

УДК 619:614.31:631.57

**ГАРКАВЕНКО Т.О.**, канд. вет. наук, ст. наук. сп., e-mail: bac@vetlabresearch.gov.ua,

*Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи*

**БЕРГІЛЕВИЧ О.М.**, д-р вет. наук, проф e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

*Сумський державний університет*

## **ВИВЧЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТВАРИН ТА ПТИЦІ ДО $\beta$ -ЛАКТАМІВ В УКРАЇНІ**

*Дослідження чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів – запорука успішного лікування бактеріальних захворювань тварин та птиці. Найбільшою проблемою сучасної медицини є антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань.*

*Проаналізовано ситуацію щодо резистентності збудників бактеріальних захворювань тварин та птиці до антибактеріальних препаратів групи  $\beta$ -лактамів, які були виділені в державних лабораторіях ветеринарної медицини України.*

***Ключові слова:** антибіотики, антибактеріальні препарати,  $\beta$ -лактами, збудники бактеріальних захворювань тварин, резистентність.*

**Вступ.** Антибіотики (грецьк. anti – проти, bios – життя) – це хіміотерапевтичні засоби, що утворюються мікроорганізмами або отримані з інших природних джерел, а також їх похідні та синтетичні аналоги, що мають здатність вибірково пригнічувати в організмі хворого збудників інфекційних захворювань та пухлинні клітини.

Бета-лактамі антибіотики ( $\beta$ -лактами) – найбільша група антимікробних препаратів, які об'єднують наявність в їх хімічній структурі бета-лактамного кільця, яке відповідальне за антимікробну активність. При руйнуванні бета-лактамного кільця антимікробна дія зникає. Залежно від будови другої частини біциклічного кільця бета-лактами поділяються на пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами [1].

В основі антимікробної дії всіх бета-лактамних антибіотиків лежить здатність утворювати комплекси з ферментами транс- та карбоксипептидазами (вони отримали назву пеніцилінзв'язуючих білків – ПЗБ), які здійснюють один з етапів синтезу пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Порушення її синтезу призводить до того, що мембрана бактерій неспроможна протистояти осмотичному градієнту між внутрішньоклітинним і зовнішнім середовищами, внаслідок чого бактерії набухають і руйнуються. Таким чином, бета-лактамі антибіотики проявляють свою бактерицидну дію на мікроорганізми, які розмножуються, оскільки саме в них відбувається побудова нових клітинних

стінок. Активність бета-лактамних антибіотиків визначається такими факторами: ступенем спорідненості (афінності) до ПЗБ різного типу, здатністю проникати через зовнішні структури мікроорганізмів і всередину клітин макроорганізму, стійкістю до гідролізу бета-лактамазами. Капсула та пептидоглікан грамполозитивних мікроорганізмів не перешкоджають проникненню бета-лактамних антибіотиків до ПЗБ. Через ліпополісахаридну ж оболонку грамнегативних бактерій вони можуть проникнути лише через поринові канали. Погана проникність бета-лактамних антибіотиків всередину клітин макроорганізму пояснює їх неефективність при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинно розміщеними збудниками – хламідіями, легіонелами, бруцелами, рикетсіями. Мікоплазми, у клітинній оболонці яких відсутній пептидоглікан, мають природну стійкість до антибіотиків з групи бета-лактамів [1–3].

В даний час бета-лактамі антибіотики є тими препаратами, які найчастіше застосовуються для лікування бактеріальних інфекцій як людей, так і тварин, однак їх ефективність може знижуватися внаслідок виникнення до них стійкості, найчастішим механізмом розвитку якої є продукція бета-лактамаз.

Синтез бета-лактамаз кодується або хромосомами (конститутивний тип), наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*, або плазмідами (індуцибельний тип), наприклад, *Aeromonas hydrophila* і *Staphylococcus aureus*. Плазміди можуть передаватися від однієї бактерії до іншої, сприяючи швидкому поширенню резистентності серед різних видів мікроорганізмів.

Першими збудниками, які набули здатності продукувати бета-лактамази, стали стафілококи якщо в 1944 році бензилпеніцилін був активний відносно 95% штамів *Staphylococcus aureus*, всього 5% штамів виробляли бета-лактамази і були до нього стійкі, то через 5 років питома вага бета-лактамазопродукуючих штамів зросла до 50%, а через роки – до 90% за рахунок передачі генів і селекції стійких штамів [4, 5].

Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції, а їх використання вимушено обмежується. Згідно даних ВООЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років.

**Метою роботи** було вивчити ситуацію щодо резистентності збудників бактеріальних захворювань тварин і птиці до антибактеріальних препаратів групи  $\beta$ -лактамів в Україні.

**Матеріали та методи досліджень.** Здійснено аналіз даних власних досліджень та даних державної ветеринарної статистичної звітності за 2016 рік щодо резистентності збудників інфекційних захворювань тварин до антибактеріальних препаратів групи  $\beta$ -лактамів.

Для встановлення чи виявлення резистентності основних збудників бактеріальних захворювань тварин в лабораторіях використовували класичний

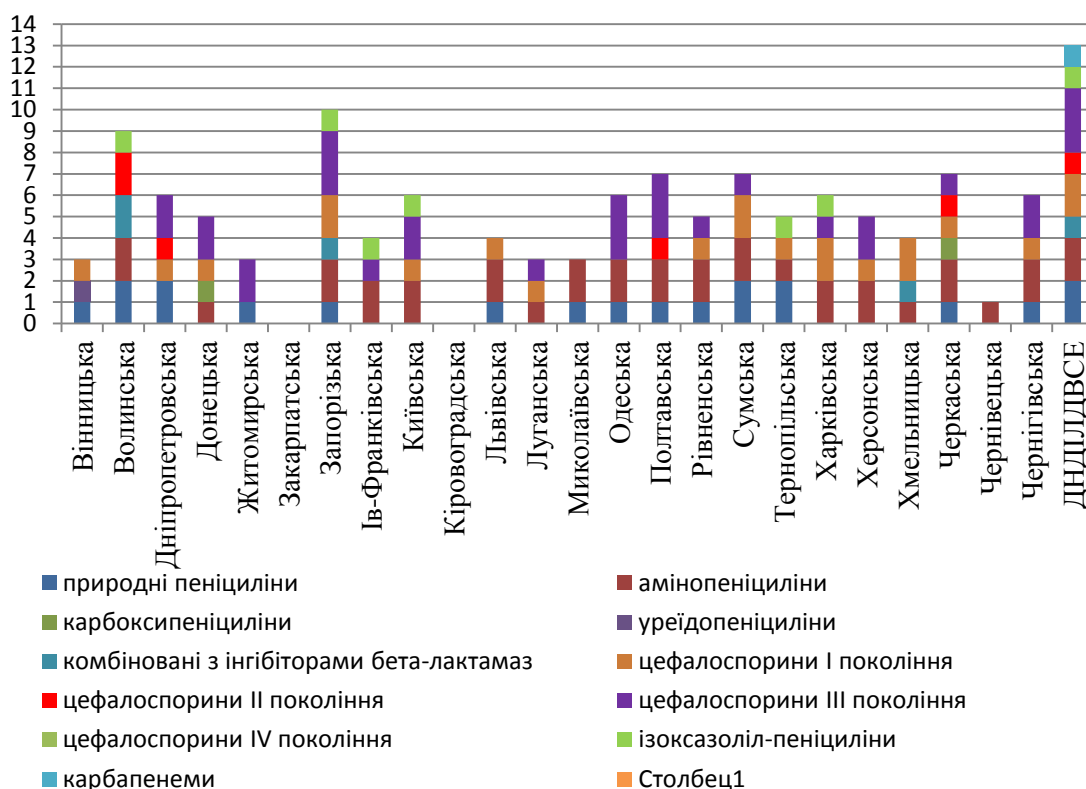
диско-дифузійний метод [6, 7]. Були досліджені клінічні ізоляти *E. coli* (789), *Salmonella spp.* (163), *Staphylococcus spp.* (734), *Streptococcus spp.* (303), *Pseudomonas aeruginosa* (65), *Pasteurella* (76), виділені від тварин і птахів в установах державних лабораторіях ветеринарної медицини України та Державному науково-дослідному інституті з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (ДНДІЛДВСЕ). Інтерпритацію результатів дослідження проводили за методологією EUCAST [8].

**Результати досліджень та їх обговорення.** При проведенні бактеріологічних досліджень патологічного та біологічного матеріалу від тварин, птиці фахівці державних лабораторій ветеринарної медицини України визначають антибіотикочутливість виділених культур збудників до антибактеріальних препаратів та надають отриману інформацію замовнику в якості рекомендації для проведення лікувально-оздоровчих заходів.

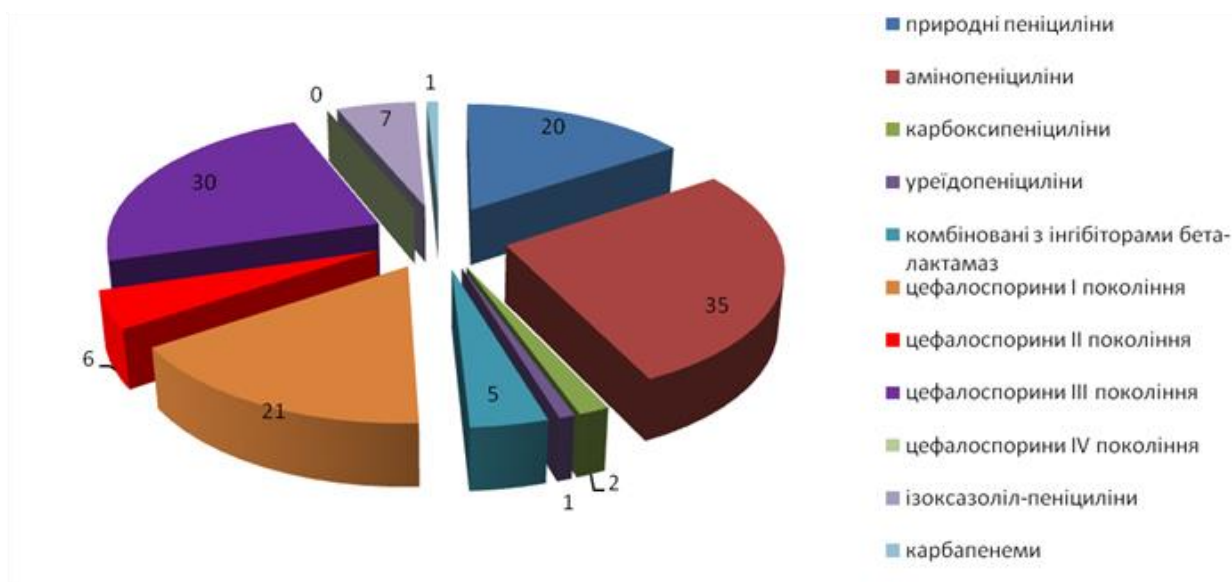
Оскільки в Україні у ветеринарії відсутня державна програма щодо антибіотикорезистентності мікроорганізмів, тому діагностичними установами використовуються диски із різними видами антибактеріальних препаратів.

Нами проведено моніторинг та детальний аналіз щодо дисків із препаратами групи  $\beta$ -лактамів, які використовуються державними лабораторіями ветеринарної медицини, результати якого наведено на рис. 1. та рис. 2.

На рис. 1 показано, що диски із амінопеніцилінами використовують у 80% ветеринарних діагностичних установ України, а також диски із цефалоспоринами I і III покоління, у 64% лабораторій, із природніми пеніцилінами – у 60% установ. Чутливість до ізоксазоліл-пеніцилінів, цефалоспоринів II покоління, інгібіторів  $\beta$ -лактамаз і комбінованих препаратів, до складу яких вони входять, карбоксипеніцилінів, уреїдопеніцилінів та карбопенемів визначається відповідно у 28%, 24%, 20%, 12%, 4% та 4% ветеринарних лабораторіях України.



**Рис. 1. Види антибактеріальних препаратів групи β-лактамів, які використовуються державними лабораторіями ветеринарної медицини для визначення чутливості виділених культур в розрізі областей.**

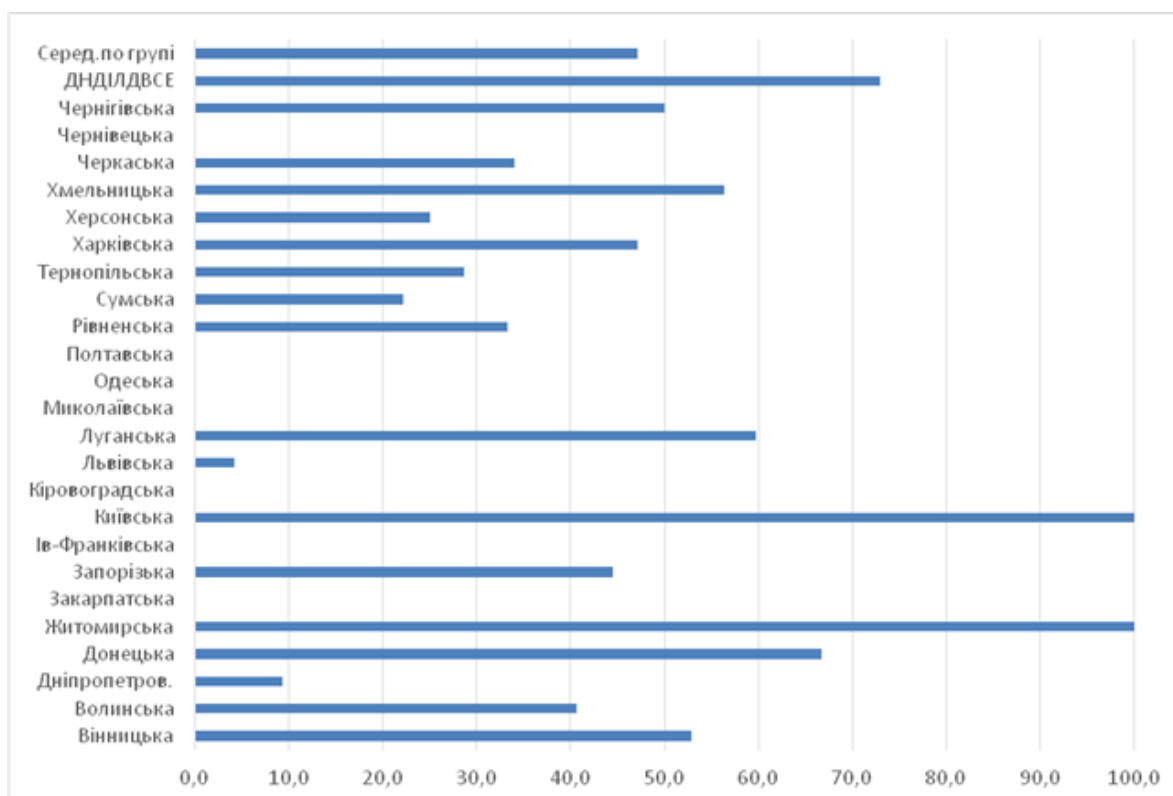


**Рис. 2. Співвідношення різних груп антибактеріальних препаратів β-лактамів, які використовуються державними лабораторіями ветеринарної медицини для визначення чутливості виділених культур.**

Найчастіше із патологічного та біологічного матеріалу від тварин і птиці у 2016 році виділяли кишкову паличку. Кількість виділених культур і резистентність *E. coli* до антибіотиків групи β-лактамів по областях відрізняється (рис. 3). Відсоток стійкості до β-лактамів в середньому по Україні

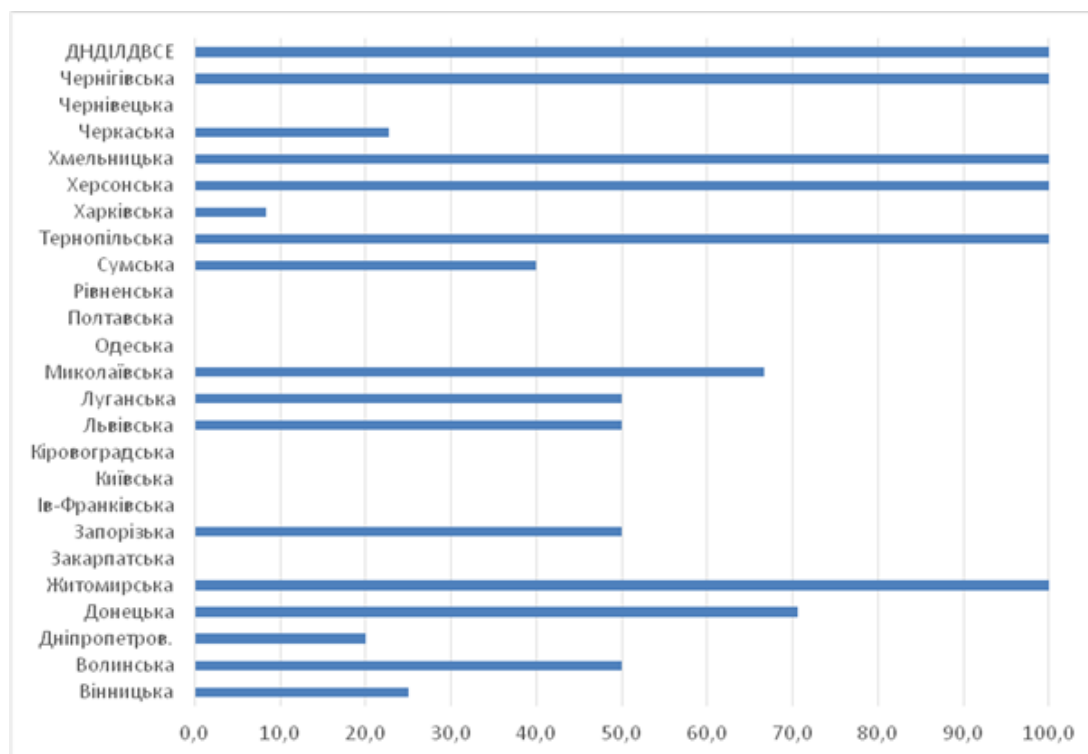


цефтазидиму, цефтриаксону, цефоперазину та бензилпеніциліну (всі 38 виділених ізолятів). Ізоляти ж, отримані бактеріологами Київської області, були полірезистентні по відношенню до цефалотину, цефтазидиму, цефтриаксону, ампіциліну, амоксициліну та оксациліну. Також слід зазначити, що було ізольовано 46 штамів метицилінрезистентних стафілококів (Волинська, Запорізька, Харківська обл. та м. Київ).



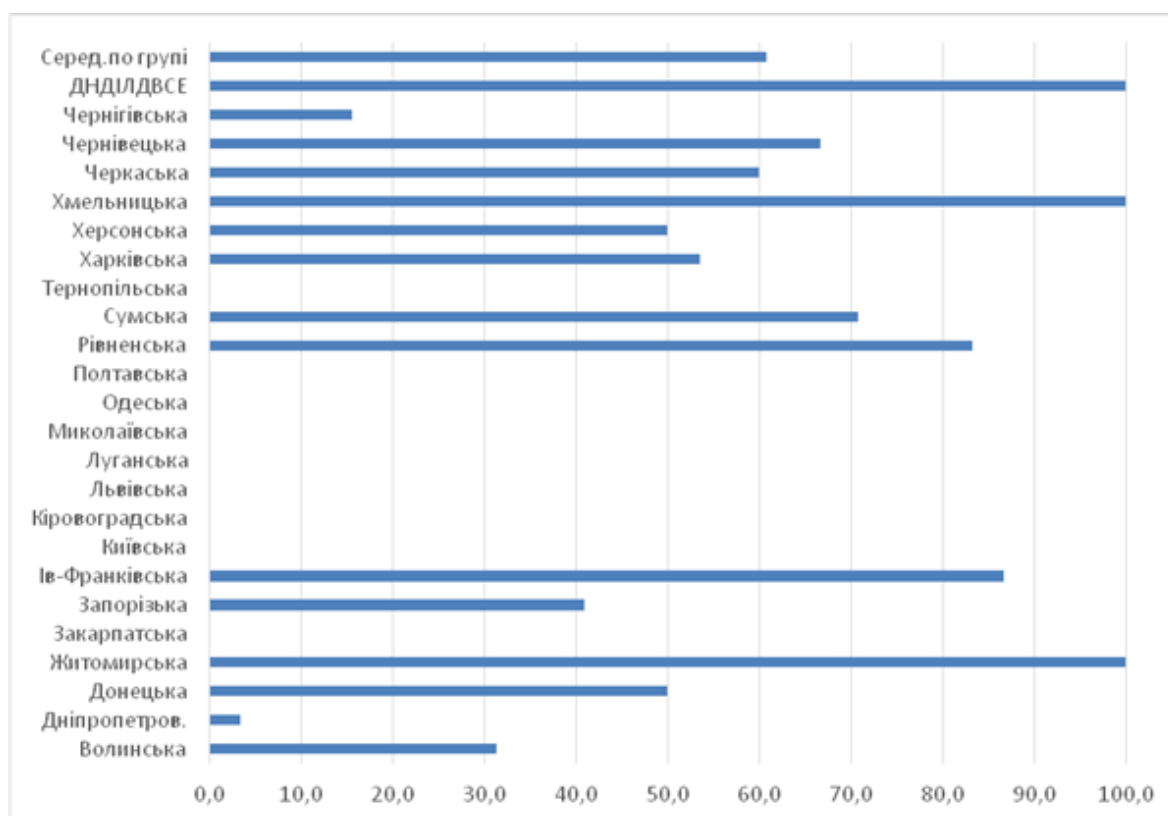
**Рис. 4. Відсоток культур *Staphylococcus*, резистентних до  $\beta$ -лактамів, виділених із біологічного та патологічного матеріалу від тварин, птиці у державних лабораторіях ветеринарної медицини України у 2016 році.**

Що стосується сальмонел, то із 163 виділених культур, дослідження яких проводилося на чутливість до антибактеріальних препаратів, 112 виявилися резистентними до них. У Хмельницькій області було зареєстровано найбільшу кількість сальмонел (40 ізолятів від птиці), які проявили високу (100%) резистентність до  $\beta$ -лактамів, а саме: амоксициліну та амоксициліну із клавулоновою кислотою, половина цих же штамів були резистентні до цефалексину, а одна культура – ще й до цефазоліну. В Житомирській обл. ізольована культура *Salmonella* була не чутлива до цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону та до цефоперазону. Схожа ситуація спостерігалася в Чернігівській та Тернопільській обл., де всі штами виділених сальмонел проявляли стійкість до пеніциліну та до цефазоліну. В Херсонській області всі сальмонели виявились резистентними до цефалексину. Також полірезистентні сальмонели були виділені фахівцями ДНДЛДВСЕ. До антибактеріальних препаратів групи  $\beta$ -лактамів у цілому по Україні резистентність спостерігалася на рівні 62,0 % (рис. 5).



**Рис. 5. Відсоток культур *Salmonella*, резистентних до  $\beta$ -лактамів, виділених із біологічного та патологічного матеріалу від тварин, птиці державним лабораторіям ветеринарної медицини України у 2016 році.**

Збудники стрептококових інфекцій тварин також були стійкими до антибактеріальних препаратів. З 303 досліджених ізолятів стрептококів відсоток стійких до  $\beta$ -лактамів становив від 3,3% (Дніпропетровська обл.) до 100% (Житомирська та Хмельницька обл.) (рис. 6). Так, у Дніпрі було ізольовано стрептокок, який проявляв резистентність до пеніциліну та цефазоліну, в той час, як на Житомирщині аналогічний збудник був полірезистентним до цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефоперазину, бензилпеніциліну, а на Хмельниччині – до амоксициліну. Фахівцями ж ДНДІЛДВСЕ виділено 10 ізолятів стрептококів, які одночасно були стійкі до пеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, амоксиклаву, цефотаксиму та цефтазидиму.

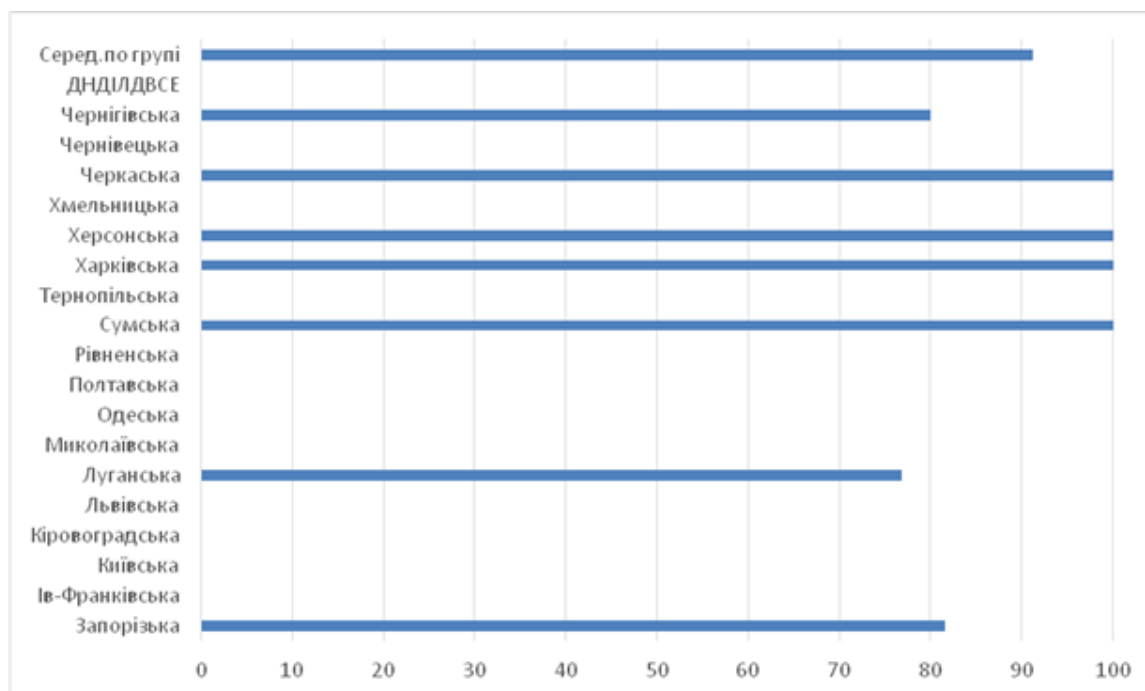


**Рис. 6. Відсоток культур *Streptococcus*, резистентних до  $\beta$ -лактамів, виділених із біологічного та патологічного матеріалу від тварин, птиці в державних лабораторіях ветеринарної медицини України у 2016 році.**

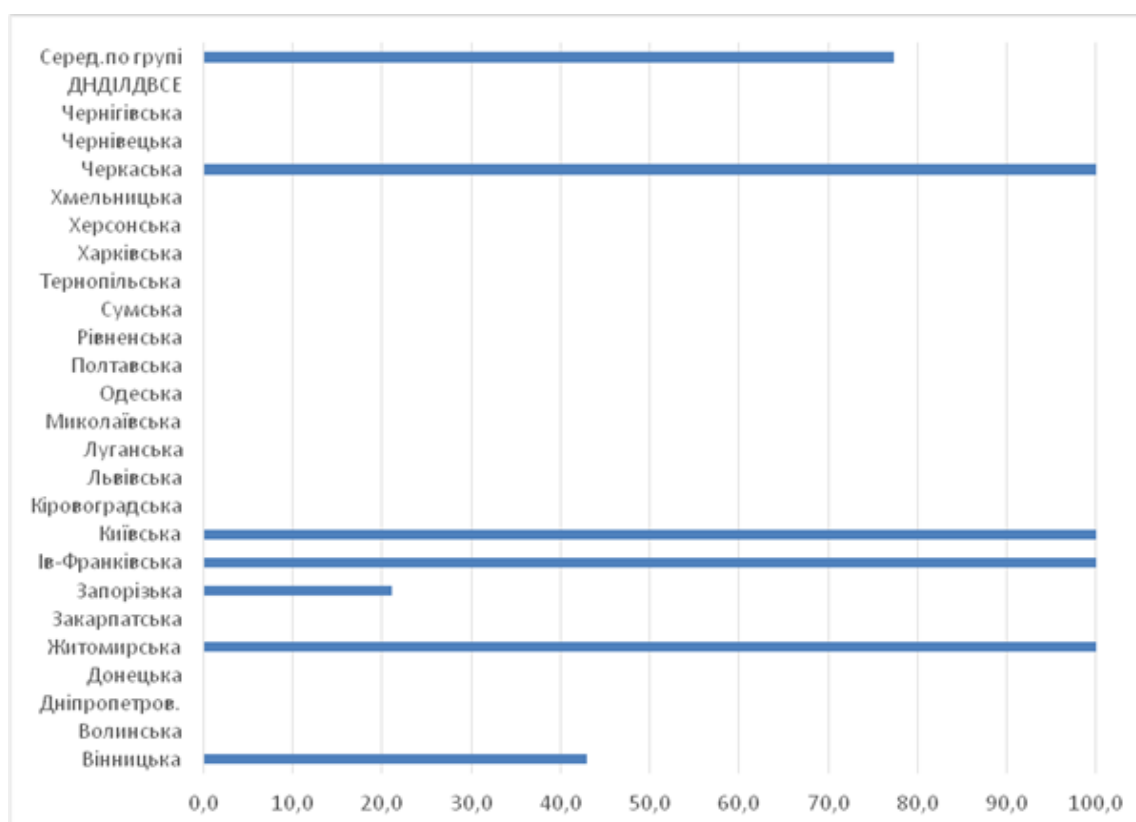
Ізоляти *Pseudomonas aeruginosa*, виділені українськими бактеріологами, мали особливо високу стійкість, так до  $\beta$ -лактамів відсоток резистентних штамів становив від 76,9% (Луганська обл.) до 100% (Сумська, Харківська, Херсонська, Черкаська обл.) (рис. 7). Всі виділені штами проявляли особливу стійкість до амоксициліну.

По пастерелам ситуація не менш складна, так як їх стійкість до  $\beta$ -лактамів склала від 21,1% (у Запорізькій області) до 100% (Житомирська, Івано-Франківська, Київська та Черкаська області) (рис. 8). Полірезистентні штами були виділений в Житомирській області, вони (21 ізолят) проявили стійкість одночасно до цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефоперазону, бензилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, а також до інших груп антибактеріальних препаратів. Штами пастерел, ізольовані в Київській обл. були полірезистентні до цефотаксиму, цефалотіну, цефтазидиму, ампіциліну, амоксициліну, оксациліну. Одна культура пастерели, яка була одержана бактеріологами Черкаської РДЛВМ, була резистентна до амоксициліну, проте проявляла стійкість до 16 інших антибактеріальних препаратів, що належать до інших груп.





**Рис. 7. Відсоток культур *Pseudomonas aeruginosa*, резистентних до  $\beta$ -лактамів, виділених із біологічного та патологічного матеріалу від тварин, птиці державними лабораторіями ветеринарної медицини України у 2016 році.**



**Рис. 8. Відсоток культур *Pasteurella*, резистентних до  $\beta$ -лактамів, виділених із біологічного та патологічного матеріалу від тварин, птиці в державних лабораторіях ветеринарної медицини України у 2016 році.**

### Висновки та перспективи подальших досліджень:

1. В Україні відсутня загальнодержавна програма контролю за антибіотикорезистентністю у ветеринарії, тому не існує об'єктивних систематизованих підходів щодо визначення антибіотикорезистентності мікроорганізмів.

2. Рівні чутливості/резистентності мікроорганізмів до різних антибактеріальних препаратів групи β-лактамів мають відмінності залежно від регіону та збудника. Так, стійкість до антибактеріальних препаратів цієї групи коливається від 3,3% у стрептококів, виділених із патологічного та біологічного матеріалу від тварин та птиці Дніпропетровської обл., до 100% резистентності у збудників бактеріальних інфекції, виділених на території Житомирської обл. Середній відсоток резистентності мікроорганізмів по Україні до β-лактамів у 2016 році склав 65,7%.

3. Найкритичніша ситуація щодо резистентності збудників бактеріальних захворювань до антибактеріальних препаратів групи β-лактамів склалася в Житомирській області, де всі збудники бактеріальних захворювань тварин та птиці виявились 100% стійкими до цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефоперазону, бензилпеніциліну, а також у Київській обл., де 100% резистентність до цефотаксиму, цефалотіну, цефтазидиму, ампіциліну, амоксициліну та оксациліну проявили *E. coli*, стафілококи та пастерели.

4. Найнижчий рівень резистентності до антибактеріальних препаратів групи β-лактамів серед збудників бактеріальних захворювань тварин по Україні у 2016 році відмічався у Дніпропетровській обл. і становив 14,6% (25,8 % по *E. coli*, 20% серед сальмонел, 9,3% у стафілококів та 3,3% серед стрептококів).

Вважаємо, що з метою аналізу тенденцій резистентності до антибактеріальних препаратів збудників зоонозів необхідно розглянути створення загальнодержавної програми моніторингу з визначенням переліку збудників, антибактеріальних препаратів, методів дослідження, розробку форм звітності з метою систематизації одержаних даних.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сайт Тернопільського державного медичного університету. Антибіотики [Електронний ресурс]. – Режим доступу. [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes\\_stud/uk/stomat/ntn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F/3%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81/13%20%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes_stud/uk/stomat/ntn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F/3%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81/13%20%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8.htm)
2. Супотницький М.В. Механізми розвитку резистентності к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницький // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4–44.
3. С. В. Сидоренко. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам / Сидоренко С. В., Тишков В. И. // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263–306.
4. Резистентность микроорганизмов, обусловленная бета-лактамазами, и способы ее преодоления [Электронный ресурс] / Л.В. Богун // Новости медицины и фармации – 2007. – № 19 (227). – Режим доступа к газете: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4011>.
5. Цефалоспорины и другие бета-лактамные антибиотики [Электронный ресурс] / Э.М. Ходош // Новости медицины и фармации. Антимикробная и противовирусная терапия (тематический номер) – 2010. – № 310. – Режим доступа к газете: <http://www.mif-ua.com/archive/article/11745>.

6. Методичні вказівки щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів / [Т.О. Гаркавенко, О.М. Неволько, Т.Г. Козицька та ін.]. – К., ДНДІЛДВСЕ, 2014. – С. 19–24.

7. EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method summary. [Електронний ресурс] // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – Режим доступу до журн.: [www.eucast.org](http://www.eucast.org)

8. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. [Електронний ресурс] // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – Режим доступу до журн.: [www.eucast.org](http://www.eucast.org).

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ К В-ЛАКТАМАМ В УКРАИНЕ / Гаркавенко Т.А., Бергилевич А.Н.

*Исследование чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам – залог успешного лечения бактериальных заболеваний животных и птицы. Самой большой проблемой современной медицины является антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекционных заболеваний.*

*Проанализирована ситуация по контролю за резистентностью к антибактериальным препаратам группы β-лактамов возбудителей бактериальных заболеваний животных и птицы в государственных лабораториях ветеринарной медицины Украины.*

**Ключевые слова:** антибиотики, антибактериальные препараты, β-лактамы, возбудители бактериальных инфекций животных, резистентность.

## RESEARCH OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF BACTERIAL ANIMAL DISEASES PATHOGENS TO B-LACTAMES IN UKRAINE / Garkavenko T., Berhilevych O.

**Introduction.** Antibiotic resistance of major bacterial pathogens is one of the most serious challenges of modern medicine.

**The goal of the work** was to study the state with antimicrobial resistance of animals bacterial pathogens to β-lactames in Ukraine.

**Materials and methods.** The analysis of our own research data and the State veterinary statistical reporting data (2016) on the antimicrobial resistance of major bacterial pathogens to β-lactames. To study the resistance of the main pathogens of animals' bacterial diseases classic disc diffusion method was used.

**Results of research and discussion.** 789 clinical isolates of *E.coli*, 163 of *Salmonella*, 734 of *Staphylococcus*, 303 of *Streptococcus*, 65 of *Pseudomonas aeruginosa*, 76 of *Pasteurella* isolated from animals and birds at state veterinary laboratories of Ukraine and at the State Research Institute of Laboratory Diagnostics and Veterinary and Sanitary examination (SSRILDVSE) were examined. The interpreting of research results has been conducted by EUCAST methodology.

### **Conclusions and prospects for further research:**

1. In Ukraine, there is no national program for the control of antibiotic resistance in veterinary medicine, so there is no objective systematic approaches to antibiotic resistance of microorganism's control.

2. Levels of sensitivity or resistance to different antibiotics of β-lactames are depend on the region and pathogen species.

3. The most critical situation regarding bacterial resistance to antibiotics of β-lactams group formed in Zhytomyr and those regions, where all bacterial pathogens of animals and poultry are 100% resistant to cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefoperazone, benzylpenicillin, and also

in Kyiv region, where *E.coli*, *Pasteurella* and *Staphylococcus* showed 100% resistance to cefotaxime, cefalotin, ceftazidime, ampicillin, amoxicillin and oxacillin.

4. The lowest level of animal's bacterial pathogenes resistance to  $\beta$ -lactam's antibacterial preparations in Ukraine in 2016 was in Dnipropetrovsk region and it was 14.6% (25.8% – in *E.coli*, 20% – in *Salmonella*, 9.3% – in *Staphylococcus* and 3.3% – in *Streptococcus*).

**Keywords:** antibiotics, antibacterial drugs, bacterial animal diseases pathogtns,  $\beta$ -lactames, resistance.

## REFERENCES

1. Cayt Ternopil'skoho derzhavnoho medychnoho universytetu. Antybiotyky [Site of the Ternopil State Medical University. Antibiotics]. [www.intranet.tdmu.edu.ua](http://intranet.tdmu.edu.ua). Retrieved from [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes\\_stud/uk/stomat/ntn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F/3%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81/13%20%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes_stud/uk/stomat/ntn/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F/3%20%D0%BA%D1%83%D1%80%D1%81/13%20%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8.htm) [in Ukrainian].
2. Supotnytskyy, M.V. (2011). Mekhanizmy razvytia rezistentnosti k antibiotikam u bakteriy [Mechanisms of resistance to antibiotics in bacteria]. *Biopreparaty – Biopreparats*, 2, 4-44 [in Russian].
3. Sydorenko, S.V. & Tyshkov, V.Y. (2004). Molekularnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam [Mechanisms of resistance to antibiotics in bacteria]. *Uspekhi biologicheskoy khimii – Advances in Biological Chemistry*, 44, 4-44 [in Russian].
4. Bohun, L.V. (2007). Rezistentnost' mikroorhanizmov, obuslovlennaya beta-laktamazami, i sposoby ee preodolenia [Resistance of microorganisms due to beta-lactamase, and ways to overcome it]. *Novosti meditsyny i farmatsii – News of medicine and pharmacy*, Vol. 19 (227). Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/4011> [in Russian].
5. Khodosh, E.M. (2010). Tsefalosporiny i drugie beta-laktamnye antibiotiki [Cephalosporins and other beta-lactam antibiotics]. *Novosti meditsyny i farmatsii. Antimikrobnaya i protivovirusnaya terapiya – News of medicine and pharmacy. Antimicrobial and antiviral therapy*, Vol. 310. Retrieved from <http://www.mif-ua.com/archive/article/11745> [in Russian].
6. Harkavenko, T.O., Nevol'ko, O.M., Kozyts'ka, T.H., Ordynska, D.O. & Mezhenska, N.A. (2014). Metodychni vkazivky shchodo vyznachennya chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterial'nykh preparative [The determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]. *Guidelines*. Kyiv: SSRILDVSE [in Ukrainian].
7. EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method summary. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Retrieved from [www.eucast.org](http://www.eucast.org).
8. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Retrieved from [www.eucast.org](http://www.eucast.org).