

О.І. Сідашенко, О.С. Воронкова, Т.М. Шевченко, О.А. Сірокваша

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

ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ ПЛАНКТОННИХ ТА БІОПЛІВКОВИХ КУЛЬТУР *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

Мета роботи. Провести порівняльний аналіз чутливості до антибіотиків планктонних та біоплівкових бактерій 20 штампів *Staphylococcus epidermidis*. **Методи.** Ідентифікацію клінічних штампів стафілококів здійснювали за морфологічними та фізіолого-біохімічними ознаками. Чутливість до 19 антибіотиків визначали диск-дифузійним методом. Здатність до утворення бактеріями біоплівки виявляли візуально у 96-лунковому імунологічному планшеті. **Результати.** Встановлено, що чутливість планктонних і плівкових форм клінічних ізолятів *S. epidermidis* до антибіотиків істотно відрізнялася: мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) офлоксацина становили 0,15–3,0 мкг/мл (планктонна форма) і 0,3–5,0 мкг/мл (плівкова форма); для левофлоксацина відповідно 0,3–1,5 і 0,8–3,0 мкг/мл; для доксициклін-гідрохлориду 0,5–2,0 і 1,2–4,5 мкг/мл; для цефтриаксона 8,0–15,0 і 15,0–30,0 мкг/мл і для гентаміцину 4,0–15,0 і 14,0–30,0 мкг/мл. **Висновки.** МПК антибіотиків щодо планктонних культур були у 2–5 разів вищими в порівнянні з МПК антибіотиків, які гальмували формування біоплівки.

Ключові слова: біоплівкоутворюючі та небіоплівкоутворюючі штами, *Staphylococcus epidermidis*, планктонна та біоплівкова культури, мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК) антибіотика.

Існування бактерій у формі складно організованого угруповання – біоплівки, об'єднаної єдиним екзополімерним матриксом [13], має місце як у навколишньому середовищі, так і у організмі людини, де може спричинити виникнення інфекційного процесу [6, 12, 14].

Одними з найбільш відомих бактерій, що формують біоплівки є стафілококи [24], які з одного боку колонізують поверхню шкіри та слизові оболонки, а з іншого – викликають позалікарняні нозокоміальні інфекції [15], захворювання верхніх дихальних шляхів, поверхні шкіри та м'яких тканин, ендокардити, ураження сечовидільної системи тощо. Спричиняють асоційовані на катетері біоплівкові інфекції [5, 8].

Відомо, що біоплівка суттєво підвищує стійкість мікроорганізмів, які входять до її складу, до впливу імунної системи хазяїна, антимікробних препаратів і впливу навколишнього середовища. Терапевтичні дози антибіотиків, які ефективно впливають на чутливі планктонні культури, можуть виявляти



слабкий антимікробний ефект або бути зовсім неефективними відносно того ж виду бактерій у біоплівці [1].

Метою даної роботи було виділити біоплівкоутворювальні штами *S. epidermidis*, визначити їх чутливість до антибіотиків, порівняти мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) антибіотиків щодо планктонних та біоплівкових культур цього патогена.

Матеріали та методи

В дослідженнях використано 122 клінічних штами стафілококів, які були отримані із лабораторії мікробіології та імунології ДУ Інституту гастроентерології НАМН України. Для подальших досліджень серед них було відібрано 37 штамів, що належать до виду *S. epidermidis*.

Ідентифікацію отриманих штамів здійснювали відповідно до ознак, наведених у визначнику бактерій Берджі [7]. 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 штами, 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, виявляли чутливість до новобіоцину (мінімальна гальмуюча ріст 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 години.

Вивчення здатності до біоплівкоутворення визначали за допомогою модифікованого методу: у кожен 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 біоплівкоутворенням спостерігали протягом 72 год. По закінченню інкубації залишки поживного середовища обережно відбирали шприцом. Якщо на стінках лунок планшета залишалася біоплівка, то штаму вважали біоплівкоутворювальними.

Чутливість до антибіотиків визначали диск-дифузійним методом, для цього використано диски з антибіотиками: цефтриаксоном, цефтазидимом, цефуросимом, азтреонамом, тетрацикліном, доксициклін гідрохлоридом, сизоміцином, пеніциліном, олеандоміцином, оксациліном, гентаміцином, еритроміцином (Himedia Laboratories Pvt. Limited, Індія), ципрофлоксацином, офлоксацином, налідиксовою кислотою, піпемідиною кислотою, норфлоксацином, левофлоксацином, спарфлоксацином (ТОВ «Аспект», РФ). Антибіотики обирали серед найбільш застосовуваних у клінічній практиці згідно з Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» з урахуванням механізму їх дії [6].



Для проведення подальших досліджень було взято антибіотики, до яких досліджувані штами виявили найвищу чутливість: цефтриаксон, тетрациклін та гентаміцин. Оскільки вважається, що фторхінолони – одні з найбільш активних антибіотиків, які можуть проникати в біоплівку як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, для досліджень було також взято обидва антибіотика, що належать до другого та третього покоління фторхінолонів – офлоксацин та левофлоксацин, до яких досліджувані штами *S. epidermidis* виявили чутливість.

Мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) тетрацикліну, цефтриаксону, гентаміцину, офлоксацину та левофлоксацину визначали для планктонної та біоплівкової культур штамів *S. epidermidis*. Визначення МПК, що пригнічує ріст планктонної культури, проводили за допомогою метода серійних розведень. В контрольні пробірки замість антибіотиків додавали ізотонічний розчин (0,5 % NaCl).

МПК антибіотиків, що впливають на біоплівкоутворення визначали на імунологічному планшеті. Для отримання біоплівок стафілококу в лунки 96-лункового імунологічного планшета вносили по 0,2 мл МПБ і відповідні серійні розведення антибіотиків у поживному середовищі. Потім в кожну лунку вносили по 0,05 мл бактеріальної суспензії, яка містила $3,3 \times 10^6$ клітин/мл та інкубували при 37 °С. Облік результатів проводили через 72 год. Остання лунка планшета, в якій не відбувалося формування біоплівки протягом 72 год, відповідала МПК антибіотика.

Результати та обговорення

Серед досліджених 122 клінічних штамів стафілококів до коагулазопозитивних належали 67 штамів, а до коагулазонегативних – 55. За результатами вивчення фізіолого-біохімічних властивостей ізолятів встановлено, що 37 штамів (30,3%) належали до виду *S. epidermidis*. Встановлено, що 54% (20 штамів) з досліджених штамів *S. epidermidis* були біоплівкоутворювальними. Біоплівка формувалася протягом трьох діб, осідала на дно лунок планшета. Вона була тонкою, гладкою, мала сірувато-білий колір.

Встановлення стійкості до антибіотиків здійснювали відповідно до критеріїв рівнів стійкості/чутливості, наведених у наказі № 167 [6].

Вивчення стійкості до антибіотиків показало, що фторхінолони другого та третього покоління (офлоксацин, левофлоксацин) були ефективними проти всіх 20 штамів *S. epidermidis*. Помірночутливих та стійких серед досліджених штамів стафілококів не виявлено.

На відміну від фторхінолонів, до тетрацикліну серед 20 плівкоутворювальних штамів *S. epidermidis* стійкими виявилися 8 штамів, а до доксициклін гідрохлориду – 7. При використанні дисків з сизоміцином резистентними виявилися 10 біоплівкоутворювальних штамів, а до гентаміцину – 3 штами.

Вплив цефалоспоринів на біоплівкоутворювальні штами *S. epidermidis* досліджували на моделі цефтриаксону, цефуроксиму та цефтазидиму. До цефтриаксону стійкість спостерігали у 4 досліджуваних штамів, до цефуроксиму



стійкість виявили 12, а до цефтазідиму – 11 штамів. До азтреонаму – антибіотика класу монобактамів – стійкість виявили 12 штамів.

Переважає більшість досліджуваних штамів *S. epidermidis* була стійкою до еритроміцину (14 штамів), пеніциліну (17), оксациліну (15) та олеандоміцину (16). Помірної чутливості не спостерігали.

Таким чином, серед антибіотиків, що гальмують ріст біоплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis*, найбільш активними виявилися фторхінолони (ефективною мішенню яких є ферменти ДНК-гіраза та топоізомераза), та тетрацикліни і аміноглікозиди (інгібітори синтезу білка, що впливають на 30S-субодиницю бактеріальної рибосоми). Найменш ефективним виявився вплив β-лактамних антибіотиків та ряду макролідів.

Серед досліджуваних біоплівкоутворювальних штамів спостерігали стійкість до пеніциліну у 85% культур, оксациліну – у 75%, олеандоміцину – у 80% та еритроміцину – у 70%. Відомо, що мікроорганізми, які здатні до біоплівкоутворення, мають додаткові гени та є носіями плазмід, які роблять їх стійкими до більшості антибіотиків. Відповідно, можна припустити наявність у вивчених штамів плазмідних або хромосомних детермінант стійкості до названих антибіотиків.

Одержані нами дані в цілому співпадають з даними літератури. Так, в роботах різних авторів [3, 4, 9] до ципрофлоксацину чутливість виявляли 100% біоплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis*. До гентаміцину чутливість варіювала від 35,7 до 100% штамів, що співпадає з даними отриманими нами – 100% та 85%, відповідно. До еритроміцину у різних дослідженнях було показано різну чутливість: від 46,4 до 78,3%. В наших дослідженнях навпаки, встановлено більш низький показник: лише 30% штамів були чутливі. До антибіотиків з класу цефалоспоринів чутливість виявляли від 20 до 70% штамів [3, 4], що підтверджено і у наших дослідженнях: чутливість виявляли 35–60% штамів залежно від антибіотика. За даними літератури найвищий відсоток стійких штамів спостерігали до β-лактамних антибіотиків – чутливих штамів по різних даним від 10–40% [3, 4], наші дослідження також довели низьку ефективність даного класу антибіотиків.

Для встановлення МПК антибіотиків щодо планктонних та біоплівкових культур штамів *S. epidermidis*, були відібрані найбільш ефективні препарати – офлоксацин, левофлоксацин, доксіциклін гідрохлорид, цефтріаксон та гентаміцин (табл. 1). В ході дослідження встановлено, що МПК офлоксацину для планктонної культури порівняно з МПК, що пригнічує формування біоплівки, менше у 2,3 разу (табл. 1). Найменшою МПК, що пригнічувала ріст планктонної культури було 0,15 мкг/мл, а для біоплівкової культури – 0,3 мкг/мл, найбільшою – 3,0 мкг/мл для планктонної культури і 5,0 мкг/мл – для біоплівкової.

При вивченні МПК левофлоксацину найменшим показником для планктонної культури була концентрація антибіотика 0,3 мкг/мл, а для біоплівкової культури – 0,8 мкг/мл. Найвища МПК – для планктону складала – 1,5 мкг/мл, а для біоплівки – 3,0 мкг/мл. МПК, визначені для планктонних культур були меншими порівняно з МПК, що пригнічували формування біоплівки у 2,4 разу.



Таблиця 1

МПК антибіотиків різних класів щодо планктонних та біоплівкових культур
S. epidermidis (мкг/мл)

Table 1

MIC of different classes antibiotics for plankton and biofilm cultures of *S. epidermidis* (µg/ml)

Ізолят	Назва АБП	Офлоксацин		Левофлоксацин		Доксицикліна гідрохлорид		Цефтриаксон		Гентаміцин	
		планктон	біоплівка	планктон	біоплівка	планктон	біоплівка	планктон	біоплівка	планктон	біоплівка
<i>S. epidermidis 1</i>		0,25	0,5	0,4	1,2	-	-	10,0	15,0	4,0	16,0
<i>S. epidermidis 2</i>		0,4	1,9	1,2	2,2	1,2	3,4	10,0	20,0	-	-
<i>S. epidermidis 3</i>		0,4	0,7	0,8	2,2	-	-	-	-	10,0	30,0
<i>S. epidermidis 4</i>		3,0	5,0	0,6	1,2	-	-	12,0	22,0	-	-
<i>S. epidermidis 5</i>		0,3	0,7	0,5	1,0	-	-	15,0	30,0	15,0	30,0
<i>S. epidermidis 6</i>		0,15	0,3	0,3	0,8	1,5	4,5	-	-	5,5	20,0
<i>S. epidermidis 7</i>		0,5	1,1	1,0	2,0	1,2	2,0	10,0	30,0	-	-
<i>S. epidermidis 8</i>		0,7	1,6	0,4	0,9	2,0	4,0	-	-	10,0	30,0
<i>S. epidermidis 9</i>		0,2	0,4	0,6	1,2	1,0	2,5	15,0	30,0	8,0	20,0
<i>S. epidermidis 10</i>		0,25	0,5	0,7	1,4	1,0	2,0	10,0	15,0	5,0	15,0
<i>S. epidermidis 11</i>		0,3	0,6	0,75	1,5	0,7	1,5	12,0	18,0	8,0	22,0
<i>S. epidermidis 12</i>		0,3	1,2	1,5	3,0	0,5	1,2	9,0	20,0	7,0	14,0
<i>S. epidermidis 13</i>		0,4	0,8	0,8	1,6	1,0	2,0	10,0	15,0	8,0	16,0
<i>S. epidermidis 14</i>		0,3	0,6	0,7	1,4	-	-	8,0	16,0		
<i>S. epidermidis 15</i>		0,25	0,5	1,0	2,0	1,2	2,0	10,0	15,0	6,0	18,0
<i>S. epidermidis 16</i>		0,5	1,0	0,5	1,0	1,5	4,5	10,0	20,0	15,0	30,0
<i>S. epidermidis 17</i>		0,3	0,6	0,6	1,2	-	-	9,0	18,0	6,0	18,0
<i>S. epidermidis 18</i>		0,4	0,8	0,7	1,5	2,0	4,0	12,0	22,0	7,0	18,0
<i>S. epidermidis 19</i>		0,5	1,0	0,4	0,9	1,0	2,5	12,0	20,0	10,0	30,0
<i>S. epidermidis 20</i>		0,35	0,7	0,8	1,6	-	-	-	-	5,5	20,0



МПК доксициклін гідрохлориду, що пригнічують ріст планктонних культур біоплівкоутворювальних штамів *S. epidermidis*, порівняно з МПК для пригнічення формування біоплівки були меншими у 2,3 разу. Найменшою МПК антибіотика для планктонної культури була доза 0,5 мкг/мл, а для біоплівкової культури – 1,2 мкг/мл. Найвища МПК для планктону складала – 2,0 мкг/мл, а для біоплівки – 4,5 мг/мл.

Встановлено, що найменшою МПК цефтриаксону для планктонної культури була кількість, яка становила 8,0 мкг/мл, а для біоплівкової культури – 15,0 мкг/мл. Найвища МПК для планктону складала – 15 мкг/мл, а для біоплівки – 30 мг/мл. МПК, визначених для планктонних культур були меншими порівняно з МПК, що пригнічували формування біоплівки у 1,7 разу.

При вивченні гентаміцину найменшою МПК антибіотику для планктонної культури була доза, яка становила 4,0 мкг/мл, а для біоплівкової – 14,0 мкг/мл. Найвища МПК для планктону складала – 15,0 мкг/мл, а для біоплівки – 30,0 мг/мл. МПК, визначених для планктонних культур були меншими порівняно з МПК, що пригнічували формування біоплівки у 2,7 разу.

Особливість дії антибіотиків на чутливі до них бактерії у біоплівках в значній мірі залежить від здатності препарату проходити крізь поверхневі оболонки і позаклітинний матрикс біоплівки, до складу якого входять білки, полісахариди, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Тому МПК антибіотиків для планктонних та плівкових культур одного і того ж штаму можуть значно відрізнятися.

За даними літератури пригнічення формування біоплівки бактеріями відбувалося за концентрації фторхінолонів, що перевищували їх МПК у 5,0 разів, а за іншими даними – навіть у 50–100 разів порівняно з планктонними формами [10, 11]. За результатами наших досліджень максимально МПК фторхінолонів для планктонних та біоплівкових культур відрізнялися у 5,0 разів.

В умовах тісного контакту в середині біоплівки показана можливість передачі генів стійкості до ванкоміцину та тетрацикліну від *E. faecium* до *S. aureus* [11]. За результатами досліджень інших авторів, МПК доксицикліну для біоплівки може перевищувати МПК для планктону у 50 разів. МПК цефалоспоринів для планктонних та біоплівочних культур відрізнялися у 100 разів. В результаті наших досліджень встановлено незначні відмінності між МПК доксицикліну та МПК цефтриаксону для планктону та біоплівки: МПК досліджуваних антибіотиків для біоплівки перевищували у 3,0 рази МПК для планктону.

Показано, що негативно заряджені екзополісахариди доволі ефективно захищають клітини біоплівки від гідрофільних та позитивно заряджених антибіотиків, наприклад аміноглікозидів [17, 18]. За даними літератури МПК антибіотиків з класу аміноглікозидів для планктонних культур бактерій у 15 разів менші за МПК для бактерій біоплівки [16]. За результатами наших досліджень МПК гентаміцину для планктонних та біоплівкових культур відрізнялися у 4,0 рази.

Таким чином, визначено, що із 122 досліджених клінічних штамів стафілококів 37 штамів належали до *S. epidermidis*, з яких 20 були біоплівкоутворювальними.



Встановлено, що серед 19 використаних антибіотиків найвищу ефективність щодо досліджених штамів *S. epidermidis* виявили 5 антибіотиків: офлоксацин, левофлоксацин, цефтриаксон, доксициклін гідрохлорид та гентаміцин. Для даних антибіотиків встановлено різницю між МПК щодо планктонних та біоплівкових культур *S. epidermidis*.

МПК антибіотиків для бактерій, що входять до складу біоплівок була у 5 разів вищою за МПК для планктонних культур *S. epidermidis*.

Усі біоплівкоутворювальні штами були чутливими до офлоксацину і левофлоксацину, 85% виявили чутливість до гентаміцину, 80% – до цефтриаксону та 65% – до доксициклін гідрохлориду, при цьому 80% були стійкими до β -лактамних антибіотиків і 70% – до еритроміцину. МПК цих антибіотиків, які пригнічували ріст планктонних культур, були в середньому у 2 рази менші порівняно з МПК, що пригнічували формування біоплівки.

Досліджено, що найбільша різниця між МПК офлоксацина для планктонної та біоплівкової культури становила 4,5 рази, різниця МПК левофлоксацина – у 5,0 разів, різниця МПК доксициклін гідрохлориду та МПК цефтриаксона – у 3,0 рази, МПК гентаміцину – 4,0 рази.

Отже, проведені дослідження показали, що бактерії штамів *S. epidermidis* у складі біоплівки стійкіші до впливу антибіотиків, ніж ті ж штами у планктонній формі.

УДК 579.61:616-078

О.И. Сидашенко, О.С. Воронкова, Т.Н. Шевченко, Е.А. Сирокваша

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

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ПЛАНКТОННЫХ И БИОПЛЕНОЧНЫХ КУЛЬТУР *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

Реферат

Цель работы. Провести сравнительный анализ чувствительности к антибиотикам планктонных и биопленочных бактерий 20 штаммов *S. epidermidis*.

Методы. Идентификацию клинических штаммов стафилококков проводили по морфологическим и физиолого-биохимическим признакам. Чувствительность к 19 антибиотикам определяли с помощью диск-диффузионного метода. Способность к биопленкообразованию определяли визуально в 96-луночном иммунологическом планшете. **Результаты.** Определено, что чувствительность планктонных и биопленочных форм клинических изолятов *S. epidermidis* к антибиотикам существенно отличаются: МПК для офлоксацина составляла 0,15–3,0 мкг/мл (планктонная форма) и 0,3–5,0 мкг/мл (биопленочная форма), для левофлоксацина соответственно 0,3–1,5 и 0,8–3,0 мкг/мл; для доксициклин-гидрохлорида 0,5–2,0 и 1,2–4,5 мкг/мл; для цефтриаксона 8,0–15,0 и 15,0–30,0 мкг/мл и для гентамицина 4,0–15,0 и 14,0–30,0 мкг/мл. **Выводы.** Определено, что



МПК антибіотиків, які угнетают рост планктонних культур в середньому в 2–5 раз менше порівняно з МПК, що угнетают формування біопленки. **Ключевые слова:** біопленкообразующие и небиопленкообразующие штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, планктонная и биопленочная культуры, минимальная подавляющая концентрация антибиотика (МПК).

O.I. Sidashenko, O.S. Voronkova, T.M. Shevchenko, O.A. Sirokvasha

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

SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF PLANKTON AND BIOFILM CULTURE OF *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

Summary

The aim was to conduct the comparative analysis of the sensitivity of 20 *S. epidermidis* strains of plankton and biofilm to antibiotics. **Methods.** Identification of clinical strains of staphylococci was performed using morphological, physiological and biochemical characteristics. Sensitivity to 19 antibiotics was determined using the disc-diffusion method. The study tested the ability for film formation in 96-well plate immunoassay. **Results.** There were established that the sensitivity of planktonic and biofilm forms clinical isolates of *S. epidermidis* to antibiotics was significantly different: MIC for ofloxacin was 0.15–3.0 µg/ml (planktonic form) and 0.3–5.0 µg/ml (biofilm form); for levofloxacin respectively 0.3–1.5 µg/ml and 0.8–3.0 µg/ml; for doxycycline hydrochloride 0.5–2.0 µg/ml and 1.2–4.5 µg/ml; for ceftriaxone 8.0–15.0 µg/ml and 15.0–30.0 µg/ml; for gentamicin 4.0–15.0 µg/ml and 14.0–30.0 µg/ml. **Conclusion.** It is determined that MIC antibiotics that inhibit the growth of plankton cultures on average are 2–5 times less compared to MIC, inhibiting biofilm formation. **Key words:** film-forming strains, non-film-formation strains, *S. epidermidis*, plankton and biofilm cultures, minimal inhibitory concentration (MIC) of antibiotics.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // Травматология и ортопедия России. – 2011. – Т. 61, № 3. – С. 119–125.
2. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 4–15.
3. Коленчукова О.А. Проблема приобретения устойчивости к антибиотикам популяции штаммов *Staphylococcus epidermidis* в зависимости от техногенной нагрузки // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т. 9–10, №. 52. – С. 41–44.
4. Коленчукова О.А., Савченко А.А. Дозозависимое влияние пенициллина на активность метаболических ферментов штаммов *Staphylococcus epidermidis* // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 4., № 50 – С. 3–6.
5. Коробов В.П. Анализ чувствительности процессов формирования биопленок *Staphylococcus epidermidis* 33 к некоторым факторам внешней среды // Вестник пермского университета. Биологи. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 59–63.



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. *Определитель бактерий Берджи*: пер. с англ. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. – Москва «Мир», 1997. – 555 с.

8. Сидоренко С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека // *Инфекции в хирургии*. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 16–20.

9. Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.Б., Курлаева П.П., Бухарин О.В. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно-патогенными бактериями // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2010. – №6. – С. 3–7.

10. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. СПб.: КЛЕ-Т. – 2006. – С. 128.

11. Чернявский В. И. Бактериальные биопленки и инфекции (лекции). // *Аннали мечниковского института* – 2013. – № 1. – С. 86–90.

12. Beveridge T.J. Visualizing bacterial cell walls and biofilms // *Microbe*. – 2006. – V. 1. – 6. – P. 1–6.

13. Davey M.E., O'Toole G.A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2000. – № 64. – P. 847–867.

14. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – V. 15. – P. 167–193.

15. Gomes F., Teixeira P., Cerca N. Effect of Farnesol on Structure and Composition of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Matrix // *Current Microbiology* – 2002. – V. 63, № 4. – P. 354–359.

16. Hatch, R. A., and N. L. Schiller. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42. – P. 974–977.

17. Ishida, H., Y. Ishida, Y. Kurosaka, T. Otani, K. Sato, and H. Kobayashi. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – V. 42. – P. 1641–1645.

18. Nichols, W. W., M. J. Evans, M. P. E. Slack, and H. L. Walmsley. 1989. The penetration of antibiotics into aggregates of mucoid and non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Gen. Microbiol.* – V. 135. – P. 1291–1303

Стаття надійшла до редакції 28.01.2014 р.

