

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біології, географії та екології

Кафедра біології людини та імунології

**Антибіотикорезистентність *E. coli* як медикобіологічна проблема**

Кваліфікаційна робота (проект)  
на здобуття ступеня вищої освіти “магістр”

Виконав: здобувачка 211М групи

Спеціальності 091 Біологія

Освітньо-професійної

програми «Біологія»

Шульга Валерія Сергіївна

Керівник к. б. н. доцентка Шкуропат А. В.

Рецензент л. Булович І. В.

## **ЗМІСТ**

<b>ВСТУП</b> .....	3
<b>РОЗДІЛ I Теоретичні передумови дослідження антибіотикорезистентності штамів E. Coli</b> .....	4
1.1 Фактори розвитку резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів.....	4
1.2 Особливості нозокоміальних інфекцій.....	10
1.3 Застосування антибіотиків у харчовій промисловості та сільському господарстві.....	13
<b>РОЗДІЛ II Дослідження розвитку резистентних штамів E.coli, за умови довготривалого впливу антибіотиків</b> .....	19
2.1 Дослідження створених стійких штамів E.coli.....	19
2.2 Статистичні дані виділення E. coli у лікарняних стаціонарах Херсона.....	23
2.3 Антибіотикорезистентність E. coli, виділених від хворих у ЛПЗ м. Херсона за 2016 – 2019 роки.....	25
<b>РОЗДІЛ III Можливі шляхи подолання резистентності та альтернативні методи лікування захворювань, викликаних бактеріями, в тому числі E.coli</b> .....	30
3.1 Можливі шляхи подолання антибіотикорезистентності.....	30
3.2 Використання бактеріофагів як альтернатива антибіотикотерапії.....	34

## ВСТУП

**Актуальність теми:** На сьогоднішній день проблема розвитку факторів резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів є дуже гострою в усьому світі, через некоректне використання антимікробних препаратів у медицині та промисловості.

**Мета роботи** – Дослідити антибіотикорезистентність *E. coli* як медико-біологічну проблему

**Завдання дослідження:**

1. Розглянути шляхи розвитку факторів резистентності до антибіотиків у *E. Coli*
2. Розглянути статистичні данні щодо внутрішньо лікарняних захворювань викликаних резистентними штамми *E. coli*
3. Спрогнозувати можливі наслідки некоректного використання антибіотиків у медицині та промисловості
4. Дослідити можливі шляхи подолання розвитку антибіотикорезистентності

**Об'єкт дослідження** - Резистентність *E. Coli* до антибіотиків

**Предмет дослідження** - Резистентність як медико-біологічна проблема

**Методи дослідження:** аналіз наукової літератури з теми роботи, аналіз та обробка статистичних даних з тематики дослідження,

**Актуальність:** Боротьба з антибіотикорезистентністю вимагає цілісного та багатостороннього підходу до використання антибіотиків з боку медицини, сільського господарства та харчової промисловості. Необхідно знайти шляхи скорочення невиправданого використання антибіотиків та зменшення розповсюдження антибіотикорезистентних штамів.

## РОЗДІЛ I Теоретичні передумови дослідження антибіотикорезистентності штамів E. Coli

### 1.1 Фактори розвитку резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів

У 1940-х роках початок застосування антибіотиків для лікування інфекційних захворювань справило революцію в медицині. На жаль, як коректне так і некоректне використання антибіотиків призвели до створення та розповсюдження стійкості до цих препаратів, з якою пов'язані зниження ефективності лікування і, отже, більш важке і тривале протікання хвороб, збільшення частоти госпіталізації пацієнтів, зростання кількості смертельних наслідків і збільшення економічного збитку для суспільства. Стійкість до антибіотиків стала зростаючою міжнародною проблемою для громадської охорони здоров'я, яка настійно вимагає пильної уваги. Масштаби цієї проблеми демонструє той факт, що щорічно в країнах Європейського союзу понад 25 000 людей помирають від інфекцій, обумовлених антибіотикорезистентними бактеріями[30]. Будь-які способи застосування антибіотиків у людей, тварин або на рослинах можуть призводити до формування та поширення стійкості до антибіотиків. Крім того, резистентність до антибіотиків не визнає будь-яких географічних або біологічних кордонів. Таким чином, застосування антибіотиків в одних галузях, умовах або країнах впливає на поширення стійкості до них в інших галузях, умовах або країнах.

Застосування антибіотиків де б то не було в світі і для будь-яких цілей - у людей, тварин, на рослинах - впливає на всіх. Застосування антибіотика в одного індивідуума може призводити до появи резистентних штамів, які згодом передаються від цього індивідуума іншим, а з часом вони можуть поширитися у глобальних масштабах. У зв'язку з цим антибіотики іноді називають соціальними ліками (societal drugs), визнаючи можливі глобальні наслідки індивідуального рішення використовувати антибіотики. Деякі бактерії відрізнялися стійкістю з давніх часів, тому стосовно них говорять про природну або вихідну резистентності. В інших випадках чутливі бактерії стали стійкими протягом останніх десятиліть; це – придбана резистентність. Бактерії відрізняються високою стійкістю і здатністю до адаптації, тому вони можуть швидко змінюватися відповідно до змін навколишнього середовища, наприклад у присутності антибіотика[3]. Вони просто намагаються вижити. Чутливі бактерії можуть стати стійкими в результаті генетичної мутації в їх ДНК (хромосомна резистентність) або, що спостерігається частіше, в результаті придбання мобільних елементів генів від інших бактерій, які вже мають стійкість (горизонтальне перенесення генів резистентності).

ускладнюється тим, що нерідко один ген резистентності здатний передавати стійкість до двох або кількох антибіотиків, які зазвичай належать до одного класу; це так звана перехресна резистентність. Крім того, різні гени резистентності, детермінуючі стійкість до антибіотиків різних класів, нерідко розташовуються в ДНК бактерії поруч, тому можуть передаватися одночасно (корезистентність). Таким чином, застосування антибіотика одного типу може призводити до розвитку стійкості не тільки до цього антибіотика, але також і до інших антибіотиків того ж класу (перехресна резистентність) або до препаратів інших класів (корезистентність). Коли бактерії стають резистентними до антибіотиків в результаті мутації в їх ДНК, провідним способом поширення резистентності є поширення самого штаму бактерій. Оскільки бактерії розмножуються дуже швидко, мікроорганізми з такою новою стійкістю можуть дуже швидко ставати домінуючими в бактеріальній популяції в організмі людини або тварини, особливо якщо застосування антибіотиків, до якого штам стійкий, призвело до знищення конкуруючих бактерій у найближчій навколишньому середовищу.

Дослідження резистентності до антибіотиків на пряму залежить від дослідження чутливості до них. У дослідженнях основним показником чутливості до певного антибактеріального препарату є його мінімальна концентрація, здатна інгібувати ріст патогенного мікроорганізму[3]. Відповідно до наказу 181 Міністерства охорони здоров'я України Про затвердження методичних рекомендацій "Епідеміологічній нагляд за інфекціями області хірургічного втручання та їх профілактика" від 04.04.2008, існує три методики дослідження чутливості: метод серійних розведень в бульйоні, метод серійних розведень в агарі та диско-дифузійний метод.

Метод серійних розведень в бульйоні. Існує два варіанти даного методу макрометод (тестування проводиться в об'ємі  $1 \text{ см}^3$  кожного розведення АБП з кінцевою концентрацією досліджуваного мікроорганізму приблизно  $5 \times 10^8 \text{ КУО/ см}^3$  Поживний бульйон розливають по  $0,5 \text{ см}^3$  в кожен пробірку. Кількість пробірок визначається необхідним діапазоном розведень АБП і збільшується на одну для постановки "негативного контролю")[2] та мікрометод (Тестування проводиться в об'ємі  $0,2 \text{ см}^3$  і менше, що дозволяє значно скоротити кількість витратних матеріалів. Його перевагами є висока продуктивність і можливість тривалого зберігання заздалегідь приготованих планшет. Методика не має технічних відмінностей від макрометоду, але вимагає оснащення лабораторії багатоканальними піпетками, стерильними 96-лунковими планшетами з кришками для імунологічних досліджень (з плоским дном). Після внесення робочих розчинів антибіотиків в лунки, запаяні в поліетилен планшети можуть

зберігатися при температурі  $-60^{\circ}\text{C}$  і нижче до моменту використання. Повторне заморожування - відтавання не допускається.) [2].

Найбільш популярним та точним є диско-дифузійний метод. Сутність методу: метод заснований на здатності антибактеріальних препаратів проникати з дисків у поживне середовище та пригнічувати ріст бактерій.

На попередньо розлите у чашки Петрі поживне середовище розміщують диски з антибіотиками (для даного методу використовують стандартизовані диски, самостійне їх виготовлення не допускається).

Шляхи розвитку резистентності до антибіотиків у бактеріальних клітин.

У наш час резистентність поділяють на природну та набуту. Сутність природної резистентності заключається у відсутності у мікроорганізма мішені дії антибіотика. Найрозповсюдженішим прикладом є стійкість мікоплазм до беталактамних препаратів. У мікоплазм відсутня клітинна стінка, яка є мішенню для дії беталактамних антибіотиків. Природна стійкість може бути визначена особливостями певного виду бактерії або властивостями дії самого антибіотика.

Набута стійкість зумовлена природним добром. Набутою називають резистентність називають тоді, коли в популяції, що є чутлива до певного антибіотику з'являються стійкі варіанти. Її виникнення зумовлено мутаціями в геномі мікроорганізму. Набута стійкість також поділяється на дві групи: первинну та вторинну. Первинна стійкість у результаті мутацій розвивається у окремих клітин популяції через її гетерогенність до початку антибіотикотерапії [3]. Вторинна резистентність, що також викликана мутаціями може збільшуватися за умов контакту бактерії та антибіотика. Мутації неспрямовані та не пов'язані із дією антибіотиків. Останні відіграють лише роль селекціонуючих агентів. Вони елімінують чутливі особини популяції і, відповідно, починають переважати резистентні клітини [27].

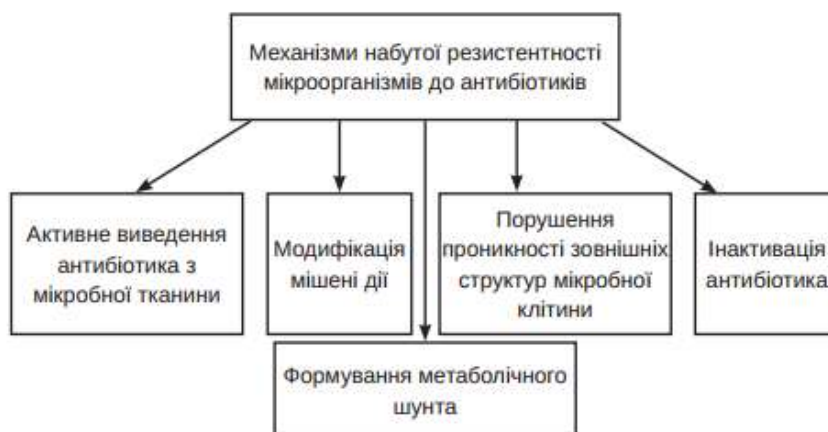


Рис. 1 Схема механізмів набутої резистентності

У будь-якому випадку стійкість формується внаслідок набуття нової генетичної інформації або зміни рівня експресії генів. Бактерії мають здатність передавати інформацію шляхом горизонтальної передачі генів, тобто під час безпосереднього контакту. Дуже важливим способом передачі інформації про резистентність є плазмід. У звичайних умовах вони несуть інформацію про негативні фактори зовнішнього середовища, і так як антибіотики – зовнішні фактори, то гени стійкості локалізуються у плазмідах. Зазвичай вони успадковуються під час поділу клітини проте існує можливість захоплювати плазмід з зовнішнього середовища.

Функції плазмід у бактеріальній клітині:

- Передача генетичного матеріалу
- Синтез білків, що є летальними для інших бактерій
- Приймають участь у синтезі ентеротоксинів
- Приймають участь у синтезі антигенів, які сприяють адгезії бактерій до клітин організму на початковому етапі інфекційного процесу [5]
- Забезпечують стійкість до важких металів.

За стійкість до певного антибактеріального препарату відповідають R – плазмід (R – фактор). Вони були описані приблизно тоді ж, коли антибіотики знайшли широке застосування. R- плазмід мають кільцеву форму, але можуть приймати і лінійну. Їх маса також варіює. Великі плазмід, що складаються із понад 100 тисяч пар, зазвичай є в клітині у кількості 1-2, а дрібніші плазмід, що мають розмір від 3 до 10 тисяч пар, можуть міститися в числі декількох екземплярів[5]. У більшості випадків R-плазмід знаходяться в клітці автономно, але іноді вони інтегруються в геном. R- плазмід грамнегативних бактерій – кон'югативні і містять tra-оперон, що відповідає за апарат кон'югації. Оперони, відповідальні за

резистентність до антибіотиків, означають *r*- оперонами. У грампозитивних бактерій *R*- плазмиди не передаються при кон'югації. *R*- плазмиди можуть передаватися навіть між бактеріями різних родів і видів : від *Salmonella typhimurium* до *Vibrio cholerae*, *S. marcescens* і *Yersinia pestis*, а від *Pseudomonas aeruginosa* до *Escherichia coli*. Деякі *R*- плазмиди можуть навіть мобілізувати кон'югативну передачу нуклеоїда одній з клітин-кон'югатнів. Плазміда, що дає стійкість до багатьох антибіотиків, містить декілька *r*- оперонів, кожен з яких забезпечує резистентність до певного антибіотика. У *r*-оперонах часто виявляються транспозони й інтегриони. *r*- Оперони дуже активно експресуються і володіють високою копійністю. Проте на резистентність впливає також вид бактерії-хазяїна : наприклад, *Shigella* у багато разів стійкіше до стрептоміцину, ніж *E. coli*. Деякі *R*- плазмиди не здатні до співіснування в одній клітині, через що їх розділяють на 4 групи несумісності. Гени стійкості часто знаходяться в мобільних елементах(транспозонах й інтегронах). *R*- плазмиди можуть поступово вбудовувати інтегриони з різними генами сумісності. *R*-плазмиди можуть містити від 1 до 10 різноманітних генів резистентності до більшості антибіотиків, що використовуються. Деякі з них є кон'югативними, трансмісивними, здатними передаватись від одного бактерійного штаму до іншого не тільки в межах виду, але й часто різних видів і навіть родів мікробів. Крім кон'югації можлива передача детермінант стійкості за допомогою трансдукції (у стафілококів), а також трансформації [5]. Набута вторинна стійкість буває двох видів: стрептоміцинова та пеніцилінова, це залежить від швидкості виникнення нових мутацій [12].

Стрептоміцинова стійкість – одноступенева мутація. Резистентність виникає дуже швидко при одному або двох контактах з антибактеріальним препаратом, не залежно від його кількості. Пеніцилінова резистентність розвивається більш поступово (багатоступенева мутація). Особливості розвитку стійкості до різних груп антибіотиків мають практичне значення для вибору препаратів, схем лікування, визначення показань до їх поєднаного застосування. У той же час ця інформація може

пояснити різну швидкість появи стійких варіантів збудників у процесі лікування і відсутність виражених ефектів антибіотикотерапії в деяких випадках [12]. Резистентні до антибактеріальних препаратів мікроорганізми відрізняються від чутливих мікроорганізмів й іншими факторами, наприклад: швидкість росту в або на поживному середовищі, зміною вірулентності та продукуванням ферментів. , зміною вірулентності та продукуванням ферментів.

Резистентність до антибактеріальних препаратів або близьких до них груп є специфічною. Наприклад до близьких за хімічною будовою препаратів



спостерігається перехресна резистентність. У групі бактерій стійких до пеніциліну спостерігається перехресна стійкість до бензилпеніциліну, оксациліну, метициліну. Таким чином, резистентність мікробів до антибіотиків забезпечується генами, які локалізуються або хромосомі, або у складі позахромосомних елементів спадковості (транспозонах, плазмідах)[13]. Найчастішою причиною зміни рецептора – мішені, з якою взаємодіють ліки, є хромосомні мутації.

Найбільш численним та використовуваним класом антибіотиків є  $\beta$ -лактами. Найбільш поширеним механізмом резистентності бактерій до  $\beta$ -лактамінів є їх ферментативна інактивація за допомогою  $\beta$ -лактамаз [10]. На сьогоднішній день досліджено вже більше 500 видів  $\beta$ -лактамаз, що різняться за активністю до певних препаратів. Розташування генів зумовлює характер на швидкість стійкості. Якщо гени локалізуються в плазмідах, то внутрішньовидова та міжвидова резистентність розвивається значно швидше. Якщо гени локалізуються в хромосомах, то її розвиток відбувається пізніше.

Штами *E. coli* тваринного і водного походження, контамінуючі харчові продукти, можуть бути носіями генів резистентності, які можуть бути передані бактеріям, що мешкають в організмі людей, або іншим патогенним мікроорганізмам у час їх перебування в кишечнику. Якщо стійкий штам *E. coli* колонізує організм людини і викликає розвиток захворювання або передає гени резистентності патогенним бактеріям, звичайне лікування буде неефективним, що призведе до більш тривалого і більше важкому перебігу захворювання [1].

## 1.2 Особливості нозокоміальних інфекцій

Внутрішньолікарняними (або нозокоміальними) інфекціями (ВЛІ) називають такі інфекції, що виникають у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, або у медичних працівників, що пов'язані з лікуванням і доглядом за пацієнтами, в результаті порушень правил санітарно-епідеміологічного режиму [11]. Частота внутрішньолікарняних гнійно-запальних інфекцій у економічно розвинених країнах становить від 3 до 21,7%, залежно від профілю медичних установ. У США щорічна смертність від викликаних різними штамми нозокоміальних мікроорганізмів складає 99 тисяч випадків, при загальній кількості зареєстрованих 1,7 мільйона випадків зараження [12].

Основні джерела внутрішньолікарняних інфекцій - самі пацієнти і співробітники медустанови. Також джерелом ВБИ можуть бути близькі і родичі пацієнтів, які відвідують їх або ж доглядають за ними. Крім того, гризуни, собаки або кішки також можуть розносити інфекцію.

Механізми передачі внутрішньолікарняної інфекції:

- фекально-оральний механізм (до нього відноситься водний, харчовий і контактно-побутовий шляху поширення нозокоміальних інфекцій);
- повітряно-крапельний;
- трансмісивний - укуси кровосисними комахами;
- контактний;
- вертикальний.

Причинами ВЛІ можуть бути такі види збудників внутрішньолікарняної інфекції :

бактерійні

вірусні

грибкові

протозойні

метозойні (гельмінтози).

Але абсолютна більшість усіх ВЛІ можуть бути викликані різними бактеріями, а не іншими формами життя. Таким чином, структура ВЛІ визначається саме бактерійними агентами. З практичної точки зору зручно розрізняти серед інфекційних агентів патогенні і умовно патогенні, а також облігатні паразити.

Причини розповсюдження внутрішньолікарняних інфекцій:

- збільшення кількості носіїв штамів резистентного типу серед медичних працівників, формування госпітальних штамів;

- забруднення повітря, предметів і рук персоналу;
- контакт з інфекціями під час виконання діагностичних і лікувальних маніпуляцій;
- безконтрольне використання антибіотиків пацієнтами;
- несвоєчасна ротація дезінфектантів в установі охорони здоров'я, що супроводжується формуванням резистентності до них у госпітальних штамів мікробів;
- порушення правила санітарно-гігієнічний і протиепідемічний режим як хворих, так і співробітниками лікарень.

Причини поширення ВЛІ підрозділяють на суб'єктивні, коли провина лежить на медперсоналі і адміністрації медустанови, і об'єктивні - відповідно не залежать від цих осіб.

Об'єктивні причини поширення ВЛІ - це формування нечутливості до антибіотиків в силу необгрунтованого їх використання в тваринництві і інших сферах народного господарства, невідповідне вимогам сучасності оснащення медустанов і т.д.

До суб'єктивних причин можуть бути віднесені недостатня інформованість медперсоналу про причини внутрішньолікарняної інфекції, невиконання вимог асептики/антисептики і т.д [13].

Види нозокоміальних інфекцій:

Гнійно-септичні інфекції. Вони налічують приблизно 80 різних збудників і відповідальні за 75-80% усіх випадків госпітальних інфекцій. Найчастіше вони викликаються стафілококом, синегнійною паличкою.

Кишкові інфекції. Цей вид складає 7-12% усіх внутрішньолікарняних інфекцій, причому найпоширеніша в цій групі інфекція викликає небезпечне захворювання - сальмонельоз. Найчастіше носієм збудників інфекцій є медичний персонал.

Вірусні інфекції. Цей вид складає приблизно 6-7% від усіх ВЛІ. Вірусні інфекції, у тому числі вірусні гепатити В, С, D.

Інші внутрішньолікарняні інфекції Ця група має найменшу чисельність. На їх частку від загального числа обговорюваних нозологій доводиться до 5% випадків, до їх числа відносяться епідемічно небезпечні нозології: грип, дифтерія, туберкульоз.

Катетер-асоційовані інфекції кровотоку. Захворювання, що відносяться до внутрішньолікарняної інфекції, часто виникають у зв'язку зі встановленням периферичних і центральних венозних катетерів. Їх лікування обходиться дорого, а тривалість перебування пацієнта в стаціонарі зростає удвічі. Найчастіше інфекція потрапляє в кровотік через катетер у складі розчинів, ліків, з системи для вливання розчинів, крізь шкіру на місці установки

катетера, а також гематогенним шляхом з джерел внутрішньолікарняних інфекцій.

За 2006-2008 роки в США середня кількість інцидентів катетер-асоційованих інфекцій кровотоку в лікарнях змішаного типу (терапевтичні хірургічні) для відділень інтенсивної терапії складала від 1,5 до 2,1 випадків на 1000 катетер-днів, для звичайних палат - 1,2 на 1000 катетер-днів. У пацієнтів з опіками цей показник складав 5,5 на 1000 катетер-днів[14].

Загалом пацієнти відділень інтенсивної терапії мають більш високий ризик розвитку катетер-асоційованих інфекцій кровотоку, але і показник використання центральних венонних катетерів в цих відділеннях набагато вищий. Цей показник коливається від 0,40 до 0,71, тобто 40-71 днів у відділенні інтенсивної терапії пацієнти проводять з центральним венонним катетером[15].

Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій:

- Постійне точне і безумовне дотримання затвердженим директивним документам, вимогам що стосуються санітарно-епідеміологічного режиму;
- своєчасне проведення дезінфекції, заходів по боротьбі з комахами, гризунами;
- передстерилізаційної обробки і стерилізації медичних виробів і устаткування;
- своєчасну ротацію дезінфектантів на рівні заміни активно діючої речовини для попередження появи резистентної мікрофлори в установах охорони здоров'я;
- детекцію і ізоляцію хворих;
- ретельну обробку рук і засобів догляду, використання засобів індивідуального захисту (рукавички, респіратори і т.д.) під час проведення процедур з ізольованими пацієнтами.
- уникнення, по можливості, контакту з контамінованим матеріалом і біологічними рідинами або надягання при цьому рукавичок, миття рук відразу після зняття рукавичок;
- негайне прибирання зараженого ВЛІ матеріалу, якщо він пролився або розсипався, і дезінфекцію поверхонь, які він забруднив;
- стерилізацію після використання устаткування, задіяного в догляді за пацієнтом спалювання або знищення іншим дозволеним способом використаних пов'язок і іншого перев'язувального матеріалу;
- імунізацію медичного персоналу середньої ланки, зокрема проти гепатиту В. Особливо це стосується працівника, який під час виконання посадовий обов'язків працює з кров або забруднений інструментарій.

### **1.3 Застосування антибіотиків у харчовій промисловості та сільському господарстві**

Антибіотики знайшли застосування не тільки в медицині, а й у сільському господарстві та харчовій промисловості. Однак щоб уникнути ефектів побічної дії та формування стійкості у патогенних мікроорганізмів застосування антибіотиків у тваринництві, рослинництві, у харчовій промисловості має бути під суворим контролем відповідних органів.

#### **Антибіотики в рослинництві**

У рослинництві антибіотики використовуються як гербіциди, інсектициди, стимулятори зростання рослин [16]. Основні вимоги, що пред'являються до антибіотиків, що використовуються в боротьбі з фітопатогенними організмами, зводяться до таких:

- антибіотик повинен бути активним проти збудника захворювання, тобто володіти специфічністю біологічної дії;
- речовина повинна легко проникати в тканини рослин;
- лікувальні дози антибіотика повинні бути нешкідливими для рослини;
- антибіотик не повинен швидко інактивуватися на поверхні і всередині рослини, але повинен легко розкладатися, потрапляючи в ґрунт;
- антибіотик повинен мати біологічну дію всередині тканин рослини;
- речовина не повинна завдавати шкоди навколишньому середовищу.

Проводилося багато експериментальних досліджень, які показали, що майже усі антибіотики, що використовуються, добре проникають у тканини рослин через вегетативні органи (коріння, стебла та листову поверхню), також можливе вбирання у насіння. Властивості антибіотика зумовлюють швидкість його проникнення у рослину. Особливо швидко проникають в тканини рослин антибіотики нейтральної і кислої природи (хлорамфеникол, пеніцилін), повільніше - амфотерні антибіотики (хлортетрациклін, окситетрациклін) [5]. Потрапивши у рослину, антибіотик розповсюджується по його тканинах. Швидкість розповсюдження у різних антибіотиків різна. При введенні пеніциліну у коріння рослини томату, до верхівкових листків він надходить через 30 – 40 хвилин, а стрептоміцин у свою чергу приблизно через 2 – 3 доби. Також дуже повільно розповсюджується по рослині і хлортетрациклін. Граміцидин, міцетин та субтилін дуже погано проникають у рослину, розповсюдження по тканинах майже не відбувається. Концентрація антибактеріального препарату залежить не тільки від властивостей його самого, а й від виду рослин, який визначає швидкість руйнування антибіотика, також вплив мають і зовнішні умови існування даної рослини. Існує декілька способів введення антибіотиків у рослини. Це

залежить від виду, розміру рослини, стадії її розвитку, також впливає спосіб посадки та місце зростання, характер захворювання. Найпоширенішими методами є обприскування надземних частин рослини, замочування насіння та безпосередньої обробки ґрунту.

Також широко застосовується обробка рослин антибактеріальними препаратами, які при потраплянні на поверхню рослини, здатні розчинитися та проникнути у середину тканин. Проте цей метод є менш ефективним за обприскування.

Занурення в розчин антибіотика використовується для стерилізації насіння рослин, які часто бувають інфіковані фітопатогенними бактеріями і грибами, в боротьбі з ураженням фруктів і клубнів коренеплодів. Антибіотик не пошкоджує зародок насіння. При випробуванні дії антибіотиків на насіння бавовняного, гороху, квасолі показано, що для стерилізації достатньо занурити їх в розчин антибіотика на 6 - 8 год, насіння наклепу і пшениці - на 2 - 4 год [3].

Найбільш ефективним у боротьбі з хворобами рослин є метод обприскування.

Бластицидін-S - антибіотик, утворений *Streptomyces griseochromogenes*, - пригнічує зростання багатьох мікроорганізмів у концентрації 50-100 мкг/мл; ефективний у боротьбі з пірикуляріозом. Внаслідок деякої токсичності для людини бластицидин останнім часом замінений більш ефективним і нешкідливим антибіотиком касугаміцином, продукованим *Streptomyces kasugaensis*. Мінімальна концентрація касугаміцину, необхідна для придушення гриба *Piricularia oryzae*, при рН нижче 4,0 становить менше 1 мкг/мл.

Валідаміцин-A ( $C_{20}H_{35}NO_{13} \cdot H_2O$ ) утворюється *S. hydroscopus* subsp. *limoneus* і застосовується для боротьби із захворюваннями рису, що викликаються грибом *Rizoctonia solani*.

Грізофульвін використовується в боротьбі проти захворювань рослин, що викликаються грибами, насамперед, *Botrytis*. Антибіотик активний щодо збудників іржі, мучнистої роси.

Поліміцин - антибіотик, що належить до групи стрептотрицив, виділений з культури *P. polytrichini*. Застосовується при обробці насіння перед посівом.

Поліоксини - група з'єднань, що включає дев'ять антибіотиків, утворених культурою *S. sacaoi* і відносяться до пептидилпіримідиннуклеозидних сполук. Вони мають протигрибну активність.

Стрептоміцин застосовується для боротьби із захворюваннями, що викликають бактеріальне в'ядання квасолі та сої, хворобами яблунь, груш, горіха, томата, бавовни, рису, лимонів та ін. У ряді країн для цих цілей випускають препарати стрептоміцину в поєднанні з іншими антибіотиками, зокрема з окситетрацикліном (агриміцин, фітоміцин, фітостреп та ін.)

Тетранактин А - антибіотик, утворений *S. Aureus* і накопичується в міцелії продуцента, належить до класу макротетралідних сполук, володіє специфічною активністю проти паразитарних павучків і кліщів плодкових дерев.

Трихотецин (102) продукує пліснявий гриб *Trichothecium roseum* L., при культивуванні якого в оптимальних умовах активність антибіотика становить 300-400 мкг/мл; у виробництві вихід його становить 70% від утримання в КЖ; рекомендований для обприскування в парниках огірків проти борошняної роси

Турнігін являє собою екзотоксин нуклеозидної будови, продукується *Bacillus thuringiensis*. ^-Екзотоксин використовується в якості інсектицидної речовини в ряді бактеріальних препаратів, наприклад в бітоксубациліні

Фітобактеріоміцин утворюється культурою *S. lavendulae* штам 696. Антибіотик відноситься до групи стрептотрицинів, пригнічує розвиток грамположних і грамотрицьових бактерій і ряду фітопатогенних мікроскопічних грибів.

Важливою необхідністю є взаємодія національних ветеринарних, сільськогосподарських та фармацевтичних органів управління, які б пояснювали важливість ведення профілактичної ветеринарної допомоги та раціонального використання антибіотиків. Також необхідно долучати до цього приватний сектор, ветеринарів та фермерства. Особливе значення мають:

- Зменшення кількості використання антибіотиків, шляхом покращення стану здоров'я тварин. Допомогою при цьому стануть: заходи біобезпеки із профілактики інфекційних хвороб, ефективні вакцини, застосування належних гігієнічних та управлінських методів;
- усунення економічних факторів, які сприяють невиправданому призначенню антибіотиків. Нагляд для моніторингу тенденцій резистентності до антибіотиків, своєчасного здійснення корегувальних дій та оцінки ефективності заходів [18] необхідно, щоб медико-санітарні, ветеринарні та продовольчі керівні органи розглянули можливість вжиття наступних заходів:

створення системи нагляду за застосуванням антибіотиків у медицині і у сільськогосподарських тварин;

у створення інтегрованої (за участю медико-санітарного, продовольчого і ветеринарного секторів) системи нагляду для моніторингу стійкості до антибіотиків за конкретним переліком видів бактерій, що передаються через харчові продукти.

### **Антибіотики в тваринництві**

Антибіотики знайшли широке застосування у ветеринарії як лікувальні речовини проти багатьох захворювань сільськогосподарських тварин (копитна хвороба оленів, мит коней, мастит великої рогатої худоби, сибірка, пневмонія та ін.).

Ефективним препаратом є грізеовірдин, що застосовується при лікуванні маститів у рогатої худоби і бронхітів курчат.

Аверміктини мають здатність пригнічувати розвиток паразитів тварин, у тому числі нематод.

Для лікування індіанців, хворих на синусити, застосовують стрептоміцин, хлорамфеникол, хлортетрациклін; при ларинготрахеїті курчат - магнаміцин.

Для лікування бджолиних сімей, уражених американським або європейським гнильцем, застосовують окситетрациклін, а при ноземі (поносі) бджіл - фумагіллін.

Моненсин - антибіотична речовина, утворена *S. cinnamomensis*, володіє широким спектром антипротозойної активності; застосовується при лікуванні кокцидозу свійської птиці. Його вживають також як добавки до кормів рогатої худоби для прискорення росту тварин.

Використання антибіотиків у годуванні тварин дає значний позитивний ефект. Крім моненсину в якості стимуляторів зростання сільськогосподарських тварин використовуються норсеотрицин (продуцент - *S. poursei*), низин (продуцент - *S. lactis*) та ін.

Для сільськогосподарських потреб організовано виробництво кормових антибіотиків на базі відходів (барди) спиртових заводів з додаванням розвару пшеничного борошна з отриманням препаратів БКВ (біоміцин кормовий вітамінізований).

Позитивні сторони використання антибіотиків у тваринництві



Захист тварин від можливих захворювань, інфекцій та епідемій більшість фермерів використовують антибіотики в різних формах: додаючи їх у воду, їжу або навіть обробляючи тварин. Наприклад, зараз ми спостерігаємо епідемію африканської чуми в Китаї, боротися з якою без антибіотиків неможливо.

На ранніх етапах розвитку тварини медикаментозний супровід теж відіграє важливу роль, коли організм ще слабкий і потребує додаткового захисту.

Негативні сторони використання антибіотиків у тваринництві

Багато фермерів у гонитві за високою ефективністю і надмірним захистом тварин використовують занадто багато антибіотиків. Найчастіше це препарати, які застосовуються для лікування людей. При надмірному вживанні бактерії розвивають стійкість до діючих речовин і зберігаються, наприклад, у м'ясі, яке потім потрапляє в магазини. Разом з м'ясом ці бактерії опиняються в організмі людини, і резистентність до лікарських препаратів з'являється вже у нього. Загалом, якщо фермер переборщив з антибіотиками, то страждає від цього споживач його продукції.

Деякі думають, що якщо варити, наприклад, курку, то всі бактерії і сліди ліків з м'яса зникнуть. Термічна обробка і правда здатна на них вплинути, але не зовсім так, як очікується - з м'яса антибіотики перейдуть прямо в бульйон, в якому він варився.

У багатьох країнах працівники тваринництва для прискорення росту сільськогосподарських тварин додають в їх корм антибіотики у субтерапевтичних концентраціях (у дозах, які менше тих доз, що використовуються для лікування інфекційних захворювань), використовуючи антибіотики як симулятори зростання (АСР). Наданий момент незрозумілими механізмами залишаються механізми впливу АСР на харчування тварин та збільшення їх маси[18].

У 1950-х роках, після появи АСР, вони були впроваджені в глобальних масштабах для планового використання при промисловому розведенні сільськогосподарських тварин, незалежно від стану здоров'я тварин або ризику бактеріальних інфекцій[20].

У більшості країн це призвело до різкого та дуже активного збільшення застосування антибактеріальних препаратів. Лідером у використанні антибіотиків як стимуляторів росту з 1951 по 1978 роки стала США. Використання антибіотиків у даних цілях зросло більше, ніж у 50 разів (зі 110 тон до 5580 тон), у той момент масштаби використання антибіотиків в контексті лікування інфекційних захворювань у людей та тварин зросло лише

у 8,9 разів. За цей проміжок часу багато штамів, що були виділені від людей та тварин, набули резистентності[20].

### **Антибіотики у харчовій промисловості**

Застосування антибіотиків, що володіють потужною антибактеріальною дією і порівняно малою токсичністю для організму людини, дозволяє зберігати харчові продукти без втрати їх поживної цінності[26]. Для даної мети найбільш ефективними є антибіотики широкого спектру дії (цефпім, меропенем, фосфоміцин а ін.) Проводився експеримент обробки зіпсованого м'яса даними препаратами. Результати показали, що ріст мікроорганізмів було придушено на 70 – 80% .

Для збільшення терміну зберігання м'яса приблизно на 2 – 3 доби та покращення його зовнішнього вигляду та запаху, перед забоєм тваринам згодують антибіотик або вводять його у сонну артерію одразу після забою. Також для даної цілі дуже ефективним є обприскування розчином антибіотика вже розділених та охолоджених телячих або свинячих туш. Для подовження терміну зберігання фаршу також використовують антибіотики.

При необхідності значно подовжити термін зберігання риби, наприклад при довготривалому транспортуванні використовують розчини антибіотиків. Наприклад рибу занурюють у розчин антибіотика концентрацією від 5 до 100 мг/мл на 1 – 5 хвилин або в охолоджену морську воду (1 – 1.5°C), з концентрацією антибіотика 2 мг/л. Також ефективним методом подовження терміну зберігання є утримання риби на краш-льоді, що містить антибіотик у концентрації 1 – 2 мг/л.

Подібні методи (занурення в розчин антибіотика або зберігання на льоду з антибіотиком) застосовують для подовження термінів зберігання птиці. В окремих випадках терміни зберігання вдається збільшити в 2 - 3 рази.

При зберіганні та транспортуванні молока також використовують антибіотики, що дозволяє подовжити термін його зберігання до 4 діб за температури 30°C. Суміш двох антибіотиків патуліну та хлортетрацикліну допомагає зберігати молоко до 10 діб. Тетрациклінові антибіотики виявляються дуже ефективними для даних цілей. При подальшому використанні молока необхідно інактивувати доданий антибіотик: пеніцилін - добавкою пеніцилінази, хлортетрациклін - тризаміщеного фосфату натрію; витримують молоко при цьому протягом декількох годин при 20 ° С [28].

Інактивацію антибіотиків можна не проводити при використанні для обробки молока стійких до антибіотиків штамів мікроорганізмів. При виробництві та зберіганні сирів використовують антибіотик, який пригнічує розвиток

кlostридіальних та інших форм бактерій, що беруть участь у процесі псування сирів.

Нерідким є застосування антибіотиків при консервуванні овочів та фруктів. У цьому випадку найчастіше використовують фітонциди – антибіотики, які отриманні з вищих рослин. Антибіотики застосовують у тих випадках, коли потрібно придушити розвиток небажаної шкідливої мікрофлори. Це є дуже актуальним у виноробстві, коли є необхідність пригнічення росту бактерій, що утворюють слизові речовини, а також деяких дріжджів, для цього використовують пеніцилін, хлортетрациклін та бацитраїн.

У всіх випадках застосування антибіотиків для консервування харчових продуктів необхідно враховувати можливість потрапляння їх у невеликих кількостях в організм людини. Показано, що в 200 г консервованого м'яса (із застосуванням антибіотика) міститься приблизно 1/1000 частина добової лікувальної дози препарату. Хоча такі підпорогові дози і не виявляють фармакологічної дії, вони можуть впливати на чутливість макроорганізмів.

Тому необхідно звертати особливу увагу на видалення антибіотиків перед остаточним приготуванням харчових продуктів.

Крім того, у харчовій промисловості бажано використовувати антибіотики, що не застосовуються в лікувальних цілях.

## РОЗДІЛ II Дослідження розвитку резистентних штамів *E.coli*, за умови довготривалого впливу антибіотиків

### 2.1 Дослідження створених стійких штамів *E.coli*

У 2019 – 2020 роках нами було проведено дослідження зі створення антибіотикорезистентних штамів *E. coli* до двох розповсюджених антибіотиків: бензилпеніциліну та стрептоміцину. Обираючи препарати, ми зважали на частоту використання даних препаратів при лікуванні інфекційних захворювань та на показники чутливості *E. coli* до них.

Характеристика речовини Бензилпеніцилін

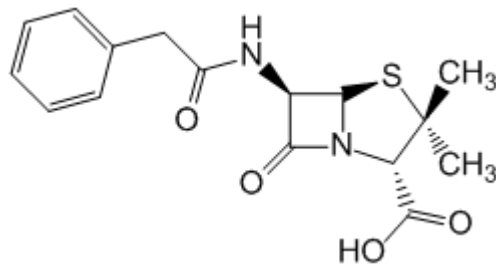


Рис. 2 Структурна формула бензилпеніциліну

Природний антибіотик групи пеніцилінів. Кислотонестійкий, руйнується бета-лактамазою (пеніциліназою).

У медичній практиці застосовують бензилпеніциліну натрієву, калієву і новокаїнову сіль.

Бензилпеніциліну натрієва сіль - білий дрібнокристалічний порошок гіркового смаку. Злегка гігроскопічний. Дуже легко розчинимо у воді, розчинимо в етанолі та метанолі. Легко руйнується під дією кислот, лужів і окислювачів. Вводять в/м, в/в, п/к, ендолумбально, інтратрахеально.

Бензилпеніциліну калієва сіль - білий дрібнокристалічний порошок гіркового смаку. Гігроскопічний. Дуже легко розчинимо у воді, розчинимо в етанолі та метанолі. Легко руйнується під дією кислот, лужів, окислювачів. Вводять в/м, п/к.

Бензилпеніциліну новокаїнова сіль - білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Гігроскопічний. Мало розчинимо у воді, етанолі та метанолі. Важко розчинимо в хлороформі. З водою утворює тонку суспензію. Стійкий до дії світла. Легко руйнується при дії кислот і лужів. Вводять тільки в/м.

Активний до грампозитивних бактерій (штами *Staphylococcus* spp. не утворюють пеніциліназу, *Streptococcus* spp., включаючи *Streptococcus pneumoniae*), *Corynebacterium diphtheriae*, анаеробних спороутворюючих

паличок, паличок сибірки, *Actinomyces* spp. тощо[15]. Бензилпеніцилін використовують при бактеріальних інфекціях, викликаних чутливими збудниками: крупозна і осередкова пневмонія, емпієма плеври, бронхіт; септичний ендокардит (гострий і підострий), ранева інфекція, гнійні інфекції шкіри, м'яких тканин і слизових оболонок (у т. ч. рожа, імпетиго, вторинно інфіковані дерматози), гнійний плеврит, перитоніт, сепсис, остеомієліт.

Характеристика речовини Стрептоміцин

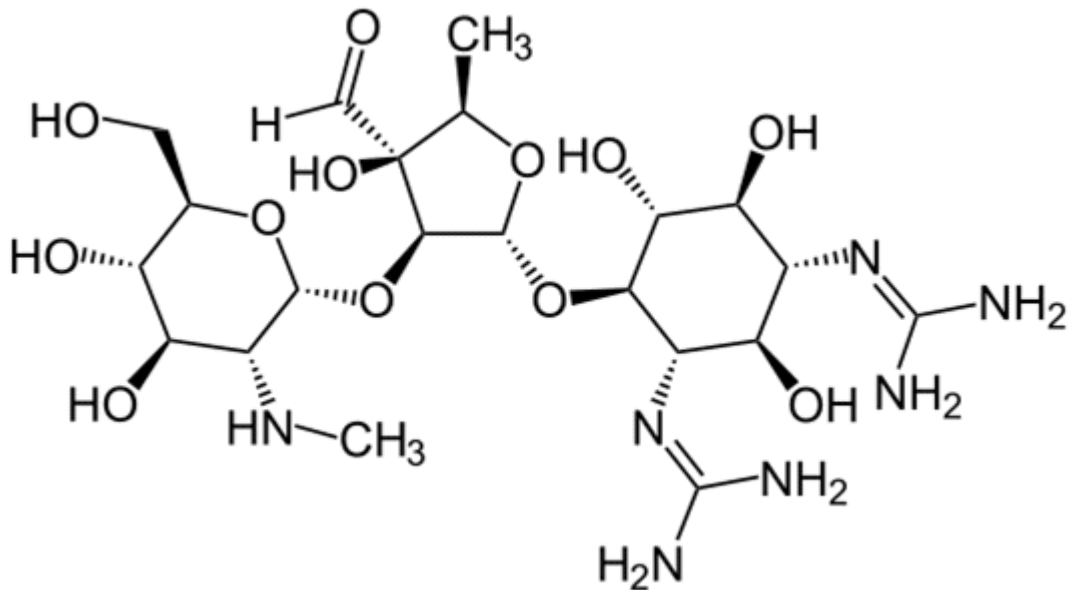


Рис. 3 Структурна формула стрептоміцину

Аміноглікозидний антибіотик I покоління, протитуберкульозний препарат I ряду. Продукується променистими грибами *Streptomyces globisporus* streptomycini або іншими родинними мікроорганізмами.

Стрептоміцину сульфат - порошок або пористу масу білого або майже білого кольору, гіркувату на смак. Гігроскопічний. Практично нерозчинним в етиловому спирті, хлороформі, ефірі; легко розчинимо у воді. Так, розчинність (у мг/мл) при 28 ° С: вода > 20; метанол 0,85; етанол 0,30; ізопропанол 0,01; петролійний ефір 0,015; вуглецю тетрахлорид 0,035; ефір 0,035. Стійкий в слабкокислому середовищі, легко руйнується в розчинах міцних кислот і лужів при нагріванні. Молекулярна маса 1457,39.

Стрептоміцину сульфат застосовують в/м (внутрішньом'язово), всередину (з метою впливу на кишкову флору), вводять у порожнини тіла. Для ін'єкції під оболонки мозку при менінгіті використовують тільки стрептоміцин-хлоркальцієвий комплекс (подвійна сіль стрептоміцину гідрохлориду і кальцію хлориду), який надає меншу дратівливу дію, ніж інші препарати стрептоміцину. Токсичність стрептоміцину хлоркальцієвого комплексу значна, тому застосовують його в разі крайньої необхідності.

Проникає всередину мікробної клітини за рахунок активного транспорту і пасивної дифузії, яка посилюється засобами, що порушують синтез клітинної мембрани (наприклад пеніцилінами). Незворотно пов'язується зі специфічними білками-рецепторами на 30S суб'єдинці рибосом. Порушується утворення ініціюючого комплексу між матричною РНК і 30S суб'єдиницею рибосоми. В результаті виникають дефекти при зчитуванні інформації з матричної (інформаційної) РНК, синтезуються неповноцінні білки. Полірибосоми розпадаються і втрачають здатність синтезувати білок, пошкоджуються цитоплазматичні мембрани і клітина гине. Стрептоміцин активний, особливо в лужному середовищі, щодо *Mycobacterium tuberculosis* (в основному позаклітинно розташованих), більшості грамнегативних (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella spp.*, *Sherococcus faecalis*, *Salmonella spp.*, Sh. Менш активний щодо *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, і *Enterobacter spp.* Не діє на анаероби, риккетсії та віруси. У процесі лікування досить швидко розвивається резистентність збудника.

Для досліду ми використовували різні концентрації антибіотиків поступово їх збільшуючи. Концентрації бензилпеніциліну: 50 Од, 500 Од, 5 000 Од, 50 000 Од. Концентрації стрептоміцину: 10 мг/мл, 100 мг/мл, 1 000 мг/мл.

Після першої постановки досліду, через 4 дні після посіву, спостерігався активний ріст мікроорганізмів на чашках Петрі з обома антибіотиками. Колонії займали майже усю площину чашки.

Після другої постановки досліду з концентрацією бензилпеніциліну та 100 мг/мл стрептоміцину, на 4 день після посіву, на чашках Петрі з бензилпеніциліном спостерігався такий же активний ріст бактеріальних колоній, як і з найменшою концентрацією. Колонії розміщені рівномірно, майже по усій площині чашки. У чашках Петрі зі стрептоміцином спостерігалось зниження росту колоній, але ріст був присутній та достатньо активний. Колонії були розташовані рівномірно, але не так густо.

Після третьої постановки досліду з концентрацією бензилпеніциліну 5 000 Од та 1 000 мг/мл стрептоміцину, на 4 день після посіву, на чашках Петрі з бензилпеніциліном спостерігалось неістотне зниження росту колоній, ріст був достатньо активним та рівномірним. На чашках Петрі з стрептоміцином ріст був майже відсутній, але все ж таки спостерігався, колонії були розташовані нерівномірно.

Після четвертої постановки досліду з концентрацією бензилпеніциліну 50 000 Од, на 4 день після посіву, на чашках Петрі спостерігалось значне зниження росту колоній, але ріст відбувався.

Цей дослід показує, що при вживанні антибіотиків, дуже важливо використовувати антибіотик у правильній концентрації, адже вживання антибіотиків недостатньої концентрації призводить до дуже швидкого розвитку резистентності. До цього також відноситься використання антибіотиків не тільки у медичних цілях, а й для збереження продуктів харчування та води. Ще однією важливою складовою, яка підтверджується даним дослідом, є час протягом якого проводиться антибіотикотерапія. Тривалість лікування має складати від 5 днів, не можна зупиняти прийом антибіотиків після зникнення симптомів.

Сам Олександр Флемінг у своїй Нобелівській промові сказав: « Я маю попередити. У лабораторних умовах у мікроба легко розвивається стійкість до пеніциліну при впливі занадто слабких, не знищуючих його доз. Те саме може статися в організмі. Настане час, коли пеніцилін буде продаватися у кожній аптеці. І тоді людина, приймаючи його, по невігластву, не знищить його, а виробить у них стійкість. Візьмемо гіпотетичну ситуацію: у містера Ікс починає боліти горло. Він купляє пеніцилін, і прийнявши занадто малу дозу, лише загартовує стрептокок. Дружина містера Ікс, заразившись від чоловіка, хворіє на пневмонію, її теж лікують пеніциліном. Оскільки стрептокок тепер резистентний до дії пеніциліну, лікування не спрацьовує. Місіс Ікс помирає. Хто у цьому винен? Ніхто інший, як містер Ікс, бездумним прийомом пеніциліну, вплинувши на природу мікробу».

### 2.3 Статистичні дані виділення *E. coli* у лікарняних стаціонарах Херсона

Нами було проведено дослідження зі збору статистичних даних про кількість виділених культур *E. Coli* з ран та сечі у міських стаціонарах. Метою даного дослідження є простежування динаміки розвитку резистентності у кишкової палички при антибіотикотерапії.

Проведення дослідження відбувалося на базі мікробіологічної лабораторії міського відділу ДУ «Херсонський обласний лабораторний центр МОЗ України»

*Таблиця 2.1 Виділення E. Coli в стаціонарах м. Херсона*

Рік	Виділено з ран	У полі резистентності	Виділено з сечі	У полі резистентності
2016	6	1	184	20
2017	4	1	169	12
2018	6	1	181	14
2019	7	2	173	20
2020	6	3	182	19

В період з 2016 по 2020 рік спостерігається незначний ріст кількості виділених штамів *E. Coli*. Помітна тенденція до збільшення кількості резистентних штамів. За графіком помітно, що резистентність штамів *E. coli*, виділених з ран суттєво зростає з кожним роком. Зростає і загальна кількість.

*Таблиця 2.2*

*Відсоток резистентних штамів відносно загальної кількості*

Рік	З Ран	З сечі
2016	16%	10,8%
2017	25%	7,1%
2018	16%	7,7%
2019	28,5 %	11,5%
2020	50%	10,4%





На графіку показані статистичні дані, що свідчать про загальне збільшення резистентних штамів *E. coli*, що виділені у стаціонарах лікарень м. Херсона

### **2.3 Антибіотикорезистентність E. coli, виділених від хворих у ЛПЗ м. Херсона за 2016 – 2019 роки**

Керівництво (рекомендації) з діагностики та лікування - це систематично розроблені рекомендації, що підтримують рішення лікарів та інших фахівців сфери охорони здоров'я про відповідне медичне обслуговування. [].

Рекомендації з діагностики та лікування в ідеальному випадку передбачають також і економічні аспекти лікування. Рекомендації не підлягають нормуванню, тому можуть бути найрізноманітнішої якості.

Рекомендації з діагностики та лікування - це результат систематично і транспарентно розвивається процесу, це науково обґрунтовані, орієнтовані на практику, керівництва по дії. Головним сенсом є представлення сучасного стану наукових досліджень, їх перенесення і втілення в практику. Вони орієнтують лікарів у рішеннях і діях.

Ми зібрали дані щодо розвитку резистентності до найвикористовуваніших антибіотиків при проведенні лікувальної терапії хвороб, що викликані E. coli. Дані зібрано за 2016 – 2019 роки

Проведення дослідження відбувалося на базі мікробіологічної лабораторії міського відділу ДУ «Херсонський обласний лабораторний центр МОЗ України»

Для досліду було обрано 18 антибіотиків: Амоксицилін, Ампіцилін/Сульбактам, Амоксицилін/ Клавуланат, Меропенем, Іміпенем, Цефуроксим, Цефоперазон, Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефиксим, Цефепим, Гентаміцин, Амікацин, Ципрофлоксацин, Офлоксацин, Норфлоксацин, Фосфоміцин, Фурадонін.

За даними, спостерігається динаміка до збільшення кількості резистентних штамів E. coli. Спостерігається загальна позитивна динаміка майже в усіх препаратів, проте декілька антибіотиків виділяються підвищеним розвитком резистентності.

Таблиця 3.1 Розвиток резистентності *E. coli* до антибіотиків

Антибак- теріальні препарати	2016 рік		2017 рік		2018 рік		2019 рік	
	Кіл-сть ізоляті в	З них резистент них	Кіл-сть ізоляті в	З них резис тентн их	Кіл-сть ізоляті в	З них резистен тних	Кіл-сть в ізоляті	З них резистен тних
Амоксицилін	80	13	175	41	185	71	192	83
Ампіцилін/ Сульбактам	26	8	175	124	81	34	98	47
Амоксицилін/ Клавуланат	54	12	-	-	94	44	112	65
Меропенем	7	3	15	1	12	4	11	2
Імпінем	5	2	-	-	-	-	-	-
Цефуроксим	12	7	15	4	12	1	12	3
Цефоперазон	12	5	-	-	-	-	-	-
Цефотаксим	57	7	144	26	75	19	97	31
Цефтриаксон	23	5	61	21	100	24	153	40
Цефиксим	80	13	175	36	185	58	200	72
Цефепім	12	8	15	2	12	7	14	9
Гентаміцин	80	11	175	21	185	20	216	18
Амікацин	12	8	15	3	12	2	12	2
Ципрофлокса цин	11	7	-	-	10	1	11	1
Офлоксацин	37	12	94	14	61	9	77	19
Норфлоксац ин	32	18	81	18	67	9	69	9
Фосфоміцин	10	-	-	-	-	-	-	-
Фурадонін	3	1	15	3	12	2	10	2
<b>Усього</b>	<b>461</b>	<b>121</b>	<b>1155</b>	<b>314</b>	<b>1103</b>	<b>305</b>	<b>1286</b>	<b>417</b>

Таблиця 3.2 Відсоток резистентних штамів

Антибіотик	2016	2017	2018	2019
Амоксицилін	16,25%	23,4%	38,3%	43,2%
Ампіцилін/ Сульбактам	30,7%	70,8%	41,9%	47,9%
Амоксицилін/ Клавуланат	22,2%	-	46,8%	58%
Меропенем	42,8%	6,6%	33,3%	18,1%
Іміпенем	40%	-	-	-
Цефуроксим	58,3%	26,6%	8,3%	25%
Цефоперазон	41,6%	-	-	-
Цефотаксим	12,2%	18%	25,3%	31,9%
Цефтриаксон	21,7%	34,3%	24%	26,1%
Цефиксим	16,25%	20,5%	31,3%	36%
Цефепім	66,6%	13,3%	58,3%	64,2%
Гентаміцин	13,75%	12%	10,8%	8,3%
Амікацин	66,6%	20%	16,6%	16,6%
Ципрофлоксацин	63,6%	-	10%	9%
Офлоксацин	32,4%	14,8%	17,75%	24,6%
Норфлоксацин	56,5%	22,2%	13,4%	13%
Фосфоміцин	-	-	-	-
Фурадонін	33,3%	20%	16%	16%

Найбільш інтенсивний розвиток резистентності протягом 4 років спостерігається у Амоксициліну, Амоксициліну клавулату та Цефпіму. Натомість у Гентаміцину, Норфлоксацину та Ципрофлоксацину спостерігається підвищення чутливості у *E. Coli*.

Амоксицилін - лікарський засіб, напівсинтетичний антибіотик широкого спектру дії групи пеніцилінів для лікування бактеріальних інфекцій.

Амоксицилін/клавуланова кислота - комбінований антибактеріальний засіб, поєднання бактерицидного антибіотика широкого спектру дії, з групи напівсинтетичних пеніцилінів - Амоксициліну та інгібітора бета-лактамаз - Клавуланової кислоти.

Цефепім - Антибіотик групи цефалоспоринових IV покоління.

Гентаміцини - антибіотики аміноглікозидного ряду широкого спектру дії, придушують бактеріальний синтез білка, високоактивні по відношенню до аеробних грамотрицьких бактерій.

Норфлоксацин - це синтетичний антибіотик, що відноситься до класу фторхінолонів.

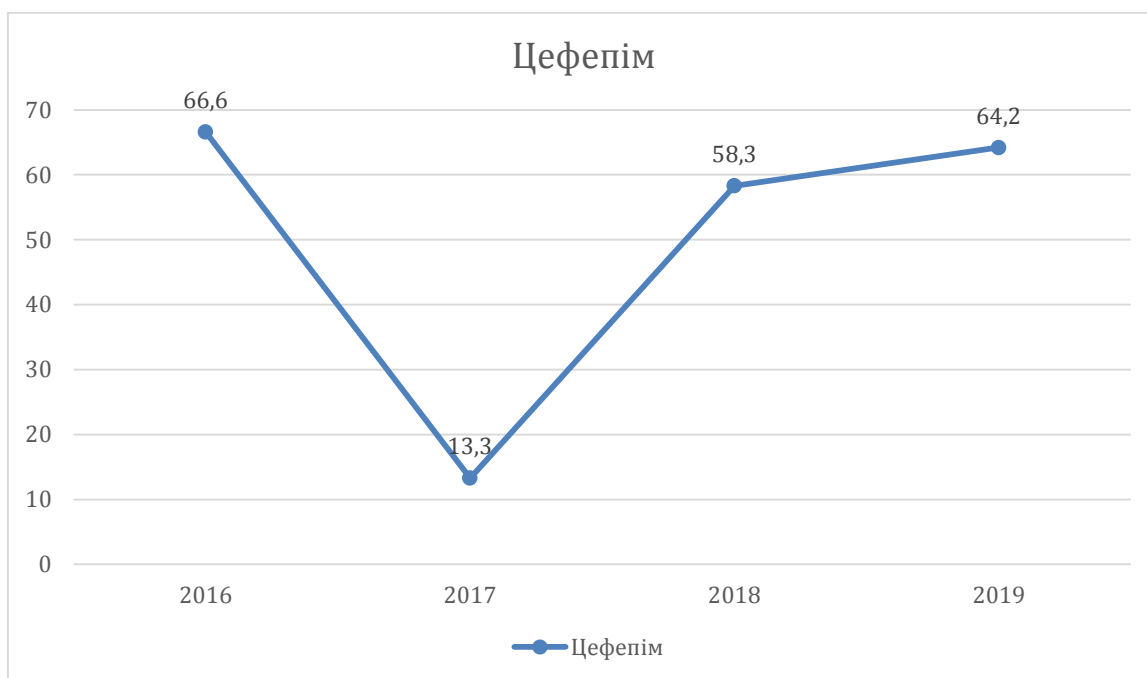
Ципрофлоксацин - лікарський засіб, протимікробний препарат з групи фторхінолонів II покоління.

Таблиця 3.3 Динаміка розвитку резистентності *E. coli* до амоксициліну



Таблиця 3.4 Динаміка розвитку резистентності *E. coli* до амоксициліну/клавуланату



Таблиця 3.4 Динаміка розвитку резистентності *E. coli* до цефепіму

### 3.1 Можливі шляхи подолання антибіотикорезистентності

Вирішення проблеми стійкості до антибіотиків є для ВООЗ важливим пріоритетом. У травні 2015 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я затвердила Глобальний план дій щодо стійкості до протимікробних препаратів, що включає і стійкість до антибіотиків. Глобальний план дій спрямований на забезпечення профілактики та лікування інфекційних хвороб за допомогою безпечних та ефективних ліків[].

На засіданні було розроблено 5 стратегічних задач, щодо подолання резистентності до антибактеріальних препаратів, у тому числі й антибіотиків.

1. Підвищити інформованість та розуміння резистентності до антимікробних препаратів.
2. Підсилити епідагляд та наукові досліді.
3. Скоротити кількість випадків зараження.
4. Оптимізувати лікування антибактеріальними препаратами.
5. Забезпечити стійкі інвестиції на цілі протидії резистентності до протимікробних препаратів.

Загальні причини розвитку антибіотикорезистентності:

1. Необгрунтоване призначення антибактеріальних засобів.

Антибіотики використовуються для лікування бактеріальних інфекцій. Показанням для їх призначення є аналіз або передбачувана інфекція. Однією з найпоширеніших помилок у лікарській практиці є призначення антибіотиків при лікуванні вірусних інфекцій. Таке спостерігається у 30 – 70%

2. Помилки у виборі антибактеріального препарату.

При підборі антибіотика необхідно враховувати декілька критеріїв: спектр мікробної чутливості до певного препарату, рівень стійкості збудника до певного препарату у даному регіоні, а також доведена клінічна ефективність при проведенні клінічних досліджень.

3. Помилки у виборі режиму дозування антибактеріального препарату.

Важливим фактором при антибіотикотерапії є підбір оптимальної дози препарату, головними помилками є підбір недостатньої або надлишкової дози призначеного препарату. Також важливо зважати на інтервал прийому ліків. Якщо доза антибактеріального препарату замала і не створює у крові та тканинах дихальних шляхів концентрації, яка б була більшою за

концентрацію потенційного збудника, то це стає однією з причин розвитку резистентності.

#### 4. Помилки комбінованого призначення антибіотиків.

Дуже поширеною помилкою є необґрунтоване призначення комбінацій антибактеріальних препаратів. На даний час за наявності великої кількості антибіотиків широкого спектру дії, призначення комбінованої антибіотикотерапії є значно менш пріоритетним при лікуванні багатьох інфекцій.

#### 5. Помилки, пов'язані з тривалістю антибактеріальної терапії.

У наш час розповсюдженою проблемою є необґрунтовано тривала антибактеріальна терапія у дітей. Це зумовлюється недостатньою обізнаністю мети даного лікування, яка зводиться до знищення патогенного збудника або інгібування його розвитку.

Окрім зазначених вище проблем із некоректним призначенням антимікробних препаратів існує й соціально – економічний фактор – неадекватний доступ до ліків. Продаж їх без рецепту та знижений контроль за якістю продукції, що випускається фармакологічними заводами. Це дуже сприяє швидкому розвитку резистентності.

Першою соціально важливою задачею на шляху подолання стрімкого розвитку резистентності до антибіотиків є проінформувати загал про важливість та актуальність даної проблеми у наш час. Наразі дуже велика кількість людей некоректно використовують антибактеріальні препарати при лікуванні різноманітних інфекцій, викликаних бактеріями. Необхідно проводити кампанії по інформуванню населення. У 2016 році ВООЗ започаткувала тиждень « Антибіотики: використовуйте обережно!», в рамках якої проходять багаточисленні заходи.

Оскільки генні мутації і перенесення генів у бактерій попередити неможливо, зусилля зі стримування резистентності до антибіотиків слід зосередити на наступних напрямках:

- скорочення невиправданого застосування антибіотиків і всіляке сприяння їхньому раціональному використанню, щоб звести до мінімуму формування резистентності;
- переривання передачі антибіотикорезистентних штамів між індивідуумами і в спільнотах шляхом посилення інфекційного контролю, а також здійснення заходів з профілактики (включаючи вакцинацію), гігієну та біобезпеку [8].



У 2001 р. ВООЗ опублікувала документ "Глобальна стратегія ВООЗ зі стримування стійкості до протимікробних препаратів "(5). У ній представлені ключові моменти для вирішення цієї проблеми, такі як профілактика хвороб, доступність антибіотиків та їх раціональне застосування, епіднадгляд, а також необхідність відповідного законодавства і цілеспрямованих досліджень. Призначена для керівників і організаторів у низці секторів і агентств, Стратегія була спрямована на те, щоб стимулювати уряди вжити невідкладних заходів і потім направляти ці дії шляхом надання експертних технічних і практичних рекомендацій. Зокрема, було рекомендовано зробити стримування стійкості до антибіотиків національним пріоритетним завданням з директивою «створити національну міжвідомчу робочу групу», до складу якої повинні увійти "медичні працівники, ветеринари, фахівці сільськогосподарства, виробники ліків, представники уряду і засобів масової інформації, споживачі товарів і послуг та інші зацікавлені сторони ". Глобальна стратегія також рекомендує провести заходи для скорочення надмірного і неправильного застосування антибіотиків у сільськогосподарських тварин для захисту здоров'я людей на основі "Глобальних принципів ВООЗ щодо стримування стійкості до антимікробних засобам у сільськогосподарських тварин "[11]. У 2005 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію WHA58.27 для підвищення ефективності стримування стійкості до антимікробних засобів [8], шляхом:

забезпечення розробки послідовного, всебічного та комплексного національного підходу до реалізації стратегії стримування стійкості до антибіотиків;

мобілізації кадрових і фінансових ресурсів для мінімізації формування та поширення резистентності до антибіотиків;

ефективного моніторингу та контролю внутрішньолікарняних інфекцій.

Європейське регіональне бюро ВООЗ - визнаючи, що стійкість до антибіотиків є пріоритетною проблемою для суспільного охорони здоров'я, для вирішення якої потрібен цілісний і міжвідомчий підхід, - розробляє регіональну стратегію за стійкістю до антибіотиків, яка буде представлена Регіональному комітету у вересні 2011 р. Вона ставить спільну мету скорочення захворюваності та смертності, пов'язаної зі стійкістю до антибіотиків, шляхом вирішення семи стратегічних завдань:

1. зміцнювати національну координацію шляхом організації національних міжвідомчих комітетів із стримування стійкості до антибіотиків;
2. посилювати епіднадзор на національному рівні за стійкістю до антибіотиків;

3. всемірно сприяти розробці і впровадженню національних стратегій по раціональному застосуванню антибіотиків і посилювати національний нагляд за їх використанням;
4. зміцнювати інфекційний контроль і нагляд за стійкістю до антибіотиків в медичних установах;
5. попереджати і контролювати виникаючу стійкість до антибіотиків у ветеринарії і сільському господарстві;
6. сприяти впровадженню інноваційних технологій;
7. покращувати інформованість, підвищувати безпеку хворих і зміцнювати партнерство

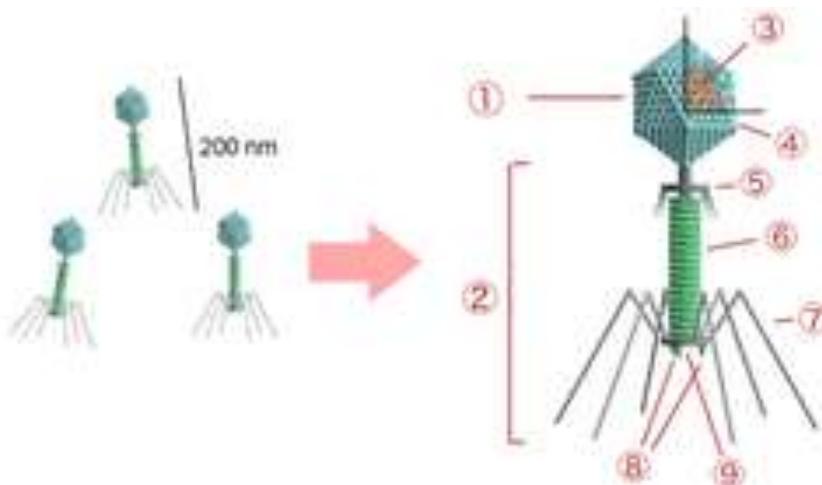
### 3.2 Використання бактеріофагів як альтернатива антибіотикотерапії

Бактеріофаги - це віруси, які вибірково вражають бактеріальні клітини. Їх життєдіяльність і репродукція можлива тільки всередині бактеріальних клітин. Розмножуючись всередині клітини, вони викликають руйнування і загибель самої бактерії[2].

Бактеріофаги – це дуже велика та різноманітна група вірусів. Вони у сто разів менші за бактеріальну клітину. При багаторазовому збільшенні, фаги дуже вражають своїм структурним різноманіттям, деякі з них схожі на кристалічні комплекси. Бактеріофаги являють собою внутрішньоклітинні паразити, які вибірково знищують бактеріальні клітини. Вони складаються лише з генетичного матеріалу, який зовні вкритий білковою оболонкою, і це є рецепторами для того, щоб шукати в клітині відповідні комплекси та активно розмножуватися всередині клітини.

Англійський бактеріолог Туорт, Фредерік у статті 1915 року описав інфекційну хворобу стафілококів, інфікуючий агент проходив через фільтри, і його можна було переносити від однієї колонії до іншої. Незалежно від Фредеріка Туорта французько-канадський мікробіолог Д'Ерель, Фелікс 3 вересня 1917 року повідомив про відкриття бактеріофагів. Поряд з цим відомо, що російський мікробіолог Микола Федорович Гамалея ще в 1898 році, вперше спостерігав явище лізису бактерій під впливом перевиваного агента [4]. Д'Ерель після того як відкрив бактеріофаги та їх функціонування, почав розвивати вчення про що вони, як паразити бактерій, мають важливу роль у патогенезі бактеріальних інфекцій, та забезпечують одужання хворого при цьому впливають на появу специфічного імунітету. Це положення звернуло увагу багатьох науковців до явища бактеріофагів, які зрозуміли, що фаги можуть бути важливим засобом боротьби із найбільш небезпечними інфекційними хворобами людини і тварин.

Будова бактеріофагу



#### Рис. 4 Будова бактеріофагу

1 - голівка, 2 - хвіст, 3 - нуклеїнова кислота, 4 - капсид, 5 - «комірець», 6 - білковий чохол хвоста, 7 - фібрила хвоста, 8 - шипи, 9 - базальна платівка

Бактеріофаги розрізняються за хімічною структурою, типом нуклеїнової кислоти, морфологією і характером взаємодії з бактеріями. За розміром бактеріальні віруси в сотні і тисячі разів менше мікробних клітин[2].

#### Середовище бактеріофагів

За природних умов бактеріофаги зустрічаються в тих місцях, де є чутливі до них бактерії. Кількість бактеріофагів залежить від субстрату (грунт, виділення людини і тварин, вода тощо), чим більш субстрат багатий на мікроорганізми, тим кількість відповідних у ньому фагів буде більшою. Особливо багаті фагами чорноземи і ґрунту, в які вносилися органічні добрива. Тому що в них багато фагів, які лізують клітини більшості видів ґрунтових мікроорганізмів, що знаходяться у них.

Бактеріофаги відіграють дуже важливу роль у контролі кількості мікробних популяцій, в автолізі старіючих клітин, у перенесенні бактеріальних генів, виступаючи як векторні «системи» [4]. У своїй сутності бактеріофаги являють собою один з найвагоміших рухомих генетичних елементів. За допомогою трансдукції вони привносять в бактеріальний геном нові гени. Було підраховано, що за 1 секунду можуть бути інфіковані 1024 бактерії [2]. Це означає, що постійне перенесення генетичного матеріалу розподіляється між бактеріями, що мешкають в подібних умовах.

Збереженню бактеріофагів у динамічному балансі за умов великого різноманіття видів бактерій у будь-якій ланці природної екосистеми у значній мірі сприяє: високий рівень спеціалізації, здатність до швидкого розмноження в будь-якому господарі.

#### Механізм дії

Бактеріофаг вбудовується в клітину бактерії лише з метою використати її клітинні структури для власного розмноження. Для бактеріофаг вводить в порожнину бактерії власну генетичну інформацію. У відповідь на вбудовування генетичного матеріалу бактеріофагу бактерія починає синтезувати нехарактерні для неї елементи, для подальшої побудови нових бактеріофагів, це відбувається через зміну фагом генетичної програми. У ході перебудови від бактеріальної клітини залишаються лише частки, через які виходить до 200 нових синтезованих фагів, які здатні надалі уражати сусідні клітини бактерій.

У природному середовищі бактеріофаги відіграють найважливішу роль природних регуляторів кількості патогенних мікробів.

#### Адсорбція бактеріофагів на поверхні бактеріальної клітини

За характером взаємодії бактеріофагу з бактеріальною клітиною розрізняють вірулентні і помірні фаги [2]. Вірулентні фаги можуть тільки збільшуватися за допомогою літичного циклу [2]. Процес взаємодії вірулентного бактеріофагу з кліткою складається з декількох стадій: адсорбції бактеріофагу на клітці, проникнення в клітку, біосинтезу компонентів фагу і їх складання, виходу бактеріофагів з клітини [4].

На початку бактеріофаги прикріплюються до специфічних рецепторів, що розташовані на поверхні бактеріальної клітини. За допомогою ферментів, здебільшого лізоциму, хвіст фагу локально розчиняє оболонку бактеріальної клітини, після чого вводиться у клітину, залишаючи власну білкову оболонку назовні. Вбудована ДНК спричиняє абсолютну зміну метаболізму клітини – господаря: повністю зупиняється синтез ДНК, РНК та білків бактеріальної клітини. За допомогою власної транскриптази, яка активується при потраплянні, ДНК бактеріофагу починає транскрибуватися всередині клітини. Синтезуються спочатку ранні, а потім пізні іРНК, які надходять на рибосоми клітини-господаря, де синтезуються ранні (ДНК-полімерази, нуклеази) і пізні (білки капсида і хвостового відростка, ферменти лізоциму, АТФаза і транскриптаза) білки бактерії [2]. Потім відбувається реплікація ДНК фагу за напівкосервативним механізмом, що відбувається за допомогою власних полімераз. Після синтезу пізніх білків та закінчення процесу реплікації ДНК відбувається фінальний процес – дозрівання фагових часток або з'єднання ДНК із білком оболонки та утворення повноцінних фагових часток. Відбуватися даний процес може декілька хвилин до декількох годин. Після чого відбувається лізис клітин. Іноді фаг ініціює лізуючий цикл, що призводить до лізису клітини і звільнення нових фагів. В якості альтернативи фаг може ініціювати лізогенний цикл, при якому він замість реплікації звернемо взаємодіє з генетичною системою клітини-господаря, інтегруючись в хромосому або зберігаючись у вигляді плазміди [2]. За таких умов реплікація геному бактеріофагу відбувається синхронно з ДНК клітин господаря і діленням клітин. Даний стан у бактеріофагу називається профагом. Бактерія, що його містить, стає лізогенною до моменту, доки за специфічних умов або спонтано профаг не буде простимульовано на здійснення даного циклу реплікації. Перехід від лізогенії до лізису називається лізогенною індукцією або індукцією профагу [2]. На цей процес активно впливає стан клітини господаря, наявність поживних речовин, які є

важливими в момент індукції. Недостатньо сприятливі умови для росту призводять до лізогенного шляху, а сприятливі умови каталізують лізуючій реакції.

Плюсом бактеріофагів є їх специфічність. Здатність лізувати клітини є важливою функцією бактеріофагів: вони лізують культури певного виду. Також існують бактеріофаги, які лізують різні варіанти у межах одного виду, вони називаються типовими, хоча існують й полівалентні фаги, що здатні паразитувати на бактеріях різних видів.

#### Сфери застосування бактеріофагів

Крім медичної галузі, вони знайшли своє застосування і в інших важливих напрямках.

У сільському господарстві – бактеріофаги використовують для лікування та профілактики інфекційних захворювань у тварин та рослин.

У генній інженерії – бактеріофаги застосовуються для природного обміну генами між різними видами бактерій. Це дозволяє корегувати початкову структуру ДНК бактерій у необхідному напрямку.

#### Лікування бактеріофагами

Це ефективна альтернатива антибіотикам.

Вирощування бактеріофагів відбувається за наступною схемою: На поживне середовище засіюють культуру чутливих бактерій, після чого на них наносять матеріал, в якому містяться певні бактеріофаги. У місці потрапляння утворюється зона затримки росту бактеріальної культури, у вигляді плями, на якій не відбувається ріст бактерій. Бактеріологічною голкою відбувається забір даного матеріалу та переноситься у суспензію, яка містить молоді бактеріальну культуру. Дану процедуру проводять від 5 до 10 разів для вирощення чистої культури бактеріофагу.

На основі бактеріофагів випускаються препарати у вигляді таблеток, аерозолів, свічок та ін. Для спрощення у назві даних лікарських препаратів використовують групу бактерій, проти яких вони спрямовані. Найбільш відомі бактеріофаги: псевдомонадні, стафілококові, калійні, стрептококові та дизентерійні фаги [4].

Переваги бактеріофагів перед антибіотиками:

- Не пригнічують імунітет людини;
- Поєднуються абсолютно з усіма лікарськими препаратами, навіть з антибіотиками, посилюючи їх дію;

- Не викликають звикання;
- Не призводять до вироблення стійкості бактеріальних культур до фаг;
- Допомагають у лікуванні уповільнених бактеріальних інфекцій, малочутливих до антибіотиків;
- Діють вибірково, не знищуючи корисну бактеріальну флору;
- Не мають протипоказань до лікування.

Їх використовують у лікуванні різних інфекцій бактеріальної природи. Оскільки розмноження фагів відбувається виключно в бактеріях, ніякої шкоди здоров'ю вони не приносять. Бактеріофаги діють вибірково, вражаючи бактерії певної групи. Найбільш широко використовується стафілококовий бактеріофаг, ефективний у лікуванні хронічних стафілококових інфекцій і бактеріоносійства.

## ВИСНОВКИ

1. Нами з'ясувано на основі вивченні літературних джерел, що резистентність поділяють на природну та набуту. Сутність природної резистентності заключається у відсутності у мікроорганізма мішені дії антибіотика. Природна стійкість може бути визначена особливостями певного виду бактерії або властивостями дії самого антибіотика. Набута стійкість зумовлена природним добром. Набутою називають резистентність називають тоді, коли в популяції, що є чутлива до певного антибіотику з'являються стійкі варіанти. Її виникнення зумовлено мутаціями в геномі мікроорганізму.
2. Встановлено на основі дослідження статистичних даних, що за 2016 – 2018 роки у м. Херсоні спостерігається тенденція до зростання резистентності *E. coli* до антибіотиків різних груп. У деяких антибіотиків (гентаміцин, ципрофлоксацин, норфлоксацин) спостерігається підвищення рівня чутливості.
3. Встановлено на основі власних досліджень, що подальше безконтрольне вживання антибіотиків, некоректне використання антибіотиків у харчовій промисловості та сільському господарстві може призвести до абсолютної резистентності мікроорганізмів до антибіотиків усіх груп.
4. Запропоновано наступні шляхи подолання резистентності:
  - Інформування загалу щодо механізмів та специфіки роботи антибактеріальних препаратів
  - Контроль за дозуванням та тривалістю антибіотикотерапії
  - Законодавче регламентування продажу антибіотиків
  - Пошук альтернативних методів лікування хвороб, викликаних бактеріями
  - Контроль використання антибіотиків у сільському господарстві та харчовій промисловості



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдєєва Л. В. Динаміка видового складу та антибіотикорезистентність умовно патогенних мікроорганізмів, які колонізують недоношених новонароджених дітей / Л. В. Авдєєва, Н. Г. Малиш, О. І. Кононова // Профілактична медицина. • 2011. • № 1 (13). • С. 48–53.
2. Барт Н.Г. Биологические свойства бактериофагов Providencia / Н.Г. Барт, С.Н. Золотухин, Д.А. Васильев // Актуальные вопросы аграрной науки и образования: Материалы Международной научно-практической конференции. • Ульяновск, 2009. • С. 6-8.
3. Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам // Клиническая антибиотикотерапия. • 1999. • № 1
4. Борисов Л. Б. Руководство к практическим занятиям по микробиологии./ Л. Б. Борисов. — Москва: Медицина 1984. — 49 с.
5. Васильев, Д.А. Характеристика биологических свойств бактериофагов вида *Vacillussubtilis* / Д.А. Васильев Д.А., Н.А. Феоктистова М.А. Юдина и др. //Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. • 2011. • № 1. • С. 79-83.
6. Волосовець О. П. Раціональна антибіотикотерапія респіраторних захворювань у дітей / О. П. Волосовець, Є. І. Юліш. • Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. • 400 с.
7. Ганюшкин В.Я. Бактериофаги сальмонелл и их применение в ветеринарии // Учебное пособие • Ульяновск. • 1988. • С.45.
8. Гольдфарб Д. М., Бактериофагия / Д. М. Гольдфарб. • М.: Медгиз, 1961. • 299 с.
9. Крючко Т. О. Шляхи подолання антибіотикорезистентності в педіатрії / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. • 2011. • № 1.
10. Люта В. А. Основи мікробіології, вірусології та імунології. / В. А. Люта, Г. І. Заговора. • К: Здоров'я, 2001. • 280 с.
11. Пономаренко А. М. Міністерство охорони здоров'я України. Державна санітарно- епідеміологічна служба. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів/ А. М. Пономаренко, С. А. Омельчук. — К: Полімед, 2007. -79 с.
12. Пяткин К. Д. Микробиология с вирусологией и иммунологией. / К. Д. Пяткин, - Москва Медицина, 1971 – 351 с.
13. Фещенко Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан та шляхи їх вирішення / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Український хіміотерапевт. журн. • 2010. • № 1•2. • С. 4•8
14. Черкес Ф. К. Микробиология : навч. Пос. Для студ медичних училищ / Ф. К. Черкес, Л. Б. Богоявленская, Н. А. Бельская. • Москва: Медицина 1987. • 511 с.

15. Широбоков В. П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад / За редакцією В.П. Широбокова / Видання 2-е. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 470 с.
16. Шульга В.С. Розвиток резистентності до антибіотиків/ В. С. Шульга • Херсон • 2020
17. Akanda Z.Z., Taha M., Abdelbary H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. *J. Orthop.*
18. Ambler, R.P. (1980) *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 289, 321•331.
19. Azeredo, J.; Sutherland, I.W. The use of phages for the removal of infectious biofilms. *Cur. Pharm. Biotechnol.* 2008, 9, 261•266.
20. Bergmeyer H. U. *Methods of Eynzymatic Analysis*, 3 Aufl., Bd. I – III, Verlag chemie, Weinheim Dierfield Beach, Florida, Basel
21. Bikard D., Euler C.W., Jiang W., Nussenzweig P.M., Goldberg G.W., Duportet X., Fischetti V.A., Marraffini L.A. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nature Biotechnol.*
22. Cowan S. T., Steel K. J. *Manual for Identification of Mwdical Bacteria*, Cambrige University press, London
23. Florkin M., Mason H. S. (Herausgeb.) *Comperative Boichemistry*, Bd. I – IV, Academic press, New York, London
24. Ghannad, M.S.; Mohammadi, A. Bacteriophage: Time to re-evaluate the potential of phage therapy as a promising agent to control multidrug-resistant bacteria. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2012, 15, 693•701.
25. Gulyi O.I., Bunin V.D., O'Neil D., Ivnitiski D., Ignatov O.V. A new electro-optical approach to rapid assay of cell viability // *Biosensors and Bioelectronics.* 2007. V. 23. P. 583•587
26. Gunsalus I. C. Stanier R. Y. *The Bacteria*, Bd. I – VII, Academic press, London
27. Jungerman K., Mohler H. *Biohemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
28. Hartman P. A. *Miniaturized Microbiological Methods*, Academic press, New York, London 1968
29. Highthroughput screening for RecA inhibitor using a transcriber ade
30. nosine 5'0diphosphate assay / E. J. Reterson, W. P. Zanzen,
31. D. Kireev, S. F Singleton // *Assay Drug. Dev. Technol.* • 2012. •
32. № 10. • P. 260•268
33. Lewin B. *Gene expression Bd. I: Bacterial Genomes, Bd III: Plasmids and Phage*, Wiley and Son, New York
34. Livermore D.M.  $\beta$ -Lactamase-mediated resistance and opportunity for its control // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* • 1998. • 41 (suppl. D). • 25-41

35. McLaren A. G., Preston G. H. Soil biochemistry, Arnold, London
36. Norris J. R., Ribbons D. W. Methods in microbiology, Academic press, New York, London
37. Norrby S.R. Antibiotic resistance: a self-inflicted problem // J. Intern. Med. • 1996. • V. 239.
38. Schlegel H. G., Jannacsh H. W. Prokaryotes and Their Habitats, Isolation and Identification of Bacteria, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
39. Thimann K.V. The life of Bacteria. Their Growth, Metabolism, and Relationship, MacMillan, New York
40. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries. • Geneva, 2000.