

УДК 617.7-007.681-082

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-75-80



Оценка этиологической значимости *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи у детей при инфекции мочевыводящей системы

Т.С. Коменкова, Е.А. Зайцева

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: комплексная оценка микробиологических свойств *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи у детей с инфекцией мочевыводящей системы (ИМС), для определения их этиологической значимости. **Материалы и методы.** Клинические изоляты *E. faecalis* ($n = 51$), выделенные из мочи детей в возрасте от 3 дней до 17 лет, находившихся на лечении по поводу инфекции мочевыводящей системы в период с 2013 по 2017 г. Биологические свойства энтерококков оценивали классическим микробиологическим и современным молекулярно-генетическим методами. Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью непараметрических методов. **Результаты.** Выявлена фенотипическая и генетическая неоднородность микробиологических свойств изучаемой коллекции мочевых изолятов энтерококков. Используя статистические методы анализа, были установлены значимые связи между наличием генов патогенности, антибиотикорезистентности и фенотипическими проявлениями биологических свойств у мочевых изолятов *E. faecalis*. По результатам оценки фенотипических проявлений биологических свойств и наличию определенных генов изучаемые энтерококки были распределены на группы, которые соотносились с определенными сиквенс-типами (ST). На основании выявленных связей некоторых биологических свойств мочевых изолятов *E. faecalis* с принадлежностью их к определенному сиквенс-типу нами был разработан алгоритм оценки этиологически значимых и высоковирулентных *E. faecalis*, выделенных из мочи детей с ИМС. **Заключение.** Комплексное определение некоторых потенциально важных биологических свойств возбудителя: ферментативной активности, связанной с патогенностью и биохимической активностью, антибиотикорезистентностью, не только на фенотипическом, но и на генетическом уровне позволяет оценить диагностическое значение уроштаммов *E. faecalis*, выделенных из мочи детей с ИМС, что будет способствовать персонализированному подходу к лечению данных пациентов.

Ключевые слова: *Enterococcus faecalis*, инфекция мочевой системы, дети, этиологически значимые, высоковирулентные энтерококки

Поступила в редакцию: 19.12.22. Получена после доработки: 20.12.22. Принята к печати: 26.12.22

Для цитирования: Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Оценка этиологической значимости *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи у детей при инфекции мочевыводящей системы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;1:75–80. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-75-80

Для корреспонденции: Зайцева Елена Александровна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, дерматовенерологии и косметологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2625-8275; e-mail: elza200707@mail.ru

Evaluating etiological significance of *Enterococcus faecalis* isolated from children with urinary tract infection

T.S. Komenkova, E.A. Zaitseva

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To conduct comprehensive evaluation of microbiological properties of *Enterococcus faecalis*, isolated from urine in children with urinary system infections (UTI), to determine their etiological significance. **Materials and methods.** The study employed clinical isolates *E. faecalis* ($n = 51$) from the urine of children aged 3 days to 17 years who were treated for urinary tract infection between 2013 and 2017. The biological properties of enterococci were evaluated by means of classical microbiological and up-to-date molecular genetic methods. Statistical processing of digital data was carried out using non-parametric methods. **Results.** Phenotypic and genetic heterogeneity of microbiological properties of the studied urinary enterococci isolates was revealed. Using statistical methods of analysis, the authors established significant correlations between pathogenicity genes, antibiotic resistance and phenotypic manifestations of biological properties in urinary isolates *E. faecalis*. The results of evaluating the phenotypic manifestations of biological properties and the presence of certain genes enabled the enterococci to be classified into groups that correlated with certain sequence types (ST). Based on the revealed relationships of some biological properties of urinary isolates *E. faecalis* with certain sequence types, the authors developed an algorithm for assessing etiological significant and highly virulent *E. faecalis* isolated from the urine of children with UTI. **Conclusions.** A comprehensive determination of some, potentially relevant biological properties, of the pathogen – enzymatic activity associated with pathogenicity and biochemical activities, antibiotic resistance (not only at the phenotypic, but also at the genetic level) – allows for assessing the diagnostic value of urostams *E. faecalis*, isolated from the urine of children with UTI, which will contribute to a personalized approach to treatment of these patients.

Keywords: *Enterococcus faecalis*, urinary infection, children, etiological significant, highly virulent enterococci

Received 19 December 2022. Revised 20 December 2022. Accepted 16 December 2022

For citation: Komenkova T.S., Zaitseva E.A. Evaluating etiological significance of *enterococcus faecalis* isolated from children with urinary tract infection. *Pacific Medical Journal*. 2023;1:75–80. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-75-80

For corresponding: Zaitseva Elena Alexandrovna, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Microbiology, Dermatovenereology and Cosmetology Department, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-2625-8275; e-mail: elza200707@mail.ru

Среди многочисленных факторов, влияющих на развитие инфекций мочевыводящей системы (ИМС) и ее прогноз, немаловажное значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань [1, 2].

Одним из наиболее часто выявляемых возбудителей ИМС считаются *Escherichia coli* [1]. На сегодня достаточно хорошо изучены микробиологические особенности уropатогенных *E. coli*, обуславливающие повышенную выживаемость данных бактерий в мочевыделительном тракте (адгезивность к поверхности уроэпителия, продукция уреазы, сидерофоров, гемолизина, формирование слизистых капсул, принадлежность к определенным серогруппам, множественная антибиотикорезистентность и др.) [1]. Однако в последнее десятилетие среди этиологических факторов ИМС особую роль приобретают бактерии вида *Enterococcus faecalis*, считавшиеся ранее авирулентными микроорганизмами [2, 3].

Подтверждение этиологической значимости при выявлении условно-патогенных *E. faecalis* в моче у детей представляет собой большую сложность. Многочисленные исследования показали, что энтерококки синтезируют большое количество разнообразных факторов патогенности [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Диагностическое значение в постановке диагноза имеет лишь бактериологическое исследование мочи с определением количества выделенных бактерий (моно- или смешанная культура), их титра в моче [8]. Определение значимости возбудителя проводится лишь по степени бактериурии.

Поэтому в настоящее время существует необходимость поиска микробиологических маркеров для выявления этиологически значимых уropатогенных энтерококков.

Цель работы состояла в комплексной оценке микробиологических свойств *Enterococcus faecalis*, выделенных из мочи у детей с ИМС, для определения их этиологической значимости.

Материалы и методы

Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 20 ноября 2017 г.).

Клинические изоляты *E. faecalis* ($n = 51$) были выделены из мочи детей в возрасте от 3 дней до 17 лет, находившихся на лечении по поводу инфекции мочевыделительной системы в ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (г. Владивосток) в период с 2013 по 2017 г. Штаммы уropатогенных фекальных

энтерококков были охарактеризованы нами ранее с помощью микробиологического и молекулярно-генетического методов [2, 9, 10, 11].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением программного обеспечения Statistica 13 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Различия частоты встречаемости признаков в группах были подтверждены с помощью непараметрических методов (критерия χ^2 Пирсона; точного критерия Фишера).

Результаты исследования

E. faecalis, выделенные из мочи детей с ИМС, показывают фенотипические особенности микробиологических свойств: проявляют вариабельность ферментативной активности в отношении ряда углеводов, факторов патогенности и антибиотикорезистентности [2, 9, 10, 11].

Статистическими методами определены прямые и обратные связи фенотипических проявлений факторов патогенности *E. faecalis* между собой, биохимической активностью и антибиотикорезистентностью (рис. 1).

С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) коллекция изучаемых *E. faecalis* была протестирована на наличие наиболее изученных генов, кодирующих белки, участвующие на разных этапах инфекционного процесса (кодирующих адгезию и инвазию (*aggA*, *esp*, *efaA*), синтез желатиназы (*gelE*), активатор цитолитина (*cylA*) и усилитель экспрессии феромона (*esp*)) и антибиотикорезистентности *aac*(6')-*Ie*-*aph*(2'')-*Ia* (высокий уровень резистентности к гентамицину), *ant*(6')-*Ia* (высокий уровень резистентности к стрептомицину), *tetL* (резистентность к тетрациклину), *tetM* (резистентность к тетрациклину и миноциклину), *ermB* (высокий уровень устойчивости к 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В) [11].

С использованием статистических методов анализа были установлены значимые связи между наличием генов патогенности, антибиотикорезистентности и фенотипическими проявлениями биологических свойств у мочевых изолятов *E. faecalis* (рис. 2).

По результатам оценки особенностей фенотипических проявлений микробиологических свойств и наличием определенного гена изучаемые энтерококки были распределены на три группы. В первую группу вошли *E. faecalis* ($n = 22$), ферментирующие лактозу и маннит (100%), не разлагающие рамнозу (100%), проявляющие гемолитическую активность (β -типа). Энтерококки данной группы (72,7%) проявляли резистентность

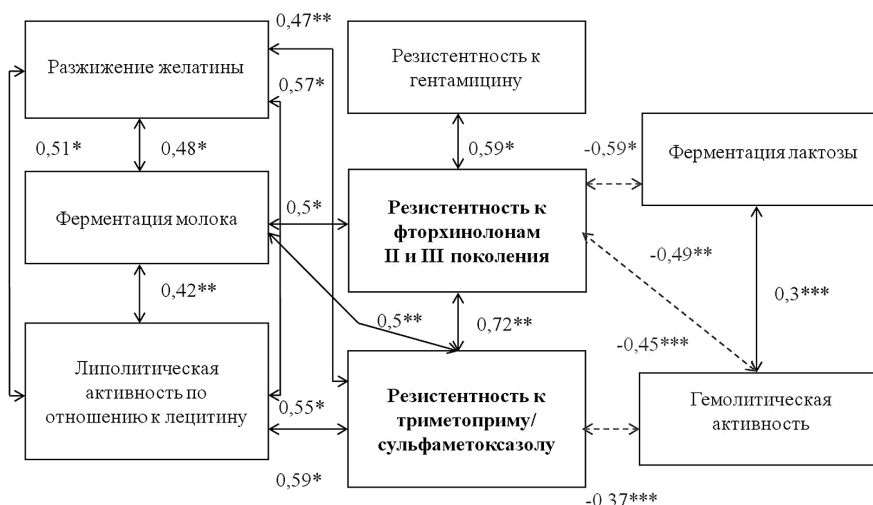


Рис. 1. Сопряженность фенотипических микробиологических свойств *E. faecalis*, изолированных из мочи детей с ИМС, между собой.

Примечание: * – $p < 0,0005$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,05$.

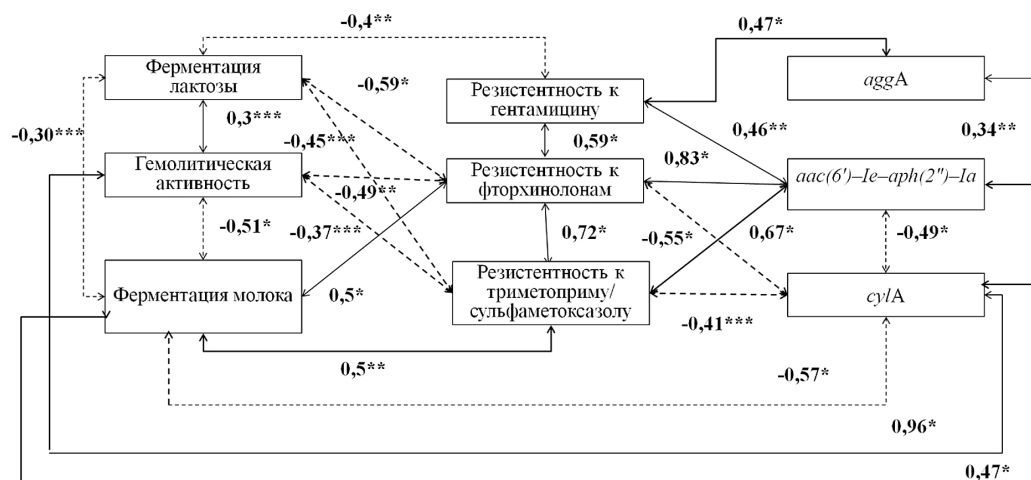


Рис. 2. Связь фенотипических проявлений микробиологических свойств с определенным геном *E. faecalis*, изолированных из мочи детей с ИМС.

Примечание: * – $p < 0,0005$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,05$.

только к одному классу антибактериальных препаратов (АБП) или были чувствительны к изучаемым антибактериальным препаратам, несли *cytA* (100%) и *esp* (81,8%) гены (табл. 1).

Во вторую группу – энтерококки ($n = 12$), не сбраживающие лактозу (41,7%) и сахарозу (16,7%), обладающие протеолитической (в отношении молока) активностью (100%), резистентные к фторхинолонам II и III поколения (норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину) (100%), гентамицину (100%), триметоприму/сульфаметоксазолу (100%), имеющие *aggA* (100%), *gelE* (83,3%), *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* (83,3%) гены.

В третью – *E. faecalis* ($n = 17$), обладающие различными вариантами встречаемости биохимической активности, факторов патогенности, антибиотикорезистентности и наборами детерминант изучаемых генов.

Выявленная фенотипическая и генетическая неоднородность микробиологических свойств изучаемой коллекции мочевых изолятов энтерококков послужила основой проведения мультилокусного

сиквенс-типирования (MLST) для оценки их этиологической значимости.

По результатам MLST изучаемые *E. faecalis* распределились по четырнадцати (ST6, ST16, ST21, ST25, ST40, ST41, ST64, ST116, ST133, ST151, ST179, ST774, ST480, ST537) сиквенс-типам, наиболее часто выявлялись ST179 ($n = 13$), ST774 ($n = 6$) и ST6 ($n = 5$) (рис. 3).

Фекальные энтерококки, разделенные нами по группам, на основе различий микробиологических свойств соотносились с определенными сиквенс-типами (ST). Фекальные энтерококки первой группы, которые обладали гемолитической активностью β -типа, проявляли резистентность только к одному классу АБП или были чувствительны к изучаемым антибактериальным препаратам (72,7%), несли *cytA* ген, принадлежали к ST179, ST16 и ST537.

E. faecalis второй группы, обладающие протеолитической активностью, устойчивые к фторхинолонам, гентамицину и триметоприму/сульфаметоксазолу, имеющие *aggA* ген, отнеслись к ST6 и ST774.

Таблица 1

Вариабельность микробиологических свойств *E. faecalis*

Признак	1-я группа (n = 22)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 17)
«Выраженная» гемолитическая активность #	+	-	-
Ферментация молока*•	+/-	+	+/-
Резистентность к фторхинолонам II и III поколения*•	-	+	-
Резистентность к гентамицину*•	+/-	+	-
Резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу*#	+/-	+	+/-
aggA#•	+/-	+	+/-
cylA*#	+	-	+/-
aac(6')-Ie-aph(2»)-Ia *•	-	+/-	+/-

Примечание: «+» – 100% штаммов положительные; «-» – 100% штаммов отрицательные; «±» – вариабельные результаты. Статистическая достоверность различий между группами * – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группой; # – $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой; • – $p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Обсуждение полученных данных

Подтверждение этиологической значимости мочевых изолятов представляет собой большую сложность, особенно при выявлении условно-патогенных энтерококков, из-за наличия большого количества разнообразных факторов агрессии [3, 4, 7].

Несмотря на широкое изучение факторов патогенности фекальных энтерококков, изолированных при различных патологиях человека [6, 7, 12], на сегодня не установлены микробиологические критерии для оценки этиологической значимости мочевых изолятов *E. faecalis*.

Среди наиболее изученных потенциально важных факторов для инициации и хронизации энтерококковой инфекции выделяют субстанцию агрегации (agg, asa1), гемолизины/цитоллизины (cyl), желатиназу (gelE), энтерококковый поверхностный белок (esp), *Enterococcus faecalis* антиген A (efaA), пили, ассоциированные с развитием эндокардита и образованием биопленки (ebp), антилизозимную, антикомплементарную активности [2, 3, 4, 5, 6, 7].

В проведенном нами исследовании были определены фенотипические особенности проявлений биологических свойств фекальных энтерококков, полученных из мочи у детей при ИМС: наличие ферментации маннита, ее отсутствие в отношении рамнозы, наличие/отсутствие ферментации лактозы, наличие/отсутствие гемолитической и протеолитической активностей.

В нашем исследовании впервые установлены корреляционные связи между наличием гена *aac(6')-Ie-aph(2»)-Ia* и фенотипическими проявлениями биологических свойств у мочевых изолятов *E. faecalis*: обратная – с «выраженной» гемолитической ($\varphi = 0,39$; $p = 0,006$) активностями; прямая – с протеолитической (ферментацией молока ($\varphi = 0,48$; $p = 0,0001$), разжижением желатины ($\varphi = 0,54$; $p = 0,0001$), липолитической (в отношении лецитина ($\varphi = 0,61$; $p = 0,0001$)) активностями и резистентностью к фторхинолонам II и III поколения (норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину) ($\varphi = 0,83$, $p = 0,0001$), триметоприму/

сульфаметоксазолу ($\varphi = 0,67$, $p = 0,0001$) и гентамицину ($\varphi = 0,46$, $p = 0,002$) (рис. 2).

Кроме того, выявленное фенотипическое и генетическое разнообразие микробиологических свойств *E. faecalis*, а также их корреляций между собой удостоверяет, что уропатогенность – это полидетерминированная характеристика, обусловленная комплексом патогенетически значимых факторов [1].

По результатам оценки фенотипических проявлений биологических свойств и наличию определенного

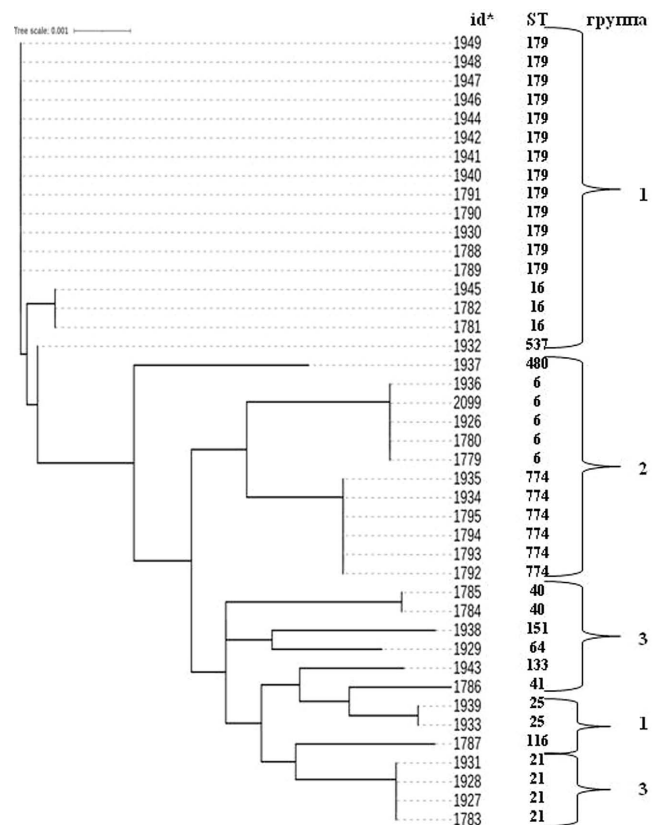


Рис. 3. Дендрограмма, отображающая сходство изучаемых *E. faecalis*.

Примечание: id – международный идентификационный номер, присвоенный штамму *E. faecalis* в международной базе данных «Enterococcus faecalis MLST Databases» (<https://pubmlst.org/efaecalis/>).

гена изучаемые энтерококки были распределены на три группы, отличающиеся различными вариантами встречаемости биохимической активности, факторов патогенности, антибиотикорезистентности и наборами детерминант изучаемых генов. Выявление большого количества факторов патогенности на фенотипическом и генетическом уровнях, способствующих развитию инфекции в уротракте среди мочевых *E. faecalis* первой и второй групп, позволяет их рассматривать с позиций этиологически значимых, поэтому в дальнейших исследованиях мы остановились на изучении этих штаммов более подробно. С этой целью было проведено мультилокусное сиквенс-типирование мочевых изолятов *E. faecalis*, выявившее 14 ST.

Подтверждение этиологической значимости *E. faecalis* на сегодня может осуществляться с помощью изучения их популяционной структуры [13, 14]. Известно, что принадлежность энтерококков к определенным дискретным линиям ассоциируется с повышенной вирулентностью, антибиотикорезистентностью и риском распространения их в больничной среде [13].

Согласно базе данных MLST, в настоящее время для *E. faecalis* зарегистрировано 1104 сиквенс-типа,

с превалированием ST6 среди мочевых изолятов [15]. По данным Zheng J.X. (2018), уропатогенные *E. faecalis* в большинстве относятся к ST179 и ST16 [14]. Фекальные энтерококки ST6, ST181 и ST28 сиквенс-типов чаще идентифицируют при нозокомиальных инфекциях [13].

Учитывая, что среди изучаемых мочевых изолятов *E. faecalis* превалируют определенные сиквенс-типы с характерными проявлениями биологических свойств, способствующих развитию инфекции в уротракте, мы отнесли их к этиологически значимым при ИМС у детей – ST179, ST16, ST537, ST6 и ST774.

Важно отметить, что *E. faecalis* ST6 и ST774 отличались от ST179, ST16 и ST537 фенотипическими проявлениями микробиологических свойств (обладали протеолитической (в отношении молока) (100%), не показывали гемолитическую активность, были устойчивы к фторхинолонам II и III поколения (норфлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину) (100%), гентамицину (100%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (100%)) и отличались генетическими свойствами (имели *aggA* (100%), *aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia* (83,3%) гены).

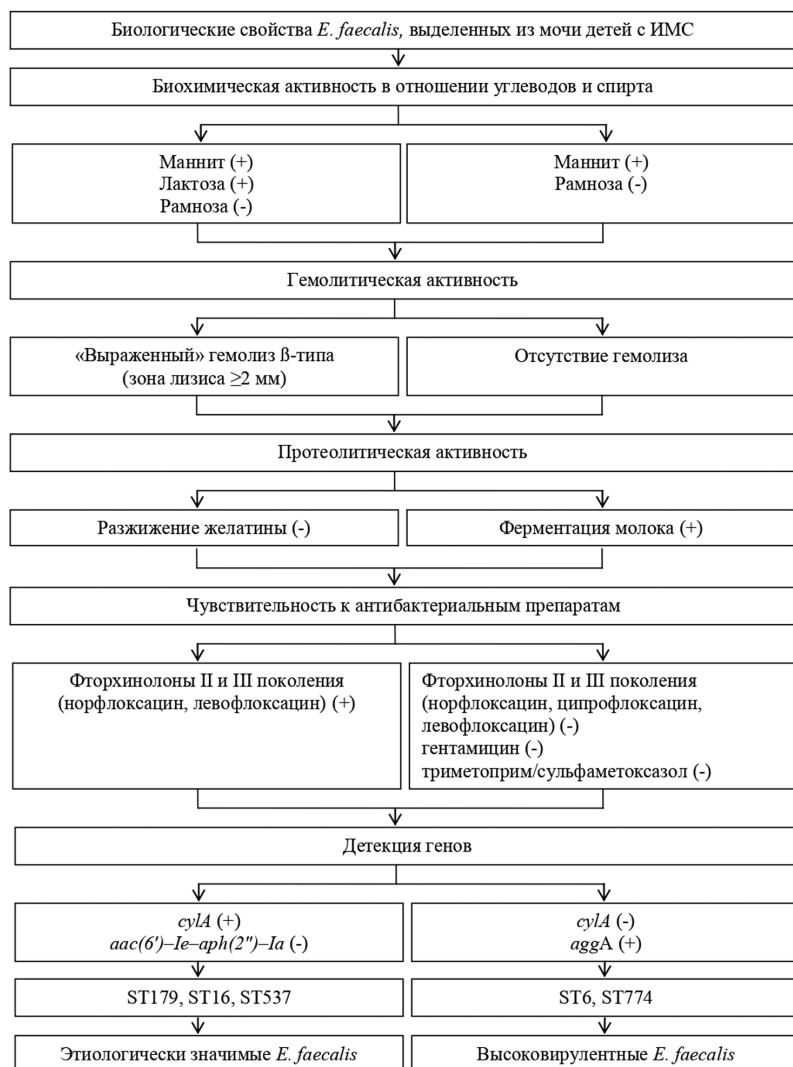


Рис. 4. Алгоритм оценки этиологически значимых и высоковирулентных *E. faecalis*, выделенных из мочи детей с ИМС.

Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, продукция энтерококками гистоповреждающих субстанций (протеаз) способствует инициации воспалительной реакции, альтерации тканей, бактериальной инвазии и диссеминации возбудителя [3]. Кроме того, выявленная множественная антибиотикорезистентность энтерококков приводит к селекции высоковирулентных штаммов. Именно такими свойствами характеризовались мочевые *E. faecalis* ST6 и ST774 сиквенс-типов.

На основании выявленных связей некоторых биологических свойств мочевых изолятов *E. faecalis* с принадлежностью их к определенному сиквенс-типу нами был разработан алгоритм оценки этиологически значимых и высоковирулентных *E. faecalis*, выделенных из мочи детей с ИМС (рис. 4).

Заключение

Таким образом, комплексное определение некоторых потенциально важных биологических свойств возбудителя: ферментативной активности, связанной с патогенностью и биохимической активностями, антибиотикорезистентностью не только на фенотипическом, но и на генетическом уровне, позволяет оценить диагностическое значение уроштаммов *E. faecalis*, выделенных из мочи детей с ИМС, что будет способствовать персонифицированному подходу к лечению данных пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90036.

Литература / References

1. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Инфекция мочевой системы у детей: современные аспекты этиологической диагностики и лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):99–108. [Vyalkova AA, Gritsenko VA. Urinary tract infection in children: current aspects of etiological diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(1):99–108 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-99-108
2. Зайцева Е.А., Крукович Е.В., Мельникова Е.А., Лучанинова В.Н., Коменкова Т.С., Вайсеро Н.С. Роль факторов патогенности *Enterococcus faecalis* в развитии пиелонефрита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;2(68):58–60. [Zaitseva EA, Krukovich EV, Melnikova EA, Luchaninova VN, Komenkova TS, Vaysero NS. The role of pathogenicity factors of *Enterococcus faecalis* in the development of pyelonephritis in children. *Pacific Medical Journal*. 2017;2(68):58–60 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.58-61
3. Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, eds. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.
4. Бухарин О.В., Вальшев А.В. *Биология и экология энтерококков*. Екатеринбург: УрО РАН, 2012. [Bukharin OV, Valyshev AV. *Biology and ecology of enterococci*. Ekaterinburg: UrB RAS, 2012 (In Russ.)].
5. Narenji H, Teymounejad O, Rezaee MA, Taghizadeh S, Mehrmuz B, Aghazadeh M, Asgharzadeh M, Madhi M, Gholizadeh P, Ganbarov K, Yousefi M, Pakravan A, Dal T, Ahmadi R, Kafil HS. Antisense peptide nucleic acids against *ftsZ* and *efaA* genes inhibit growth and biofilm formation of *Enterococcus faecalis*. *Microb Pathog*. 2020;139:103907. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103907
6. Сычева М.В. Биологические свойства энтерококков, выделенных из организма животных и человека: фенотипическая характеристика и генетический контроль. *Шаг в науку*. 2021;2:4–9. [Sycheva MV. Biological properties of enterococci isolated from the organism of animals and humans: phenotypic characteristics and genetic control. *Step into science*. 2021;2:4–9 (In Russ.)].
7. Kiruthiga A, Padmavathy K, Shabana P, Naveenkumar V, Gnadesikan S, Malaiyan J. Improved detection of *esp*, *hyl*, *asa1*, *gelE*, *cylA* virulence genes among clinical isolates of enterococci. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):170. doi: 10.1186/s13104-020-05018-0
8. *Бактериологическое исследование мочи. Клинические рекомендации*. Под ред. Козлова П.С. М., 2014. [Kozlov RS, editor. *Bacteriological examination of the urine. Clinical guidelines*. Moscow; 2014 (In Russ.)].
9. Зайцева Е.А., Мельникова Е.А., Коменкова Т.С., Лучанинова В.Н., Турянский А.И. Связь антибиотикорезистентности и биологических свойств *Enterococcus faecalis*, выделенных при инфекции мочевыводящих путей у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;4:39–44. [Zaitseva EA, Melnikova EA, Komenkova TS, Luchaninova VN, Turyansky AI. A relationship between antibiotic resistance and biological properties of *Enterococcus faecalis* isolated from children with urinary tract infection. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2018;4:39–44 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2018.4.39-44
10. Мельникова Е.А., Зайцева Е.А., Лучанинова В.Н., Крукович Е.В., Коменкова Т.С., Феоктистова Ю.В. Дифференцированные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей с учетом этиологического фактора *Enterococcus faecalis*. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4(78):60–5. [Melnikova EA, Zaitseva EA, Luchaninova VN, Krukovich EV, Komenkova TS, Feoktistova YuV. Differentiated approaches to the treatment of urinary tract infection in children taking into account the etiological factor *Enterococcus faecalis*. *Pacific Medical Journal*. 2019;4(78):60–5 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-60-65
11. Коменкова Т.С., Зайцева Е.А., Шадрин А.М. Генетическая варибельность *Enterococcus faecalis*, выделенных от детей с инфекцией мочевыводящих путей в Приморском крае России. *Экология человека*. 2021;12:49–55. [Komenkova TS, Zaitseva EA, Shadrin AM. Genetic diversity of *Enterococcus faecalis* isolated from children with urinary tract infection in Primorsky Krai of Russia. *Human ecology*. 2021;12:49–55 (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-12-49-55
12. Иванова Е.И., Кунгурцева Е.А., Немченко У.М., Григорова Е.В. Энтерококки желудочно-кишечного тракта: особенности, факторы патогенности, антибиотикорезистентность. *Инфекционные болезни*. 2017;15(3):58–64. [Ivanova EI, Kungurceva EA, Nemchenko UM, Grigorova EV. Enterococci of the gastrointestinal tract: features, pathogenicity factors, antibiotic resistance. *Infectious diseases*. 2017;15(3):58–64 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2017-3-58-64
13. Zalipour M, Esfahani BN, Halaji M, Azimian A, Havaei SA. Molecular Characterization Of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Among Inpatients At Iranian University Hospitals: Clonal Dissemination Of ST6 And ST422. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3039–47. doi: 10.2147/IDR.S217718
14. Zheng JX, Bai B, Lin ZW, Pu ZY, Yao WM, Chen Z, Li DY, Deng XB, Deng QW, Yu ZJ. Characterization of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* isolates derived from urinary tract infections in China. *J Med Microbiol*. 2018;67(1):60–7. doi: 10.1099/jmm.0.000647
15. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res*. 2018;3:124. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1