

АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ КРОВОТОКА, И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ СНИЖЕНИЯ

С.Т. Гриценко, А.В. Халиулин, А.В. Лямин, О.А. Гусякова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

Резюме

В статье представлены результаты исследования влияния некоторых хелатирующих агентов на адгезивную способность микроорганизмов по отношению к эритроцитам человека, выделенных при инфекциях кровотока и сепсисе. Актуальность исследования обусловлена тем, что современная клиническая микробиология и лабораторная диагностика направлены на быструю микробиологическую диагностику при инфекциях кровотока. В связи с этим все больший интерес представляют ускоренные протоколы идентификации микроорганизмов из положительных гемокультур без выделения чистой культуры патогенов, определение таксономической принадлежности которых основано на MALDI-TOF MS. Получены данные о снижении адгезивных свойств микробов, в особенности грам-положительных возбудителей инфекции кровотока, что может способствовать увеличению «планктонной» формы микроорганизмов в суспензии, увеличивать микробную массу и способствовать более качественной идентификации возбудителей инфекций кровотока. Ускорение идентификации изолятов может обуславливать назначение адекватной антибактериальной терапии при генерализованных инфекциях, ассоциированных с бактериемией.

Ключевые слова: инфекции кровотока, сепсис, гемокультура, MALDI-TOF MS, идентификация микроорганизмов.

DOI: 10.58953/15621790_2024_15_3-4_33

ADHESIVE PROPERTIES OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM BLOODSTREAM INFECTIONS AND THE POSSIBILITIES OF THEIR REDUCTION

S. T. Gritsenko, A. V. Khaliulin, A. V. Lyamin, O. A. Gusyakova

Samara State Medical University of MH RF, Samara, Russian Federation

Summary

The article presents the results of a study of the effect of certain chelating agents on the adhesive ability of microorganisms in relation to human erythrocytes isolated from bloodstream infections and sepsis. The relevance of the study is due to the fact that modern clinical microbiology and laboratory diagnostics are aimed at rapid microbiological diagnosis of bloodstream infections. In this regard, accelerated protocols for the identification of microorganisms from positive hemocultures without isolating a pure culture of pathogens, the determination of the taxonomic affiliation of which is based on MALDI-TOF MS, are of increasing interest. Data have been obtained on a decrease in the adhesive properties of microbes, especially Gram-positive pathogens of bloodstream infections, which can contribute to an increase in the “planktonic” form of microorganisms in suspension, which can increase the microbial mass and contribute to a better identification of pathogens of bloodstream infections. Speeding up the identification of isolates may lead to the appointment of adequate antibacterial therapy for generalized infections associated with bacteremia.

Keywords: bloodstream infections, sepsis, MALDI-TOF MS, identification of microorganisms.

Введение

Инфекции кровотока — комплекс патологических процессов, возникающих в результате наличия в кровеносном русле жизнеспособных микроорганизмов, способных вызвать воспалительную реакцию, сопровождающуюся изменением гемодинамических, лабораторных и клинических параметров [1]. Вероятным исходом инфекций кровотока является развитие сепсиса. Согласно современным представлениям, под термином «сепсис» понимают угрожающую жизни полиорганную недостаточность, вызванную

патологической нерегулируемой реакцией макроорганизма на инфекционный агент [2]. Ежегодно в мире наблюдается более 30 млн. случаев сепсиса, более 5 млн. из них приводят к летальному исходу [3].

Основу этиологии инфекций кровотока в большей степени составляют бактерии и грибы. В литературе приводятся данные, что причиной сепсиса в 23–65% случаев являются стафилококки, среди грамотрицательных бактерий отмечают роль *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и неферментирующих бактерий [4]. Идентификация воз-

будителя заболевания позволяет выбрать наиболее подходящую тактику лечения пациента, причём чем раньше это лечение начнется, тем выше шанс благоприятного исхода и ниже вероятность возможных осложнений [5].

В диагностике инфекций кровотока «золотым стандартом» принято считать бактериологический посев крови на жидкие питательные среды, который позволяет выделить и идентифицировать возбудителя, а также определить его чувствительность к антимикробным препаратам [6]. Однако, при всех достоинствах методики, её основным недостатком является длительное время выполнения. Даже при использовании современных анализаторов гемокультур факт роста микроорганизма чаще устанавливается в течение первых суток культивирования, с последующим пересевом с жидких на плотные среды и дополнительным культивированием ещё в течение суток. Только после этого появляется возможность идентифицировать микроорганизм и провести определение антибиотикорезистентности [7–9]. За такой большой временной промежуток без адекватной антибиотикотерапии у пациентов с инфекцией кровотока может развиваться сепсис и другие возможные осложнения. Ввиду этого, в настоящее время активно ведется разработка новых методов и протоколов ускоренной идентификации микроорганизмов. Возможное решение этой проблемы — применение MALDI-TOF MS (масс-спектрометрия с времяпролетной матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией). Суть метода заключается в использовании лазерной десорбции для разделения белковых молекул клеток бактерий и грибов, с дальнейшим анализом скорости их движения в электрическом поле с определением их молекулярной массы и выявлением закономерных для конкретного микроорганизма паттернов [10]. Метод MALDI-TOF MS изначально разрабатывался для идентификации чистых культур микроорганизмов, рост которых получен на плотных питательных средах. Однако в последующем появилась возможность работы с различными видами биоматериала (моча, кровь, ликвор), в которых микроорганизмы находятся в большом количестве и могут быть идентифицированы методом MALDI-TOF MS без выделения чистой культуры при условии соответствующей пробоподготовки [11,12]. Несмотря на высокую точность и скорость, метод имеет ряд особенностей, связанных с преаналитическим этапом исследования. Необходимо выделить и концентрировать диагностически значимые микробные клетки [13]. При этом нужно учитывать, что в процессе подготовки образца из него удаляют клетки крови, на которых также могут находиться микроорганизмы, ввиду их способности к адгезии, которая считается особенно актуальной для грамположительных патогенов [14,15]. Это, в свою очередь, может привести к снижению биомассы и искажению результатов идентификации, соответственно.

Исходя из вышесказанного, можно резюмировать, что актуальным является поиск агентов и методов, которые могут снижать способность микроорганизмов к адгезии, и, как следствие, приводить к увеличению неадгезированных (планктонных) форм микроорганизмов, что может повысить точность диагностики инфекций кровотока методом MALDI-TOF MS [16].

Известно, что для решения этой проблемы предложены многочисленные протоколы ускоренной идентификации микроорганизмов, которые включают применение различных химических соединений. К ним относятся сапонины, Triton X-100, додецилсульфат натрия и другие, чей принцип действия основан на лизисе эритроцитов и повышении доли свободных форм микроорганизмов в исследуемом материале [10,17]. Однако при цитолизе форменных элементов крови происходит высвобождение большого количества содержащихся в цитозоле белков, в первую очередь — гемоглобина. Современные методы лабораторных исследований не позволяют сепарировать протеины макроорганизма и микроорганизма. Таким образом, происходит загрязнение исследуемого образца молекулами небактериального происхождения, и существенно снижается возможность и точность идентификации патогена с помощью метода MALDI-TOF MS. Кроме того, большинство существующих протоколов ускоренной идентификации микроорганизмов рассматривают применение лизирующих агентов в качестве отдельного этапа процедуры пробоподготовки, что существенно снижает шансы использования этих протоколов в рутинной работе микробиологических лабораторий из-за высокой трудоёмкости процедуры. Таким образом, можно сделать вывод о необходимости поиска возможных альтернатив существующим протоколам ускоренной идентификации микроорганизмов методом MALDI ToF MS.

Цель исследования: изучить возможность применения этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТУК) и двукальевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА-K2) в качестве возможных агентов, снижающих адгезивную способность микроорганизмов к эритроцитам человека при пробоподготовке положительных гемокультур для идентификации методом MALDI-TOF MS.

Материалы и методы

При приготовлении суспензии использовались клинические изоляты микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* в количестве 5 штаммов каждый. Таким образом, общее количество штаммов составило 35. Выбор микроорганизмов для исследования обусловлен частотой выделения их при инфекциях кровотока и развитии сепсиса [4].

Для оценки влияния хелатирующих агентов использовали 5% раствор ЭДТУК (Sigma-Aldrich, Германия), который добавляли в объеме 1 мл к 4 мл эритроцитов и ЭДТА-К2, который использовали в виде консерванта в вакуумных системах взятия крови (ООО «Минимед», Российская Федерация). Для этого в пробирку с ЭДТА-К2 помещали 4 мл эритроцитов, перемешивали 8–10 раз покачиванием пробирки и оценивали адгезивные свойства согласно методике В. И. Брилиса [18]. Контрольную группу составили образцы без добавления хелатирующих веществ. Для создания стандартных условий в опыте использовались эритроциты одного и того же донора. Далее проводили приготовление препарата, его высушивание, окрашивание по методу Романовского-Гимзы (ООО «Минимед», Российская Федерация). При микроскопии препаратов учитывалось не менее 50 эритроцитов. Отмечали следующие показатели: средний показатель адгезии (СПА) — среднее количество микроорганизмов (МО), прикрепившихся к одному эритроциту, коэффициент участия эритроцитов (КУЭ) — процент эритроцитов, имеющих на своей поверхности адгезированные МО, индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ) — среднее количество микробных клеток на эритроците, который вычисляли по формуле: $ИАМ = СПА \times 100 / КУЭ$. Интерпретацию данных осуществляли согласно существующим методикам оценки адгезивных свойств микроорганизмов [19].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013 и StatTech (version 4.0.5, ООО «Статтех», Россия). Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, рассчитывали средние арифметические величины (М), стандартное отклонение (SD), границы доверительного интервала (95% ДИ). Медиана (Ме), нижний и верхний квартили (Q1 — Q3) использовали для описания количественных данных в случае распределения, отличного от нормального. При сравнении количественного показателя в трёх и более группах применяли однофакторный дисперсионный

анализ или критерий Краскела-Уоллиса в зависимости от типа распределения данных. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэрла или критерия Тьюки в зависимости от характера дисперсии. При $p \leq 0,05$ различия значений считали статистически значимыми.

Результаты исследования

Результаты оценки адгезивных свойств микроорганизмов представлены в таблицах 1, 2 и 3. Средний показатель адгезии характеризует среднее количество микроорганизмов, адгезия которых отмечена на одном эритроците при микроскопии препарата. В свою очередь, способность к адгезии объясняется специфичными для каждого вида бактерий белками-адгезинами, которые определяют тропность микробов к клеткам и тканям макроорганизма [20].

Таблица 1.

Средние показатели адгезии микроорганизмов (абсолютные значения)

Микроорганизм		Контроль	ЭДТУК	ЭДТА-К2
<i>S. aureus</i>	М ± SD	5,72 ± 0,51	3,14 ± 0,73	2,46 ± 0,68
	95% ДИ	5,08–6,35	2,23–4,04	1,62–3,30
	Р	ЭДТА-К2 — контроль< 0,001 ЭДТУК — контроль< 0,001		
<i>S. haemolyticus</i>	М ± SD	5,55 ± 0,52	2,68± 0,49	2,61 ± 0,56
	95% ДИ	4,90–6,19	2,07–3,29	1,92–3,30
	Р	ЭДТА-К2 — контроль< 0,001 ЭДТУК — контроль < 0,001		
<i>S. epidermidis</i>	М ± SD	1,54 ± 0,48	1,03 ± 0,13	1,03 ± 0,18
	95% ДИ	0,94–2,14	0,86–1,20	0,81–1,25
	Р	0,034		
<i>S. agalactiae</i>	М ± SD	4,99 ± 0,53	1,83 ± 0,37	1,99 ± 0,73
	95% ДИ	4,34–5,65	1,38–2,29	1,08–2,90
	Р	ЭДТА-К2 — контроль < 0,001 ЭДТУК — контроль < 0,001		
<i>E. faecium</i>	М ± SD	5,46 ± 0,58	2,54 ± 0,77	2,20 ± 0,83
	95% ДИ	4,74–6,17	1,58–3,50	1,17–3,23
	Р	ЭДТА-К2 — контроль< 0,001 ЭДТУК — контроль< 0,001		
<i>E. faecalis</i>	М ± SD	5,41 ± 0,54	1,93 ± 0,28	1,68± 0,56
	95% ДИ	4,73–6,08	1,59–2,28	0,98–2,38
	Р	ЭДТА-К2 — контроль< 0,001 ЭДТУК — контроль< 0,001		
<i>E. coli</i>	Me	4,10	1,90	2,11
	95% ДИ	3,69–4,60	1,20–2,20	2,04–2,23
	Р	ЭДТУК — контроль = 0,009 ЭДТА-К2 — контроль = 0,039		
М — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение, ДИ — доверительный интервал, ЭДТУК — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА-К2— двукальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты				

В таблице 1 приведены данные СПА для исследуемых микроорганизмов. Согласно результатам исследования, наибольшая величина показателя СПА отмечается у *S. aureus*, наименьшая — у *S. epidermidis*, что говорит о большем тропизме золотистого стафилококка к клеткам крови, в отличие от эпидермального стафилококка, для которого характерна низкая способность в адгезии к эритроцитам. Другой стафилококк *S. haemolyticus* показал более высокие значения показателя. Для представителей энтеробактерий получены довольно высокие значения СПА: $5,46 \pm 0,58$ для *E. faecium*, $5,41 \pm 0,54$ для *E. faecalis*, $4,99 \pm 0,53$ для *S. agalactiae* и 4,10 для *E. coli* соответственно. Применение ЭДТУК и ЭДТА-К2 значительно снизило величину СПА для высокоадгезивного *S. aureus*. Для эпидермального стафилококка тоже отмечено статистически значимое уменьшение СПА. Более чем в 2 раза выявлено снижение вели-

чины показателя адгезивности у *S. haemolyticus*. При воздействии ЭДТУК на пробы с энтеробактериями снижение показателя адгезии составило более чем в 2 раза, а в случае воздействия ЭДТА-К2 на препарат с *E. faecalis* — более чем в 3 раза.

Таким образом, применение растворов ЭДТУК и ЭДТА-К2 сопровождается статистически значимым изменением величины СПА, что позволяет сделать суждение о значительном влиянии данных химических веществ на способность исследуемых микроорганизмов к адгезии.

Коэффициент участия эритроцитов (КУЭ) — доля эритроцитов (%), на которых были обнаружены адгезированные микроорганизмы при микроскопии препарата. Наименьшее значение величины в контрольной пробе было выявлено для *S. epidermidis*, что в очередной раз подтверждает низкую способность в адгезии данного микроорганизма к эритроцитам человека. Статистически значимое изменение значения КУЭ при применении как ЭДТУК, так и ЭДТА-К2 отмечается для *S. agalactiae*, *E. faecium*, *E. faecalis* и *E. coli*. Для *S. haemolyticus* значимое снижение произошло лишь после использования ЭДТУК, тогда как для ЭДТА-К2 такого эффекта не отмечено. Незначительное снижение величины КУЭ наблюдается у *S. aureus* и *S. epidermidis*, однако, в первом случае эта ситуация объясняется высокой степенью адгезивности микроба к эритроцитам, а во втором — наоборот. Имеющиеся результаты показывают, что нельзя заключать выводы о способности микроорганизмов к адгезии по одному лишь значению СПА или КУЭ, напротив, необходима такая величина, которая могла бы отразить взаимоотношение этих переменных.

Индекс адгезивности микроорганизмов вычисляется по формуле:

$$\text{ИАМ} = \text{СПА} \times 100 / \text{КУЭ}$$

и определяет степень способности микроорганизмов к адгезии. В таблице 3 приведены результаты вычислений ИАМ для исследуемых штаммов микроорганизмов к эритроцитам человека. Из приведенных данных следует, что

Таблица 2.

Коэффициент участия эритроцитов (%)

Микроорганизм		Контроль	ЭДТУК	ЭДТА-К2
<i>S. aureus</i>	М ± SD	81,12 ± 5,81	72,98± 6,82	75,54 ± 7,36
	95% ДИ	73,90–88,34	64,51–81,45	66,40–84,68
	p	0,187		
<i>S. haemolyticus</i>	Me	81,00	60,10	70,60
	95% ДИ	80,60–85,30	59,60–62,30	66,00–74,30
	p	ЭДТУК – контроль = 0,003		
<i>S. epidermidis</i>	М ± SD	58,88± 5,45	55,04 ± 6,88	55,42 ± 9,29
	95% ДИ	52,11–65,65	46,50–63,58	43,89–66,95
	p	0,672		
<i>S. agalactiae</i>	М ± SD	81,68± 3,59	63,38± 5,01	70,56 ± 6,23
	95% ДИ	77,23–86,13	57,16–69,60	62,82–78,30
	p	ЭДТА-К2 – контроль = 0,012 ЭДТУК – контроль < 0,001		
<i>E. faecium</i>	М ± SD	87,54 ± 4,88	66,22 ± 3,12	72,74 ± 8,67
	95% ДИ	81,48–93,60	62,34–70,10	61,98–83,50
	p	ЭДТА-К2 – контроль = 0,006 ЭДТУК – контроль < 0,001		
<i>E. faecalis</i>	М ± SD	88,20 ± 4,19	70,42 ± 3,46	71,88± 5,28
	95% ДИ	83,00–93,40	66,13–74,71	65,33–78,43
	p	ЭДТА-К2 – контроль < 0,001 ЭДТУК – контроль < 0,001		
<i>E. coli</i>	М ± SD	82,30 ± 5,72	68,22 ± 5,63	72,00 ± 5,62
	95% ДИ	75,20–89,40	61,23–75,21	65,02–78,98
	p	ЭДТА-К2 – контроль = 0,034 ЭДТУК – контроль = 0,005		
М – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, ДИ – доверительный интервал, ЭДТУК – этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА-К2 – двукальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты				

Индекс адгезии микроорганизмов

Микроорганизм		Контроль	ЭДТУК	ЭДТА-К2
<i>S. aureus</i>	M ± SD	7,05 ± 0,56	4,27 ± 0,75	3,24 ± 0,68
	95% ДИ	6,36–7,74	3,34–5,21	2,39–4,09
	P	ЭДТА-К2 — контроль < 0,001 ЭДТУК — контроль < 0,001		
<i>S. haemolyticus</i>	M ± SD	6,66 ± 0,55	4,35 ± 1,08	3,69 ± 0,70
	95% ДИ	5,98–7,34	3,00–5,70	2,82–4,56
	P	ЭДТА-К2 — контроль < 0,001 ЭДТУК — контроль = 0,002		
<i>S. epidermidis</i>	M ± SD	2,61 ± 0,81	1,88± 0,19	1,87 ± 0,22
	95% ДИ	1,61–3,61	1,65–2,12	1,60–2,14
	P	0,201		
<i>S. agalactiae</i>	Me	5,91	3,01	2,97
	95% ДИ	5,70–6,02	2,99–3,14	1,94–3,39
	P	ЭДТУК — контроль = 0,022 ЭДТА-К2 — контроль = 0,017		
<i>E. faecium</i>	M ± SD	6,27 ± 0,99	3,87 ± 1,26	3,15 ± 1,51
	95% ДИ	5,05–7,50	2,30–5,43	1,27–5,02
	P	ЭДТА-К2 — контроль = 0,006 ЭДТУК — контроль = 0,028		
<i>E. faecalis</i>	M ± SD	6,14 ± 0,64	2,74 ± 0,32	2,37 ± 0,87
	95% ДИ	5,34–6,93	2,34–3,13	1,29–3,45
	P	ЭДТА-К2 — контроль < 0,001 ЭДТУК — контроль < 0,001		
<i>E. coli</i>	Me	5,05	2,92	2,84
	95% ДИ	4,88–5,52	1,69–3,12	2,78–3,04
	P	ЭДТУК — контроль = 0,022 ЭДТА-К2 — контроль = 0,032		
М — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение, ДИ — доверительный интервал, Me — медиана, ЭДТУК — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭДТА-К2— двукалийевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты				

все исследуемые микроорганизмы, за исключением *S. epidermidis*, являются высокоадгезивными к эритроцитам человека (значение ИАМ ≥ 4,10). Определено, что в результате воздействия растворов ЭДТУК и ЭДТА-К2 на высокоадгезивные микроорганизмы происходит статистически значимое снижение величины индекса, т.е. существенно снижается их способность к адгезии, что тем самым способствует увеличению количества их свободных форм в пробе. Таким образом, отмечено существенное влияние хелатирующих агентов ЭДТУК и ЭДТА-К2 на адгезивные свойства микроорганизмов.

Обсуждение результатов

Полученные результаты исследования показывают, что такой фактор патогенности, как адгезивность микроорганизмов к клеткам крови, в частности к эритро-

цитам, может играть роль не только в развитии патологического состояния, обеспечивая прикрепления и тропизм бактерий к клеткам макроорганизма, но и косвенно влиять на результаты идентификации микроорганизмов современными методами клинической микробиологии. Результаты исследования свидетельствуют, что изученные хелатирующие агенты, способны эффективно нарушать взаимодействие микроорганизмов с эритроцитами, что отражено в соответствующем изменении основных показателей адгезии бактерий. Причём известные в литературе данные о значении прикрепления бактериальных клеток к эритроцитам из группы грамположительных микроорганизмов подтвердились и дополнились данными о том, что данный биологический феномен обратим и корректируем при помощи этилендиаминтетрауксусной кислоты и её калиевой соли.

Стоит отметить, что результаты исследования характеризуются ещё и тем, что изученные агенты могут использоваться как в виде отдельных реагентов, например этилендиаминтетрауксусная кислота, так и в качестве компонентов вакуумных контейнеров, которые могут использоваться в протоколах пробоподготовки при ускоренной идентификации микроорганизмов без выделения чистой культуры. Это может способствовать уменьшению трудозатрат и более высокой вероятности включения протоколов ускоренной идентификации микроорганизмов в работу микробиологических лабораторий.

Заключение

В ходе исследования было показано значение адгезии в ускоренной диагностике инфекций кровотока. Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости совершенствования существующих и создания новых протоколов идентификации методом MALDI-TOF MS. Результаты проведенной работы указывают на высокую способность таких хелатирующих агентов как ЭДТУК и ЭДТА-К2 снижать адгезив-

ные свойства микроорганизмов. Полученные сведения могут быть применены для разработки более точных и быстрых способов диагностики инфекций кровотока.

Список литературы

1. Viscoli C. *Bloodstream infections: the peak of the iceberg* // *Virulence*. – 2016 – Vol. 7. – P. 248-251.
2. Huerta L.E., Rice T.W. *Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections* // *J Appl Lab Med*. – 2019 – Vol. 3. – P. 654-663.
3. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. et al. *Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations* // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2016. – Vol. 193 – P. 259-272.
4. Бонда Н.А., Лагун Л.В., Тапальский Д. В. *Этиологическая структура инфекций кровотока* // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2018. – № 4. – С. 15-20.
5. Santajit S., Indrawattana N. *Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens* // *Biomed Res Int*. – 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.
6. Mancini N., Carletti S., Ghidoli N. et al. *The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis* // *Clin. Microbiol. Rev*. – 2010. – Vol. 23. – P. 235-251.
7. Клясова Г.А. *Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов в многопрофильном стационаре у взрослых больных* // *Медицинский алфавит. Неотложная медицина*. – 2015. – № 20. – С. 37-48.
8. Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Вяткин П.В. *Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов* // *Современная онкология*. – 2021. – № 2. – С. 349-353.
9. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовай. – Москва: Изд-во АБВ-пресс, 2018. – 416 с.
10. Аминев П.Г., Руднов В.А., Кармацких О.Г. и др. *Результаты идентификации бактерий из положительных гемокультур пациентов многопрофильного стационара с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2018. – № 4. – С. 381-386.
11. Воронина Л.Г., Саматова Е.В., Мухаметшин Р.Ф. и др. *Возможности и проблемы микробиологической верификации диагноза при инвазивных инфекциях у детей в неонатальном периоде* // *Проблемы медицинской микологии*. – 2024. – № 3. – С. 56-63.
12. Gaudio D., Indelicato S., Indelicato S. et al. *Improvement of a rapid direct blood culture microbial identification protocol using MALDI-TOF MS and performance comparison with Sepsityper kit* // *J. Microbiol. Methods*. – 2018. – Vol. 155. – P. 1-7.
13. Чеботарь И.В., Пономаренко О.А., Лазарева А.В. и др. *Использование MALDI-TOF-технологии для идентификации возбудителей септических состояний в педиатрической практике* // *Современные технологии медицины*. – 2015. – № 2. – С. 68-74.
14. Венгерова Ю.Я., Нагибина М.В., Угринова А.П. и др. *Сепсис. Анализ современных концепций* // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 1. – С. 119-127.
15. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Годовых Н.В. *Оценка адгезивной активности бактерий, выделенных у пациентов с инфицированными эндопротезами крупных суставов* // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – № 6. – С. 59-61.
16. Серебряная Н.В., Якуцени П.П. *Эритроциты как бактерицидные клетки, участники и регуляторы воспаления* // *Иммунология*. – 2020. – №5. – С. 458-469.
17. García C., Romero-Gómez P., García-Rodríguez J. et al. *Optimized identification of microorganisms directly from positive blood cultures by MALDI-TOF to improve antimicrobial treatment* // *Rev Esp Quimioter*. – 2022. – Vol. 35. – P. 362-369.
18. Занданова Т.Н., Гоголева П.А. *Исследование адгезивной активности микробного консорциума* // *Вестник КрасГАУ*. – 2019. – № 4. – С. 114-118.
19. Явников Н.В. *Определение адгезивных свойств лакто- и бифидобактерий* // *Инновации в АПК: проблемы и перспективы*. – 2017. – № 4. – С. 218-220.
20. Niemann H., Schubert W., Heinz D. *Adhesins and invasins of pathogenic bacteria: a structural view* // *Microbes Infect*. – 2004. – Vol. 6. – P. 101-112.