resistance to Vancomycin in *Enterococcus gallinarum* / D. F. Sahm, L. Free, S. Handwerger // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1995. – Vol. 39, No 7. – P. 1480 – 1484.

113. Schuneveldt J. V. Detection of vanB Determinant in *Enterococcus gallinarum* in Austria / J. V. Schuneveldt, R. K. Marriot, G. R. Nimmo // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2000. – Vol.38, № 10. – P. 3902 – 3906.
114. Sequential Emergence of Antibiotic Resistance in Enterococcal Bloodstream Isolates over 25 Years / D. R. Murdoch, S. Mirrett, L. J. Harrell [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, No. 11. – P. 3676 – 3678.
115. Shin Yong Park. Extracellular Gelatinase of *Enterococcus faecalis* Destroys a Defense System in Insect Hemolymph and Human Serum / Shin Yong Park, Kyoung Mi Kim, Joon Ha Lee // *Infection and Immunity*. – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 1861 – 1869.
116. Siamycin Attenuates fsr Quorum Sensing Mediated by gelatinase Biosynthesis – Activating Pheromone in *Enterococcus faecalis* / Jiro Nakayama, Emi Tanaka, Reiko Kariyama [et al.] // *Journal of bacteriology*. – 2007. – Vol. 189, No 4. – P. 1358 – 1365.
117. Spara R. V. Multiple- resistant *Enterococcus faecium* / R. V. Spara, B. F. Farber // *J. A. M. A.* –1992. – № 17. – P. 163 – 167.
118. Sreeja S. The Prevalence and the Characterization of the *Enterococcus* Species from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital / S. Sreeja, S. Babu, P. Prathab // *J. of Clin. and Diagnostic Research*. – 2012. – Vol. 6 (9). – P. 1486-1488.
119. Strzelecki Y. Gelatinase-Associated Phenotypes and Genotypes Among Clinical Isolates of *Enterococcus faecalis* in Poland / Y. Strzelecki, W. Hryniewicz, E. Sadowy // *Polish J. of Microbiology*. – 2011. – Vol. 60, No 4. – P. 287-292.
120. Takayama Yoko. Meningitis caused by *Enterococcus gallinarum* in patient with ventriculoperitoneal shunts / Yoko Takayama, Keisuke Sanakawa, Tohu Akahoshi // *Journal Infect. Chemotherapy*. – 2003. – № 9. – P. 348 –350.
121. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on hematology unit by changing antibiotic usage / S. J. Bradley, A. L. T.Wilson, M. C. Allen [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – № 43. – P. 261 – 266.

122. Time-Kill and Synergism Studies of Ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, Including β -Lactamase-Producing and Vancomycin-Resistant Isolates / C. A. Arias, K. V. Singh, D. Panesso [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, No. 6. – P. 2043 – 2047.

123. Torrel E. Epidemiology of Enterococci with Acquired Resistance to Antibiotics in Sweden / E. Torrel. – *Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala*, 2003. – 80 p.

124. Transfer of plasmid and chromosomal glycopeptide resistance determinants occurs more readily in the digestive tract of mice than in vitro and exconjugants can persist stably in vivo in the absence of glycopeptide selection / K. H. Dahl, D. D. G. Mater, M. J. Flores [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 478 – 486.

125. Transfer of plasmid and chromosomal glycopeptide resistance determinants occurs more readily in the digestive tract of mice than in vitro and exconjugants can persist stably in vivo in the absence of glycopeptide selection / K. H. Dahl, D. D. G. Mater, M. J. Flores [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 478 – 486.

126. Transfer of Vancomycin Resistance Transposon Tn 1549 from *Clostridium Symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the Gut of Gnotobiotic Mice / A. Launay, S. A. Ballard, P. D. R. Johnson [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, No 3. – P. 1054 – 1062.

127. Treitman N. Emerging Incidence of *Enterococcus faecium* among Hospital Isolates (1993 to 2002) / dam N. Treitman, Paul R. Yarnold, John Warren // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43, No 1. – P. 462 – 463.

128. Van den Bogaard A. E. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers / A. E. Van den Bogaard, L. B. Jensen, E. E. Stobberingh // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – No 337. – P. 1558 –1559.

129. Van der Auwera P. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci / P. Van der Auwera // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 173. – P. 1129 – 1136.

130. VanA-Type Enterococci from Humans, Animals, and Food: Species Distribution, Population Structure, Tn 1546 Typing and Location, and Virulence Determinants / F. Biavasco, G. Foglia, C. Paoletti [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2007. – Vol. 73, No 10. – P. 3307– 3319.
131. Vancomycin Resistance, esp, and Strain Relatedness: a 1 – Year Study of Enterococcal bacteremia / S. M. Harrington, T. L. Ross, K. A. Gebo [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, No 12. – P. 5895 – 5898.
132. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes / G. M. Lucas, N. Lechtzin, D. W. Puryear [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – No 26. – P. 1127 – 1133.
133. VanD-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* // F. Depardieu, M. Kollbert, H. Pruul [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 48, No 10. – P. 3892 – 3904.
134. Velissariou I. M. Linezolid in Children: Recent Patents and Advances / I. M. Velissariou // *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. – 2007. – No 2. – P. 73 – 77.
135. Virulence Effect of *Enterococcus faecalis* Protease Genes and Quorum – Sensing Locus *fsr* in *Caenorhabditis elegans* and Mice / Costi D. Sifri, Eleftherios Mylonakis, Kavindra V. Singh [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2002. – Vol. 70, № 10. – P. 5647 – 5650.
136. Virulence factor of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* blood culture isolates / H. Elsner, I. Sobottka, M. Claussen [et al.] // *Eur. Journal Clinical Microbiology Infect Dis.* – 2000. – Vol. 19, № 1. – P. 39 – 42.
137. Virulence factor of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Strains Isolated from Humans and Pets / T. Gulhan, A. Aksakal, I. Hakki Ekin [et al.] // *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* – 2006. – No 3. – P. 477 – 482.
138. Virulence of *Enterococcus* isolates collected in Lower Silesia (Poland) / E. Dworniczek, L. Wojciech, B. Sobieszczanska [et al.] // *Scand Journal Infect Dis.* – 2005. – Vol. 37, № 9. – P. 630 – 636.

139. Zeng Jihg. Gelatinase Is Important for Translocation of *Enterococcus faecalis* across Polarized Human Enterocyte-Like T84 Cell / Jihg Zeng, Fang Teng, Barbara E. Murray // *Infection and Immunity*. – 2005. – Vol. 73, № 3. – P. 1606 – 1612.
140. Zhanel, George G., Mel DeCorby, Nancy Laing, Barb Weshnoweski, Ravi Vashisht, Franil Tailor, Kim A. Nichol, et al. «Antimicrobial-Resistant Pathogens in Intensive Care Units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006.» *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52, no. 4 (February 19, 2008): 1430–37.
141. Біологічні властивості ентерококів, виділених при бактеріальних уретритах та простатитах / О. І. Поліщук, В. В. Яновська, Є. О. Середняцька [та ін.] // *Лабораторна діагностика*. – 2007. – № 3 (41). – С. 44 – 47.
142. Гарбуз А. В., Волошина І. М. Бактеріюцини, що синтезують *Enterococcus* : thesis. 2020.
143. Климнюк С.І., Ситник І.О., Широбоков В.П. Практична мікробіологія: навчальний посібник. — Вінниця: Нова книга, 2018
144. Люта В.А., Кононов О.В. Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень та основами імунології. – К. Здоров'я, 2006, 510 с.
145. Марценюк В. П. Медична інформатика. Проектування та використання баз даних : Навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. освіти 3-4 рівнів акредитації. Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. 178 с.
146. Медведєва І М. Мікробіологічний моніторинг і антибіотико резистентність мікроорганізмів, виділених у новонароджених дітей / І. М. Медведєва, С. М. Дмитрук, С. А. Дмитрук // *Лабораторна діагностика*. – 2006. – № 3 (37). – С. 51 – 55.
147. Мікробіологічна діагностика раневої інфекції у постраждалих з відкритими переломами кісток гомілки / В. Т. Шевченко, А. К. Рушай, В. Ю. Борисов [та ін.] // *Лабораторна діагностика*. – 2006. – № 2 (36). – С. 62 – 65.

148. Про затвердження методичних вказівок : Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : Наказ № 167 [Чинний від 05.04.2007]. – К. : МОЗ України, 2007. – 51 с. (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).

149. Стандартизація приготування мікробних суспензій : Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 К. : (Укрмедпатентінформ), 2006. – 10 с. – (Нормативний документ МОЗ України; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Інформаційний лист).

150. Сучасна теорія і практика відкриття нових збудників інфекційних захворювань / [Циганенко А. Я., Кратенко І. С., Похил С. І. та ін.]. – Харків : Фоліо, 2007. – 55 с.

151. Федорович У.М. Спеціальна мікробіологія, ч.1. – Л. Електронний посібник, 2016, 159 с.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Науково-практична конференція
молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів

**СУЧАСНІ ПИТАННЯ
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ.
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА:
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

Харків, 22 листопада 2023 року

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**СУЧАСНІ ПИТАННЯ
ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ.
ЛАБОРАТОРНА МЕДИЦИНА:
ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

Матеріали науково-практичної конференції
молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів

Харків, 22 листопада 2023 року

Харків
2023

УДК 615.82/.83:616-074-078(082)

С91

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 11 від 23 листопада 2023 р.

Редакційна колегія:

В.В. М'ясоєдов, І.А. Чухно, С.І. Латогуз, О.І. Залюбовська, М.М. Мішина

С91 Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів / Харк. нац. мед. ун-т ; [редкол.: В. В. М'ясоєдов, І. А. Чухно, С. І. Латогуз, О. І. Залюбовська, М. М. Мішина]. – Харків : ХНМУ, 2023. – 133 с.

Збірка містить матеріали науково-практичної конференції «Сучасні питання фізичної терапії та ерготерапії. Лабораторна медицина: проблеми та перспективи», у яку увійшли праці молодих вчених, здобувачів освіти та лікарів-інтернів.

УДК 615.82/.83:616-074-078(082)

© Харківський національний
медичний університет, 2023

ЗМІСТ

Белічко Анастасія СУЧАСНА ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ЇЇ ПОШИРЕННЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ ТА ШЛЯХИ БОРОТЬБИ	8
Білозерова Діана ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ ЯК ЗАСОБИ ПОКРАЩЕННЯ СПІЛКУВАННЯ ТА ВЗАЄМОДІЇ З ОТОЧУЮЧИМИ У ОСІБ З АУТИЗМОМ: ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ	10
Бубнова Катерина НЕТРАДИЦІЙНІ МЕТОДИ ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ.....	13
Буженко Вероніка, Кошова Олена, Філімонова Наталія АНАЛІЗ ФЕНІЛАЛАНІНУ В КРОВІ ЯК ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ: ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	14
Гавриляк Р.О., Гурська М.І., Павлова Т.М. ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ ТА ЕРГОТЕРАПІЯ ОСІБ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ ТА ІНШИХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ В УКРАЇНІ	16
Гекова Анна ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕЙПУВАННЯ В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ З РУХОВИМИ ПОРУШЕННЯМИ	19
Голик Леонід, Березнякова Марина КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ В ОЦІНЦІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	22
Головко Олена ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ З ЗАТРИМКОЮ МОТОРНОГО РОЗВИТКУ	24
Громко Євгенія, Крохмаль Гліб ПРОБЛЕМА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19: АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ.....	26
Гурбич Олександр ПОЄДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ГІДРОТЕРАПІЇ, ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ, МЕТОДІВ МАГНІТОРЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ.....	29

Кот Вікторія «СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ВИКОРИСТАННЯ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ, ЕРГОТЕРАПІЇ З ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ ПРИ ПІДГОТОВЦІ ВАГІТНИХ ДО ПОЛОГІВ»	58
Котова Світлана ЗАСТОСУВАННЯ СЕРОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ.....	59
Левченко Єлизавета, Старкова Віолетта, Коваленко Ілля НАПРЯМКИ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ГІПОКІНЕЗІЄЮ ПІД ЧАС ВІЙНИ.....	62
Левченко Яна ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ РЕЗУС-КОНФЛІКТІ МАТЕРІ ТА ДИТИНИ.....	64
Лобода Катерина РОЛЬ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ПЕРСОНАЛІЗОВАНОМУ ПІДХОДІ ДО ВАКЦИНАЦІЇ	65
Лук'янова Анастасія ПЕРЕВАГИ ВИКОРИСТАННЯ АВТОМАТИЧНИХ АНАЛІЗАТОРІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ОСАДУ	66
Мартіянова Кристина, Леонтьєва Лариса ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ КРОВІ У ДІАГНОСТИЦІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА.....	69
Марченко Ірина, Рзаєва Аян Асаф кизи, Дьяков Максим ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАКЦИН VAXCHORA ТА DUKORAL ПРОТИ ХОЛЕРИ	71
Міщенко І.Р. ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА РАКУ ШЛУНКА	73
Можена Юлія, Тіщенко Ірина, Перетятко Олена МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІЙ РОДУ ENTEROCOCCUS: БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПАТОГЕННІСТЬ.....	75
Молотко Наталія, Манучарян Світлана, Латогуз Сергій ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АМПУТАЦІЇ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ	78
Настенко Тетяна, Должикова Олена СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО МІЄЛОЇДНОГО ЛЕЙКОЗУ	82

Перелік використаних джерел:

1. Jácome A. A., Wohnrath D. R., Scapulatempo Neto C., Fregnani J. H., Quinto A. L., Oliveira A. T., Santos J. S. (2013). Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients submitted to d2 lymphadenectomy. *Gastric Cancer*, 16 (2), 233–238.
2. Fedorenko Z., Michailovich Y., & Goulak L. (2019). Bul – letin of national cancer registry of Ukraine № 20 «Cancer in Ukraine, 2017 – 2018».

**МІКРОБІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА БАКТЕРІЙ
РОДУ ENTEROCOCCUS:
БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПАТОГЕННІСТЬ**

Можена Юлія¹

Тіщенко Ірина¹

Перетятко Олена²

¹*Національний фармацевтичний університет, Харків*

²*Інститут мікробіології і імунології
ім. І. І. Мечникова НАМН України*

Ентерококи відіграють неоднозначну роль в житті людини у зв'язку з їх великою поширеністю у природі. Вони є представниками нормальної мікрофлори людини та тварин, зустрічаються у харчових продуктах, у воді, рослинах, у тварин, птахів та комах. У людей, як у тварин, вони мешкають у кишечнику, жіночому генітальному тракті, рідше в уретрі чоловіків та в умовах стаціонару. Деякі штами даних мікроорганізмів, набувши ряд ознак патогенності, можуть викликати серйозні інфекційні захворювання, інші штами служать необхідним компонентом нормального мікробіоценозу.

Для ентерококів характерні висока стійкість до факторів зовнішнього середовища та дезінфікуючих засобів, здатність тривалий час виживати на різних предметах та навколишньому середовищі. Вони резистентні до нагрівання протягом тривалого часу, хлорування, підвищеної концентрації солі.

Тому вони використовуються як санітарно-показові мікроорганізми для оцінки якості хлорування питної води, мінеральних джерел та харчових продуктів із підвищеною концентрацією солі. Ентерококи відіграють неоднозначну роль в житті людини [7, с. 628].

Поряд з іншою резидентною нормофлорою (кишковими паличками, лактобацилами, біфідобактеріями) ентерококи виконують багато корисних функцій в організмі людини [7, 627]. Їх додають у деякі молочні та м'ясні продукти при виробництві. Вони зброджують лактозу і продукують ентероцини, що забезпечують антагонізм проти патогенних і умовно-патогенних бактерій (грам-позитивних і грамнегативних), таких як: стафілококи, листерії та ін [1, с. 725].

Ентерококи, маючи здатність підтримувати імунітет, утворювати вітаміни, допомагати травленню, проявляти антагоністичну активність, використовуються при виробництві пробіотиків [6, с. 368].

Показано ефективне застосування деяких штамів ентерококів (*E. faecium* SF68, *E. faecium* L3, *E. faecium* PR88, *E. faecium* M-74 *E. faecium* Walthers ECOFLOR та ін), у складі пробіотичних препаратів та при виготовленні деяких продуктів (сиру чеддер). Ці штами ефективні під час лікування діареї після прийому [4, с. 74]. Кисломолочні продукти, що містять штами ентерококів, знижують рівень холестерину у крові [10, с. 216].

Ці мікроорганізми здатні впливати на рівень холестерину крові та білірубину, на показники функціонування серцево-судинної системи, а також імунологічні параметри, що характеризують рівень розвитку атеросклерозу [5, с. 168]. Доведено ефективність цих штамів при хронічному тонзиліті, хронічному синуситі, хронічному бронхіті, синдромі подразненого кишечника, гострому ентериті [5, с. 170]. А ентероцини, що продукуються деякими штамми ентерококів у великій кількості [2, с. 663], знищують *H. pylori* у шлунку та дванадцятипалій кишці [10, с. 215]. Крім того, було виявлено також протипухлинну активність деяких пробіотиків зі штамми ентерококів, що було використано при лікуванні онкологічних хворих [10, с. 219].

Довгий час ентерококи відносили до ендогенної флори з низькою вірулентністю. Але вже наприкінці 20 століття, ентерококи, резистентні до антибіотиків, все частіше стають причиною нозокоміальних інфекцій поряд з метицилінрезистентними стафілококами – *Staphylococcus aureus* (MRSA) і *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), пеніцилінрезисток [9]. Доведено, що вони спричиняють тяжкі септичні процеси, післяопераційні ускладнення, гострі інфекції у неонатальному періоді [3, с. 16]. Як збудники ВІЛ вони знаходяться на другому місці після коагулазонегативних стафілококів. При цьому найчастіше у різних клініках виділяють *E. faecalis* та *E. faecium* [9, с. 583].

У зв'язку з такими властивостями ентерококи включені до групи бактерій ESCAPE (патогени, стійкі до антибіотиків, тривало життєздатні у зовнішньому середовищі, навіть у присутності антисептичних розчинів, що постійно перебувають у складі кишкової мікрофлори та є причиною більшості госпітальних інфекцій) [9, с. 586]. Екзогенне зараження відбувається переважно через контаміновані руки медичних працівників, а також через предмети довілля та обладнання.

З початку 2000-х ентерококові інфекції реєструються у стаціонарах у пацієнтів із захворюваннями системи крові. Основна частка мікроорганізмів представлена *E. faecium* (79,3 %), значно рідше виділяли *E. faecalis* (18,9 %); найбільший відсоток ентерококів, за літературними даними, виділяють у урологічних відділеннях (48,6 %), зокрема серед пацієнтів із трансплантованими нирками (37,7 %). Ентерококові інфекції також поширені у відділеннях реанімації (34,6 %) та серцево-судинної хірургії (21,2 %). В останні роки було

виявлено 1349 випадків інфекцій кровотоку, спричинених ентерококами: 709 випадків *E. faecium* та 640 випадку *E. Faecalis* [3, с. 18].

Всі властивості та особливості ентерококів пов'язані з їх факторами патогенності та вірулентності. Ентерококи мають здатність набувати та передавати позахромосомні елементи геному («острівці патогенності» (pathogenicity islands, PAI), які відіграють роль у розвитку патологічного процесу [3, с.19].

До факторів вірулентності ентерококів відносяться різні білки, які беруть участь в адгезії та інвазії: *esp*, *asal*, *efaA*, *cyl A*, *cylM*-цитолізину, *gel E* – желатиназа, *Spr E* – серинова протеїназа, гіалуронідаза, білки та токсини, запалення. У ентерококів є білки, що зумовлюють стійкість до антибіотиків [6, с. 167].

Сучасні технології лабораторної діагностики дозволяють, крім бактеріологічного методу дослідження, ідентифікувати ентерококи за допомогою методу прямого білкового профілювання мас-спектрометрії. Застосовується молекулярно-генетична ідентифікація ДНК. Використовуються праймери до трьох груп генів: 1) для видової ідентифікації – що дозволяють диференціювати штами *E. faecium* та *E. faecalis*; 2) гени поверхневих білків-адгезинів (*esp*, *asa1*, *efaA*); 3) гени, що кодують синтез цитолізину (*cylA*, *cylM*), желатинази (*gelE*), серинової протеїнази (*sprE*) та феромону (*fsrB*) [9, с.583].

У виділених ентерококів спостерігається високий ступінь резистентності до антибіотиків: ванкоміцину, хлорамфеніколу, еритроміцину, тетрацикліну, кліндаміцину, цефалоспоринов I та II поколінь, фторхінолонів, аміноглікозидів, оксолінової кислоти. Висока швидкість рекомбінації ДНК допомагає їм формувати стійкість до багатьох антимікробних препаратів (АМП), що використовуються в клінічній практиці, та призводить до селекції високовірулентних мультирезистентних штамів [8, с. 284-287].

Гени резистентності до АМП у ентерококів можуть локалізуватися на бактеріальній хромосомі та мобільних генетичних елементах (плазміді або транспозони). На даний момент з'явилася інформація про зміну генетичної інформації у ентерококів за допомогою трансдукції за участю бактеріофагів [8, с. 289].

Сьогодні дуже важливо вивчати властивості ентерококів для оптимізації підходів до раціональної антимікробної терапії у різних галузях клінічної медицини. Поширення резистентності до ванкоміцину серед ентерококів, особливо *E. faecium*, є особливою проблемою, оскільки деякі штами резистентні практично до всіх існуючих антибіотиків [11, с. 749]. Виявлення у хворого ентерококів часто ставить нерозв'язні питання перед клініцистами щодо визначення лікарської тактики.

Перелік використаних джерел:

1. Aymerich T., Garriga M., Ylla J., Vallier J., Monfort JM, Hugas M. Application of enterocins as biopreservatives against *Listeria innocua* in meat products. Journal of Food Protection 2000, 63: 721–726.

2. Coburn P.S., Gilmore M.S. The *Enterococcus faecalis* cytolysin: a novel toxin active against eukaryotic and prokaryotic cells. *Cell Microbiol.* 2003, 5 (10): 661–669.
3. Creti R., Imperi M., Bertuccini L. et al. Survey for virulence among *Enterococcus faecalis* isolated from different sources. *J. Med. Microbiol.* 2004, 53: 13–20.
4. Foulquie Moreno M.R., Rea M., Cogan T., De Vuyst L. Applicability of bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* in co-culture in Cheddar cheese manufacture. *Int. J. Food Microbiol.* 2003, 81: 73–84.
5. Giraffa G. Enterococci in foods. *FEMS Microbiol. Rev.* 2002, 26: 163–171.
6. Kolodjjeva V., Yafaev R., Yermolenko E., Suvorov A. Incidence virulence determinants in enterococcal strains probiotic and clinical origin. *New Insights Into and Old Enemy.* 2006, 367–370.
7. Lund B., Edlund C., Barkholt L. et al. Impact on human intestinal microflora of *Enterococcus faecium* probiotic and vancomycin. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000, 32: 627–632.
8. Mathur S., Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria – a review. *Int. J. Food Microbiol.* 2005, 105: 281–295.
9. McBride S., Fischetti V., Le Blanc D. et al. Genetic diversity among *Enterococcus faecalis*. *PLoS ONE.* 2007, 2: 582–586.
10. Moreno M.R.F., Callewaert R., Devreese B., Beeumen J.V., Vuyst L.D. Isolation and biochemical characterization of enterocins produced by enterococci from different sources. *J. Appl. Microbiol.* 2003, 94: 214–220.
11. Shankar N., Baghdayan A.S., Gilmore M.S. Modulation of virulence within pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature.* 2002, 417: 746–750.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ АМПУТАЦІЇ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ

Молотко Наталія
Манучарян Світлана
Латогуз Сергій

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Анотація. У тезах підібрано реабілітаційне втручання, яке має позитивний результат.

Ключові слова. Ампутація нижньої кінцівки, реабілітація.

Вступ. За дослідженням Ради міжнародних наукових досліджень та обмінів (IREX), в Україні з 2014 року 72 % військових після повернення додому звернулися по медичну допомогу [1]. Більша кількість з них потребували протезування та реабілітації. У зв'язку з повномасштабним вторгненням в Україну з лютого 2022 року все більше цивільного та військового населення потребує

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

Ступінь вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 224 Технології медичної діагностики та лікування

Освітня програма Лабораторна діагностика

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

д.мед.н., проф. Наталія ФІЛІМОНОВА

"7" вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії МОЖЕНИ

Тема кваліфікаційної роботи: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus: біологічні властивості та патогенність», керівник кваліфікаційної роботи: Ірина ТИЩЕНКО, к.біол.н., затверджений наказом НФаУ від "01" листопада 2023 року №242.

1. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023р.
2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об'єкти досліджень – мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus, які входять у склад нормальної мікрофлори; мета – визначення факторів патогенності (ФП) роду Enterococcus та їх оцінка впливу факторів патогенності на розвиток патологічного процесу.
3. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; аналітичний огляд; об'єкти, матеріали та методи досліджень; аналіз та узагальнення результатів; висновки. Головні питання (завдання): провести виділення та ідентифікацію мікроорганізмів роду Enterococcus; охарактеризувати біологічні властивості мікроорганізмів роду Enterococcus, вилучених з різних екоотопів; визначити та охарактеризувати чутливість бактерій роду Enterococcus до протимікробних препаратів різних груп; охарактеризувати та вивчити рівень активності факторів патогенності бактерій роду Enterococcus.
4. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням бов'язкових креслень): результати мікроскопічних, бактеріологічних та імунологічних досліджень у вигляді 5 рисунків, 4 таблиць.

5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання приняв
1.4 Біологічна характеристика та фактори патогенності мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i>	Наталія ДУБІНІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології	18.09.2023р.	29.09.2023.р.
1.5. Чутливість мікроорганізмів роду <i>Enterococcus</i> до антимікробних препаратів	Ольга ШАПОВАЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології	02.10.2023 р.	16.10.2023 р.
3. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	Наталія ФІЛІМОНОВА, професор закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології	30.10.2023р.	20.11.2023 р.

6. Дата видачі завдання 01.09.2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження	30.09.2023р. до 11.09.2023р.	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	31.09.2023р. до 29.09.2023р.	виконано
3	Вибір об'єктів і методів дослідження	3 02.10.2023р. до 20.10.2023р.	виконано
4	Розробка календарної схеми досліджень. Вивчення особливостей проведення експерименту	31.10.2023р. до 30.10.2023 р.	виконано
5	Проведення досліджень, вивчення звітів та наукової літератури	31.10.2023р. до 25.11.2023р.	виконано
6	Оформлення кваліфікаційної роботи та списку використаних джерел	3 26.11.2023р.	виконано

Здобувач вищої освіти

(Підпис)

Юлія Можена
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(Підпис)

Ірина ТІЩЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 242
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми здобуття освіти факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Можена Юлія Русланівна	Род Enterococcus: особливості патогенності. Технології дослідження	Genus Enterococcus: features of pathogenicity. Research technologies.	доц. Тіщенко І. Ю.	проф. Єрьоменко Р. Ф.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій  О.І. Набока

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

здобувача вищої освіти

№ 124466 від «23 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Моженої Юлії Русланівни, 2 курсу, _____ групи, спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування, на тему: «Род Enterococcus: особливості патогенності. Технології дослідження / Genus Enterococcus: features of pathogenicity. Research technologies.», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

27%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського)
ступеня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики
та лікування**

Юлії МОЖЕНИ

**на тему: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus:
біологічні властивості та патогенність»**

Актуальність теми. Останні роки дуже багато уваги стали приділяти вивченню бактерій роду Enterococcus, які входять у склад нормальної мікрофлори. Одним з важливих напрямів дослідження бактерій роду Enterococcus, є визначення факторів патогенності та оцінка їх впливу на розвиток патологічного процесу, тому що патогенний потенціал цих мікроорганізмів недостатньо вивчений. Свідчення про резистентність бактерій роду Enterococcus до антибіотиків в Україні є недостатньо сформовані, вони обмежені за кількістю та не містять наукових узагальнень для практичного застосування. Одна з важливих проблем в світовій медицині є розповсюдження ванкоміцинрезистентних ентерококів та їх поява в Україні. Тому вивчати внутрішньовидову та внутрішньоштамову гетерогенність за ознакою резистентності до ванкоміцину має практичне та теоретичне значення, даних щодо внутрішньоштамової гетерогенності за ознакою резистентності до ванкоміцину на сьогодні зовсім недостатньо.

Усе, що вище сказано, свідчить про те, що актуальність дослідження спрямована на вивчення біологічних властивостей бактерій роду Enterococcus, їх патогенності та чутливості до антибіотиків.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Практична цінність роботи полягає в глибокому аналізі сучасних науково-дослідних матеріалів дослідження біологічних особливостей ентерококів.

Проведено мікробіологічне вивчення бактерій роду *Enterococcus*, досліджені біологічні властивості та патогенність ентеробактерій, виявлена їх антибіотикочутливість та антибіотикорезистентність. Практична значущість роботи пов'язана з виявленням високої чутливості клінічних штамів ентерококів до тейкопланіну і лінезоліду, що обґрунтовує їх важливе практичне значення як препаратів резерву для лікування ентерококових інфекцій, обумовлених полірезистентними штамми. Обґрунтовано доцільність періодичного мікробіологічного моніторингу в лікувальних закладах для своєчасного усвідомлення зміни антибіотикочутливості ентерококів і внесення коректив в етіотропну терапію захворювань, спричинених ними.

Оцінка роботи. В процесі виконання роботи Юлія Можена отримала навички роботи з науковою літературою, збирила та ретельно проаналізувала великий обсяг інформаційних джерел за темою. Здобувачка вищої освіти проявила себе здібним та сумлінним працівником при роботі з науковими джерелами, навчилась планувати, самостійно проводити експериментальні дослідження, систематизувати їх результати та робити висновки. В процесі роботи продемонструвала здатність самостійно ставити та вирішувати наукові завдання.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота здобувачки вищої освіти Юлії МОЖЕНИ на тему: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду *Enterococcus*: біологічні властивості та патогенність» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії

Науковий керівник _____ Ірина ТІЩЕНКО

11 грудня 2023р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування

Юлії МОЖЕНИ

на тему: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду *Enterococcus*: біологічні властивості та патогенність»

Актуальність теми. Ентерококи відіграють неоднозначну роль в житті людини у зв'язку з їх великою поширеністю у природі. Вони є представниками нормальної мікрофлори людини та тварин, зустрічаються у харчових продуктах, у воді, рослинах, у тварин, птахів та комах. У людей, як у тварин, вони мешкають у кишечнику, жіночому генітальному тракті, рідше в уретрі чоловіків та в умовах стаціонару. Деякі штами даних мікроорганізмів, набувши ряд ознак патогенності, можуть викликати серйозні інфекційні захворювання, інші штами є необхідним компонентом нормального мікробіоценозу.

Довгий час ентерококи відносили до ендогенної флори з низькою вірулентністю. Але останні 20 років, ентерококи, резистентні до антибіотиків, все частіше стають причиною нозокоміальних інфекцій поряд з метицилінрезистентними стафілококами. Доведено, що вони спричиняють тяжкі септичні процеси, післяопераційні ускладнення, гострі інфекції у неонатальному періоді. У зв'язку з такими властивостями ентерококи включені до групи бактерій ESCAPE (патогени, стійкі до антибіотиків, тривало життєздатні у зовнішньому середовищі, навіть у присутності антисептичних розчинів, що постійно перебувають у складі кишкової мікрофлори та є причиною більшості госпітальних інфекцій). Сьогодні дуже важливо вивчати властивості ентерококів для оптимізації підходів до раціональної антимікробної терапії у різних галузях клінічної медицини. Поширення резистентності до ванкоміцину серед ентерококів, особливо *E. faecium*, є особливою проблемою, оскільки деякі штами резистентні практично до всіх

існуючих антибіотиків. Виявлення у хворого ентерококів часто ставить нерозв'язні питання перед клініцистами щодо визначення лікарської тактики.

Теоретичний рівень роботи. Робота складена відповідно до вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті»; містить передбачені розділи; зміст викладено логічно та послідовно; включає ілюстрації, в тому числі таблиці; висновки сформульовані відповідно до поставлених завдань, базуються на результатах дослідження; список використаних джерел представлений сучасною науковою іноземною літературою.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автор кваліфікаційної роботи визначає конкретні напрямки мікробіологічного дослідження біологічних особливостей роду *Enterococcus*, оговорює вдосконалення методів вивчення антибіотикорезистентності окремих штамів. Автором доведена доцільність періодичного мікробіологічного моніторингу в лікувальних закладах для своєчасного усвідомлення зміни антибіотикочутливості ентерококів і внесення коректив в етіотропну терапію захворювань, спричинених ними.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведене мікробіологічне вивчення бактерій роду *Enterococcus* і досліджені біологічні властивості та патогенність ентеробактерій дозволило автору систематизувати отримані дані і запропонувати підходи подальшого вивчення особливостей шпитальних штамів. Розширене дослідження питань антибіотикочутливості та антибіотикорезистентності ентерококів дозволило з'ясувати високу чутливість клінічних штамів ентерококів до тейкопланіну і лінезоліду, що обґрунтовує їх важливе практичне значення як препаратів резерву для лікування ентерококових інфекцій, обумовлених полірезистентними штамми. Автором доведена доцільність періодичного мікробіологічного моніторингу в лікувальних закладах для своєчасного

усвідомлення зміни антибіотикочутливості ентерококів і внесення коректив в етіотропну терапію захворювань, спричинених ними.

Недоліки роботи. Істотних недоліків у роботі не виявлено, однак можна зазначити наявність окремих граматичних та стилістичних помилок; можливо трохи недостатньо ілюстративного матеріалу. Але ці недоліки принципово не змінюють оцінку роботи та не зменшують її наукової та практичної значущості.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота являє собою закінчену, послідовну та логічнопо будовану наукову працю. В цілому, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою та практичною цінністю кваліфікаційна робота Юлії МОЖЕНИ на тему: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду *Enterococcus*: біологічні властивості та патогенність» відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути подана до захисту до Екзаменаційної комісії, а автор заслуговує на присвоєння другого (магістерського) рівня вищої освіти.

Рецензент _____ професор Римма ЄРЬОМЕНКО

«14» грудня 2023 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 11
засідання кафедри мікробіології, вірусології та імунології
від 20.12.23

м. Харків

« 20 » грудня 2023 р

Засідання проводилось з використанням ZOOM технологій з 12 год 00 хв по 12 год 50 хв.

Чисельний склад кафедри: 6 штатних науково педагогічних працівників,

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Філімонова Н.І., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Дубініна Н.В., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Шаповалова О.В., доц. Кошова І.Ю.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: **«Мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus: біологічні властивості та патогенність»** магістрантки спеціальності 224 Технології медичної діагностики та лікування другого курсу 2024 року випуску **Можена Юлія Русланівна.**

(прізвище, ім'я, по-батькові)

Науковий керівник: доцент ЗВО кафедри мікробіології, вірусології та імунології, к. біол. н., доцент **Ірина ТІЩЕНКО**

Рецензент: зав. кафедри клінічної лабораторної діагностики, д. біол. н., професор **Римма ЄРЬОМЕНКО**

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

проф. Філімонова Н.І., доц. Тіщенко І.Ю., доц. Гейдеріх О.Г., доц. Шаповалова О.В., доц. Дубініна Н.В., доц. Кошова О.Ю.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу магістрантки2 курсу **Юлії МОЖЕНИ.**

(прізвище, ім'я, по-батькові)

на тему: **«Мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus: біологічні властивості та патогенність»**

Голова _____

Наталія ФІЛІМОНОВА

Секретар _____

Олена КОШОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Юлія МОЖЕНА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 224 Технології медичної діагностики та лікування

освітньою програмою Лабораторна діагностика

на тему: «Мікробіологічна діагностика бактерій роду Enterococcus: біологічні властивості та патогенність»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія МОЖЕНА виконала кваліфікаційну роботу відповідно до чинних вимог. Здобувачем вищої освіти у кваліфікаційній роботі було розкрито обрану тему у достатньому обсязі. Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина ТИЩЕНКО

«11» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юлія МОЖЕНА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри

мікробіології, вірусології та імунології

Наталія ФІЛІМОНОВА

«12» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

в Екзаменаційній комісії

« 16» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

_____ /Ірина РИЖЕНКО/