

XÁC ĐỊNH MỘT SỐ GEN KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN *ESCHERICHIA COLI* O157: H7 PHÂN LẬP TỪ TRÂU BÒ KHỎE MẠNH TẠI MỘT SỐ TỈNH NAM TRUNG BỘ

**Bùi Thị Ba, Đào Hoài Thu, Võ Thanh Thìn,
Đặng Văn Tuấn, Đỗ Văn Tấn, Vũ Khắc Hùng**
Phân viện thú y Miền Trung

TÓM TẮT

Chúng tôi phân tích gen kháng sinh của 34 chủng vi khuẩn *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu bò khỏe mạnh tại một số tỉnh Nam Trung bộ. Tất cả các chủng vi khuẩn đều mang ít nhất 1 gen kháng kháng sinh. Trong đó, tỷ lệ các chủng mang các gen kháng với nhóm Sulfonamide là cao nhất (67,65%), tiếp theo là nhóm β -lactam (64,7%), Aminoglycoside (55,88%), Tetracycline và Phenicol cùng chiếm (38,24%) và Quinolone (32,35%). Đây là những kết quả đầu tiên về gen kháng kháng sinh ở vi khuẩn *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu bò khỏe mạnh tại Việt Nam.

Từ khóa: *E. coli* O157:H7,, Gen kháng kháng sinh, Trâu bò, Nam Trung Bộ

Genetic analysis of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* O157:H7 isolated from healthy cattle and buffaloes in Central Vietnam

**Bui Thi Ba, Dao Hoai Thu, Vo Thanh Thinh,
Dang Van Tuan, Do Van Tan and Vu Khac Hung**

SUMMARY

We investigated and analyzed the antibiotic resistance genes of 34 *E. coli* O157:H7 strains isolated from healthy cattle and buffaloes in Central region of Vietnam. The results showed that most of the strains carried at least 1 antibiotic resistance gene. Among 34 strains, 23/34 (67.65%) strains possessed sulfonamide resistance genes. The amount of strains carried β -lactam resistance genes was 22/34 (64.7%) while this figure for aminoglycoside was 19/34 (55.88%); tetracycline and phenicol were the same (13/34) (38.24%) and quinolone was the lowest (11/34) (32.35%). According to our knowledge, this is the first report investigated the prevalence of antimicrobial resistance genes in *E. coli* serotype O157:H7 isolated from healthy cattle and buffaloes in Vietnam.

Key words: *E.coli* O157:H7, Antibiotic resistance gene, Cattle, Central Vietnam

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn *Escherichia coli* O157:H7 là nguyên nhân chính gây ra một số bệnh nguy hiểm cho con người như: hội chứng urê huyết (HUS: hemolytic uremic syndrome), hội chứng viêm kết tràng xuất huyết (HC: hemorrhagic colitis). Động vật nhai lại được xem là vật mang vi khuẩn này (Friedrich và cs, 2002; Beutin và cs, 2004; Zheng và cs, 2005; Bielaszewska và cs, 2006; Prager và cs, 2009). Sử dụng kháng sinh cho động vật là một trong những biện pháp quan trọng nhất để hạn chế thiệt hại do vi khuẩn này gây ra. Tuy nhiên, trong những năm gần đây khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn này đã gây ra nhiều khó khăn trong công tác điều trị bệnh. Để xác định khả năng kháng sinh của vi khuẩn này ở mức độ phân tử chúng tôi sử dụng phản ứng PCR để phân tích một số gen kháng kháng sinh thuộc các nhóm β -lactam, aminoglycoside, tetracycline, sulfonamide, phenicol và quinolone ở các chủng vi khuẩn *E.coli* O157:H7 phân lập trên từ trâu bò khỏe mạnh tại một số tỉnh Nam Trung bộ.

II. NỘI DUNG, NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nội dung nghiên cứu

- Xác định một số gen kháng kháng sinh thuộc các nhóm β -lactam, aminoglycoside, tetracycline, sulfonamide, phenicol và quinolone của vi khuẩn *E.coli* O157:H7.

2.2. Nguyên liệu nghiên cứu

- Các chủng vi khuẩn *E.coli* O157:H7 phân lập từ trâu, bò khỏe mạnh ở một số tỉnh Nam Trung Bộ.

- Các chủng đối chứng dương mang một số gen kháng kháng sinh: do Phòng thí nghiệm miễn dịch, khoa Thú y, trường Đại học Gent và Phòng thí nghiệm Ultrastructure, trường Đại học Vrije-Brussel, Bỉ và Bộ môn Vi trùng, Phân viện thú y Miền Trung, cung cấp.

- Các loại hóa chất, sinh phẩm dùng trong phản ứng PCR do hãng Invitrogen cung cấp.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- ADN của vi khuẩn được chiết tách bằng phương pháp sốc nhiệt:

- Xác định gen kháng kháng sinh bằng phương pháp PCR theo Sunde và Norstrom (2006); Ahmed và cs. (2009) với các cặp mồi đặt hiệu được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1: Các cặp mồi dùng trong phản ứng PCR xác định gen kháng kháng sinh

Nhóm kháng sinh	Gen	Mồi	Trình tự nucleotide của mồi (5' - 3')	Sản phẩm PCR (bp)
β -Lactam	<i>bla_{TEM}</i>	<i>bla_{TEM}</i> - F	TTCTTGAAGACGAAAGGGC	1150
		<i>bla_{TEM}</i> - R	ACGCTCAGTGGAACGAAAAC	
	<i>bla_{SHV}</i>	<i>bla_{SHV}</i> - F	CACTCAAGGATGTATTGTG	885
		<i>bla_{SHV}</i> - R	TTAGCGTTGCCAGTGCTCG	
	<i>bla_{CMY}</i>	<i>bla_{CMY}</i> - F	CTCAGGAATGAGTTACGAAGAGG	550
		<i>bla_{CMY}</i> - R	AATCCACCAGTGGAGCCC	
Aminoglycoside	<i>strA- strB</i>	Str-F	TATCTACGAAGTGGACCCTCTG	538
		Str-R	CATTGCTTCATTTGATCGGAT	
	<i>aadA</i>	<i>aadA</i> -F	GCAGCGCAATGACATTCTTG	280
		<i>aadA</i> -R	ATCCTTCGCGCGGATTTTG	
	<i>aa(3)-II</i>	Aa2-F	ACTTATGATGGGATACGGTC	237
		Aa2-R	CTCCATCAGCGTTTCAGCTG	
Tetracycline	<i>aa(3)-IV</i>	Aa4-F	CTGAGGATGGCAAGTATGGT	286
		Aa4-R	TCAATTCTCGTTCTCGCCTCAT	
	<i>tetA</i>	TetA-F	TTGGTCTCTGAAGTGCCCTTAA	370
		TetA-R	GCCGTCCATCGAGTGAACCAGT	
	<i>tetB</i>	TetB-F	CTGAGTAGTCCAAGACTTTA	435
		TetB-R	ATAATCACTTGTCTCATGTG	
Phenicol	<i>tetC</i>	tetC-F	TCTAACAATGCGCTCATCGT	588
		tetC-R	GGTTGAAGGCTCTCAAGGGC	
Sulfonamide	<i>floR</i>	Flo-F	CACGTTGAGCCTCTATATGG	885
		Flo-R	ATGCAGAAGTAGAACGCGAC	
Quinolone	<i>sulIII</i>	SulIII-F	AGGGGGCAGATGTGATCGAC	625
		SulIII-R	TGTGCGGATGAAGTCAGCTCC	
	<i>qnrA</i>	<i>qnrA</i> -F	ATTTCTCACGCCAGGATTTG	516
		<i>qnrA</i> -R	GATCGGCAAAGGTTAGGTCA	
	<i>qnrB</i>	<i>qnrB</i> -F	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG	469
		<i>qnrB</i> -R	ACGATGCCTGGTAGTTGTCC	
	<i>qnrS</i>	<i>qnrS</i> -F	ACGACATTCGTCAACTGCAA	417
		<i>qnrS</i> -R	TAAATTGGCACCCTGTAGGC	
	<i>aac(6')-Ib-cr</i>	<i>Aac(6')</i> -F	TTGCGATGCTCTATGAGTGGCTA	481
		<i>aac(6')</i> -R	CTCGAATGCCTGGCGTGTTT	

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Cho đến nay có rất nhiều gen kháng kháng sinh đã được phát hiện, tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ xác định những gen kháng kháng sinh của 6 nhóm phổ biến nhất trong điều trị bệnh do vi khuẩn Gram âm gây nên như: β -Lactam (*blac_{TEM}*, *blac_{SHV}*, *blac_{CMY}*), Aminoglycoside (*strA*- *strB*, *aadA*, *aac(3)-IV*, *aac(3)-II*), Tetracycline (*tetA*, *tetC*, *tetB*), Phenicol (*floR*), Sulfonamic (*sulII*) và Quinolone (*qnrA*, *qnrS*, *qnrB*).

Bảng 2: Kết quả xác định gen kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli* O157: H7

Nhóm kháng sinh	Gen	Số chủng kiểm tra	Số chủng dương tính	Tỷ lệ dương tính (%)
β -Lactame	<i>blac_{TEM}</i>	34	22	64,70
	<i>blac_{SHV}</i>	34	4	11,76
	<i>blac_{CMY}</i>	34	4	11,76
	<i>blac_{TEM}/Blac_{SHV}/Blac_{CMY}*</i>	34	22	64,70
Aminoglycoside	<i>strA</i> - <i>strB</i>	34	7	20,59
	<i>aadA</i>	34	10	29,41
	<i>aac(3)-II</i>	34	9	26,47
	<i>aac(3)-IV</i>	34	1	2,94
	<i>strA</i> - <i>strB</i> / <i>aadA</i> / <i>aac(3)-II</i> / <i>aac(3)-IV</i> *	34	19	55,88
Tetracycline	<i>tetA</i>	34	3	8,82
	<i>tetB</i>	34	12	35,29
	<i>tetC</i>	34	1	2,94
	<i>tetA</i> / <i>tetB</i> / <i>tetC</i> *	34	13	38,24
Phenicol	<i>floR</i>	34	13	38,24
Sulfonamide	<i>sulII</i>	34	23	67,65
Quinolone	<i>qnrA</i>	34	2	5,82
	<i>qnrB</i>	34	8	23,53
	<i>qnrS</i>	34	4	11,76
	<i>Aac(6')-Ib-cr</i>	34	0	0
	<i>qnrA</i> / <i>qnrB</i> / <i>qnrS</i> / <i>Aac(6')-Ib-cr</i> *	34	11	32,35

* Mang ít nhất một gen.

● Gen mã hóa β -Lactam

Kết quả xác định gen kháng kháng sinh nhóm β -Lactam cho thấy có 22/34 (64,70%) chủng vi khuẩn *E.coli* O157:H7 phân lập từ trâu bò khỏe mạnh có khả năng sản xuất ít nhất 1 loại enzyme β -Lactamase (bảng 2). Trong đó, cao nhất là gen *bla_{TEM}* (64,70%), *blac_{SHV}*, *bla_{CMY}* cùng chiếm 11,76%. Theo Ahmed và cs. (2009) [3], những chủng vi khuẩn sản sinh enzyme β -Lactamase- SHV- có khả năng đề kháng với kháng sinh thuộc nhóm penicillin và nhóm cephalosporin thế hệ thứ nhất; enzyme β -Lactamase-SHV, enzyme β -Lactamase- OXA, enzyme β -Lactamase- CTX-M đề kháng với Oxyimiocephalosporin như cefotaxime, ceftazidime, cefpodoxime và ceftriaxone; β -Lactamase-CMY đề kháng với 7- α -methoxycephalosporin như cefoxitin và cefotetan.

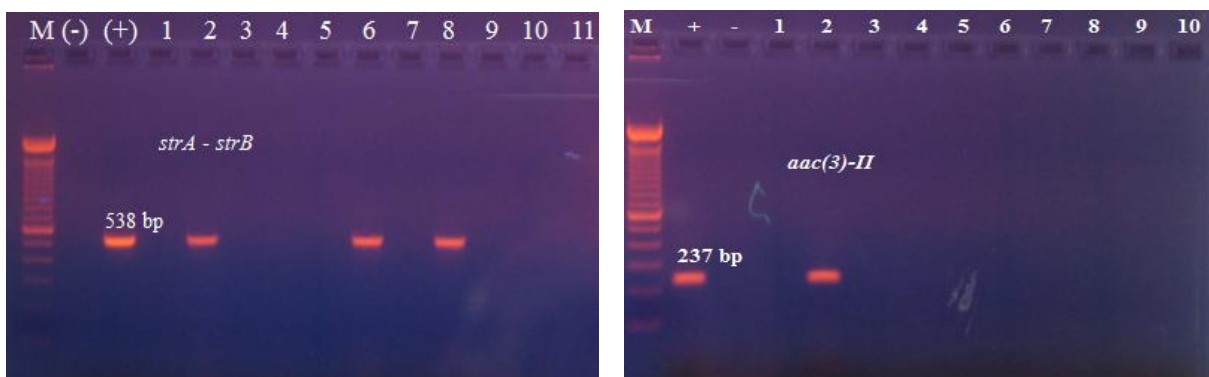


Hình 1: Kết quả điện di xác định gen *bla*_{TEM}.

- **Gen kháng kháng sinh nhóm Aminoglycoside**

Gen kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm thường nằm trên intergron class 1 và class 2. Đây là những đoạn ADN có thể chèn vào phức hợp gen kháng kháng sinh bằng hệ thống tái tổ hợp đặc hiệu (Mazel, 2006) [Error! Reference source not found.]. Các integron thường liên kết với transposon Tn α và mang gen mã hoá cho enzyme Dihydrofolate reductase (*dhfrA*), Streptothricin acetyltransferase (*sat*) và Aminoglycoside adenylyltransferase (*strA*, *strB*, *aadA*, *aac(3)*). Những enzyme này giúp cho vi khuẩn Gram âm đề kháng với các kháng sinh nhóm aminoglycoside như trimethoprim (*dhfrA*), streptothricin và streptomycin/ Spectinomycin (*strA*, *strB*, *aadA*), gentamycin và cisomycin (*aac(3)*) (Ahmed và cs., 2005) [3].

Phân tích các gen *strA*/ *StrB*, *aadA*, *aac(3)-II* và *aac(3)-IV* trên 34 chủng *E.coli* O157:H7 phân lập từ trâu, bò khoẻ mạnh chúng tôi thấy có 19 chủng (55,88%) mang ít nhất một gen đề kháng với nhóm kháng sinh aminoglycoside. Trong đó, tỷ lệ các chủng mang gen *aadA* là cao nhất (29,41%), tiếp theo là các chủng mang gen *aac(3)-II* (26,47%), *strA*- *strB* (20,59%) và thấp nhất là các chủng gen *aac(3)-IV* (2,94%). Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả kiểm tra các gen kháng sinh ở các chủng *E.coli* phân lập từ lợn con tiêu chảy của Võ Thành Thìn và cs (2012), trong đó tỷ lệ gen kháng aminoglycoside trong nghiên cứu của các tác giả này là 98,37%. Sở dĩ có sự khác biệt này theo chúng tôi là do trong chăn nuôi lợn có nhiều loại kháng sinh (trong đó có nhóm aminoglycoside) được bổ sung vào thức ăn nên tỷ lệ các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh cao hơn so với các chủng vi khuẩn phân lập từ trâu bò.

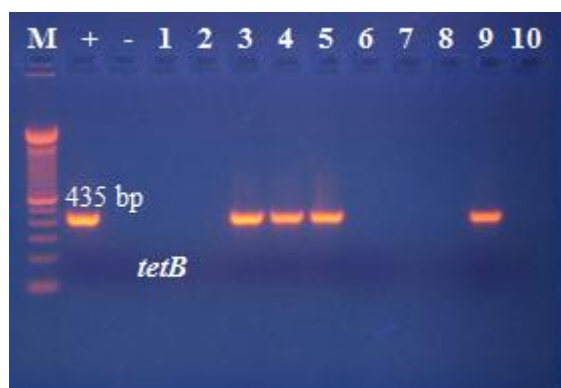


Hình 2: Kết quả điện di xác định gen *strA-strB* và gen *aac(3)-II*.

● **Gen kháng kháng sinh họ Tetracycline**

Tetracycline là một kháng sinh phổ rộng có tác dụng kìm khuẩn do ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Cho tới nay có hơn 60 gen kháng tetracyclin (*tet*) đã được xác định và giải trình tự nucleotic. Tuy nhiên, có 3 trong số những gen thường gặp nhất là *tetA*, *tetB* và *tetC* (Roberts, 2005) [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đối với các gen *tetA*, *tetB* và *tetC* trên 34 chủng vi khuẩn *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu, bò khỏe mạnh ở một số tỉnh Nam Trung bộ có 13/34 chủng mang ít nhất một gen kháng tetracycline. Trong đó, cao nhất số chủng mang gen *tetB*, chiếm 13 (35,29%), số chủng mang gen *tetA* là 3 (8,82%) và 1 (2,94%) chủng mang gen *tetC*. Kết quả này cao hơn so với kết quả kiểm tra bằng phương pháp phenotype của Nguyễn Trọng Hải và cs (2011), chỉ có 30% số chủng kháng tetracycline. Điều này chứng tỏ một số chủng vi khuẩn mang gen kháng kháng sinh nhưng chưa biểu hiện ở kiểu hình bên ngoài. Kết quả này của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Wilkerson và cs. (2004) về vi khuẩn *E.coli* O157:H7 trên trâu, bò tại miền Trung của phía Tây Hoa Kỳ, chỉ có 43/663 (6,49%) chủng mang gen kháng Tetracycline (phenotype). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của tác giả này cũng khẳng định số chủng mang gen *tetB* là cao nhất [8].

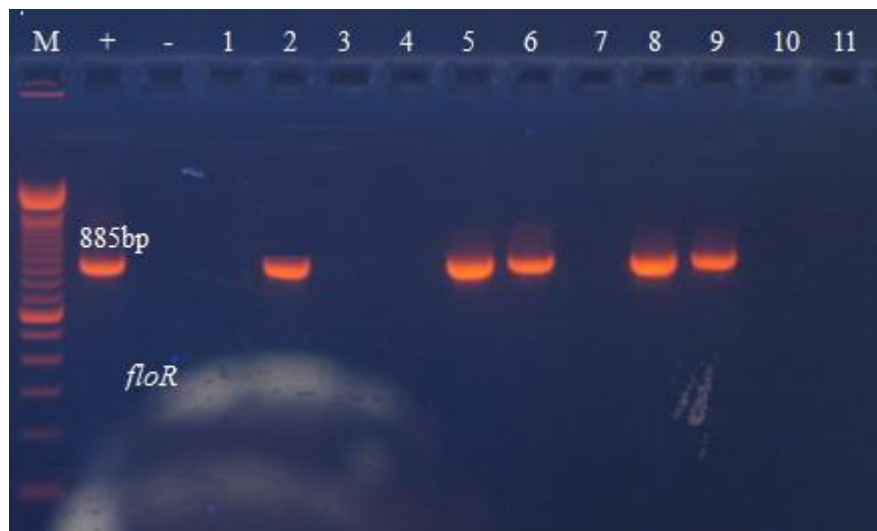


Hình 3: Kết quả điện di xác định gen *tetB*

● **Gen kháng kháng sinh nhóm phenicol**

Hiện nay, chloramphenicol đã bị cấm sử dụng trong chăn nuôi, thú y nhưng Florphenicol là kháng sinh thế hệ mới có nguồn gốc từ Chloramphenicol. Nhóm nitro (-

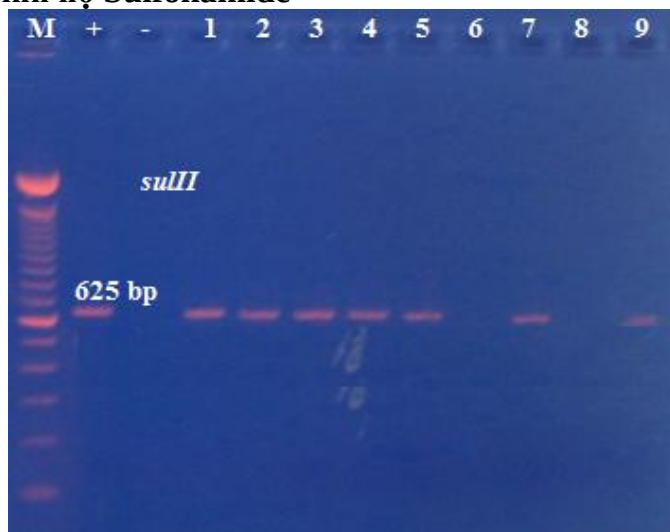
NO₂) của chloramphenicol được thay thế bằng gốc methyl-sulfonyl (-SO₂CH₃) trong tổng hợp thiamphenicol, trong khi ở florfenicol dẫn xuất flo-thiamphenicol nhóm hydroxyl (-OH) được thay thế bởi Flo (F) (Angela và cs., 2011). **[Error! Reference source not found.]**. Hiện tượng nhiều loại vi khuẩn đề kháng với nhóm kháng sinh này cũng được nhiều tác giả đề cập đến và chúng khá phổ biến. Gen *floR* là một trong những gen giúp vi khuẩn đề kháng với chloramphenicol và flophenicol; được phát hiện lần đầu tiên trên vi khuẩn *Pasteurella piscicida*. Năm 2000, Cloeckert và cs. tìm thấy gen *FloR* trên vi khuẩn *E. coli* phân lập từ trâu, bò [4].



Hình 4: Kết quả điện di xác định gen *floR*

Kết quả phân tích gen *floR* cho thấy có 14 (41,17%) chủng *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu bò khỏe mạnh mang gen *floR*. Kết quả này cũng tương ứng với tỷ lệ phân tích phenotype trước đây của chúng tôi.

• **Gen kháng kháng sinh họ Sulfonamide**



Hình 5: Kết quả điện di xác định gen *sulII*

Cũng như nhiều vi khuẩn khác, khả năng kháng kháng sinh nhóm sulphomedazole của vi khuẩn *E.coli* là rất phổ biến.

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có 26 (76,47%) chủng vi khuẩn *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu, bò khỏe mạnh tại một số tỉnh Nam Trung Bộ mang gen *sulIII*. Kết quả này cho thấy *E. coli* O157:H7 cũng mang gen *sulIII* phổ biến như ở loài *E. coli* nói chung mà các tác giả trước đây đã nghiên cứu trên lợn (Boerlin và cs., 2008, Wu và cs., 2010, Võ Thành Thìn và cs., 2011) [4, 16, 2].

• Gen kháng kháng sinh nhóm Quinolone

Gen kháng kháng sinh họ Quinolone (dòng ciprofloxacin) của vi khuẩn được phát hiện và mô tả lần đầu tiên bởi Martínez và cs. (1998) [Error! Reference source not found.]. Gen điều hòa quá trình này là *qnr* nằm trên plasmid pMG252 có khả năng truyền ngang và sau này được gọi là *qnrA* (17). Cho đến nay đã có 6 gen được mô tả là kháng Quinolone bao gồm *qnrA* (có 4 biến thể), *qnrB* (20 biến thể), *qnrS* (4 biến thể), *aac* (6 ') *Ib-cr*, *qnrC*, *qnrD* (Cavaco, 2009) [Error! Reference source not found.]. Những gen *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* mã hoá protein của nhóm pentapeptide để làm mất hoạt tính diệt khuẩn của kháng sinh (Robicsek và cs., 2006a) [7]. Gen *aac* (6 ') *Ib-cr* mã hoá cho biến thể mới của enzyme aminoglycoside acetyltransferase với 2 thay đổi tại vị trí acid amin 102 và 179 và có tác dụng làm giảm hoạt tính của kháng sinh (Robicsek và cs., 2006a) [7].



Hình 6: Kết quả điện di xác định gen *qnrS*

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tiến hành xác định 4 gen phổ biến trên vi khuẩn *E. coli* là *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac* (6 ') *Ib-cr*. Qua phân tích gen kháng kháng sinh nhóm Quinolone của 34 chủng *E. coli* O157:H7 phân lập từ trâu bò khỏe mạnh tại một số tỉnh Nam Trung bộ chúng tôi thấy có 11 (32, 35%) chủng vi khuẩn mang ít nhất một gen kháng với kháng sinh thuộc họ Quinolone. Trong đó, cao nhất là gen *qnrB* (23,53%), các gen còn lại chiếm tỷ lệ thấp, cụ thể là: *qnrS* (11,76%), *qnrA* chiếm 5,82% và không có chủng nào mang gen *aac* (6 ') *Ib-cr*. Kết quả này khác biệt với kết quả nghiên cứu của Robicsek và cs. (2006c), Ahmed và cs. (2009). Kết quả nghiên cứu của các tác giả này cho thấy tỷ lệ các chủng *E. coli* mang gen kháng kháng sinh nhóm quinolone là 2- 4%, thấp hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Sự khác biệt giữa tỷ lệ các chủng mang gen ở nghiên cứu của chúng tôi với các kết quả có liên quan đến điều kiện dịch tễ của vùng miền (tập quán chăn nuôi và kỹ thuật thú y).

Như vậy, một số gen kháng kháng sinh thuộc 6 nhóm thông dụng nhất trong điều trị các bệnh do vi khuẩn Gram âm đã được chúng tôi kiểm tra trên các chủng vi khuẩn *E. coli* serotype O157:H7 phân lập từ trâu bò tại một số tỉnh Nam Trung bộ. Kết quả cho thấy tất

cả vi khuẩn đều mang ít nhất một gen kháng kháng sinh. Theo kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả thì đa số các gen kháng kháng sinh nằm trên plasmid và có khả năng truyền ngang cho các vi khuẩn khác. Vì vậy, chúng làm tăng khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn và gây trở ngại cho công tác điều trị bệnh trong thú y và nhân y. Đây là vấn đề rất đáng lo ngại. Vì vậy, chúng ta cần có những hướng dẫn cụ thể trong việc sử dụng kháng sinh, kiểm tra sự tồn dư kháng sinh trong thực phẩm và kiểm tra khả năng kháng khuẩn của các loại kháng sinh thường dùng để điều trị bệnh trên trâu bò. Đặc biệt, chúng ta cần có những biện pháp về mặt dịch tễ để quản lý sự lây lan của những vi khuẩn mang gen kháng kháng sinh như quản lý chất thải chăn nuôi, cần có những khu chăn nuôi riêng cho từng loài động vật, đặc biệt là giữa những loài ít sử dụng kháng sinh với những loài thường xuyên tiếp xúc với kháng sinh.

III. KẾT LUẬN

Đã xác định được một số gen kháng kháng sinh ở vi khuẩn *E. coli* serotype O157:H7 bằng phương pháp PCR. Tất cả các chủng vi khuẩn mang ít nhất một gen kháng kháng sinh và có sự tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình kháng kháng sinh. Có một số chủng chưa bộc lộ kiểu hình nhưng đã mang gen tiềm ẩn. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn mang gen đề kháng nhóm sulfonamide là cao nhất (67,65%), tiếp theo là nhóm β -lactam (64,7%), Aminoglycoside (55,88%), Tetracycline và Phenicol cùng chiếm 38,24% và thấp nhất là nhóm Quinolone chiếm 32,35%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Trọng Hải, Đào Hoài Thu, Phan Thị Hằng, Hồ Văn Hiệp, Nguyễn Thị Kim Phụng, Đỗ Văn Tấn, Lê Đình Hải, Vũ Khắc Hùng, 2011. Xác định tỷ lệ nhiễm và khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn *Escherichia coli* O157:H7 trên trâu, bò khỏe mạnh ở một số tỉnh Nam Trung bộ, tạp chí *Khoa học Kỹ thuật thú y tập XVIII*, số 3: 31- 37.
2. Võ Thành Thìn, Lưu Thị Nguyệt Minh, Lê Đình Hải, Nguyễn Ngọc Nhiên, Vũ Khắc Hùng, 2011. Phân tích một số gen kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli* phân lập từ lợn con mắc bệnh tiêu chảy. *Tạp chí Khoa học Kỹ thuật thú y*, tập 18, số 3, tr. 24-30.
3. Ahmed A. M., Emad E .A. Younis, Osman S. A., Ishida Y., El-khodery S. A., and Shimamoto T., 2009. Genetic analysis of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from diarrheic neonatal calves. *Veterinary Microbiology*, 136: 397–402.
4. Cloeckaert A., Baucheron S., Flaujac G., Schwarz S. , Kehrenberg C., Martel J. L. , and Dancla D. E, 2000. Plasmid-Mediated Florfenicol Resistance Encoded by the *floR* Gene in *Escherichia coli* Isolated from Cattle *Antimicrob. Agents Chemother*, 44 (10), 2858-2860.
5. Enne V. I., Livermore D.M., Stephen P., Hall L. M. C., 2001. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction, *Lancet*, 357, 1325–1328
6. Roberts M.C., 2005. Update on acquired tetracycline resistance genes, *FEMS Microbiology Letters*, 245 (2), 195–203, Wiley online library

7. Robicsek A., Jacoby G. A., Hooper D. C. (2006a). The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect.* 6, 629–640.
8. Wilkerson C., Samadpour M., Kirk van N. and Roberts, 2004. M.C. Antibiotic Resistance and Distribution of Tetracycline Resistance Genes in *Escherichia coli* O157:H7 Isolates from Humans and Bovines, *Antimicrob. Agents Chemother.* 48 (3), 1066-1067.
9. Wu S., Dalsgaard A., Hammerum A. M., Porsbo L. J., Jennes, L. B., 2010. Prevalence and characterization of plasmids carrying sulphonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. *Acta Vet Scand*, 52, 47.

Nhận ngày 25-5-2012

Phản biện 2-6-2012