

УДК 579.86 : 579.22

DOI 10.18286/1816-4501-2020-3-142-147

БИОПРОФИЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОЧИ КОШЕК ПРИ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Морозова Наталья Викторовна^{1,2}, аспирант кафедры «Микробиология и заразные болезни», научный сотрудник лаборатории «Персистенции и симбиоза»

Сычева Мария Викторовна^{1,2}, доктор биологических наук, заведующая кафедрой «Микробиология и заразные болезни», старший научный сотрудник лаборатории «Персистенции и симбиоза»

Сорокин Владимир Ильич¹, кандидат биологических наук, доцент кафедры «Незаразных болезней животных»

¹ФГБОУ ВО ОГАУ

²ИКВС УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук)

¹460014, г. Оренбург, ул. Челюскинцев, 18; тел. 83532689713; e-mail: sycheva_maria@mail.ru

²460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел. 83532774463; e-mail: natascha210994@mail.ru.

Ключевые слова: микроорганизмы, биологические свойства, патология, мочевыделительный тракт.

Цель исследования: изучение биофильей микроорганизмов, изолированных из мочи кошек при патологии мочевого выделительной системы (цистит и мочекаменная болезнь). Из мочи 34 больных животных бактериологическим методом выделено и идентифицировано с использованием биохимических тест-систем "Lachema" ("Erba Lachema s.r.o.", European Union) 46 штаммов бактерий разного вида. У изолятов фотометрическим методом определены антилизоцимная, антигемоглобиновая активности, показатель адгезии и способность образовывать биопленки. Установлено, что микроорганизмы, выделенные при мочекаменной болезни у кошек, чаще выделялись в ассоциациях, чем микроорганизмы, изолированные при цистите, среди которых преобладали монокультуры. Изучены биологические свойства изолированных микроорганизмов, определены биофильи, характеризующие штаммы. Показано, что у культур *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis* из мочи при мочекаменной болезни достоверно выше значения антигемоглобиновой активности; у *E. coli* – антилизоцимной активности, у *S. aureus* – показателя адгезии, у *S. epidermidis* – способности формировать биопленки, чем у штаммов из мочи при цистите. Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из мочи при цистите, характеризовались высоким уровнем показателя адгезии по сравнению с культурами данного вида, изолированными из мочи при мочекаменной болезни. Полученные результаты могут быть использованы для дифференциации штаммов, способных вызывать изученные патологии, а также для подбора адекватной терапии под контролем изученных биологических свойств микроорганизмов.

Введение

По данным ветеринарной статистики на долю заболеваний мочевого выделительной системы приходится до 33 % от незаразной патологии [1, 2, 3]. Органы мочевого выделительной системы обеспечивают постоянство внутренней среды организма, а нарушение их функции влечет за собой сбои в работе других органов и систем и может привести к летальному исходу [4, 5]. Сложность проблемы патологии мочевого выделительной системы обусловлена значительным разнообразием причин их возникновения и

требует продолжения изучения вопросов этиологии и патогенеза [6, 7, 8], в частности, свойств микроорганизмов, выделяемых при данных заболеваниях. Комплекс свойств инфекционного агента, обеспечивающий его «иммунорезистентность» и персистенцию в организме хозяина, является составным компонентом патогенного потенциала возбудителя [9, 10, 11].

В связи с тем, что исследования, касающиеся изучения свойств бактериальной микрофлоры, выделенной из мочи кошек при патологии мочевого выделительной системы, крайне мало-

численны, нами была поставлена цель: изучить биофиль микроорганизмов, выделенных из мочи кошек при патологии мочевого выделительной системы (цистит и мочекаменная болезнь).

Материалы и методы исследований

В исследование были включены 46 штаммов бактерий разного вида, выделенных из мочи 34 кошек при болезнях мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь – МКБ и цистит). Животные находились на лечении в ветеринарном центре «ВЕТДОКТОР» (главный врач Шатунов А.В.) и ветеринарной клинике ООО «НПЦ «Инновационная ветеринария» (директор к.б.н. Сорокин В.И.).

Мочу для исследования получали с использованием катетера в асептических условиях, пробы доставляли в бактериологическую лабораторию в течение 1-2 часов.

Микроорганизмы выделяли с использованием классических микробиологических методик. Исследуемый материал микробиологической петлей методом секторных посевов [12] засеивали на поверхность селективных сред, в качестве которых использовали желточно-солевой агар для выделения стафилококков; Enterococcosel-Agar (CONDA, Испания) и желчно-эскулиновый агар с азидом натрия (HiMedia, Индия) – для энтерококков; кровяной агар и среду Эндо – для энтеробактерий и неферментирующих бактерий. Посевы бактерий инкубировали при 37 °С в течение 18-24 часов.

Идентификацию бактерий проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных и биохимических свойств.

Биохимические свойства микроорганизмов выявляли с использованием биохимических тест-систем «Lachema» («Erba Lachema s.r.o.», European Union).

Антилизоцимную и антигемоглобиновую активности микроорганизмов (АЛА и АнтиНбА) определяли фотометрическим методом [13, 14], способность образовывать биопленки (БО) по методике [15], показатель адгезии микробных клеток (ПА) – по [16].

Значения выраженности факторов персистенции микроорганизмов, выделенных из мочи кошек, приводили к условным единицам (у.е.). За одну у.е. принимали 1 мкг/мл АЛА; 10 г/л АнтиНбА; за 10 у.е. – ПА, равный 100 %. Статистическую обработку проводили с помощью параметрических методов [17].

Результаты исследований

В составе микрофлоры, выделенной из

мочи кошек при заболеваниях мочевой системы, установлено преобладание стафилококков разных видов и *Escherichia coli* (табл. 1).

В видовой структуре микроорганизмов, выделенных из мочи кошек при цистите, лидирующее место среди уропатогенов занимали стафилококки, среди них: *Staphylococcus aureus* – 8 штаммов, 4 культуры *S. epidermidis* и 2 *S. saprophyticus*; реже выделялись: *E. coli* – 9 штаммов; *Pseudomonas aeruginosa* – 3 штамма, *Proteus mirabilis* – 2 штамма. В 1 пробе роста не было.

У 13 животных (59,1 %) микроорганизмы выделялись в монокультуре и у 9 – в ассоциации из 2 видов (40,9 %). В монокультуре у 2 животных были выделены золотистые стафилококки, у 2 – *E. coli*, у 4 *P. aeruginosa*, у 2 *S. epidermidis*, у 2 *S. saprophyticus* и у 1 *P. mirabilis*. В двухкомпонентных ассоциациях доминировали кишечные палочки, которые выделялись совместно с *S. aureus* от 5 животных, с *S. epidermidis* от 2. Золотистый стафилококк совместно с *P. mirabilis* выделен от 1 животного.

При исследовании мочи у 1 из 12 животных с МКБ микроорганизмы бактериологическим методом не выделялись. В видовой струк-

Таблица 1
Таксономический состав микроорганизмов, выделенных из мочи кошек при цистите и МКБ

Микрофлора мочи	Число микроорганизмов (абс/%)	
	Цистит	МКБ
<i>Staphylococcus spp.</i>	<u>14</u> 50,0	<u>7</u> 38,9
<i>S. aureus</i>	<u>8</u> 28,5	<u>5</u> 27,8
<i>S. epidermidis</i>	<u>4</u> 14,3	<u>2</u> 11,1
<i>S. saprophyticus</i>	<u>2</u> 7,2	-
<i>Escherichia coli</i>	<u>9</u> 32,1	<u>3</u> 16,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	<u>3</u> 10,7	<u>3</u> 16,7
<i>P. aeruginosa</i>	<u>3</u> 10,7	<u>2</u> 11,1
<i>P. luteola</i>	-	<u>1</u> 5,5
<i>Proteus mirabilis</i>	<u>2</u> 7,2	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	<u>4</u> 22,2
<i>Morganella morganii</i>	-	<u>1</u> 5,5
Всего	<u>28</u> 100	<u>18</u> 100

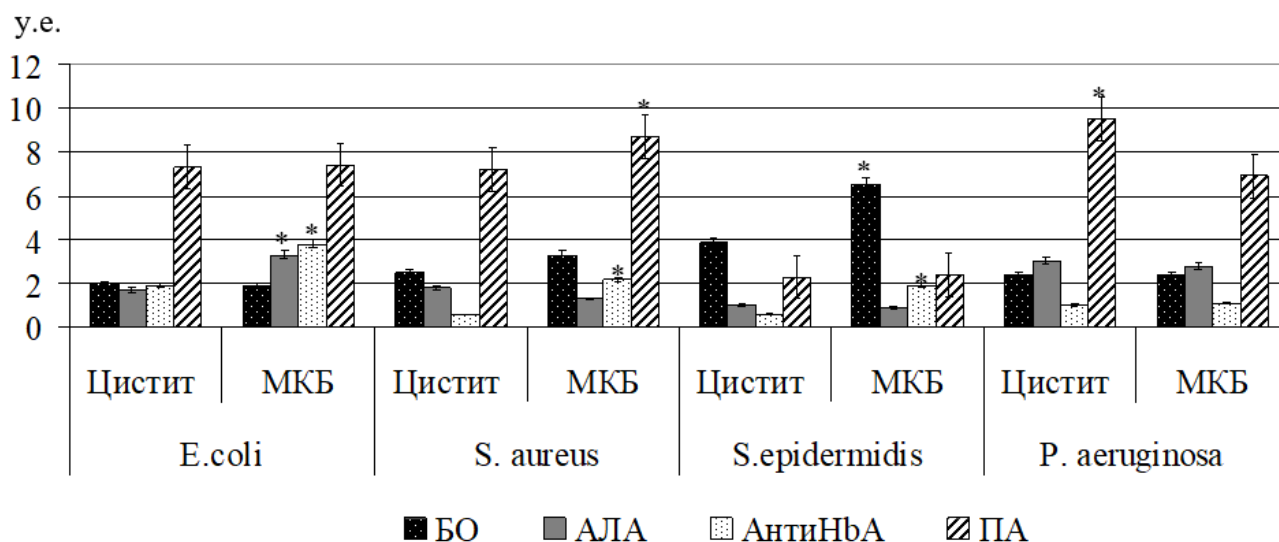


Рис. Биопрофили микроорганизмов, выделенных из мочи кошек при цистите и МКБ

Примечание * – $p < 0,05$

туре лидирующее место среди уропатогенов занимали стафилококки: 5 штаммов *S. aureus* и 2 штамма *S. epidermidis*; реже выделялись *E. coli* (3 штамма); а также *E. faecalis* (4), *P. luteola* (1), *P. aeruginosa* (2) и *M. morgani* (1).

Монокультуры были выделены в 33,4% наблюдений (4 животных) и в ассоциациях 2 видов в 63,6% (7 животных). В монокультуре были изолированы *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *M. morgani*. В ассоциациях доминировали стафилококки: так, *S. aureus* выделялись совместно с *E. coli*, а также с *P. aeruginosa* и *E. faecalis*; *S. epidermidis* с *E. faecalis*, последний был изолирован также в ассоциации с *P. mirabilis*.

Все исследованные микроорганизмы характеризовались наличием изученных биологических свойств. Причем выраженность БО и ПА у культур *E. coli*, выделенных от животных с МКБ и циститом, достоверно не различалась ($p > 0,05$). Значения АнтиНвА и способности к инактивации лизоцима у кишечных палочек, выделенных при МКБ были в 2 раза выше, чем данные показатели у штаммов, выделенных при цистите ($37,8 \pm 2,6$ г/л; $3,3 \pm 0,2$ мкг/мл и $19,8 \pm 2,8$ г/л; $1,7 \pm 0,28$ мкг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Значения АЛА и БО у *S. aureus*, изолированных при обеих изученных нозологических формах, достоверно не различались между собой, тогда как выраженность АнтиНвА и ПА была выше у штаммов, выделенных из мочи при МКБ ($22,1 \pm 1,6$; $5,6 \pm 0,4$ г/л и $87,6 \pm 0,1$; $72,1 \pm 2,8$ %, $p < 0,05$).

Достоверные различия у эпидермальных стафилококков, изолированных из мочи больных МКБ животных, от штаммов, выделенных

при цистите, отмечены по их способности к БО и АнтиНвА ($6,5 \pm 0,4$ у.е. против $3,9 \pm 0,4$ у.е.; $19,1 \pm 6,2$ г/л против $6,03 \pm 2,1$ г/л; $p < 0,05$).

Максимальным значением ПА характеризовались штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из мочи животных с циститом ($95 \pm 2,2$ %), что превышало аналогичный показатель у изолятов при МКБ в 1,4 раза ($69 \pm 2,4$ %).

Штамм *M. morgani*, выделенный только у животных с МКБ, формировал биопленки с коэффициентом БО, равным $1,1 \pm 0,01$ у.е., выраженность АЛА у него составила $4,5 \pm 0,01$ мкг/мл, АнтиНвА – $12,1 \pm 0,5$ г/л и ПА – $97 \pm 0,8$ %; у изолята *P. luteola* значения этих признаков были равны $2,2 \pm 0,1$ у.е., $2,7 \pm 0,04$ мкг/мл, $6,9 \pm 3,03$ г/л, $83 \pm 1,7$ %; у культур *E. faecalis* – $3,7 \pm 0,2$ у.е., $0,4 \pm 0,1$ мкг/мл, $2,5 \pm 0,67$ г/л, $81,7 \pm 0,1$ % соответственно.

У штаммов *S. saprophyticus*, выделенных только из мочи кошек больных циститом, коэффициент БО составил $2,4 \pm 0,2$ у.е., АЛА – $0,8 \pm 0,06$ мкг/мл, ПА – $77,5 \pm 2,8$ %, АнтиНвА выявлено не было. Изоляты *P. mirabilis* обладали АЛА, равной $1,8 \pm 0,2$ мкг/мл, АнтиНвА – $22,1 \pm 2,3$ г/л и ПА – $52 \pm 1,05$ %, способности к БО у них выявлено не было.

Обсуждение

Известно, что эндогенные (факторные) инфекции, к которым относятся цистит и МКБ, могут вызывать лишь представители аутофлоры, обладающие определенным набором свойств (биопрофилем), который позволяет им состояться в качестве возбудителя. В биопрофилях возбудителей эндогенных инфекций приоритетное место по своей патогенетической значимости занимают персистентные свойства, обеспечива-

ющие «иммунорезистентность» микроорганизмов и их выживание при контакте с гуморальными и клеточными эффекторами антимикробной защиты хозяина [18]. Исследование факторов персистенции микроорганизмов, выделенных из мочи при МКБ и цистите, выявило высокую частоту их встречаемости у штаммов, выделенных при МКБ по сравнению со штаммами, выделенными при цистите, что свидетельствует об их потенциальной патогенности и определяет возможность развития рецидивов. Полученные результаты, по-видимому, объясняются тем, что микроорганизмы, изолированные при МКБ у кошек, чаще выделялись в ассоциациях, чем микроорганизмы, изолированные при цистите, среди которых преобладали монокультуры. В ряде работ также отмечены различия экспрессии персистентных свойств, выделенных при моно- и ассоциированной инфекции [19, 20]. Установлено, что ассоциации бактерий, изолированные от больных инфекционно-воспалительными заболеваниями, по сравнению с монокультурами, чаще обладают факторами патогенности и персистенции, поскольку наряду с блокированием эффекторных механизмов защиты хозяина нередко способствуют усилению патогенного (персистентного) потенциала таких же ассоциантов при инфекции [21].

Заключение

Микроорганизмы, выделенные при МКБ у кошек, чаще выделялись в ассоциациях, чем микроорганизмы, изолированные при цистите, среди которых преобладали монокультуры. Изученные штаммы характеризуются определенным биопротеомом, при этом у культур *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis* из мочи при МКБ достоверно выше значения АнтиHbA; у *E. coli* – АЛА, у *S. aureus* – ПА, у *S. epidermidis* – коэффициент БО, чем у штаммов из мочи при цистите. Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из мочи при цистите, характеризовались высоким уровнем ПА по сравнению с культурами данного вида, изолированными из мочи при МКБ.

Полученные результаты могут быть использованы для дифференциации штаммов, выделенных при изученных патологиях, а также для подбора адекватной терапии под контролем информативных для каждого вида микроорганизмов биологических свойств.

Библиографический список

1. Скурихина, Д. В. Анализ структуры заболеваний мочевого тракта у кошек в условиях ветеринарной клиники / Д. В. Скурихи-

на, Н. Г. Курочкина, А. Г. Баранова // Молодежь и наука. – 2019. – № 2. – С. 43.

2. Callens, A. Update on Feline Urolithiasis / A. Callens, J. W. Bartges // In book: August's Consultations in Feline Internal Medicine. – 2016. – № 7. – P. 499-508.

3. Воронцова, О. А. Ретроспективный анализ заболеваний мочевого тракта у кошек в г. Пензе / О. А. Воронцова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник КрасГАУ. – 2019. – № 3. – С. 109-115.

4. Сафонов, Д. И. Оценка распространенности болезней мочевыводящих путей у кошек / Д. И. Сафонов // Инновационные подходы в решении научных проблем : сборник статей Международной научно-практической конференции. – Пермь : Аэтерна, 2019. – С. 19-23.

5. Осипова, Ю. С. Распространение заболеваний мочевого тракта у кошек в регионе Кавказские Минеральные Воды / Ю. С. Осипова // Вестник АПК Ставрополя. – 2015. – № 2 (18). – С. 109-115.

6. Шамсутдинова, Н. В. Болезни мочевого тракта у кошек : монография / Н. В. Шамсутдинова. – Казань : ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, 2019. – 93с.

7. Buffington, C. A. Idiopathic cystitis in domestic cats – beyond the lower urinary tract / C. A. Buffington // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2011. – № 25(4). – P. 784-796.

8. Urodynamic evaluation of female cats with idiopathic cystitis / C. N. Wu, C. A. Buffington, M. O. Fraser [et al.] // Am J Vet Res. – 2011. – № 72 (4). – P. 578-582.

9. Кузнецова, М. В. Филогенетическое разнообразие и биологические свойства уропатогенных штаммов *Escherichia coli* / М. В. Кузнецова, Ю. С. Гизатуллина // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – 23с. - URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/MVK-2019-3.pdf>. DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13024.

10. Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis / S. I. Lemberger, C. A. Deeg, S. M. Hauck [et al.] // American Journal of Veterinary Research. – 2016. – № 72. – P. 1407-1415.

11. Miano, R. Stones and urinary tract infections / R. Miano, S. Germani, G. Vespasiani // Urol Internal. – 2007. – № 79(1). – P. 32-36.

12. Feldman, J. M. Quantitative op-definition of bacteria in clinical material / J. M. Feldman, A. V. Mahadeva, A. V. Shapiro // Laboratory business. –

1984. – № 10. – P. 616-619.

13. Бухарин, О. В. Персистенция патогенных бактерий / О. В. Бухарин. – Москва : Медицина, 1999. – 365 с.

14. Щуплова, Е. А. Внутриэритроцитарная инвазия штаммов *Escherichia coli* с различным уровнем антигемоглобиновой активности в эксперименте / Е. А. Щуплова, С. Б. Фадеев, О. В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 4. – С. 40-44.

15. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanovic, D. Vukovic, V. Hala [et al.] // APMIS. – 2007. – № 115. – P. 891-899.

16. Гизатулина, С. С. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных колоний и типу адгезинов / С. С. Гизатулина, М. О. Биргер, Л. И. Кулинич // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 4. – С. 21-23.

17. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высшая школа, 1990. – 352 с.

18. Гриценко, В. А. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций / В. А. Гриценко, Ю. Б. Иванов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 35-39.

19. Характеристика свойств, определяющих персистенцию моно- и ассоциированных культур условно-патогенных энтеробактерий / З. Г. Габидуллин, Ю. З. Габидуллин, А. А. Ахтариева, М. М. Алсынбаев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 62-64.

20. Особенности некоторых биологических свойств монокультур бактерий родов *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* и их совместно сокультивируемых вариаций / Ю. З. Габидуллин, Р. С. Суфияров, З. Г. Габидуллин [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия здравоохранение. – 2013. – Т. 13, №1. – С. 96-101.

21. Симбиоз и его роль в инфекции / О. В. Бухарин, Е. С. Лобакова, Н. Б. Перунова [и др.]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2011. – 299 с.

BIOPROFILE OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM URINE OF CATS WITH DISEASES OF URINARY SYSTEM

Morozova N. V.1,2, Sycheva M. V.1,2, Sorokin V. I.1

1FSBEI HE OSAU

2ICIS UrO RAS (Institute of cellular and intracellular symbiosis of the Ural branch of Russian Academy of Sciences)

1460014, Orenburg, Cheluskintsev street, 18; tel. 83532689713; e-mail: sycheva_maria@mail.ru

2460000, Orenburg, Pionerskaya street, 11; tel. 83532774463; e-mail: natascha210994@mail.ru.

Key words: microorganisms, biological properties, pathology, urinary tract The research aim: to study the bioprofiles of microorganisms isolated from the urine of cats in the pathology of the urinary system (cystitis and urolithiasis). 46 strains of different types of bacteria were isolated from the urine of 34 sick animals by bacteriological method and identified using the biochemical test systems "Lachema" ("Erba Lachema s.r.o.", European Union). The photometric method was used to determine the anti-lysozyme and anti-hemoglobin activity, the adhesion index, and the ability to form biofilms in isolates. It was established that microorganisms isolated from urolithiasis in cats were more often isolated in associations than microorganisms isolated from cystitis, among which monocultures prevailed. Biological properties of isolated microorganisms were studied, bioprofile were identified characterizing the strains. It is shown that cultures of *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis* from urine with urolithiasis was significantly higher values antigemoglobin activity; in *E. coli* – antilysozyme activity, in *S. aureus* – increased adhesion, in *S. epidermidis* – the ability to form biofilms than in urine strains with cystitis. *P. aeruginosa* strains isolated from urine with cystitis were characterized by a high level of adhesion compared to cultures of this species isolated from urine with urolithiasis. The results obtained can be used for differentiation of strains that can cause studied pathologies, as well as for selection of adequate therapy under the control of studied biological properties of microorganisms.

Bibliography

1. Skurikhina, D. V. Analysis of structure of diseases of urinary system in cats in a veterinary clinic / D. V. Skurikhina, N. G. Kurochkina, A. G. Baranova // Youth and science. – 2019. – № 2. – P. 43.

2. Callens, A. Update on Feline Urolithiasis / A. Callens, J. W. Bartges // In book: August's Consultations in Feline Internal Medicine. – 2016. – № 7. – P. 499-508.

3. Vorontsova, O. A. Retrospective analysis of diseases of the urinary system of cats in Penza / O. A. Vorontsova, N. A. Pudovkin, V. V. Salautin // Vestnik of KrasSAU. – 2019. – № 3. – P. 109-115.

4. Safonov, D. I. Assessment of morbidity rate of urinary tract in cats / D. I. Safonov // Innovative approaches to solving scientific problems : collection of articles of the International research to practice conference. – Perm : Aeterna, 2019. – P. 19-23.

5. Osipova, Yu. S. Distribution of diseases of the urinary system of cats in the Caucasian Spas / Yu. S. Osipova // Vestnik of AIC of Stavropol. – 2015. – № 2 (18). – P. 109-115.

6. Shamsutdinova, N. V. Diseases of the urinary system of cats : monograph / N. V. Shamsutdinova. – Kazan : FSBEI HE Kazan GAVM, 2019. – 93p.

7. Buffington, C. A. Idiopathic cystitis in domestic cats – beyond the lower urinary tract / C. A. Buffington // Journal of Veterinary Internal Medicine. – 2011. – № 25(4). – P. 784-796.

8. Urodinamic evaluation of female cats with idiopathic cyctitis / C. N. Wu, C. A. Buffington, M. O. Fraser [et al.] // Am J Vet Res. – 2011. – № 72 (4). – P. 578-582.

9. Kuznetsova, M. V. Phylogenetic diversity and biological properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains / M. V. Kuznetsova, Yu. S. Gizatullina // Bulletin of Orenburg scientific center of the Ural branch of RAS. – 2019. – № 3. – 23c. - URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/MVK-2019-3.pdf>. DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13024.

10. Comparison of urine protein profiles in cats without urinary tract disease and cats with idiopathic cystitis, bacterial urinary tract infection, or urolithiasis / S. I. Lemberger, C. A. Deeg, S. M. Hauck [et al.] // American Journal of Veterinary Research. – 2016. – № 72. – P. 1407-1415.

11. Miano, R. Stones and urinary tract infections / R. Miano, S. Germani, G. Vespasiani // Urol Internal. – 2007. – № 79(1). – P. 32-36.

12. Feldman, J. M. Quantitative op-definition of bacteria in clinical material / J. M. Feldman, A. V. Mahadeva, A. V. Shapiro // Laboratory business. – 1984. – № 10. – P. 616-619.

13. Bukharin, O. V. Persistence of pathogenic bacteria / O. V. Bukharin. – Moscow : Medicine, 1999. – 365 p.
14. Shuplova, E. A. Intraerythrocytic invasion of *Escherichia coli* strains with different levels of antihemoglobin activity in the experiment / E. A. Shuplova, S. B. Fadeev, O. V. Bukharin // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2015. – № 4. – P. 40-44.
15. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanovic, D. Vukovic, V. Hola [et al.] // *APMIS*. – 2007. – № 115. – P. 891-899.
16. Gizatulina, S. S. Method for assessing the state of human intestinal microflora by the number of adhesive-active colonies and type of adhesins / S. S. Gizatulina, M. O. Birger, L. I. Кулнуч // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 1991. – № 4. – P. 21-23.
17. Lakin, G. F. Biometrics / G. F. Lakin. – Moscow : Higher school, 1990. – 352 p.
18. Gritsenko, V. A. The role of persistent properties of microorganisms in the pathogenesis of endogenous bacterial infections / V. A. Gritsenko, Yu. B. Ivanov // *Vestnik of Ural medical academic science*. – 2009. – № 2. – P. 35-39.
19. Characteristics of properties that determine persistence of mono - and associated cultures of opportunistic enterobacteria / Z. G. Gabidullin, Yu. Z. Gabidullin, A. A. Akhtarieva, M. M. Asynbaev // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2006. – № 4. – P. 62-64.
20. Features of some biological properties of monocultures of bacteria *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. and their co-cultured variations / Yu. Z. Gabidullin, R. S. Sufiyarov, Z. G. Gabidullin [et al.] // *Bulletin of the South Ural state university. Health care series*. – 2013. – V. 13, №1. – P. 96-101.
21. Symbiosis and its role in infection / O. V. Bukharin, E. S. Lobakova, N. B. Perunova [et al.]. – Yekaterinburg : UrO RAS, 2011. – 299 p.