

## АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: ПРОБЛЕМА “ТИХОЇ ПАНДЕМІЇ”

Валентина ПЕТРОСОВА<sup>1</sup>, Михайло ВАКЕРИЧ<sup>1</sup>, Анастасія ВЕТРОВА<sup>2</sup>, Владислав ГАЛ<sup>2</sup>, Валерій ПАНТЬО<sup>2</sup>, Галина КОВАЛЬ<sup>2</sup>

*Antibiotic resistance: the problem of a "silent pandemic". – Petrosova V.I., Vakerich M.M., Vetrova A.O., Gal V.O., Pantyo V.V., Koval H.M. – According to the World Health Organization, antibiotic resistance is one of the 10 major threats to human health in the world. It is predicted that by 2050, infections caused by antibiotic-resistant microorganisms and their phagotypes may cause about 10 million annual deaths. The spectrum of bacteria that become insensitive to the use of any known antimicrobial agents is constantly growing. This creates an urgent need to find new classes of antibacterial drugs to prevent a crisis in global healthcare. Currently, it is believed that bacteria acquire resistance to antibiotics through active removal of the antibiotic from the cell, enzymatic modifications of the antibiotic, modifications of cellular components that are targeted by the antibiotic, changes in the permeability of bacterial cell membranes, and an increase in the concentration of a metabolite that is an antagonist of the antibiotic.*

**Key words:** Antimicrobial drugs, antibiotic resistance, phagotypes, solutions.

**Address:** 1– Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, 32, A. Voloshyna st., Uzhhorod, 88000 Ukraine; email: valentina.petrosova@uzhnu.edu.ua

2– Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Course of Infectious Diseases, Uzhhorod National University, 1, Narodna sq., Uzhhorod, 88000 Ukraine; email: prof.kovalgm@gmail.com

*Антибіотикорезистентність: проблема “тихої пандемії”. – Петросова В.І., Вакерич М.М., Ветрова А.О., Гал В.О., Пантьо В.В., Коваль Г.М. – Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, антибіотикорезистентність — одна з 10 основних загроз здоров'ю людства у світі. Прогнозується, що до 2050 р. інфекції, спричинені стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, їх фаготипами, можуть стати причиною близько 10 млн щорічних смертей. Спектр бактерій, які стають нечутливими до застосування будь-яких відомих протимікробних засобів, невпинно збільшується. Зазначене зумовлює гостру потребу у пошуках нових класів антибактеріальних препаратів з метою запобігання кризи у світовій охороні здоров'я. В даний час вважається, що бактерії набувають стійкості до антибіотиків через активне видалення антибіотика з клітини, ферментативні модифікації антибіотика, модифікації клітинних компонентів, які є мішенню антибіотика, зміну проникності клітинних мембран бактерій, збільшення концентрації метаболіту, який є антагоністом антибіотика.*

**Ключові слова:** Антимікробні препарати, антибіотикорезистентність, фаготипи, шляхи вирішення.

**Адреса:** 1– Кафедра генетики, фізіології рослин та мікробіології Ужгородський національний університет, вул. А. Волошина, 32, Ужгород, 88000 Україна; email: valentina.petrosova@uzhnu.edu.ua

2– Кафедра мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб, Ужгородський національний університет, пл. Народна, 1, Ужгород, 88000 Україна; email: prof.kovalgm@gmail.com

### Вступ

Стійкість до антибіотиків (антимікробна резистентність) та поява мультирезистентних бактеріальних штамів є проблемою глобального значення, яка спричиняє серйозні загрози людству. Сьогодні ситуація в Україні, як у світі в цілому, невтішна. Головною причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії, адже це призводить до селекції хіміорезистентних штамів збудника. Більшість урядів у світі витрачають приблизно 1% свого ВВП на дослідження та

розробку нових антибактеріальних препаратів (Maharath, Ahmed 2021).

Антибіотики є основою сучасної охорони здоров'я і протягом десятиліть сприяли її розвитку. Хоча ці протимікробні препарати врятували мільйони життів, поява механізмів їхньої резистентності, серйозно підірвала наші поточні можливості лікування. Бактерії використовують різні фізіологічні та біохімічні механізми для розвитку толерантності, часто не залишаючи ефективних варіантів лікування інфекційних захворювань, викликаних ними. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я

(ВООЗ), ми стрімко наближаємося до «постантибіотичної» ери (Dai et al. 2020; Kulia et al. 2009). Таким чином, всебічне розуміння генетичних та еволюційних основ стійкості до антибіотиків буде ефективним для винайдення стратегій примусового припинення появи резистентних бактерій і лікування тих, що вже з'явилися.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, антибіотикорезистентність – одна з 10 основних загроз здоров'ю людства у світі. Прогнозується, що до 2050 р. інфекції, спричинені стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, можуть стати причиною близько 10 млн. щорічних смертей. Спектр бактерій, які стають нечутливими до застосування будь-яких відомих протимікробних засобів, невинно збільшується. Зазначене зумовлює гостру потребу у пошуках нових класів антибактеріальних препаратів з метою запобігання кризі у світовій охороні здоров'я. В даний час вважається, що бактерії набувають стійкості до антибіотиків через активне видалення антибіотика з клітини, ферментативні модифікації антибіотика, модифікації клітинних компонентів, які є мішенню антибіотика, зміну проникності клітинних мембран бактерій, збільшення концентрації метаболіту, який є антагоністом антибіотика (Bengtsson-Palme et al. 2018).

Метою дослідження було дослідити особливості антибіотикочутливості стафілококів у полового відділенні №1 Мукачівської центральної районної лікарні ім. Святого Мартина та комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатська обласна дитяча лікарня», а також проаналізувати механізми виникнення антибіотикорезистентності та можливі стратегії до її подолання.

### Матеріали та методи дослідження

Виділення патогенних стафілококів від хворих, носіїв, з об'єктів зовнішнього середовища, їх фаготипування та визначення антибіотикочутливості протягом 2010-2022 рр. Використано класичні мікроскопічний, бактеріологічний, бібліосемантичний метод. Проведено контент-аналіз сучасної наукової літератури на платформах *Scopus*, *PubMed*, *Google Scholar* відносно питань дослідження механізмів виникнення антибіотикорезистентності та можливі стратегії до її подолання.

### Результати

В останні роки в Україні в закладах медичного профілю проводиться планомірна систематична боротьба зі збудниками госпітальних інфекцій, в тому числі й з *Staphylococcus aureus*.

Результати наших досліджень, проведених протягом 2010-2022 рр., представлено у таблиці 1. Як видно з результатів, за вказаний період було проведено 8572 дослідів, виділено 2105 штамів (27,5%) *S. aureus*.

При цьому від хворих дітей (2355 пацієнтів) ізолювано 807 штамів *S. aureus*, що склало 47,8% від усіх обстежених, а у групі здорових виявили лише 24,1%. Привертає увагу висока питома вага висівання стафілококів серед групи обстежених хворих дітей: 2010 – 37,9%, 2012 – 44,5%, 2014 – 57,4%, 2016 – 24,7%, 2018 – 53,45% (від кількості всіх взірців).

Порівняльний аналіз кількості позитивних аналізів стосовно року проведення обстеження дозволяє констатувати поступове збільшення рівня транзиторного носійства серед здорових верств населення Закарпаття та етіологічної значущості *S. aureus* у перебігу різних інфекційних розладів.

Слід зазначити, що планові обстеження на носійство, про які персонал лікарні та пологового будинку знав заздалегідь, завжди давали незмінно нижчі показники висівання стафілококів, ніж обстеження, що проводилися раптово – носійство виявлялося в 43,2% випадків. На аншу думку, це пов'язано з тим, що персонал, побоюючись переведення на інші роботи у зв'язку з носійством, застосовував певні методи санації.

У різні роки відсоток виявлених носіїв становив від 18,6% до 34,5%. При цьому у більшості обстежених стафілококи виділяли дворазово або багаторазово, нерідко після декількох негативних результатів. Наші спостереження свідчать, що в одних тих же колективах мають місце повторні контамінації осіб, що звільнилися від носійства, і, практично, незалежно від умов роботи персоналу. Щорічно при дослідженні змивів з різних об'єктів у палатах породіль і новонароджених і, особливо, у дитячому відділенні лікарень, нерідко виявлялися, поряд з стафілококами і кишкові палички.

Таблиця 1. Виділення патогенних стафілококів від хворих, носіїв та з об'єктів зовнішнього середовища за період з 2012 по 2022 р.

Table 1. Isolation of pathogenic staphylococci from patients, vectors, and environmental objects in the period from 2012 to 2022.

| Рік проведення обстеження | Кількість штамів | З них позитивних     |      | Групи обстежених    |                  |      |                     |                   |       |
|---------------------------|------------------|----------------------|------|---------------------|------------------|------|---------------------|-------------------|-------|
|                           |                  | Кількість позитивних | %    | Хворі діти          |                  |      | Здорові носії       |                   |       |
|                           |                  |                      |      | всього              | з них позитивних |      | всього              | із них позитивних |       |
|                           |                  |                      |      |                     | К-ть             | %    |                     | К-ть              | %     |
| 2012                      | 1355             | 290                  | 21,4 | 290                 | 110              | 37,9 | 680                 | 146               | 21,5  |
| 2014                      | 1575             | 506                  | 32,1 | 420                 | 187              | 44,5 | 830                 | 286               | 34,5  |
| 2016                      | 1884             | 502                  | 26,6 | 237                 | 136              | 57,4 | 1136                | 337               | 29,1  |
| 2018                      | 1717             | 275                  | 16   | 417                 | 103              | 24,7 | 845                 | 166               | 19,6  |
| 2020                      | 1320             | 350                  | 26,5 | 378                 | 202              | 53,4 | 536                 | 124               | 23,10 |
| 2022                      | 721              | 432                  | 59,9 | 363                 | 269              | 74,1 | 358                 | 163               | 45,5  |
| Всього: 8572              |                  | Середнє значення, %  | 30,4 | Середнє значення, % |                  | 47,8 | Середнє значення, % |                   | 24,1  |

У таблиці 1 до групи “Хворі діти” включені також діти, госпіталізовані з різними симптомами гострих кишкових розладів або ознаками стафілококових захворювань у пологовому будинку. У частини цих дітей досліджували слиз носоглотки та фекалії. Зростання випадків гострих кишкових інфекцій з нез'ясованою етіологією, особливо серед дітей раннього віку дозволяє вважати, що доцільним є проведення більш детального обстеження груп хворих та здорових дітей з урахуванням можливих факторів передачі інфекції з метою встановлення етіологічної значущості умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема представників роду *Staphylococcus*, у патології гострих кишкових інфекцій дітей раннього віку.

Протягом 2019 р. додатково було обстежено 721 здорових та хворих дітей з різними клінічними діагнозами, у тому числі 187 з діагнозом дисбактеріоз. В результаті проведених досліджень виділено 432 культури *Staphylococcus aureus* з різними біологічними характеристиками.

Бактеріологічне дослідження калу (копрокультури) допомагало виявити та

визначити різноманітний спектр бактерій у фекаліях. Аналіз отриманих даних з виділення копрокультур дозволив встановити, що штами *S. aureus* виділялись переважно в монокультурі, тоді як інші, дозволили виявити присутність приблизно в 10,3% серед супутньої мікрофлори бактерій групи кишкової палички (БГКП). Слід зазначити, що у 5,7% випадків виділяли *S. epidermidis* як у монокультурі, так і у асоціації з *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*. Часто загострення гострих розладів діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були пов'язані з додатковими симптомами від вище згаданих збудників інфекцій (Berti et al. 2020; Chiang et al. 2018; Ruiz-Garbajosa, Cantón 2017).

Привертає увагу високий відсоток виділення *S. aureus* зі слизу носоглотки і шкіри новонароджених, хворих (імпетіго) на піогенну інфекцію приблизно у 82,5%, тоді як серед новонароджених, віднесених нами у групу здорових дітей показник становив 39,6%, тобто, рівень контамінації серед здорових дітей у 2,1 рази був нижчим. Можливо, у виникненні носійства *S. aureus* серед здорових дітей, а також явищ розладу

діяльності ШКТ, пусковим моментом були стафілококи, носіями яких могли бути як породіллі, так і медичний персонал (Tuschscherr et al. 2016).

В результаті проведених досліджень нами встановлено високий рівень носійства *S. aureus* серед обслуговуючого персоналу пологових будинків – 52,3% та дитячої лікарні – 40,3%, що свідчить про високий рівень персистенції *S. aureus* як у пологових відділеннях, так і в дитячих лікарнях. Скоріш за все таке явище підтверджує припущення, що окремі ділянки тіла, аналогічно слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, заселяються після народження дитини мікроорганізмами, що потрапляють від персоналу та породіль, внаслідок чого у немовлят розвиваються запальні процеси, зокрема піодермії та захворювання, що мають перебіг на кшталт диспепсії (Andrukh, Andrukh 2017; Bondar et al. 2016). З наукових джерел відомо про велику поширеність стафілококових штамів, які набули резистентності до антибактеріальних лікарських засобів пеніцилінової групи, цефалоспоринів, макролідів, аміноглікозидів (Kulia et al. 2011).

Можливо, існують певні закономірності у формуванні стафілококової персистенції в різних екологічних умовах, одним з факторів якого може бути широкий обмін плазмідами між окремими представниками умовно-патогенних мікроорганізмів, функція яких, як відомо, не обмежується лише фактором патогенності, а й резистентності до антибіотичних препаратів (Andrukh, Andrukh 2017). Плазмідна локалізація генів, забезпечує швидке поширення стійкості до цефалоспоринів шляхом внутрішньовидової, міжвидової і навіть міжродової передачі. Однак з початку 2000-х років у літературі стали з'являтися повідомлення про епізоди справжньої позалікарняної інфекції MRSA (community-acquired MRSA – CA-MRSA) у пацієнтів без ідентифікованих факторів ризику (Kulia et al. 2009; Kulia et al. 2011). У переважній більшості випадків у дітей без факторів ризику CA-MRSA викликав поверхневі інфекції, включаючи підшкірні абсцеси та диспепсії, остеомієліти (Tuschscherr et al. 2016).

В результаті проведеного нами фаготипування сіх дослідних взірців, було

виявлено 4 фагогрупи, загальною кількістю 430 (Рис. 1). З них 246 штамів (57,2%) у пологовому будинку та 184 штами (42,8%) у дитячій лікарні.

Із 738 культур коагулазопозитивних культур стафілококів, виділених від дітей, фагами міжнародного набору лізувалися 430 (58,4%). Як видно з представлених матеріалів, щорічно найбільше число типованих штамів посідали III-ю фагогрупу, причому штами цієї фагогрупи частіше зустрічалися щорічно як у лікарні, так і в пологовому будинку. Культури інших фагогруп, хоч і виділялися рідше, проте розподілялися рівномірно як серед ізолятів від новонароджених у пологовому будинку, так і серед хворих дітей. Фаготип I виявлявся у 48 випадках лікарняних штамів (19,5%) та у 42 штамах від дітей (22,8%), фаготип II – 16 (6,5%) та 18 (9,7%), фаготип III – 16 (6,5%) та 4 (2,2%), змішаний фаготип – 14 (5,6%) та 2 (1,1%) відповідно. Також з 37,9% до 74,1% – у групі хворих дітей та з 21,5% до 45,5% – у групі здорових носіїв.

Для отримання порівняльних результатів динаміки антибіотикорезистентності нами був проведений як оперативний, так і ретроспективний аналіз бактеріологічних досліджень з визначення антибіотикорезистентності клінічних штамів (Рис. 2). У проведеному нами дослідженні при визначенні чутливості стафілококової мікрофлори до різних антибактеріальних препаратів встановили значну антибіотикорезистентність виділених штамів. Результати аналізу досліджуваних антибіограм свідчать, що чутливість клінічних штамів *S. aureus* є досить варіабельною і не завжди відповідає загальновідомим даним щодо чутливості збудника стафілококової інфекції до класичного переліку антибіотиків.

Ми визначали чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів-(оксацилін, амоксицилін, оксацилін, азлоцилін, бензілпеніцилін); доксицилін-тетрацикліни; макролідів-(олеандоміцин, еритроміцин); аміноглікозидів-(канаміцин, стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин); карбапенемного антибіотика-меропенему; аміноглікозидів- (канаміцин, стрептоміцин); цефалоспоринів: I покоління, II покоління, III покоління, IV покоління; фторхінолонів.

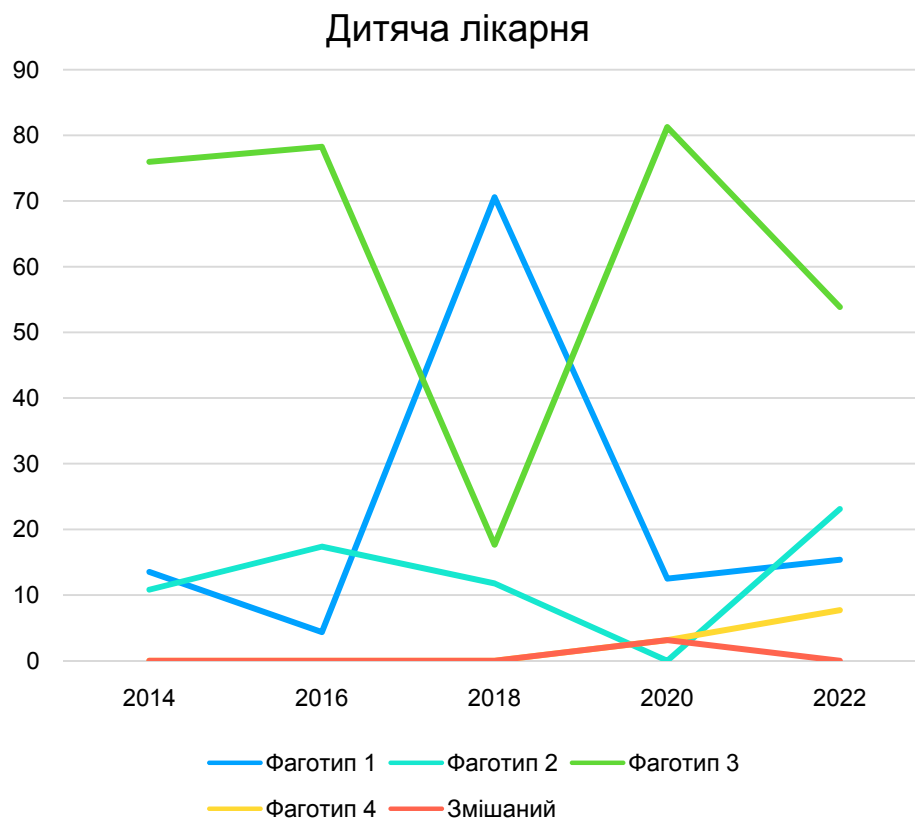
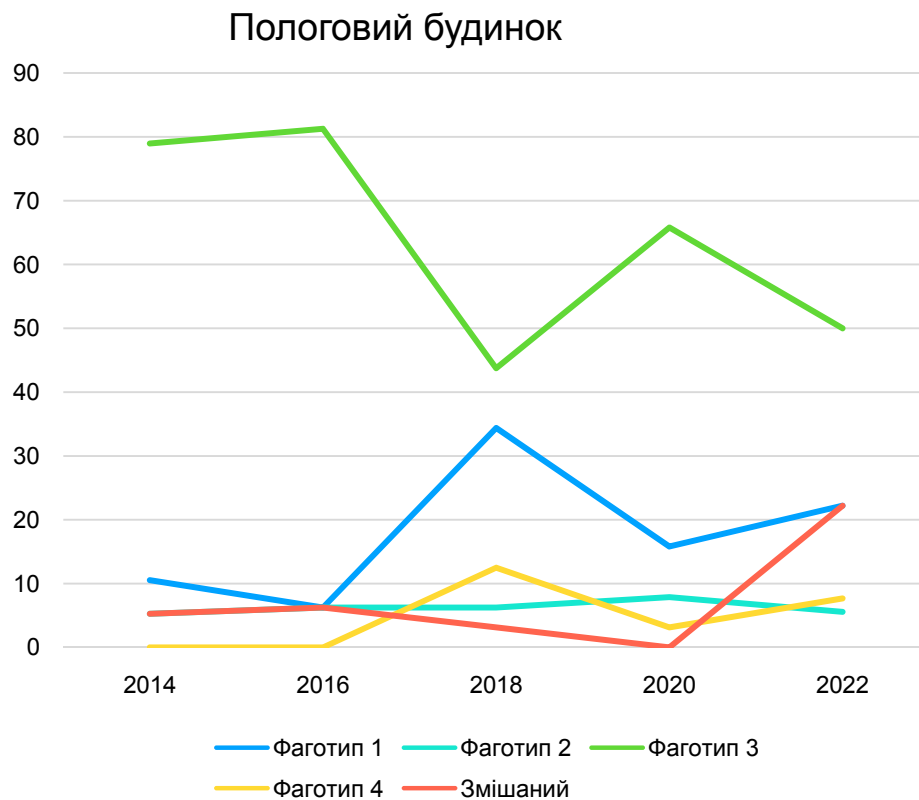


Рис. 1. Фаготипування виділених ізолятів *Staphylococcus aureus*.

Fig.1. Phagotyping of selected isolates of *Staphylococcus aureus*.

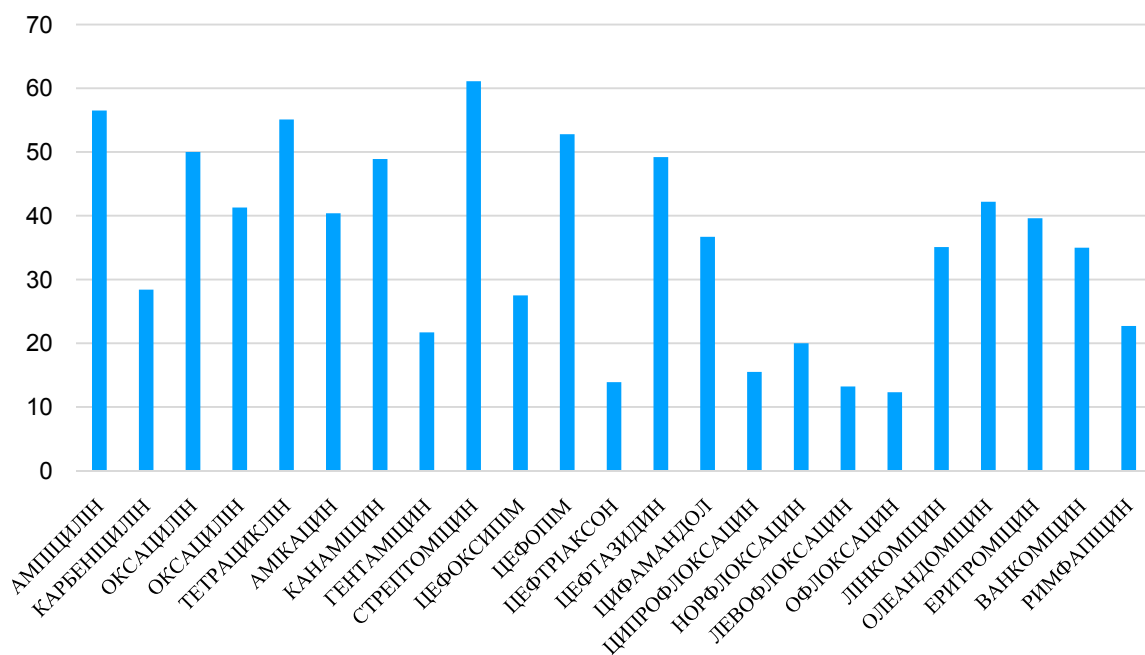


Рис. 2. Динаміка антибіотикочутливості виділених штамів *Staphylococcus aureus* в період з 2012 по 2022 рр.

Fig. 2. Dynamics of antibiotic sensitivity of selected strains of *Staphylococcus aureus* in the period from 2012 to 2022.

Аналіз отриманих результатів дозволив відзначити високу питому вагу резистентних штамів *S. aureus* до антибіотичних препаратів пеніцилінового ряду – 92,4-97,1%. Виділені нами мікроорганізми характеризувались високим відсотком стійкості по відношенню до бензилпеніциліну – 75,0% коагулазо-позитивних стафілококів та 81,3% – коагулазонегативних стафілококів. Такий високий рівень стійких штамів зумовлений, в першу чергу, тим, що бензилпеніцилін – це перший антибіотик, який був введений у медичну практику. Цим пояснюється значне поширення резистентності серед мікроорганізмів до даного препарату. Слід зазначити також високий рівень резистентності *S. aureus* до синтетичного аналогу пеніциліну – ампіциліну 97,1%. До дії антибіотичних препаратів цефалоспоринового ряду *S. aureus* ставився по-різному – найбільш ефективним серед цих антибіотиків виявився ципрофлоксацин. Чутливість до нього коливалася в межах 74,6% випадків. Високий рівень стійкості досліджуваних культур стафілококів відзначений нами щодо таких антибіотичних препаратів як цефтазидин та канаміцин (72,8% та 61,2% відповідно). Дещо нижчий

відсоток антибіотикостійких *S. aureus* визначений нами щодо цефазоліну – 52,3%. Ефективну дію проявляв відносно *S. aureus* і такий антибіотичний препарат як цефокситин – відсоток стійких сягав лише 27,7%. Порівняльний аналіз результатів дозволив встановити високу питому вагу полірезистентних *S. aureus* серед ізолятів зі слизової оболонки зівя і носа – 84,7%, причому майже у всіх випадках дані штами стафілококів виявилися нечутливими до антибіотичних препаратів пеніцилінового ряду та еритроміцину.

Наступні наші дослідження дозволили відзначити, що штами стафілококів, ізольовані з фекалій у більшості виявилися резистентними до антибіотиків цефалоспоринового ряду і, зокрема цефокситину, цефуросину, цефазоліну – 76,3%. Слід зазначити, що контамінація слизової оболонки носоглотки здорових дітей *S. aureus* – 7,3% випадків – супроводжувалася одночасним виділенням даних штамів стафілококів і з кон'юнктиви, крім того, у 3,6% випадків полірезистентні штами *S. epidermidis* виділялися з епідермісу в ділянці ротової порожнини, в монокультурі, характеризувалися одночасною стійкістю майже до 5 антибіотичних препаратів, у тому

числі цефалоспоринового ряду. Привертає увагу висока стійкість даних штамів *S. epidermidis* до оксациліну (аналогу метициліну).

Протягом останніх 10 років спостерігалася наступна динаміка антибіотикочутливості: бензилпеніцилін з 12,5% до 11,4%, ампіцилін з 67,4% до 10,8%, амікацин з 91,6% до 51,2%, карбеніцилін з 55,1 до 26,7%, оксацилін з 81,2% до 31,2%, лінкоміцин з 71,6% до 36,5%, ванкоміцин з 84,6% до 49,6%, олеандоміцин з 82,1% до 39,7%, еритроміцин з 76,3% до 36,7%, доксицилін з 97,4% до 56,1%, канаміцин з 89,5% до 40,6%, гентаміцин з 89,1% до 67,4%, норфлоксацин з 99,1% до 79,1%, левофлоксацин з 88,3% до 75,1%, офлоксацин з 83,5% до 71,2%, цефтазидин з 86,4% до 37,2%, цифамандол з 76,3% до 39,6%, ципрофлоксацин з 92,4% до 76,9%, цефоксипім з 89,7% до 61,2%, цейфтриаксон з 98,5% до 84,6%, цефопім з 93,5% до 40,3%, римфапіцин з 81,4% до 58,7%, тетрациклін з 76,5% до 21,4%, стрептоміцин з 71,2% до 11,1%.

#### Висновки

Оцінюючи результати наших досліджень, можна констатувати, що кількість позитивних штамів золотистих стафілококів у період 2012-2022 рр. стрімко зростає: у групі хворих дітей на 36,2%, у групі

здорових носіїв на 24%. При чому антибіотикочутливість у всіх групах антибіотиків стрімко знижується від 12,2% до 61,1%, що безперечно підкреслює актуальність і проблематичність цієї теми.

Неможливо вирішити проблему, якщо люди не знають про її існування. Антимікробні препарати врятували мільйони життів, однак сьогодні ці ліки втрачають свою ефективність внаслідок резистентності бактерій до їх дії. Причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності бактерій на даний час не є до кінця визначеними. Тому лише комплексний підхід і використання усіх можливих методів і заходів приведе до успіху.

Проведений аналіз наукових джерел дозволяє встановити, що протимікробні препарати взаємодіють з імунітетом організму, що призводить до потужних непрямих ефектів, які покращують антибактеріальну дію та можуть призвести до більш швидкого та повного бактерицидного ефекту. Новий клас антибіотиків, які називаються імунантібіотиками можна розглядати як нові стратегії боротьби з резистентністю бактерій до антибіотиків. Просування вперед полягає у впровадженні систем інфекційного контролю, більш активному залученні інфекціоністів та постійному застосуванні профілактичних заходів.

- MAHARATH, A., AHMED, M.S. (2021) Bacterial Etiology of Bloodstream Infections and Antimicrobial Resistance Patterns from a Tertiary Care Hospital in Male, Maldives. *International Journal of Microbiology*, 3088202. DOI: 10.1155/2021/3088202
- BENGTSSON-PALME, J., KRISTIANSSON, E., LARSSON, D.G.J. (2018) Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(1), 68–80. DOI: 10.1093/femsre/fux053
- DAI, L., SAHIN, O., GROVER, M., ZHANG, Q. (2020) New and alternative strategies for the prevention, control, and treatment of antibiotic resistant . *Translational Research*, 223, 76-88. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.009
- BERTI, A., ROSE, W., NIZET, V., SAKOULAS, G. (2020) Antibiotics and innate immunity: a cooperative effort toward the successful treatment of infections. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(8), ofaa302. DOI: 10.1093/ofid/ofaa302
- CHIANG, C.Y., UZOMA, I., MOORE, R.T., GILBERT, M., DUPLANTIER, A.J., PANCHAL, R.G. (2018) Mitigating the impact of antibacterial drug resistance through host-directed therapies: current progress, outlook, and challenges. *mBio*, 9(1), e01932-17. DOI: 10.1128/mBio.01932-17.
- RUIZ-GARBAJOSA, P., CANTÓN, R. (2017) Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 1, 8–12.
- TUCHSCHERR, L., KREIS, C.A., HOERR, V., FLINT, L., HACHMEISTER, M., GERACI, J., BREMER-STRECK, S., KIEHNTOPF, M., MEDINA, E., KRIBUS, M., RASCHKE, M., PLETZ, M., PETERS, G., LÖFFLER, B. (2016) *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 438–448. DOI: 10.1093/jac/dkv371.
- ANDRUKH, V.S., ANDRUKH, V.N. (2017) Про раціональне використання антибіотиків у сучасному світі: фокус на педіатрії. *Современная педиатрия*, 3(83), 10–15 (in Ukrainian).

- BONDAR, M.V., PYLYPENKO, M.M., SVINTUKOVSKIY, M.YU., KHARCHENKO, L.A., PREVYSLA, O.M., TSVYK, I.M. (2016) Antybiotykozystentnist mikroorganizmiv: melhanizmy rozvytku i shliakhy zapobihannia. Emergency Medicine, 3(74), 11–17 (in Ukrainian).
- KULIA, A., PETROV, V.O., SABO, Yu., CHOBEI, S.M., RUSYN, V.I., BOIKO, N.V. (2009) Antybiotykozystentnist umovno-patohennykh mikroorganizmiv, izoliovanykh v uhorskiy ta ukrainskiy neinfektsiinyi klinitsi. Scientific Bulletin of the Uzhhorod Univeristy. Series: Medicine, 37, 92–101 (in Ukrainian).
- KULIA, A., SABO, Yu., KOVAL, H.M., BOIKO, N.V. (2011) Porivnialnyi analiz metodiv vyznachennia antybiotykozhotlyvosti umovno-patohennykh bakterii – zbudnykiv oportunistychnykh infektsii liudyny. Microbiological Journal, 73(5), 47–53 (in Ukrainian).