

CREATION OF STANDARD SAMPLES OF PROBIOTIC MICROORGANISMS: DESCRIPTION OF STRAINS' ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Surmasheva E.V., Shentsova M.A., Nikonova N.A.

СТВОРЕННЯ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ ПРОБІОТИЧНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ: ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ

М

ікроорганізми нормофлори здійснюють численні метаболічні процеси і мають важливе значення у регулюванні біохімічних реакцій та фізіологічних функцій у природних умовах існування організму. Останнім часом серед населення, особливо за дії несприятливих екологічних умов, відзначається тенденція до значного збільшення патологічних станів, що супроводжуються порушенням мікроекологічної рівноваги кишечника.

**СУРМАСHEVA O.B.,
ШЕНЦОВА M.O.,
НИКОНОВА N.O.**
ДУ "Інститут гігієни
та медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
НАМН України",
м. Київ
УДК 579.63.13:57.08
3.1:579.86:577.181.5

Ключові слова:
стандартні зразки
пробіотичних
мікроорганізмів,
чутливість до
протимікробних
препаратів.

Нині для лікування дисбіотичних станів часто використовують засоби замісної терапії — медичні імунобіологічні пробіотичні препарати. Існуючі пробіотичні препарати для орального, інтаректального та/або інтравагінального способу використання, біологічно активні добавки та продукти функціонального харчування на основі живих молочнокислих бактерій широко використовуються у медичній практиці для корекції дисбіозів та стабілізації нормальної мікрофлори ШКТ людини. Крім того, як свідчать дослідження останніх років, дія пробіотиків не обмежується лише корекцією мікрофлори, їхня клінічна ефективність ґрунтується також на імуномодуючих функціях та участі в обміні речовин.

Проте існує проблема низької ефективності застосування пробіотичних препаратів через низку причин. Так, виробники не завжди дотримуються встановлених регуляторних умов контролю якості та ефективності комерційних пробіотичних препаратів. Освоєння нових технологій виробництва та модифікація вже існуючих часто призводять до невідповідності показ-

ників пробіотичних препаратів вимогам якості, які регламентуються міжнародними правилами на етапах лабораторних досліджень (GLP), клінічних випробувань (GCP), виробництва (GMP). Тому незважаючи на загалом позитивний досвід використання пробіотиків з'являються роботи, які вказують на низьку ефективність їх застосування.

Покращання якості комерційних препаратів сприяє наявності стандартних зразків різних рівнів, використання яких здатне забезпечити стандартизацію та порівняльне вивчення контрольованих параметрів препаратів, що випускаються. Розробка та використання стандартизованих еталонних зразків є одним з важливих елементів системи забезпечення якості.

Надзвичайно важливою характеристикою, яка зумовлює вибір пробіотичних препаратів для застосування та їхню ефективність, є чутливість мікроорганізмів, що входять до складу засобу, до протимікробних препаратів.

Метою роботи було вивчення чутливості штамів молочнокислих бактерій, відібраних для створення стандартних еталонних зразків пробіотичних мікроорганізмів, до основних груп протимікробних препаратів.

Матеріали та методи дослідження. Досліджувані штами молочнокислих бактерій *B.bifidum* і *E.faecium* були виділені з пробіотичних препаратів. Виділення штамів мікроорганізмів проводили згідно з розробленою методикою [1, 2].

Видову ідентифікацію виділених штамів проводили за фенотиповими ознаками і спектром ферментації вуглеводів з використанням API-тест-систем для ідентифікації бактерій роду *Lactobacillus* API 50 CH, для ідентифікації бактерій роду *Enterococcaceae* API 20 E (виробництва BioMerieux Inc., Франція) — автоматичного аналізатора VITEK® 2 Systems (виробництва BioMerieux Inc., Франція). Інтерпретацію отриманих даних здійснювали за допомогою спеціального програмного забезпечення "APIWEB" або аналітичного індексу для оцінки результатів тестів.

СОЗДАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ

Сурмашева Е.В., Шенцова М.А., Никонова Н.А.

Разработка и использование стандартизированных эталонных образцов является одним из актуальных элементов системы обеспечения качества лекарственных препаратов. Важной характеристикой при выборе пробиотических препаратов и оценке их эффективности является чувствительность микроорганизмов, входящих в состав средства, к противомикробным препаратам.

Целью работы было изучение чувствительности штаммов молочнокислых бактерий — *B.bifidum* и *E.faecium*, отобранных для создания стандартных

эталонных образцов пробиотических микроорганизмов, к основным группам современных противомикробных средств.

Полученные **результаты** свидетельствуют, что изученные штаммы были чувствительны к 42% (штамм *B.bifidum*) и 43% (штамм *E.faecium*) препаратов, активно используемых в клинической практике.

Определение чувствительности пробиотических штаммов к антимикробным препаратам может служить дополнительным эпидемиологическим маркером при подборе схем антимикробного лечения и проведении эпидемиологического мониторинга возбудителей.

Ключевые слова: стандартные образцы пробиотических микроорганизмов, чувствительность к противомикробным препаратам.

© Сурмашева О.В., Шенцова М.О., Никонова Н.О.

СТАТТЯ, 2015.

№ 2 2015 ENVIRONMENT & HEALTH 50

CREATION OF STANDARD SAMPLES OF PROBIOTIC MICROORGANISMS: DESCRIPTION OF STRAINS' ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Surmasheva E.V., Shentsova M.A., Nikonova N.A.

Development and use of the standardized reference samples are one of the actual elements of the system providing a quality of medicines. Sensitivity of microorganisms, included in the composition of the agent, to the antimicrobial preparations is an important feature at the choice of probiotic preparations and assessment of their efficiency.

Objective. We studied a sensitivity of lactic acid bacteria strains — *B. bifidum* and *E. faecium*, selected for the creation of the standard reference

samples of probiotic microorganisms, to the basic groups of modern antimicrobial agents.

Results. The obtained results testify that the studied strains were sensitive respectively to 42% (*B. bifidum*) and the 43% (*E. faecium*) of the preparations actively used in clinical practice. Determination of the probiotic strains' sensitivity to the antimicrobial preparations can be an additional epidemiologic marker for the selection of the antimicrobial treatment regimens, performance of the epidemiological monitoring of pathogenes.

Keywords: standard samples of probiotic microorganisms, sensitivity to antimicrobial preparations.

Чутливість пробіотичних культур до антимікробних препаратів визначали модифікованим диско-дифузійним методом за Бауер-Кірбі з використанням дисків з антибіотиками (виробництва Himedia, Індія, і BioMerieux Inc., Франція). У дослідженнях було протестовано понад 70 антимікробних препаратів, які належать до 4 різних за механізмом біологічної дії класів. Інтерпретацію ступеня чутливості до антимікробних препаратів проводили за діаметром зон затримки росту досліджуваних штамів згідно з рекомендаціями Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) та Європейського комітету з визначення антимікробної чутливості (EUCAST) [3, 4]. Під час оцінки активності антибіотиків враховували критерії виробника дисків. Контроль якості середовищ та дисків з антибіотиками проводили з використанням тест-мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, отриманих з музею патогенних для людини мікроорганізмів ДП "Державний експертний центр МОЗ України".

Результати дослідження та їх обговорення. Основним фактором оцінки безпеки стартових пробіотичних штамів є стійкість до клінічно важливих протимікробних препаратів.

Отримані результати представлено на рисунку, з якого видно, що досліджуваний штам *B. bifidum* виявився чутливим до більшості антибіотиків групи інгібіторів синтезу клітинної стінки. Майже усі препарати групи пеніцилінів, у тому числі інгібітор-захищені пеніциліни, не пригнічували активність штаму *B. bifidum*.

Серед групи цефалоспоринів не пригнічував росту дослідного штаму цефалоспорин I покоління — пероральний цефалексин, а також цефалоспорини III поко-

ління — парентеральний цефтазидим, пероральні цефтибутен і цефіксим. Як відомо, у ряді зростання поколінь для цефалоспоринів характерна тенденція до розширення спектра дії і збільшення рівня антимікробної активності [5]. Можливо, цим пояснюється зміна числового значення зон пригнічення росту штаму *B. bifidum* у бік зменшення у даному ряді антибіотиків. Так, для цефалексину це значення становило $13,2 \pm 2,3$ мм, для цефтазидиму — $12,5 \pm 2,1$ мм, для цефтибутену — $9,5 \pm 0,9$ мм, для цефіксиму — 0 мм. Інші антибіотики групи цефалоспоринів I покоління мали зони затримки росту зі значеннями від $19,3 \pm 2,6$ мм до $29,7 \pm 2,1$ мм. До парентерального цефтріаксону з III покоління цефалоспоринів штам *B. bifidum* виявився помірно чутливим.

З літературних джерел відомо, що антибіотики групи карбапенемів характеризуються здатністю до інтенсивного проникнення крізь зовнішню бактеріальну мембрану, вираженим постантибіотичним ефектом і високою активністю проти анаеробної флори [6]. Проте випробувані нами антибіотики даної групи мало впливали на ріст штаму *B. bifidum*.

Антибіотики з групи глікопептидів, ванкоміцин і тейкопланін,

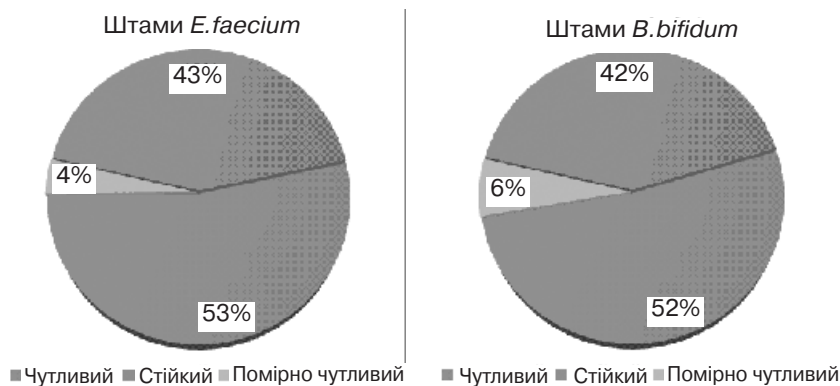
мали різну активність щодо штаму *B. bifidum*. Відомо, що глікопептиди володіють вузьким спектром активності, який проявляється повільною бактеріцидною дією на клітинну стінку найбільш стійких грампозитивних коків. До ванкоміцину досліджуваний штам був резистентним, зон пригнічення росту при сумісному вирощуванні не відзначалося. Природна стійкість до ванкоміцину є загальною рисою усіх видів біфідобактерій і може слугувати додатковим тестом під час ідентифікації перспективних пробіотичних штамів [7]. Близький за характером бактерицидної дії до ванкоміцину тейкопланін активно пригнічував ріст культури.

Азтреонам, віднесений до групи моноциклічних β -лактамінів, що володіють високою бактерицидною активністю проти аеробної грамнегативної флори, не чинив пригнічувального впливу на пробіотичний штам біфідобактерій.

Ще один антибіотичний препарат з класу інгібіторів синтезу компонентів клітинної стінки, який також проявляє пригнічувальну дію переважно на грамнегативну флору, фосфоміцин, також не затримував ріст штаму *B. bifidum*.

Вплив антибіотиків — рр. інгібіторів синтезу білка варіював за-

Рисунок
Розподіл чутливості штамів *B. bifidum* і *E. faecium* до протимікробних препаратів



лежно від групи препаратів. Досліджуваний штам біфідобактерій виявився стійким до усіх поколінь аміноглікозидів. Так, стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин і сизоміцин мали незначний вплив на ріст культури. Стійкість до аміноглікозидів є природною і слугує систематичною ознакою під час ідентифікації мікроорганізмів роду біфідобактерій.

Для хіміопрепаратів групи нітрофуранів не було виявлено закономірності щодо впливу на *B. bifidum*. Загалом нітрофурани мають високу ефективність проти бактерій і вірусів, яка ґрунтується на порушенні синтезу білка мікробної клітини і активації перекисного окиснення. Штам *B. bifidum* виявився стійким до препарату резерву — фуразолідону. Водночас культура була чутливою до фуразидину і помірно чутливою до нітрофурантоїну.

Група тетрациклінів з широким спектром активності проти грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що представлена у нашому дослідженні тетрацикліном і доксицикліном, мала пригнічувальний вплив на ріст пробіотичного штаму *B. bifidum*. Природний антибіотик тетрациклін утворював зону пригнічення росту культури ($30,7 \pm 7,2$ мм). Синтетичний препарат доксициклін сприяв зоні затримки росту ($25,1 \pm 1,2$ мм).

У групі лінкозамідів природний антибіотик лінкоміцин не виявляв активності проти штаму *B. bifidum*. Зона затримки росту штаму складала лише $15,5 \pm 1,7$ мм. Кліндаміцин, який є полусинтетичним похідним лінкоміцину, мав помірно активний вплив на пробіотичну культуру ($19,3 \pm 0,7$ мм).

Антибіотики, в основі яких лежить макроциклічне лактонне кільце, макроліди, мали різний вплив на чутливість штаму. Макроліди володіють переважно бактеріостатичною дією щодо грам-позитивних коків, зумовленою пригніченням біосинтезу білка на рибосомах мікробної клітини. 14-членні макроліди (еритроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин і олеандоміцин) володіли високою активністю щодо штаму *B. bifidum*. До 15-членного макроліду азитроміцину і 16-членного спіраміцину пробіотичний штам був помірно чутливим. Напівсинтетичний азитроміцин, макроциклічне кільце якого містить атом азоту, порівняно з 14-членними препаратами володів підвищеною активністю щодо грамнегативних бактерій за рахунок активнішого проникнення крізь їхню клітинну

оболонку. Зона пригнічення росту штаму азитроміцином становила $15,9 \pm 2,3$ мм. Природний макролід спіраміцин, мікробіологічною особливістю якого є активність проти бактерій, резистентних до 14- і 15-членних макролідів, пригнічував ріст штаму *B. bifidum*.

Антибіотики груп амфеніколів і оксазолідинонів також проявляли активність проти штаму біфідобактерій. Так, хлорамфенікол пригнічував ріст досліджуваної культури. Лінезолід, віднесений до нового класу синтетичних антибіотиків, пригнічував ріст штаму *B. bifidum*. Препарат є єдиним представником групи, що нині використовується у клінічній практиці при ентерококових інфекціях, викликаних ванкоміцин-резистентними штамми.

До фузидину, який зазвичай володіє бактеріостатичною дією, зумовленою порушенням синтезу білка і відносно вузьким спектром активності, штам виявився стійким, зона затримки росту культури не формувалася.

До інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот дія штаму також була неоднозначною. Відомо, що у більшості грам-позитивних мікроорганізмів досить швидко розвивається резистентність до хінолінів I покоління, яка є перехресною для усіх препаратів групи. У досліді було продемонстровано таку закономірність: штам *B. bifidum* був стійким до налідиксової, оксолінової і піпемідової кислот.

Дослідники відзначають, що за умов прояву перехресної резистентності до хінолінів I покоління можливий прояв резистентності штаму до усіх фторхінолонів. Отримані результати частково підтверджують цю закономірність, оскільки цілковита резистентність була продемонстрована до фторхінолонів II покоління: пефлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину і ломефлоксацину. Фторхінолони III (левофлоксацин, спарфлоксацин) і IV поколінь (моксифлоксацин), за винятком гатифлоксацину, проявляли інгібуючу дію на штам біфідобактерій.

Штам також проявив множину стійкість до усіх антибіотиків групи інгібіторів функціонування цитоплазматичної мембрани, які характеризуються вузьким спектром протимікробної активності. Бактеріостатичного ефекту, який є характерним для антибіотиків поліміксину В і колістину з групи поліміксинів, ністатину та амфотерицину В з групи полієнів і клотримазолу, кетоконазолу, ітраконазолу і флуконазолу з групи протигрибкових азолів, на

штам *B. bifidum* виявлено не було: зони пригнічення росту не утворювалися.

Головною причиною тривоги науковців та медичних працівників останніми роками є набуття мікроорганізмами роду *Enterococcus* резистентності до основних антимікробних препаратів. Зафіксовано зростаючу резистентність до пеніцилінів, аміноглікозидів і глікопептидів [8].

У визначеному спектрі чутливості до антимікробних препаратів штаму *E. faecium* порівняно з отриманими результатами для штаму *B. bifidum* були виявлені деякі відмінності.

Серед антибіотиків — інгібіторів синтезу бактеріальної клітинної стінки майже всі пеніциліни (у тому числі інгібітор захищені) активно пригнічували ріст пробіотичного ентерококу. Зони пригнічення росту варіювалися у середньому від $15,8 \pm 1,5$ мм (для бензилпеніциліну) до $28,5 \pm 1,6$ мм (для амоксициліну з клавулановою кислотою). Виняток становив метицилін, який не пригнічував ріст штаму *E. faecium*.

Отримані результати підтверджують припущення деяких дослідників, що чутливість в ентерококів, в яких відсутні бета-лактамази, до ампіциліну також поширюється на пеніцилін та інгібітор захищені антибіотики амоксицилін-клавуланат і ампіцилін-сульбактам, а також піперацилін.

Усі цефалоспорины I і IV поколінь, а також частково II (окрім цефомандолу) і III поколінь (окрім цефотаксиму і цефтріаксону) мали низьку або цілковито відсутню активність відносно штаму *E. faecium*.

Не впливали на штам *E. faecium* препарати з групи карбапенемів. Іміпенем, меропенем та ертапенем відомі відсутністю активності проти штамів ентерококів виду *faecium* [8]. У досліді було продемонстровано цілковиту перехресну резистентність: величини зон затримки росту, утворені даними препаратами, підтвердили стійкість культури.

Препарати групи глікопептидів мали високу активність проти штаму *E. faecium*. На ентерококи дані препарати чинять бактеріостатичну дію.

Монобактам азтреонам не мав активності проти молочнокислого ентерококу. Фосфоміцин пригнічував активність пробіотичного штаму *E. faecium*. Зона затримки росту штаму становила $22,4 \pm 1,9$ мм.

Різною була і реакція штаму ентерококів на препарати-інгібітори синтезу білка. Штам *E. faecium* виявився чутливим до тетрациклінів. Препарати утворювали зо-

ни затримки росту штаму з діаметром $28,0 \pm 1,5$ мм (тетрациклін) і $30,5 \pm 1,7$ мм (доксикілін).

Серед групи нітрофуранів активну дію на штам виявив тільки фуразидин відомий своїм клінічним ефектом при інфекціях сечовивідних шляхів. До інших нітрофуранів (нітрофурантину і фуразолідону) штам проявив резистентні властивості.

До усіх аміноглікозидів пробіотичний ентерокок продемонстрував стійкість. Антибіотики стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин і сизоміцин володіли незначною активністю щодо культури *E. faecium*.

Щодо препаратів групи лінкозамідів: лінкоміцин активно пригнічував ріст штаму *E. faecium*, до кліндаміцину пробіотичний штам мав помірну чутливість.

Майже усі макроліди, за винятком еритроміцину та олеандоміцину, мали високу активність щодо штаму *E. faecium*.

Фузидин, хлорамфенікол і лінезолід так само продемонстрували високу активність до штаму *E. faecium*. Дані антибіотичні препарати утворювали значні зони затримки росту культури.

Протимікробні препарати — інгібітори транскрипції і синтезу нуклеїнових кислот — мали достатньо мінливу активність до штаму *E. faecium*. З усіх протестованих хінолонів антибактеріальним ефектом володіли фторхінолони II (окрім ломефлоксацину), III і IV покоління (окрім гатифлоксацину).

До інших протимікробних препаратів — інгібіторів транскрипції і синтезу нуклеїнових кислот — штам виявився стійким. Антиметаболіт фолієвої кислоти — триметоприм, віднесений до групи сульфаніламідів, не викликав пригнічення росту штаму *E. faecium*.

Нітроксолін, віднесений за структурною будовою до оксихінолінів, пригнічував ріст культури ($23,1 \pm 1,5$ мм).

Штам *E. faecium* володів множинною стійкістю до антибіотиків — інгібіторів функціонування цитоплазматичної мембрани.

Висновок

Нами вивчено відношення досліджуваних пробіотичних штамів до антимікробних препаратів 4-х різних за механізмом біологічної дії класів. Виділені пробіотичні штами виявилися чутливими до 42% (штам *B. bifidum*) і 43% (штам *E. faecium*) препаратів, що активно застосовуються у клінічній практиці. Моніторинг резистентності до протимікробних лікарських

засобів дозволяє одержати відомості про рівень стійкості виробничих штамів до найпоширеніших антимікробних препаратів. Представлені дані свідчать про переваги використання пробіотичних бактерій для корекції нормофлори, підтримки колонізаційної резистентності та профілактики дисбіотичних станів під час прийому антимікробних препаратів і розширюють уяву щодо прояву ступеня антибактеріальної активності пробіотичних штамів у системі *in vitro*.

Визначення чутливості пробіотичних штамів до антимікробних препаратів може слугувати додатковим епідеміологічним маркером, який застосовується під час підбору схем антимікробного лікування, проведення епідеміологічного моніторингу збудників і прогнозування епідеміологічного процесу загалом, що відкриває перспективи подальшого пошуку штамів для ефективної корекції гомеостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 53335 Україна, МПК C12N 11/00. Спосіб визначення штамів ентерококів для створення еталонних зразків пробіотичних препаратів / Мойсеева Г.В., Настояща Н.І., Сахнюк О.М., Кривошлик М.О.; заявник та власник ДП "Центр імунобіологічних препаратів". — № u201001090; заявл. 03.02.2010; опубл. 11.10.2010, бюл. № 19.
2. Пат. 53337 Україна, МПК C12N 11/00. Спосіб визначення штамів біфідобактерій для створення еталонних зразків пробіотичних препаратів / Мойсеева Г.В., Настояща Н.І., Кривошлик М.О., Сахнюк О.М.; заявник та власник ДП "Центр імунобіологічних препаратів". — № u201001092; заявл. 03.02.2010; опубл. 11.10.2010, бюл. № 19.
3. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24. January 2014. — Available at http://www.ncipd.org/UserFiles/CLSI_M100-S24.pdf
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 4.0, valid form 2014-01-01. — Available at : https://asmf.org/files.wordpress.com/2014/11/breakpoint_table_v_4-01-2014.pdf
5. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. — М.: Медицинское информационное агентство, 2009. — 448 с.
6. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI, 24-

st ed. Micromedex Thompson Healthcare, 2004.

7. Jaana M. Susceptibility of Human and Probiotic *Bifidobacterium* spp. to Selected Antibiotics as Determined by the E-test Method / M. Jaana, H. Angela, J. Konrad // Int. Dairy J. — 2007. — № 17. — P. 1123-1131.

8. Leclercq R. Epidemiological and Resistance Issues in Multi-drug-resistant Staphylococci and Enterococci / R. Leclercq // Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — Vol. 15. — P. 224-231.

REFERENCES

1. Moiseyeva H.V., Nastoiashcha N.I., Sakhniuk O.M. and Kryvoslyk M.O. Pat. 53335 Ukraine, MPK S12N 11/00. Sposib vyznachennia shtamiv enterokokiv dlia stvorennia etalonnykh zrazkiv probiotychnykh preparativ [Ways for the Determination of Enterococcus Strains for the Creation of Reference Samples of Probiotic Preparations]. — № u201001090; yayavl. 03.02.2010; opubl. 11.10.2010, byul. № 19 (in Ukrainian).
2. Moiseyeva H.V., Nastoiashcha N.I., Kryvoslyk M.O. and Sakhniuk O.M. Pat. 53337 Ukraine, MPK S12N 11/00. Sposib vyznachennia shtamiv bifidobakterii dlia stvorennia etalonnykh zrazkiv probiotychnykh preparativ [Ways for the Determination of Bacterium Bifidum Strains for the Creation of Reference Samples of Probiotic Preparations]. — № u201001092; yayavl. 03.02.2010; opubl. 11.10.2010, byul. № 19 (in Ukrainian).
3. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24. January 2014. — Available at http://www.ncipd.org/UserFiles/CLSI_M100-S24.pdf
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 4.0, valid form 2014-01-01. — Available at : https://asmf.org/files.wordpress.com/2014/11/breakpoint_table_v_4-01-2014.pdf
5. Kozlov S.N. and Strachniskii L.S. Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya : Rukovodstvo dlia vrachei [Modern Antimicrobial Chemotherapy: Manual for Physicians]. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo ; 2009 : 448 p. (in Russian).
6. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI, 24-st ed. Micromedex Thompson Healthcare, 2004.
7. Jaana M., Angela H., Konrad J. Int. Dairy J. 2007 ; 17 : 1123-1131.
8. Leclercq R. Clinical Microbiology and Infection. 2009 ; 15 : 224-231.

Надійшла до редакції 01.03.2014