

УДК 579.61:616-078

О.І. Сідашенко, О.С. Воронкова, Т.М. Полішко, А.І. Вінніков

Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара,
пр-т Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, Україна,
e-mail: microb_sidashenko@mail.ru

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНИХ І НЕПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНИХ ШТАМІВ *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

Мета. Вивчення біологічних властивостей штамів *Staphylococcus epidermidis*, їх здатності до плівкоутворення, факторів патогенності та рівнів чутливості до антибіотиків та до комерційних препаратів бактеріофагів. **Методи.** Використовували мікробіологічні та фізіолого-біохімічні методи. **Результати.** В ході досліджень було виділено 122 штами стафілококів, 37 з яких ідентифіковані як *S. epidermidis*. З них 20 штамів були здатні утворювати плівку. Встановлено, що більшість штамів *S. epidermidis* (15 плівкоутворювальних і 12 неплівкоутворювальних) чутливі до дії «Бактеріофага стафілококового рідкого». Всі виділені штами *S. epidermidis* виявилися чутливими до хінолонів другого покоління – офлоксацину та цiproфлoксацину. Також більшість (17 плівкоутворювальних та 15 неплівкоутворювальних) штамів були чутливі до гентаміцину, який належить до аміноглікозидів. **Висновок.** Із 20 плівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* – 75% були чутливими до дії «Бактеріофага стафілококового рідкого» та всі 100% штамів – чутливі до фторхінолонів.

Ключові слова: біоплівка, плівкоутворювальні штами, неплівкоутворювальні штами, *Staphylococcus epidermidis*.

Відомо, що стафілококи є збудниками значної частини позаликарняних та нозокоміальних інфекцій [11]. Основні ураження викликають *Staphylococcus aureus* і *S. epidermidis* [5, 9]. Останній, що найчастіше колонізує шкіру та слизові оболонки, характеризується слабкою вірулентністю, більшість викликаних ним інфекцій носить нозокоміальний характер, їх частіше спостерігають у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Для *S. epidermidis* типовими є ураження, пов'язані з колонізацією різних поверхонь, в тому числі протезів, катетерів, дренажів, або гематогенне розповсюдження після хірургічного втручання, а також інфекційні ураження шкіри та м'яких тканин, кісток, суглобів. Доволі часто епідермальні стафілококи викликають ураження сечовидільної системи, особливо у людей старше 50 років з різними формами уропатологій [12].

© О.І. Сідашенко, О.С. Воронкова, Т.М. Полішко, А.І. Вінніков, 2013



Необхідність вивчення інфекцій, що викликані грампозитивними мікроорганізмами, особливо штамми із множинною резистентністю до антибіотиків, визнається у всьому світі [14]. Розповсюдження стафілококів, резистентних до метициліну або оксациліну, і стафілококів зі зниженою чутливістю до ванкомицину є проблемою в сучасній медицині [13]. Такі особливості стафілококів стають причиною обмеженого вибору антибактеріальних препаратів для лікування інфекцій, викликаних цими штамми мікроорганізмів. Для епідермального стафілокока згадана проблема є актуальною, адже, саме серед коагулазонегативних стафілококів доволі поширеним явищем є антибіотикорезистентність. Розповсюдження таких штамів зумовлює необхідність використання поряд із антибіотиками інших протибактеріальних препаратів. Одним з ефективних методів у комплексі із застосуванням антибіотиків може стати використання бактеріофагів для лікування ряду інфекційних процесів.

Метою роботи було відібрати штамми *S. epidermidis*, вивчити їх здатність до плівкоутворення, фактори патогенності, рівні чутливості до антибіотиків та чутливість до комерційних препаратів бактеріофагів.

Матеріали та методи

Всього було ідентифіковано 122 клінічних штамми стафілококів, що були отримані із лабораторії мікробіології та імунології ДУ Інститут гастроентерології НАМН України.

Для подальших досліджень необхідно було відібрати штамми *S. epidermidis*.

Ідентифікацію отриманих штамів проводили відповідно до ознак, наведених у визначнику бактерій Берджі [8]. Для визначення приналежності до роду *Staphylococcus* на сольовий агар (10% NaCl) пересівали всі культури, у яких при мікроскопії спостерігали грампозитивні коки, зібрані у грона. Належними до виду *S. epidermidis* вважали коагулазонегативні штамми, що утворювали кислоту з сахарози та мальтози в анаеробних умовах, відновлювали нітрати, ферментували глюкозу і лактозу, давали ріст на середовищі Гіса з манітом без утворення кислоти в анаеробних умовах, чутливі до новобіоцину (мінімальна пригнічувальна концентрація <1,6 мкг/мл). Диференціацію стафілококів на коагулазопозитивні та коагулазонегативні проводили з використанням сухої цитратної плазми кролика (ЗАТ «Біолік», Україна) в реакції плазмокоагуляції. Облік результатів здійснювали через 2-, 3-, 18- та 24 годин. Візуально визначали утворення згустків плазми.

Вивчення здатності до плівкоутворення перевіряли у експрес-тесті: у кожну лунку 96-лункового стерильного імунологічного планшета (Sarstedt, Німеччина) вносили 0,2 мл м'ясо-пептонного бульона (МПБ) та засівали 50 мкл суспензії клітин добової культури стафілококів, що містила $3,2 \times 10^4$ клітин/мл. За плівкоутворенням спостерігали протягом 72 годин.



По закінченню інкубації залишки живильного середовища обережно відбирали шприцом. Якщо на стінках лунок планшета залишалася біоплівка, то штам вважали плівкоутворювальним [4, 10].

Для вивчення динаміки приросту біоплівок на дно флаконів поміщали покривні скельця, вносили 0,4 мл бульйонної культури ($3,5 \times 10^6$ КУО/мл), інкубували в термостаті 3 год при 37 °С. Після чого додавали 1,6 мл свіжого м'ясо-пептонного бульйону до загального об'єму 2,0 мл. Флакони знову поміщали в термостат при 37 °С [10].

Через одну, дві та три доби визначали кількість КУО/мл у змитій з покривного скла в стерильну пробірку біоплівці, яку гомогенізували в 1 мл ізотонічного розчину (0,5% натрію хлориду).

У досліджуваних штамів проводили визначення і порівняння тестів патогенності таких, як гемолітична активність на кров'яному агарі, ліпазна та лецитиназна активність на жовтково-сольовому агарі [7].

Чутливість до антибіотиків визначали з використанням диск-дифузійного методу. Було використано диски з антибіотиками: цефтриаксон, цефтазидим, цефуроксим, азтреонам, тетрациклін, доксициклін гідрохлорид, сизоміцин, пеніцилін, олеандоміцин, оксацилін, цiproфлоксацин, офлоксацин, гентаміцин, еритроміцин (Himedia Laboratories Pvt. Limited, Індія). Антибіотики обирали серед найбільш застосовуваних у клінічній практиці з урахуванням механізму їх дії згідно Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [6].

Визначали чутливість до таких комерційних препаратів бактеріофагів: «Інтесті-бактріофаг рідкий» (Мікроген, РФ), «Секстафаг» (Мікроген, РФ), «Бактеріофаг стафілококовий рідкий» (Мікроген, РФ). Для цього на чашки Петрі з МПА засівали 0,1 мл бактеріальної суспензії, яка містила $1,5 \times 10^8$ кл/мл. Розтирали шпателем і підсушували в термостаті протягом 30 хв при 37 °С. Потім на чашку з засівом наносили по 0,05 мл препаратів бактеріофагів. Чашки інкубували в термостаті при 37 °С 24 год. Через добу враховували результати. Чутливими вважали ізоляти, на газоні яких виявляли бляшки (негативні колонії).

Результати досліджень обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Серед досліджених 122 клінічних штамів стафілококів, що були отримані із лабораторії мікробіології та імунології ДУ Інститут гастроентерології НАМН України до коагулазопозитивних належали 67 штамів, а до коагулазонегативних — 55. За результатами вивчення фізіолого-біохімічних властивостей, а саме анаеробного утворення кислоти з сахарози та мальтози, відновлення нітратів, ферментації глюкози та лактози, відсутності утворення кислоти з маніту у анаеробних умовах, чутливості



до новобіоцину (МПК < 1,6 мкг/мл) встановлено, що 37 штамів (30,3 %) належали до виду *S. epidermidis*.

Однією з біологічних властивостей багатьох бактерій є здатність до плівкоутворення і такі штами привертають особливу увагу, оскільки відомо, що в плівці антибіотикорезистентність вища, ніж у планктонних культурах. Визначено, що 54% досліджених штамів *S. epidermidis* плівкоутворювальні. Плівка формувалася протягом трьох діб, осідала на дно лунок планшета, за характером росту була тоненькою, гладкою, мала білуватий колір.

Основний приріст біоплівки спостерігали протягом перших двох діб, в середньому кількість клітин збільшувалася у $7,1 \times 10^5$ разів. Протягом третьої доби кількість КУО/мл збільшилася у $1,2 \times 10^3$ разів порівняно з другою добою.

Для всіх ідентифікованих штамів вивчали прояв факторів патогенності та визначали чутливість до антибіотиків. При вивченні факторів патогенності виявилось, що повний гемоліз (діаметр зони $18 \pm 0,3$ мм) на кров'яному агарі та ліпазу (діаметр зони $5 \pm 0,3$ мм) активність на ЖСА виявляли всі плівкоутворювальні штами *S. epidermidis*, лецитиназну активність спостерігали у 80% (діаметр зони $6 \pm 0,3$ мм) плівкоутворювальних штамів. Серед неплівкоутворювальних штамів повний гемоліз та ліпазу активність спостерігали у 89% (діаметр зони $11 \pm 0,3$ мм) та лецитиназну — у 71% (діаметр зони $5 \pm 0,3$ мм). Таким чином, можна відмітити, що частка штамів із проявом факторів патогенності вище серед плівкоутворювальних штамів.

Встановлення стійкості до антибіотиків проводили відповідно до критеріїв рівнів стійкості/чутливості [6].

Вивчення стійкості до антибіотиків показало, що використання фторхінолонів другого покоління (офлоксацину, цiproфлоксацину), які виявляють бактерицидний ефект, пригнічуючи два важливих ферменти мікробної клітини — ДНК-гіразу і топоізомеразу IV, внаслідок чого порушується синтез ДНК, були ефективними проти всіх 37 штамів *S. epidermidis* у планктонній культурі (рис. 1, 2). Помірночутливих та стійких як плівкоутворювальних, так і неплівкоутворювальних серед досліджених штамів стафілококів не виявлено.

На відміну від фторхінолонів, до тетрацикліну серед 20 плівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* (рис. 1) стійкими виявилось 8 штамів, а до доксициклін гідрохлориду — 7. Серед 17 неплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* (рис. 2) стійкими до тетрацикліну було 2 штами, а до доксициклін гідрохлориду — 3 штами. При використанні дисків з сизоміцином стійкість виявили 10 плівкоутворювальних штамів, а серед неплівкоутворювальних — 5 штамів. Ці антибіотики належать до тетрациклінів, які зв'язуються з 30S-субодиницею рибосоми та пригнічують синтез білка. Також порушують синтез білка і аміноглікозиди, серед яких

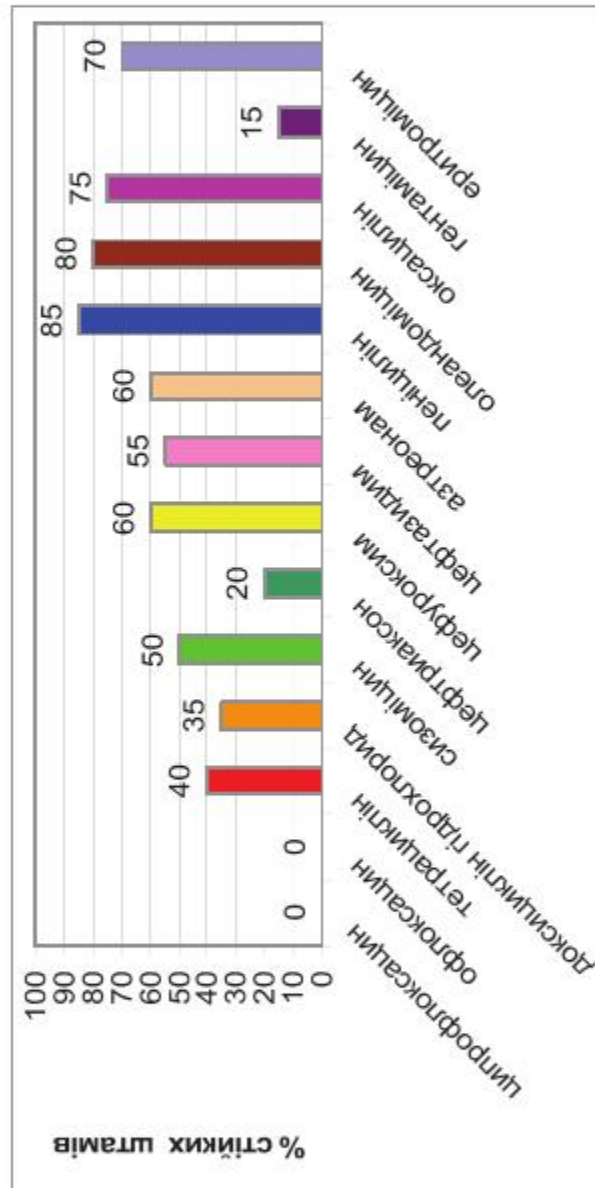


Рис. 1. Частота виявлення стійких до антибіотиків плівкоутворювальних штамів

Fig. 1. Incidence of antibiotic-resistant film-forming strain

стійкість визначено до гентаміцину. Стійкими виявилися 3 плівкоутворювальних та 2 неплівкоутворювальні штами.

До цефалоспоринів, що пригнічують синтез клітинної стінки бактерій належать цефтриаксон, цефуроксим та цефтазидим. До цефтриаксону стійкість спостерігали у 4 плівкоутворювальних штамів, а серед неплівкоутворювальних — 5 штамів. До цефуроксиму стійкість виявили 12, а до цефтазидиму — 11 плівкоутворювальних штамів. Серед неплівкоутворювальних штамів стійкість до цефуроксиму виявляли 10 штамів, а до цефтазидиму — 7 штамів.

При вивченні чутливості до азтреонаму, який є антибіотиком з класу монобактамів, що порушують синтез клітинної стінки, стійкість виявили 12 плівкоутворювальних та 3 неплівкоутворювальні штами.

Найменша кількість досліджуваних, як плівкоутворювальних так і неплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* виявилася стійкою до еритроміцину, пеніциліну, оксациліну та олеандоміцину. Стійкість до еритроміцину, що належить до макролідів, антимікробний ефект яких зумовлений порушенням синтезу білка на рибосомах мікробної клітини, виявляли 14 плівкоутворювальних та 11 неплівкоутворювальних штамів. Стійкість до пеніциліну виявили 17 плівкоутворювальних та 12 неплівкоутворювальних штамів, до оксациліну стійкість визначено для 15 плівкоутворювальних та до 11 неплівкоутворювальних штамів, а до олеандоміцину стійкі — 16 плівкоутворювальних та 9 неплівкоутворювальних штамів. Помірної чутливості не спостерігали. Оксацилін, олеандоміцин та пеніцилін відносяться до β -лактамів, які порушують синтез клітинної стінки бактерій.

Таким чином, як для плівкоутворювальних, так і неплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* найбільш ефективною мішенню дії антибіотиків виявилися ферменти, які беруть участь у процесах, пов'язаних з синтезом ДНК, — це ДНК-гіраза та топоізомераза, що пригнічується фторхінолонами, та 30S-субодиниця бактеріальної рибосоми, через вплив на яку пригнічується синтез білка тетрациклінами та аміноглікозидами. Найменш ефективним виявився вплив β -лактамічних антибіотиків, що пригнічують синтез клітинної стінки бактерій та ряду макролідів, які порушують синтез білка на рибосомах мікробної клітини внаслідок взаємодії з 50S-субодиницею, що було показано як для плівкоутворювальних, так і неплівкоутворювальних штамів. Останнє дозволяє припустити, що формування біоплівки підвищує стійкість мікроорганізмів лише до антибактеріальних препаратів, мішені дії яких мають внутрішньоклітинну локалізацію. Тобто плівкова організація культури, вірогідно дозволяє затримувати проникнення антибіотиків всередину клітини.

Здатність до плівкоутворення є додатковим фактором патогенності різних штамів мікроорганізмів. Відомо, що мікроорганізми, які здатні до плівкоутворення мають додаткові гени та є носіями плазмід, які роблять їх стійкими до більшості антибіотиків. Клітини стафілокока, які несуть



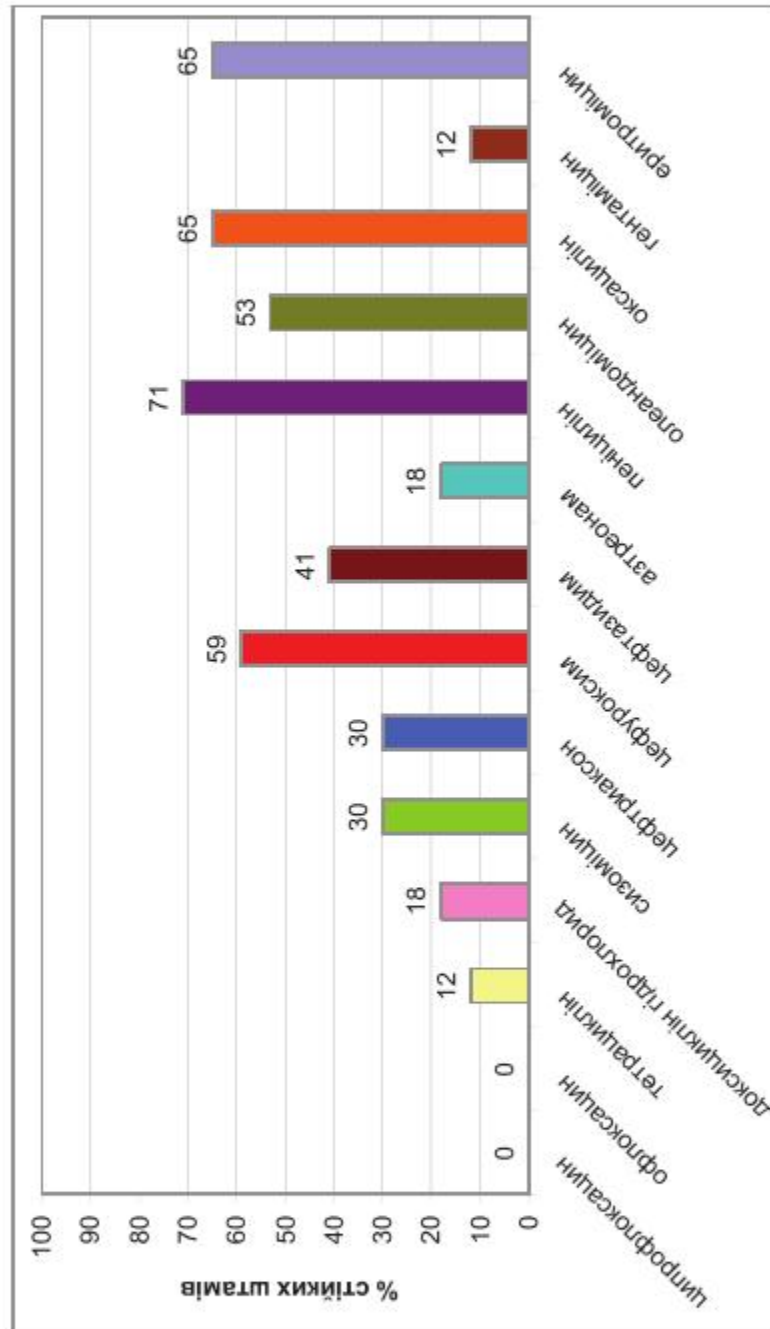


Рис. 2. Частота виявлення стійких до антибіотиків неплівкоутворювальних штамів

Fig. 2. Incidence of antibiotic-resistant non-film-forming strain

плазмиди стійкості до антибіотика, синтезують ферменти, що інактивують чи модифікують молекулу антибіотика [1, 3]. У зв'язку зі стійкістю серед досліджуваних плівкоутворювальних та неплівкоутворювальних штамів до пеніциліну — 85% і 71%, оксациліну — 75% і 65%, олеандомицину — 80% і 53% та еритромицину — 70% і 65%, відповідно, можна припустити наявність плазмідних або хромосомних детермінант стійкості до цих антибіотиків у вивчених штамів.

Таким чином, до використаних антибіотиків більше стійких штамів було серед плівкоутворювальних штамів *S. epidermidis*. Найменша кількість досліджуваних штамів *S. epidermidis* виявилася стійкою до антибіотиків з класів макролідів, які порушують синтез білка на рибосомах, та β -лактамів, що впливають на синтез клітинної стінки бактерій.

Поширення антибіотикорезистентності серед клінічних штамів перешкоджає комплексному використанню антибіотиків. Тому проводили вивчення чутливості до комерційних препаратів бактеріофагів. Лізис клітин *S. epidermidis* під дією «Бактеріофага стафілококового рідкого» спостерігали у 15 плівкоутворювальних та 12 неплівкоутворювальних штамів, під дією «Інтесті-бактеріофага рідкого» — у 12 плівкоутворювальних та 11 неплівкоутворювальних штамів. Всі 37 штамів *S. epidermidis* виявилися стійкими до дії препарату «Секстафаг».

Виділені плівкоутворювальні та неплівкоутворювальні штами *S. epidermidis* виявилися чутливими до препарату «Бактеріофаг стафілококовий рідкий», що свідчить про можливість комплексного використання бактеріофагів у лікуванні захворювань, зумовлених як стійкими, так і чутливими до антибіотиків штамми мікроорганізмів.

Визначено, що із 122 досліджених клінічних штамів стафілококів 37 штамів належали до *S. epidermidis*, з них 20 були плівкоутворювальними та 17 неплівкоутворювальними. Повний гемоліз на кров'яному агарі та ліпазну активність на ЖСА виявляли всі плівкоутворювальні штами *S. epidermidis*, лецитиназну активність спостерігали у 80% плівкоутворювальних штамів. Серед неплівкоутворювальних штамів повний гемоліз та ліпазну активність спостерігали у 89% та лецитиназну — у 71%.

Основний приріст біоплівки спостерігався протягом перших двох діб: в середньому кількість клітин збільшувалася у $7,1 \times 10^5$ разів. Протягом третьої доби кількість КУО/мл збільшилася у $1,2 \times 10^3$ разів порівняно з другою добою.

При дослідженні чутливості до антибіотиків показано, що всі виділені штами *S. epidermidis* були чутливими до фторхінолонів другого покоління — офлоксацину та ципрофлоксацину. Чутливість відмічено до гентаміцину у 17 плівкоутворювальних та 15 неплівкоутворювальних штамів, до цефтриаксону у 16 плівкоутворювальних та 12 неплівкоутворювальних штамів, до тетрацикліну — 12 плівкоутворювальних та 15 неплівкоутворювальних штамів, до доксициклін гідрохлориду у 13 плівкоутворювальних та 14 неплівкоутворювальних штамів.



Встановлено, що чутливість до дії «Бактеріофага стафілококкового рідкого» виявили 15 плівкоутворювальних і 12 неплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis*, до «Інтесті-бактеріофага рідкого» — 12 плівкоутворювальних та 11 неплівкоутворювальних штамів. Всі 37 штамів *S. epidermidis* були стійкими до фагів з препарату «Секстафаг».

Встановлено, що 100% плівкоутворювальних штамів виявилися чутливими до фторхінолонів другого покоління, 85% виявили чутливість до гентаміцину та 80% — до цефтриаксону, при цьому 80% були стійкими до β -лактамних антибіотиків і 70% — до еритроміцину.

О.И. Сидашенко, О.С. Воронкова, Т.Н. Полишко, А.И. Винников

Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара,
пр-т Гагарина, 72, Днепропетровск, Украина,
e-mail: microb_sidashenko@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩИХ И НЕПЛЕНКООБРАЗУЮЩИХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

Реферат

Цель. Изучение биологических свойств штаммов *Staphylococcus epidermidis*, их способности к пленкообразованию, факторов патогенности и чувствительности к антибиотикам и к коммерческим препаратам бактериофагов. **Методы.** Использовали микробиологические и физиолого-биохимические методы. **Результаты.** В ходе исследований были выделены 122 штамма стафилококков, 37 из которых идентифицированы как *S. epidermidis*. Из них 20 штаммов — пленкообразующие, а 17 — непленкообразующие. Установлено, что наибольшее количество штаммов *S. epidermidis* — и 12 непленкообразующих были чувствительны к действию «Бактериофага стафилококкового жидкого». Все выделенные штаммы *S. epidermidis* оказались чувствительными к хинолонам второго поколения — офлоксацину и ципрофлоксацину. Также для 12 пленкообразующих и 14 непленкообразующих штаммов наблюдалась чувствительность к гентамицину. **Выводы.** Таким образом, 75% пленкообразующих штаммов *S. epidermidis* были чувствительны к действию «Бактериофага стафилококкового жидкого» и все 100% штаммов — чувствительны к фторхинолонам.

Ключевые слова: биопленка, пленкообразующие штаммы, непленкообразующие штаммы, *Staphylococcus epidermidis*.



O.I. Sidashenko, O.S. Voronkova, T.M. Polishko, A.I. Vinnikov

Dnepropetrovsk National University of Oles Gonchar
Avenue Gagarin, 72, Dnipropetrovsk, Ukraine
e-mail: microb_sidashenko@mail.ru

BIOLOGICAL PROPERTIES OF FILM-FORMATION AND NON-FILM-FORMATION STRAINS OF *STAPHYLOCOCCUS* *EPIDERMIDIS* STUDYING

Summary

The **aim** was to select the strains of *S. epidermidis*, to test their ability to film formation, to study biofilm growth, pathogenicity factors and sensitivity to antibiotics, to investigate the sensitivity to commercial bacteriophage preparations. **Methods.** The studies used the microbiological and biochemical methods. **Results.** 122 strains of *Staphylococci* were identified, 37 of which were identified as *S. epidermidis*. 20 of these strains were film-forming and 17 – non-film-forming. 15 film-forming and 12 non-film-forming strains of *S. epidermidis* were sensitive to “Staphylococcal bacteriophage liquid”. All of isolated strains of *S. epidermidis* were sensitive to quinolones of second generation – ofloxacin and ciprofloxacin. Also, 12 film-forming and 14 non-film-forming strains had sensitivity to gentamicin. **Conclusion.** Thus, 75% of film-forming strains of *S. epidermidis* have been sensitive to “Staphylococcal bacteriophage liquid” and 100% strains were susceptible to fluoroquinolones.

Key words: biofilm, film-forming strains, non-film-formation strains, *S. epidermidis*.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Устойчивость клинических штаммов коагулазоотрицательных стафилококков // Клин. фармакология и терапия. – 1994. – № 3. – С. 58–61.
2. Беляев А.В. Клиническое значение β -лактамаз расширенного спектра действия // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 1. – С. 10 – 14.
3. Кондрапова О.А., Ещина А.С., Дмитриева Н.Ф. Генноопосредованная устойчивость к антибиотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 7. – С. 26–30.
4. Коробов В.П., Лемкина Л.М., Филатова Л.Б., Полюдова Т.В. Разрушение биопленок коагулазонегативных стафилококков катионным пептидом варнерином // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 3, № 5. – С. 156–159.



5. Митрохин С.Д., Сергеев С.А., Махсон А.Н. Обоснованность применения мупироцина в формулярах антибактериальной терапии и профилактики нозокомиальной инфекции в онкологической клинике // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2., в. 6. — С. 181.
6. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». — К: МОЗ України, 2007. — 63 с.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535. — [чинний від 22.04.1985р.]. — М.: МОЗ СССР, 1985. — 65 с.
8. Определитель бактерий Берджи: пер. с англ. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. — Москва «Мир», 1997. — 555 с.
9. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии — М. — 2000. — 144 с.
10. Тец В.В., Кнорринг Т.Ю., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — № 12 — С. 9–13.
11. Carbon C. MRSA and MRSE: is there an answer? // Clin Microbiol Infect. — 2000. — 6., N 2. — P. 17–22.
12. Marshall S.A., WW Werner, MA Pfaller, RN. Jones Staphylococcus aureus and coagulase negative Staphylococci from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (mecA) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program // Diagn Microbiol Infect Dis — 1998 — N. 30. — P. 205–214.
13. Shopsis B., Mathema B., Martines J. Prevalence of meticillin-resistant and meticillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community // J Infect Dis. — 2000. — 182, N 1. — P. 12–18.
14. Real T.M. The thread of vancomycin-resistance // Am J Med. — 1999. — 106, N 5A — P. 26–37.
15. Jones R.N., Low D.E., Pfaller M.A. Epidemiological trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds // Diagn Microbiol Infect Dis. — 1999. — N33. — P. 101–112.
16. Gottlieb T., Mitchell D. The independent evolution of resistance to ciprofloxacin, rifampicin, and fusidic acid in MRSA in Australian teaching hospitals (1990–1995). Australian Group for Antimicrobial Resistance AGAR // J Antimicrob Chemother. — 1998. — N 42. — P. 67–73.
17. Raad I., Alrahwani A., Rolston K. Staphylococcus epidermidis: emerging resistance and need for alternative agents // Clin Infect Dis. — 1998. — N 26. — P. 2–7.

Стаття надійшла до редакції 04.05.2013

