Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2014
www.imiamn.org.ua /journal.htm

УДК 579.842.11

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *ESCHERICHIA COLI*

Войда Ю. В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра клінічної імунології та мікробіології,
м.Харків, вул. Пушкінська, 14-16
y060281@yandex.ru

Стійкість мікроорганізмів до дії антибіотиків та інших протимікробних препаратів є однією з найважливіших детермінант вірулентності. Набуття та втрата резистентності до тих чи інших антибактеріальних препаратів – процес динамічний і потребує постійного моніторингу, який дозволяє коректувати рекомендації щодо застосування антибактеріальних препаратів у клініці.

Формування і вдосконалення різноманітних і ефективних механізмів резистентності до антибіотиків стало умовою виживання мікроорганізмів в зміненому навколишньому середовищі. Для представників родини *Enterobacteriaceae* характерна різноманітність можливих механізмів резистентності до антибактеріальних препаратів [1].

Відомо, що резистентність може бути природною і придбаною. Грамнегативні бактерії, в тому числі *E. coli*, володіють природною стійкістю до макролідів, що пов'язано з непроникністю зовнішньої клітинної мембрани [2]. Придбана стійкість зумовлена придбанням нової генетичної інформації або зміною рівня експресії власних генів [3]. Серед причин появи та поширення антибіотикостійких мікроорганізмів в клінічних умовах провідне місце належить позахромосомним факторам спадковості – R-плазмідам [3, 4].

У останні десятиліття кишкова паличка стала вельми поширеним нозокоміальним патогеном [2, 5, 6]. Найбільш розповсюдженими формами ешерихіозної етіології є інфекції сечовивідних та дихальних шляхів, гінекологічні, неонатальні, сепсис, інтраабдомінальні інфекції та інфекційно-запальні враження шкіри і м'яких тканин. На даний час доведена необхідність проведення аналізу профілів антибіотикорезистентності, особливо для встановлення госпітального походження штамів, які циркулюють в стаціонарах [7].

Метою цієї роботи було визначення розповсюдженості антибіотикорезистентності серед клінічних штамів *E. coli*.

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених у роботі завдань були бактеріологічно обстежені хворі із різними патологічними станами. Для визначення видової приналежності та наступного вивчення біологічних властивостей бактерій *E. coli* досліджувались фекалії, сеча, слиз із зіву та носу, мокротиння, сперма, вагінальний вміст, а також виділення із рани згідно чинної нормативно-методичної документації [8] із визначенням кількісного вмісту виділених штамів мікроорганізмів, який виражали в кількості колонієутворюючих одиниць в 1 г (мл) матеріалу (КУО/г(мл)).

Для дослідження було відібрано 145 штамів *E. coli*, з них 120 виділено з патологічного матеріалу (38 – з сечовивідних шляхів, 44 – з статевих шляхів, по 2 – з дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин, 34 – з кишечнику осіб з дисбактеріозом) та 25 – з кишечнику клінічно здорових осіб (в якості контролю).

Визначено чутливість ешерихій до 19 антибактеріальних препаратів (ампіцилін, амоксицилін/клавуланат – амоксиклав, цефазолін, цефалотин, цефалексин, цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, іміпенем, гентаміцин, нетилміцин, амікацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, гатифлоксацин, тетрациклін) і трьох антибактеріальних засобів таких, як нітроксолін (5–НОК), фуразолідон, фурагін диско-дифузійним методом Keurby-Bauer з використанням стандартних комерційних дисків (НИЦФ, Росія та ТОВ «Аспект», Україна) на середовищі Мюллера-Хінтона (HiMedia, Індія).

Для контролю якості середовища та дисків з антибіотиками використовували еталонні культури, які рекомендовані для таких досліджень ВООЗ: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, які одержано з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України». Результати дослідження інтерпретували у відповідності до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 р. [9].

Ефективність виявлення стійкості, яка пов'язана з продукцією β-лактамаз розширенного спектру дії (БЛРС), традиційним методом оцінки чутливості залишається дуже низькою. У зв'язку з цим визначення продукції БЛРС проводили за допомогою метода «подвійних дисків», який представляє собою варіант класичного диско-дифузійного метода визначення чутливості и дозволяє виявити продукцію БЛРС по наявності розширеної зони затримки росту навколо диска с цефалоспорином III покоління навпроти диска, який містить клавуланову кислоту [9, 10].

Статистичну обробку експериментальних даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної та кореляційної статистики [11], а також за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 та «Biostat-5».

Результати та їх обговорення

Сумарні результати проведених досліджень по вивченню антибіотикорезистентності вилучених ешерихій узагальнені і представлені в табл. 1.

В залежності від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками штами відносили до чутливих, помірно стійких або стійких (резистентних). Для інтегральної характеристики стійкості до ліків використовували термін «нечутливі» штами, який поєднує помірно стійкі та стійкі мікроорганізми згідно з рекомендаціями Європейської системи по нагляду за антибіотикорезистентністю (EARS-Net) [12].

Таблиця 1. Антибіотикорезистентність штамів *E. coli*, вилучених з різних біотопів

Антибіотик	Розподіл штамів за чутливістю, %					
	стійкі (R)		помірно стійкі (I)		чутливі (S)	
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %
β-лактами (n=145)						
Ампіцилін	129	89,0±2,5	6	4,1±1,6	10	6,9±2,1
Амоксиклав	110	75,8±3,5	14	9,7±2,4	21	14,5±2,9
Цефазолін	70	48,3±4,1	38	26,2±3,6	37	25,5±3,6
Цефалотин	112	77,2±3,4	21	14,5±2,9	12	8,3±2,2
Цефалексин	53	36,5±3,9	31	21,4±3,4	61	42,1±4,1
Цефуроксим	105	72,4±3,7	17	11,7±2,6	23	15,9±3,0
Цефотаксим	46	31,7±3,8	35	24,1±3,5	64	44,2±4,1
Цефтріаксон	33	22,7±3,4	19	13,1±2,8	93	64,2±3,9
Цефтазидим	35	24,2±3,5	16	11,0±2,5	94	64,8±3,9
Іміпенем	3	2,0±1,1	2	1,4±0,9	140	96,6±1,5
Аміноглікозиди (n=145)						
Гентаміцин	32	22,1±3,4	51	35,2±3,9	62	42,7±4,1
Нетилміцин	21	14,5±2,9	30	20,7±3,3	94	64,8±3,9
Амікацин	11	7,6±2,2	18	12,4±2,7	116	80,0±3,3
Фторхінолони (n=145)						
Ципрофлоксацин	17	11,7±2,6	11	7,6±2,2	117	80,7±3,2
Норфлоксацин	32	22,1±3,4	36	24,8±3,5	77	53,1±4,1
Офлоксацин	23	15,9±3,0	15	10,3±2,5	107	73,8±3,6
Пефлоксацин	16	11,0±2,5	12	8,3±2,2	117	80,7±3,2
Гатифлоксацин	6	4,1±1,6	5	3,5±1,5	134	92,4±2,2
Тетрацикліни (n=145)						
Тетрациклін	89	61,4±4,0	28	19,3±3,2	28	19,3±3,2
Протимікробні засоби (n=82)						
Нітроксолін	11	13,4±3,7	17	20,7±4,4	54	65,9±5,2
Фуразолідон	13	15,8±4,0	30	36,6±5,3	39	47,6±5,5
Фурагін	8	9,8±3,2	22	26,8±4,8	52	63,4±5,3

Визначення рівня резистентності до β-лактамних антибіотиків у вилучених ешерихій. *E. coli* володіють природною чутливістю до всіх β-лактамних антибіотиків окрім природних і напівсинтетичних пеніциліназостабільних пеніцилінів. Реальна активність аміно-, карбокси-, уреїдопеніцилінів і цефалоспоринів I покоління обмежена поширенням придбаної резистентності, яка пов'язана з продукцією плазмідних β-лактамаз широкого та розширеного спектрів дії.

При аналізі результатів визначення чутливості досліджуваних штамів *E. coli* до ампіциліну виявлено високий рівень резистентності (89,0±2,5) %, при чому незалежно від біотопу їх виділення. Так, питома вага стійких до ампіциліну ешерихій, вилучених з кишечнику осіб з синдромом дисбактеріозу дорівнювала (88,2±5,5) %; з кишечнику здорових людей – (76,0±8,5) %; з статевих шляхів – (86,4±5,1) %; що стосується штамів, які вилучено з сечовивідних, дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин, то всі вони були резистентні до цього антибіотику. Слід відмітити, що кількість ампіцилінстійких штамів *E. coli* згідно з даними літератури складає від 32 до 40 %, що значно менше, ніж в нашому дослідженні [2, 13]. Незначний відсоток чутливих штамів складали ешерихії, які було вилучено з кишечнику здорових людей (6 штамів – 24,0±8,5 % від загальної кількості гемолітичних штамів цього біотопу), осіб з дисбактеріозом (2 штама – 5,9±4,0 % відповідно) і статевих шляхів (2 штама – 4,5±3,1 % відповідно). Ці дані повністю застосовні до амоксициліну, який відноситься до цієї ж групи і не має переваг в порівнянні з ампіциліном оскільки обидва антибіотика руйнуються β-лактамазами грамнегативних бактерій [9].

Виходячи з отриманих даних, ампіцилін не може в даний час розглядатися як препарат вибору для емпіричної терапії інфекцій, викликаних мікроорганізмами роду *Escherichia*. Його вживання

можливе лише за умов індивідуальної чутливості до нього ешерихій, вилучених з патологічного матеріалу.

Більшість β-лактамаз пригнічується інгібіторами, з яких найбільш відомим є клавуланат (клавуланова кислота). Вважається, що комбінація амоксициліна з клавуланатом дозволяє не лише відновити природну активність пеніцилінів проти грамнегативних бактерій, але і розширити спектр активності амінопеніцилінів. Так, наприклад, за даними [14] виявляється невисокий рівень резистентності (2,6 %) до цього антибіотика.

Однак, в нашому дослідженні привертає на себе увагу низька активність амоксиклаву (амоксицилін/клавуланат) не тільки до штамів ешерихій, вилучених з патологічного матеріалу (від 72,7±6,7 % серед штамів, вилучених з статевих шляхів до 100 % серед штамів, які вилучено з дихальних шляхів, ділянок шкіри та м'яких тканин), а також з кишечнику клінічно здорових людей (44,0±9,9 % стійких та 16,0±7,3 % помірно стійких штамів).

Наші дослідження підтвердили дані про появу в циркулюючій популяції ешерихій великої кількості штамів резистентних до амоксиклаву. У зв'язку з цим клінічна і мікробіологічна ефективність цього антибіотика може бути недостатньо високою.

Вважають, що клінічне значення цефалоспоринів I покоління не значне, оскільки представники II–IV покоління володіють істотно більшою активністю. За даними авторів [15] найменший рівень стійкості *E. coli* в Європі спостерігався до цефалоспоринів III покоління.

Наші дослідження показали, що, дійсно, серед цефалоспоринів найбільшою активністю володіли цефотаксим, цефтріаксон і цефтазидим (44,2±4,1 %, 64,2±3,9 % і 64,8±3,9 % чутливих штамів відповідно). Слід відмітити, що цефалексин і цефазолін (цефалоспорини I покоління) виявили достовірно ($p<0,05$) більшу активність ніж цефалоспорин II покоління – цефуроксим (рівень резистентності відповідно 36,5±6,9 % і 48,3±4,1 % проти 72,4±3,7 %). Найбільша частка резистентних штамів зустрічалась серед ешерихій, вилучених з сечі, особливо при ускладненій інфекції сечовивідної системи з наявністю або відсутністю пієлонефриту (стійкість до цих препаратів досягала 84,2 %); найбільш чутливими до цефалоспоринів були штами, вилучені з кишечнику здорових людей (стійкість до цих препаратів в межах 12,0-68,0 %). Однак, насторожує той факт, що навіть представники нормальної мікрофлори несуть велику кількість детермінант резистентності, що, ймовірно, пов'язано з широким застосуванням цих антибіотиків не тільки в стаціонарах для лікування нозокоміальних інфекцій, але і в амбулаторній практиці для терапії позалікарняних інфекцій. Це робить їх потенційним джерелом розповсюдження детермінант антибіотикорезистентності серед свого виду та споріднених видів бактерій різних таксономічних груп.

Серед всіх вилучених ізолятів тільки 3 (2,0±1,1 %) виявили стійкість до карбопенему – іміпенему, причому 2 вилучено з сечі і 1 – з м'яких тканин. Важливо відзначити, що іміпенем діє навіть на *E. coli*, які продукують БЛРС, з чого витікає доцільність його вживання при важких формах інфекцій, викликаних полірезистентними мікроорганізмами, а також при неефективності інших антимікробних препаратів.

У зв'язку з тим, що кількість вилучених за період дослідження штамів з дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин була невеликою, провести порівняльний достовірний аналіз антибіотикочутливості між окремими групами було неможливо.

Продукція БЛРС є одним з найпоширеніших і клінічно значущих механізмів резистентності ентеробактерій до сучасних β-лактамних антибіотиків. Ефективність виявлення стійкості, яка пов'язана з продукцією БЛРС, за допомогою традиційних методів оцінки чутливості залишається дуже низькою, тому нами було використано спеціальний фенотиповий метод виявлення БЛРС – метод «подвійних дисків». В ході дослідження у 31,7 % (46/145) штамів *E. coli* із зниженою чутливістю до одного з цефалоспоринів III покоління було виявлено 18,6 % (27/145) штамів *E. coli*, які продукують БЛРС, що обумовлює відповідний рівень резистентності до пеніцилінів і цефалоспоринів II-III покоління. Причому 55,6 % (15/27) БЛРС-продукуючих штамів було виділено з сечі.

Чутливість ешерихій до аміноглікозидів. Аміноглікозиди були першими препаратами, які володіли активністю по відношенню до всієї родини *Enterobacteriaceae*. Однак на сьогодні серед грамнегативних мікроорганізмів різко зросла кількість штамів, що володіють одночасно декількома детермінантами резистентності до аміноглікозидів [16]. Так ще у минулому десятиріччі, рівень стійкості грамнегативних бактерій до гентаміцину в нашій країні складав (46-74) %, що значно перевищує рівні, які спостерігаються в країнах Європи і Північної Америки (2,0-13,1 %) [17, 18].

Встановлено, що серед аміноглікозидів найбільшою активністю володів амікацин – (80,0±3,3) % штамів були до нього чутливі (рис. 1). Серед стійких штамів до цього антибіотику досить велика питома вага ешерихій, вилучених з сечі 6/11 (54,5 %). Нетилміцин значно поступався йому в активності (64,8±3,9 % чутливих штамів).

Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2014
www.imiamn.org.ua /journal.htm

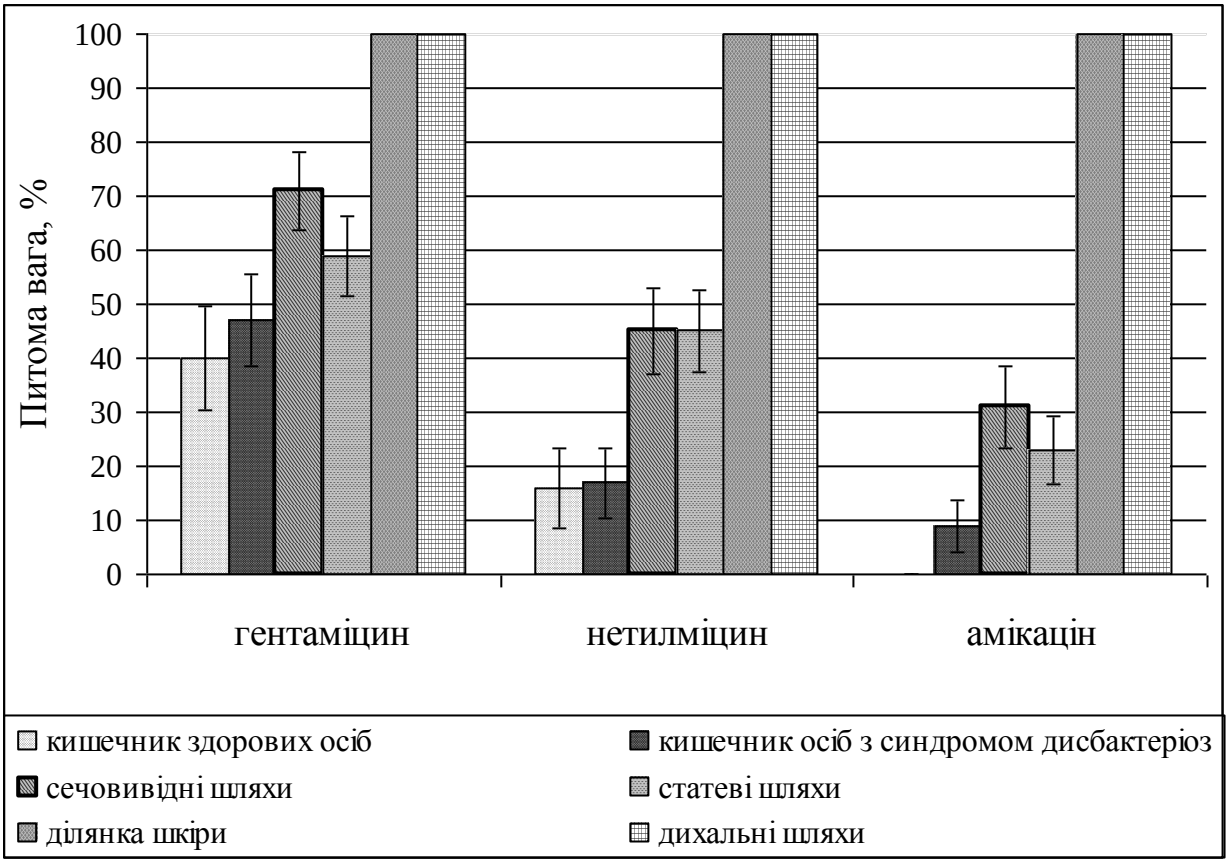

Рис. 1. Питома вага штамів *E.coli*, які вилучено з різних біотопів, нечутливих до аміноглікозидів

Аналіз отриманих в ході нашого дослідження даних показав, що частота розповсюдженості резистентності до гентаміцину серед вилучених штамів ешерихій складала (22,1±3,4) %, однак, слід зазначити наявність великої кількості помірно стійких штамів (35,2±3,9) %. Високий рівень резистентності ешерихій до гентаміцину і нетилміцину обмежує використання цих препаратів в якості емпіричної терапії інфекцій, обумовлених вказаними збудниками. Можливо завдяки тому, що гентаміцин в теперішній час значно рідше застосовують в амбулаторній практиці для терапії позалікарняних інфекцій, тим самим було усунено селективний тиск цього антибіотику на грамнегативні бактерії. Поступово відновлюється природна чутливість ешерихій до цього антибіотика.

Амікацин в подібних випадках є препаратом вибору, оскільки частота резистентності до нього складала (7,6±2,2) %.

Чутливість ешерихій до фторхінолонів. В даний час для лікування бактерійних інфекцій широко використовують фторхінолони, які за кількістю сучасних антимікробних лікарських засобів поступається тільки β-лактамним антибіотикам. Вони відзначаються широким спектром антимікробної дії, активні в тому числі по відношенню до *E. coli* (включаючи ентеротоксигенні штами) [2, 19].

В нашому дослідженні проведено вивчення активності фторхінолонів II (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) і IV покоління (гатифлоксацин). Аналіз отриманих результатів показав, що найбільшою активністю по відношенню до вилучених ешерихій володів гатифлоксацин (рис. 2).

Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2014
www.imiamn.org.ua /journal.htm

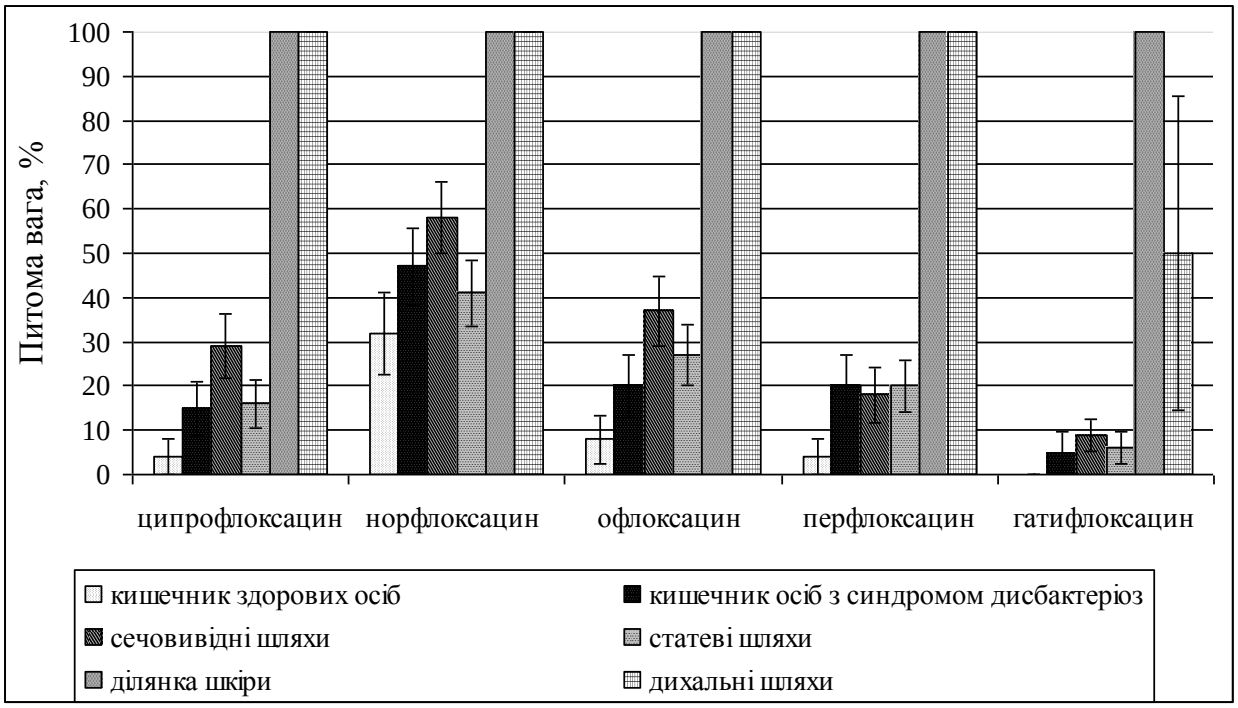

Рис. 2. Питома вага штамів *E. coli*, які вилучено з різних біотопів, нечутливих до фторхінолонів

Так, (92,4±2,2) % штамів характеризувались чутливістю до цього антибіотика. До інших фторхінолонів було також виявлено велику кількість чутливих штамів, від (80,7±3,2) % до (73,8±3,6) % від всіх взятих в дослід штамів ешерихій. Виключенням виявився норфлоксацин: питома вага чутливих штамів складала лише (53,1±4,1) %. Слід відмітити, що штами, вилучені з сечі в (28,9±7,3) % випадків виявились стійкими і в тій же кількості – помірно стійкими до норфлоксацину. Це має значення для емпіричної терапії інфекцій сечовивідних шляхів, при якій дуже широко використовують цей препарат. Незважаючи на високу стійкість уропатогенних *E. coli* до норфлоксацину, зберігалась чутливість до інших фторхінолонів, тому ця група антибіотиків може рекомендуватися при ешерихіозній інфекції за умов виявлення індивідуальної чутливості штамів, вилучених з патологічного матеріалу.

Проведені дослідження показали, що ешерихії в переважній більшості випадків виявляють повну перехресну резистентність між фторхінолонами, що вельми важливо для планування раціональної антибактеріальної терапії і інтерпретації результатів мікробіологічних досліджень. Резистентність ентеропатогенів до фторхінолонів доки що не придбала клінічного значення, хоча стійкі штами стали виділяти частіше (у нашому дослідженні до 22 %).

Чутливість ешерихій до інших антибіотиків (тетрациклін) та деяких протимікробних засобів (нітроксолін і похідні нітрофурану). З групи тетрациклінів ми оцінювали протиешерихіозну активність тетрацикліну. Сумарні дані надано в табл. 1. Результати виконаних досліджень показали низьку активність тетрацикліну: питома вага нечутливих до тетрацикліну серед усіх досліджених штамів *E. coli* склала (80,7±3,2) %. Слід відмітити деякі розбіжності в частоті розповсюдженості стійких до тетрацикліну штамів в проаналізованих групах. Кількість стійких до цього антибіотику ізолятів була вищою в 1,6 рази серед ешерихій, вилучених при інфекціях позакишкової локалізації та дисбіотичних станах кишечнику ($p<0,05$) в порівнянні з контрольною групою (ізоляти з кишечнику здорових осіб). Так, у осіб з дисбактеріозом вказаний показник склав (85,3±6,0) %, з інфекціями сечовивідних шляхів – (86,8±5,4) %, з інфекціями статевих шляхів – (86,4±5,1) %. Всі штами, вилучені з дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин, характеризувалися стійкістю до цього антибіотика, а серед штамів з кишечнику здорових осіб нечутливими були (52,0±9,9) %.

Разом з антибіотиками використовують й інші антибактеріальні засоби, особливо похідні нітрофурану і нітроксолін (5–НОК). Чутливість до цих засобів флори, вилученої з сечі хворих на цистит і пієлонефрит, зберігається практично на тому ж рівні, що і десять років тому, не дивлячись на їх широке вживання [15, 20]. У зв'язку з цим, вони зайняли провідне місце в схемах тривалої терапії хворих на хронічний пієлонефрит.

Нами була вивчена чутливість ешерихій, вилучених при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів (n=82) до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну. Встановлено, що найбільшою активністю характеризувався нітроксолін – (65,9±5,2) % штамів були до нього чутливі (рис. 3).

Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2014
www.imiamn.org.ua /journal.htm

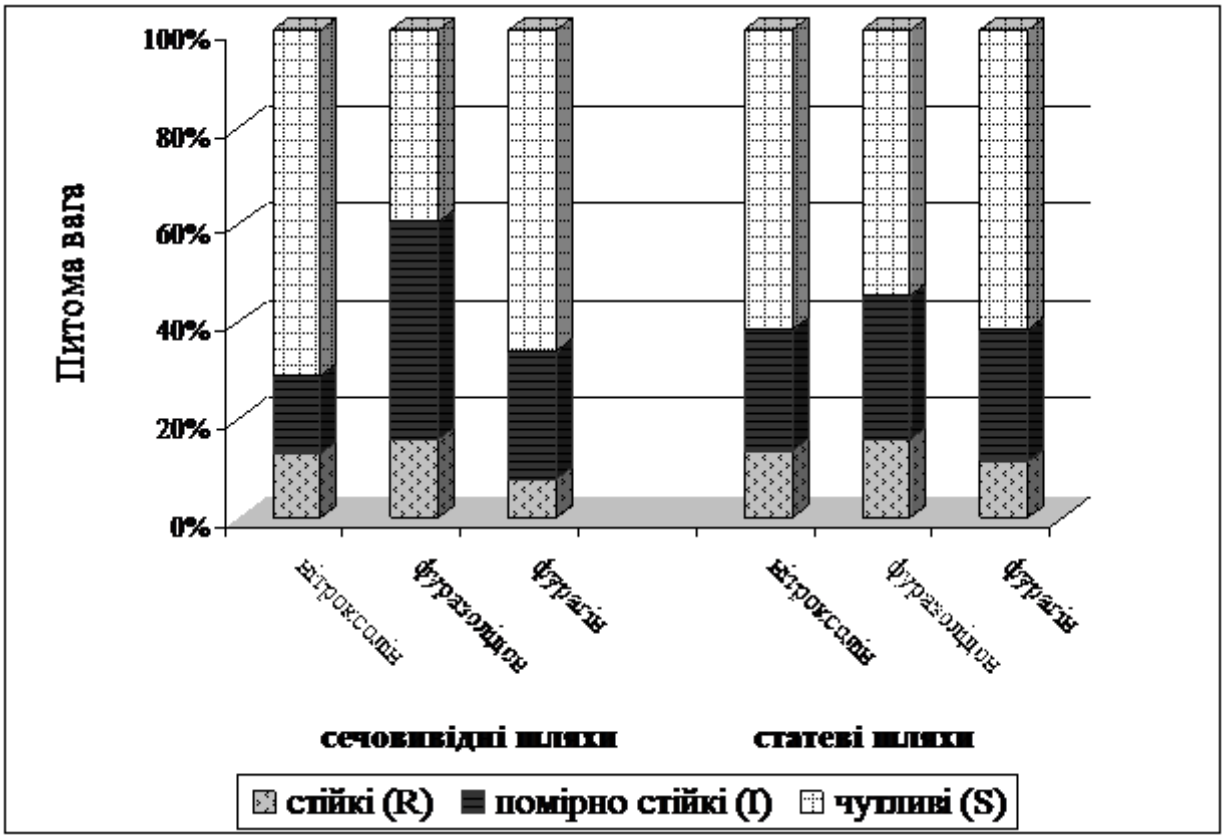

Рис. 3. Розподіл стійких, помірно-стійких та чутливих штамів *E. coli*, які вилучено при інфекціях сечовивідних та статевих шляхів, до нітроксоліну, фуразолідону та фурагіну

Привертає на себе увагу циркуляція великої кількості помірно стійких штамів до цих антибактеріальних засобів – від (20,7±4,4) % до нітроксоліну до (36,6±5,3) % до фуразолідону. Згідно отриманих результатів, мабуть, не завжди виправдано використання цих засобів в схемах емпіричної терапії хворих на хронічні інфекції сечовивідних шляхів.

При аналізі поліантибіотикорезистентності (ПАР) виділених ізолятів *E. coli* (резистентних до 10-ти антибіотиків із 4-х різних груп) встановлено, що серед ешерихій, вилучених у осіб з дисбактеріозом, питома вага таких штамів складала (67,6±8,0) %. При цьому в контрольній групі цей показник достовірно не відрізнявся і дорівнював (49,2±9,8) %.

Серед штамів, вилучених у хворих з інфекціями сечовивідних шляхів питома вага ПАР штамів складала (87,2±5,4) %, серед штамів, вилучених у хворих з інфекціями статевих шляхів – (76,4±6,4) %. Всі штами, що були вилучені з дихальних шляхів і ділянок шкіри та м'яких тканин характеризувалися множинною резистентністю до вивчених антибіотиків, що характерно для госпітальних штамів і узгоджується з сучасними даними про тенденцію до підвищення антибіотикорезистентності мікроорганізмів [21].

Висновки

1. Встановлено високу розповсюдженість поліантибіотикорезистентних штамів *E. coli*, як серед виділених від клінічно здорових осіб (49,2±9,8 %), так і хворих – до (87,2±5,4 %). Висока розповсюдженість антибіотикорезистентності серед вилучених ізолятів – представників нормальної мікрофлори – робить їх потенційним джерелом поширення детермінант резистентності серед популяції свого виду та споріднених видів бактерій різних таксономічних груп.
2. Встановлена висока чутливість штамів ешерихій до іміпенему (96,6±1,5 % чутливих штамів), гатифлоксацину (92,4±2,2 %) і амікацину (80,0±3,3 % відповідно), що визначає їх практичне значення як препаратів резерву для лікування ешерихіозних інфекцій, обумовлених полірезистентними штамами.
3. Виявлено зростання стійкості до фторхінолонів і циркуляція великої кількості помірно стійких штамів до нітроксоліну і похідних нітрофурану, які займають провідне місце в схемах емпіричної терапії хворих на хронічні інфекції сечовивідних шляхів, тому використання цих засобів не завжди виправдано.
4. Доцільно проводити періодичний мікробіологічний моніторинг в лікувальних закладах для своєчасного внесення коректив до схем емпіричної терапії інфекцій ешерихіозної етіології.

References

1. Kocsis, B. Antibiotic resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* [Electronic resource] / B. Kocsis, D. Szabo // A chapter in Microbial Pathogens And Strategies For Combating Them: Science, Technology And

Education, edited by A. Mendez-Vilas. – 2013. –Vol. 1. – P. 251–257. – DOI : http://www.formatex.info/microbiology4/vol1/251-257.pdf.

2. Practical guidance on an antiinfectious chemotherapy [Text] / Ed. by L. S. Strachunskiy, J. B. Belousov, S. N. Kozlov. – Smolensk : MAKMAX, 2007. – 464 p.

3. Duszyńska, W. Antimicrobial therapy in severe infections with multidrug-resistant Gram-negative bacteria [Text] / W. Duszyńska // Anaesthesiology Intensive Therapy. – 2010. – Vol. XLII, № 3. – P. 144-149.

4. Research of plasmid DNA of three clinical strains of Escherichia coli [Text] / L. V. Polishchuk, V. Ph. Marievskiy, H. M. Ruban, V. V. Luk'yanchuk // The scientific messages. Biology and ecology. – 2009. – Vol. 93. – C. 37–39.

5. In-hospital infections: some aspects of epidemiology, diagnostics, treatment and prophylaxis [Text] : short inform. manual for practical doctors / K. V. of Gaydul', A. A. Mukonin. – «ABOLmed», 2005. – 27 p.

6. Resistance of nosocomial strains of Escherichia coli in permanent establishments of Russia [Text] / E. L. Ryabkova, H. V. Ivanchik, M. V. Sukhorukova [et al.] // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 161–169.

7. Avdeyeva, L. V. Improvement of microbiological monitoring for nosocomial infections in neonatal [Text] : Dissertation for the degree of doctor of medical sciences 03.00.07 / L. V. Avdeyeva. – Kyiv, 2003. – 36 p.

8. About standardization of microbiological (bacteriological) methods of research, medical prophylactic establishments applied in clinical diagnostic laboratories [Text] : order № 535. – [operating from 22.04.1985]. – Moscow : Ministry of Health of the USSR, 1985. – 65 p.

9. About claim of the methodical pointing in relation to determination of sensitiveness of microorganisms to antibacterial preparations [Text] : order № 167. – [operating from 05.04.2007]. – Kyiv : Ministry of Health of the Ukraine, 2007. – 63 p.

10. Eydel'shteyn, M. V. Influence of β-lactamase extended spectrum for gram-negative bacteria by phenotypical methods [Text] : methodical recommendations for microbiologists / M. V. Eydel'shteyn // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 183–189.

11. Ashmarin, I. P. Statistical methods in microbiological researches [Text] / I. P. Ashmarin, A. A. Vorob'ov. – Leningrad : MedGiz, 1962. – 180 p.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009 [Electronic resource] // Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). – 2010. – 208 p. – DOI : http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf.

13. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy [Text] / T. M. Hooton, R. Besser, B. Foxman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39, № 1. – P. 75–80.

14. Rafal'skiy, V. V. Influence of resistance of exciters of infections of urinoexcretory ways on the results of antibacterial therapy [Text] / V. V. Rafal'skiy, L. V. Khodnevich // Urology. – 2008. – №. 4. – P. 3–9.

15. In Vitro Efficacy of Nitrofurantoin and Some Antibiotics in *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures [Text] / A. Tekin, T. Dal, O. Deveci [et al.] // The New Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 88-91.

16. Phenotypic and Genotype patterns of aminoglycoside Resistance in Gram negative bacilli [Text] / M. A. Wassef , R. H. El-sherif , A. E. El-shenoufy, D. M. Ghaith // Journal of American Science. – 2010. – Vol. 6, № 9. – P. 781–786.

17. Reshed'ko, G. K. Mechanisms of resistance to aminoglycosides of nosocomial gram-negative bacteria in Russia: results of multicentral research [Text] / G. K. Reshed'ko // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2001. – № 3. – P. 111–125.

18. Al-kadmy, I. M. Distribution of Aminoglycoside Resistance Mediated by 16S rRNA Methylation among IraqI Isolates of Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa [Text] / I. M. Al-kadmy, S. S. Al-jubori // J. of Biology, Agriculture and Healthcare. – 2013. – Vol. 3, № 18. – P. 313–326.

19. Sidorenko, S. V. The role of fluoroquinolones in antibacterial therapy. Mechanism of action, stability of microorganisms, pharmakokinetics and bearableness [Electronic resource] / S. V. Sidorenko // Rus. medical journal. – 2003. – Vol. 11, № 2. – http://www.rmj.ru/articles_517.htm.

20. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program 2009-2010 [Text] / D. J. Hoban, L. E. Nicolle, S. Hawser [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 70, № 4. – P. 507–511.

21. Zhong, M. Understanding multidrug resistance in Gram-negative bacteria. A study of a drug efflux pump AcrB and a periplasmic chaperone SurA [Electronic resource] / M. Zhong // Theses and Dissertations-Chemistry. Paper 17. – 2013. – 208 p. – DOI : http://uknowledge.uky.edu/chemistry_etds/17.

УДК 579.842.11

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *ESCHERICHIA COLI*

Войда Ю. В.

Визначено високу розповсюдженість антибіотикорезистентності серед вилучених ізолятів – представників нормальної мікрофлори, що робить їх потенційним джерелом поширення детермінант резистентності серед популяції свого виду та споріднених видів бактерій різних таксономічних груп. Встановлена висока чутливість штамів *E. coli* до іміпенему, гатифлоксацину і амікацину, що визначає їх практичне значення як препаратів резерву для лікування ешерихіозних інфекцій, обумовлених

полірезистентними штамами. Виявлено зростання стійкості до фторхінолонів і циркуляція великої кількості помірно стійких штамів до нітроксоліну і похідних нітрофурану, які займають провідне місце в схемах емпіричної терапії хворих на хронічні інфекції сечовивідних шляхів.
Ключові слова: бактерії *E. coli*, антибіотикорезистентність, антибіотики.

УДК 579.842.11
ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*
Войда Ю. В.
Установлена высокая распространенность антибиотикорезистентности среди выделенных изолятов – представителей нормальной микрофлоры, которая делает их потенциальным источником распространения детерминант резистентности среди популяции своего вида и родственных видов бактерии разных таксономических групп. Выявлена высокая чувствительность штаммов *E. coli* к имипенему, гатифлоксацину и амикацину, что определяет их практическое значение как препаратов резерва для лечения эшерихиозных инфекций, обусловленных полирезистентными штаммами. Обнаружен рост устойчивости к фторхинолонам и циркуляция большого количества умеренно устойчивых штаммов к нитроксолину и производным нитрофурана, которые занимают ведущее место в схемах эмпирической терапии больных хроническими инфекциями мочевыводящих путей.
Ключевые слова: бактерии *E. coli*, антибиотикорезистентность, антибиотики.

УДК 579.842.11
ESTIMATION OF SENSITIVENESS TO ANTIMICROBIAL PREPARATIONS OF CLINICAL STRAINS OF *ESCHERICHIA COLI*
Voyda Y. V.
High prevalence of drug-resistance among the isolates – representatives of normal microflora is set which does them the potential source of distribution of determinants of drug-resistance among population of this species and family species of bacteria of different taxonomical groups. The high sensitiveness of strains of *E. coli* to imipenem, gatifloxacin and amikacin is set, that determines their practical value as preparations of reserve for treatment of infections caused by strains with multidrug-resistance. It is found out the growth of resistance to fluoroquinolones and circulation of generous amount mildly proof strains to the nitroxolinum and derivatives of nitrofuran, which occupy a leading place in the charts of the empiric therapy of patients by the chronic infections of urinoexcretory ways.
Keywords: bacteria *E. coli*, drug-resistance, antibiotics.