

ВПЛИВ АЕРОБНИХ ТА МІКРОАЕРОФІЛЬНИХ УМОВ КУЛЬТИВУВАННЯ НА ЧУТЛИВІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП

Т.А. Рижкова

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», Харків

Резюме. Вивчено вплив мікроаерофільних умов культивування на чутливість мікроорганізмів до етіотропних препаратів. Показано збільшення мінімальних інгібуючих концентрацій бензилпеніциліну, цефазоліну, гатифлоксацину, еритроміцину та рифампіцину на 1–4 двократних розведень препаратів для 53,2–95,7% досліджених штамів коринебактерій. За мікроаерофільних умов культивування чутливість референс-штаму *S. aureus ATCC № 25923* до бензилпеніциліну, гатифлоксацину та еритроміцину підвищувалась, а стосовно цефазоліну та рифампіцину, навпаки, знижувалась у порівнянні з контролем. Мінімальні інгібуючі концентрації бензилпеніциліну, цефазоліну, еритроміцину та рифампіцину стосовно *E. coli ATCC № 25922* підвищувались після впливу малонасиченого киснем середовища інкубації, а гатифлоксацину — знижувалась.

Ключові слова: мікроорганізм, чутливість до антибіотиків, аеробні умови культивування, мікроаерофільні умови культивування.

ВЛИЯНИЕ АЭРОБНЫХ И МИКРОАЕРОФИЛЬНЫХ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ РАЗНЫХ ГРУПП

Т.А. Рыжкова

Резюме. Изучено влияние микроаэрофильных условий культивирования на чувствительность микроорганизмов к этиотропным препаратам. Показано повышение минимальных ингибирующих концентраций бензилпенициллина, цефазолина, гатифлоксацина, эритромицина и рифампицина на 1–4 двукратных разведения препаратов для 53,2–95,7% исследованных штаммов коринебактерий. В микроаэрофильных условиях культивирования чувствительность референс-штамма *S. aureus ATCC № 25923* к бензилпенициллину, гатифлоксацину и эритромицину повышалась, а к цефазолину и рифампицину, наоборот, снижалась по сравнению с контролем. Минимальные ингибирующие концентрации бензилпенициллина, цефазолина, эритромицина и рифампицина для *E. coli ATCC № 25922* повышались, а гатифлоксацина — снижались.

Ключевые слова: микроорганизм, чувствительность к антибиотикам, аэробные условия культивирования, микроаэрофильные условия культивирования.

INFLUENCE OF AEROBIC AND MICROAEROPHILIC CULTIVATION CONDITIONS ON SENSITIVENESS OF MICROORGANISMS TO ANTIBACTERIALS OF DIFFERENT GROUPS

Т.А. Ryzhkova

Summary. The influence of microaerophilic cultivation's conditions on sensitivity of microorganisms to etiotropic medicines was studied. It was found that the minimal inhibitory concentrations of penicillin, cefazolin, gatifloxacin, erythromycin and rifampin were 1–4 two-fold dilutions higher than the control meanings for 53,2–95,7% of the *Corynebacteria test-strains*. Under microaerophilic cultivation's conditions susceptibility of the reference-strain *S. aureus ATCC № 25923* to penicillin, gatifloxacin and erythromycin increased, but to cefazolin and rifampin vice versa — decreased as compared to control meanings. Minimal inhibitory concentrations of penicillin, cefazolin, erythromycin and rifampin for *E. coli ATCC № 25922* rose, of gatifloxacin — reduced.

Key words: microorganism, antibiotic sensitivity, aerobic conditions of incubation, microaerophilic conditions of incubation.

Адреса для листування:

Рижкова Тетяна

тел.: 068-893-01-48

ВСТУП

Лікування хворих на бактеріальні інфекції та санація носіїв патогенних мікроорганізмів у теперішній час не можливі без використання антибіотиків. Вибір оптимального протимікробного препарату для звільнення макроорганізму від патогенних агентів зазвичай ґрунтується на результатах визначення антибіотикочутливості етіологіч-

ного чинника захворювання *in vitro* за аеробних умов.

Однак, умови перебування патогенів у біологічних нішах організму можуть суттєво відрізнятися від створених *in vitro* за багатьма параметрами, у тому числі і за газовим складом атмосфери інкубації. Відомо, що біологічні властивості бактерій змінюються в залежності від характеристик

оточуючого середовища. Доступні літературні джерела висвітлюють окремі особливості представників умовно-патогенних бактерій, що персистерують у мікроаерофільних нішах ротової порожнини, травного та уrogenітального трактів, гранульоматозних та некротичних ділянках легень. Під впливом низьких концентрацій кисню асоціанти набувають стану нереплікаційної персистенції (NRP) (*Mycobacterium tuberculosis*) чи значно посилюють антагоністичні властивості (штами *Aerococcus viridans* та *Lactobacillus spp*), інвазивність (*Salmonella typhimurium* та *Mycobacterium avium*), здатність до формування біоплівки (*Streptococcus mutans*), або проявляють меншою мірою деякі біологічні ознаки порівняно з бактеріями за аеробних умов культивування (інвазивні та вірулентні властивості *Streptococcus* групи В) [1–5]. Вивчення впливу мікроаерації на антибіотикочутливість та фаголізабельність *S. aureus*, *S. epidermidis* та *E. coli* вказує на зниження чутливості зазначених бактерій до деяких протимікробних засобів та підвищення лізуючої активності специфічних бактеріофагів. Дослідниками відзначено, що дефіцит кисню під час інкубації дріжджеподібних грибів роду *Candida* призводить до достовірного зниження їх чутливості стосовно протимікотичних препаратів [6]. Також доведено, що деякі фактори оточуючого середовища можуть сприяти появі мультирезистентних до антибіотиків штамів коринебактерій, таких як *Corynebacterium jeikeium* та *C. urealyticum* [7].

Метою дослідження було вивчення впливу мікроаерофільних умов культивування на антибіотикочутливість бактерій для вибору оптимальних протимікробних засобів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження обрано 47 штамів коринебактерій (29 штамів були вилучені від хворих з гострими запальними процесами верхніх дихальних шляхів та осіб, обстежених з профілактичною метою у період 2006–2008 рр. (м. Харків), 18 штамів — отримані з філії Музею патогенних мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ» (м. Харків): *Corynebacterium diphtheriae gravis* токсигенний (*C.d.gravis tox+*) — 38 штамів (у тому числі 3 штами *C.d.gravis tox+* NCTC №№ 7282, 7285, 7289 та виробничий штам *C.d.gravis tox+* PW-8; *Corynebacterium diphtheriae gravis* нетоксигенний (*C.d.gravis tox-*) — 3 штами; *Corynebacterium diphtheriae mitis* нетоксигенний (*C.d.mitis tox-*) — 5 штамів; *Corynebacterium diphtheriae intermedius* нетоксигенний (*C.d.intermedius tox-*) — 1 штам. У дослідженнях також були використані референс-штами *S. aureus* ATCC № 25923 і *E. coli* № 25922.

Виділення та ідентифікацію коринебактерій проводили у відповідності до вимог Наказу № 192 МОЗ України «Про заходи щодо покращення бактеріологічної діагностики дифтерії в Україні» від 03.08.1999 р. Усі використані для дослідів штами

були типовими за своїми морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями.

Мікроаерофільні умови культивування створювали у мікроанаеростатах за допомогою газової суміші, що складалась з 5% O₂, 10% CO₂ та 85% N₂.

Штами мікроорганізмів інкубували у мікроаерофільних (дослід) умовах на відповідних агаризованих поживних середовищах впродовж 10 пасажів. Контрольні мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) антибіотиків визначали при культивуванні бактерій за аеробних умов.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу [8]. Синхронізація культур перед проведенням дослідів досягалась одноразовим впливом низької температури [9].

Чутливість мікроорганізмів до п'яти протимікробних препаратів: бензилпеніциліну і цефазоліну (ВАТ «Київмедпрепарат»), гатифлоксацину (Бігафлон, ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»), еритроміцину і рифампіцину (ЗАТ НВЦ «Борщагівський хімікофармацевтичний завод») визначали методом серійних розведень в агарі Мюллер-Хінтона за загальноприйнятою методикою [10].

Досліди проводили у триразових повторюваннях. Результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Microsoft Excel-2002 та «Biostat-4». Для характеристики показників чутливості мікроорганізмів до антибіотиків використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартного відхилення ($\pm m$). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента. Різницю між показниками, що порівнювались, вважали статистично значимою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою більш повної оцінки антибіотикочутливості коринебактерій для показника МІК розраховували не тільки середнє значення та його похибку, а й визначали діапазон значень МІК для усіх представників одного виду з обчисленням концентрацій, які пригнічують ріст 50 та 90% досліджених штамів — МІК₅₀ та МІК₉₀, відповідно [7, 11, 12].

Встановлено, що МІК бензилпеніциліну для коринебактерій коливалась в межах 0,06–0,25 мкг/мл (табл. 1). При цьому (57,4 \pm 7,2)% штамів виявились помірно резистентними до пеніциліну, а МІК₅₀ та МІК₉₀ дорівнювали 0,25 мкг/мл, що за критеріями оцінки чутливості коринебактерій до антибактеріальних препаратів також відповідає помірному рівню резистентності до цього препарату.

Для цефазоліну діапазон значень МІК коливався в межах лише одного двократного розведен-

Таблиця 1
МІК протимікробних препаратів для коринебактерій за аеробних умов їх культивування

| Антимікробний препарат | МІК, мкг/мл | | |
|------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | МІК _{min} – МІК _{max} | МІК ₅₀ | МІК ₉₀ |
| Бензилпеніцилін | 0,06–0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Цефазолін | 0,25–0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Гатифлоксацин | 0,015–0,06 | 0,06 | 0,06 |
| Еритроміцин | 0,002–0,015 | 0,008 | 0,008 |
| Рифампіцин | 0,0005–250 | 0,004 | 0,004 |

ня препарату (0,25–0,5 мкг/мл). За наведеними даними всі досліджені ізоляти виявилися чутливими до цефазоліну. Усі коринебактерії були також чутливими до гатифлоксацину, який подавляв життєдіяльність вказаних мікроорганізмів у концентраціях від 0,015 до 0,06 мкг/мл. МІК еритроміцину для коринебактерій коливались в межах 0,002–0,015 мкг/мл, тобто ці мікроорганізми не проявляли резистентності до препарату. Визначено надзвичайно великий розмах значень МІК рифампіцину для коринебактерій. Цей показник коливався від 0,0005 до 250 мкг/мл. Одна з циркулюючих культур *C.d.gravis tox+* (2,1±2,1)% виявилась надзвичайно стійкою до дії вказаного препарату: МІК рифампіцину для цього штаму була на 16 двократних розведень антибіотика вищою за концентрацію, що здатна подавляти 90% досліджених коринебактерій (МІК₉₀). Решта ізолятів були чутливими до рифампіцину.

Результати впливу мікроаерофільних умов вирощування на антибіотикочутливість коринебактерій представлені у таблиці 2. За мікроаерофільних умов культивування МІК бензилпеніциліну, цефазоліну та гатифлоксацину підвищувались для коринебактерій на 1–2 двократних розведень препарату у порівнянні з контролем відповідно для 95,7±3,0, 53,2±7,3 і 72,3±6,5% штамів коринебак-

терій, МІК еритроміцину та рифампіцину збільшувались на 1–4 розведення антибіотиків відповідно для 87,2±4,9 та 89,4±4,5% культур збудників дифтерії.

Рівні МІК цефазоліну та гатифлоксацину зберегались на рівні контрольних відповідно для 40,4±7,2% і 23,4±6,2% коринебактерій впродовж усіх десяти пасажів за умов зниженого парціального тиску кисню.

Вищезазначені зміни МІК антибактеріальних препаратів після пасажів у малонасиченій киснем атмосфері призвели до того, що 42,6±7,2% штамів, чутливих до пеніциліну, за аеробних умов ставали помірно стійкими до нього; помірної стійкості до цефазоліну набували 46,8±7,3% культур. Незважаючи на збільшення МІК гатифлоксацину, еритроміцину та рифампіцину для збудників дифтерії за умов мікроаерації, тест-штами, які за аеробних умов були чутливими до цих препаратів, не можна було віднести до груп помірно стійких чи стійких за критеріями, визначеними у чинних нормативних документах.

Єдиний штам *C.d.gravis tox+*, резистентний до рифампіцину за аеробних умов вирощування (МІК=250 мкг/мл), став ще більш резистентним (МІК=4000 мкг/мл) вже після першого пасажу за умов дефіциту кисню та зберіг таке надвисоке значення МІК до десятого пасажу.

Для референс-штаму *S. aureus ATCC № 25923* за аеробних умов вирощування МІК бензилпеніциліну склала 2 мкг/мл, цефазоліну — 0,25 мкг/мл, гатифлоксацину — 0,12 мкг/мл, еритроміцину — 0,5 мкг/мл, рифампіцину — 0,016 мкг/мл. Вирощування референс-штаму стафілокока за умов мікроаерації призвело до зниження МІК бензилпеніциліну на 3–4 розведення, гатифлоксацину та еритроміцину — на 1–2 розведення. МІК цефазоліну щодо *S. aureus ATCC № 25923* навпаки підвищувалась вдвічі у порівнянні з контролем після першо-

Таблиця 2
МІК антибіотиків для коринебактерій за аеробних та мікроаерофільних умов культивування, (M±m) мкг/мл

| Умови культивування | Антибіотик | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| | бензилпеніцилін | цефазолін | гатифлоксацин | еритроміцин | рифампіцин | |
| аеробні (контроль) | 0,19 ± 0,01 | 0,47 ± 0,01 | 0,049 ± 0,002 | 0,0057 ± 0,0005 | 0,0027 ± 0,0002 | |
| мікроаерофільні (кількість пасажів) | 1 | 0,34 ± 0,02** | 0,73 ± 0,04** | 0,071 ± 0,005** | 0,007 ± 0,0005* | 0,0025 ± 0,0004 |
| | 2 | 0,33 ± 0,02** | 0,51 ± 0,02* | 0,067 ± 0,003** | 0,0049 ± 0,0005 | 0,0036 ± 0,0003 |
| | 3 | 0,23 ± 0,01** | 0,47 ± 0,02 | 0,064 ± 0,003** | 0,0066 ± 0,0005 | 0,0047 ± 0,0003** |
| | 4 | 0,25 ± 0,01** | 0,49 ± 0,02 | 0,065 ± 0,004** | 0,0085 ± 0,0005** | 0,0066 ± 0,0003** |
| | 5 | 0,25 ± 0,01** | 0,48 ± 0,02 | 0,063 ± 0,004** | 0,011 ± 0,0006** | 0,0063 ± 0,0003** |
| | 6 | 0,41 ± 0,03** | 0,48 ± 0,01 | 0,058 ± 0,002** | 0,007 ± 0,0005* | 0,0065 ± 0,0003** |
| | 7 | 0,27 ± 0,02** | 0,49 ± 0,02 | 0,053 ± 0,003 | 0,008 ± 0,0004** | 0,008 ± 0,0006** |
| | 8 | 0,31 ± 0,02** | 0,49 ± 0,02 | 0,049 ± 0,003 | 0,008 ± 0,0003** | 0,0061 ± 0,0004** |
| | 9 | 0,22 ± 0,01 | 0,49 ± 0,02 | 0,064 ± 0,002** | 0,01 ± 0,0005** | 0,0054 ± 0,0004** |
| | 10 | 0,26 ± 0,02* | 0,47 ± 0,01 | 0,068 ± 0,003** | 0,016 ± 0,0015** | 0,0045 ± 0,0004** |

Примітки:

* — достовірна різниця між зазначеними рівнями за аеробних та мікроаерофільних умов постановки дослідів (p<0,05);

** — достовірна різниця між зазначеними рівнями за аеробних та мікроаерофільних умов постановки дослідів (p<0,01).

го та залишалась на досягнутому рівні до десятого пасажу за мікроаерофільних умов; МІК рифампіцину підвищувались вдвічі у вигляді піків після 2, 4, 5 та 8-го пасажів за умов мікроаерації (табл. 3).

Вихідні МІК бензилпеніциліну, цефазоліну, гатифлоксацину, еритроміцину та рифампіцину для *E. coli* ATCC № 25922 склали відповідно 32; 1; 0,03; 64 і 16 мкг/мл.

знижувалась ще вдвічі та зберігалась на вказаному рівні до десятого пасажу.

Слід зазначити, що при подальшій інкубації мікроорганізмів при атмосферній концентрації кисню змінена чутливість до етіотропних препаратів відновлювалась. МІК бактерій були тотожні контрольним значенням після 1–4 пасажів за аеробних умов, тобто вказані зміни були адаптивними.

Таблиця 3
МІК антибіотиків для *S. aureus* ATCC № 25923 за аеробних та мікроаерофільних умов культивування, мкг/мл

| Умови культивування | | Антибіотик | | | | |
|-------------------------------------|----|-----------------|-----------|---------------|-------------|------------|
| | | бензилпеніцилін | цефазолін | гатифлоксацин | еритроміцин | рифампіцин |
| аеробні (контроль) | | 2 | 0,25 | 0,12 | 0,5 | 0,016 |
| мікроаерофільні (кількість пасажів) | 1 | 0,25 | 0,05 | 0,12 | 0,25 | 0,016 |
| | 2 | 0,12 | 0,05 | 0,12 | 0,12 | 0,03 |
| | 3 | 0,06 | 0,05 | 0,12 | 0,12 | 0,016 |
| | 4 | 0,03 | 0,05 | 0,06 | 0,12 | 0,03 |
| | 5 | 0,03 | 0,05 | 0,06 | 0,12 | 0,03 |
| | 6 | 0,12 | 0,05 | 0,06 | 0,25 | 0,016 |
| | 7 | 0,12 | 0,05 | 0,06 | 0,25 | 0,016 |
| | 8 | 0,12 | 0,05 | 0,06 | 0,25 | 0,03 |
| | 9 | 0,06 | 0,05 | 0,06 | 0,5 | 0,016 |
| | 10 | 0,06 | 0,05 | 0,06 | 0,5 | 0,016 |

Установлено, що після впливу малонасиченого киснем середовища інкубації на *E. coli* ATCC № 25922, МІК бензилпеніциліну та цефазоліну підвищувалась на одне дворазове розведення препарату вже після першого пасажу та трималась на такому рівні до десятого пасажу (табл. 4). МІК еритроміцину залишалась стабільною впродовж 1–9 пасажів за умов мікроаерації, збільшення значення у 2 рази визначено тільки після десятого пасажу. Чутливість референс-штаму до гатифлоксацину навпаки підвищувалась: після першого та другого пасажів МІК препарату була в 2 рази нижчою за вихідні значення, після третього пасажу

Розглядаючи можливі механізми впливу малонасиченого киснем середовища на чутливість бактерій до антибіотиків, слід ще раз наголосити, що ці зміни не є мутагенними. Найбільш вірогідним, на наш погляд, є припущення, що описані зміни пов'язані з проникністю оболонки бактеріальної клітини для препаратів за рахунок можливої перебудови окремих прошарків клітинної стінки чи/та мембрани і конформації мішені, що носять тимчасовий характер [183, 242, 243]. Цілком можливо, що механізми зміни рівня МІК різноманітні та, деякою мірою, залежать як від групи етіотропних препаратів, так і від біологічних особливостей мікроорганізмів.

Таблиця 4
МІК антибіотиків для *E. coli* ATCC № 25922 за аеробних та мікроаерофільних умов культивування, мкг/мл

| Умови культивування | | Антибіотик | | | | |
|-------------------------------------|----|-----------------|-----------|---------------|-------------|------------|
| | | бензилпеніцилін | цефазолін | гатифлоксацин | еритроміцин | рифампіцин |
| аеробні (контроль) | | 32 | 1 | 0,03 | 64 | 16 |
| мікроаерофільні (кількість пасажів) | 1 | 64 | 2 | 0,016 | 64 | 32 |
| | 2 | 64 | 2 | 0,016 | 64 | 32 |
| | 3 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 4 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 5 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 6 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 7 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 8 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 9 | 64 | 2 | 0,008 | 64 | 32 |
| | 10 | 64 | 1 | 0,008 | 125 | 32 |

ВИСНОВКИ

1. Мікроаерофільні умови вирощування тест-культур *C. diphtheriae* впливають на їх чутливість до протимікробних препаратів. Зміна антибіотико-чутливості проявляється підвищенням МІК пеніциліну, цефазоліну та гатифлоксацину на 1–2 двократне розведення для 95,7±3,0, 53,2±7,3 та 72,3±6,5% досліджених штамів, відповідно. МІК еритроміцину та рифампіцину зростають на 1–4 розведення для 87,2±4,9% штамів у першому випадку та для 89,4±4,5% — у другому.

2. Усі коринебактерії, чутливі до пеніциліну за аеробних умов їх культивування, ставали помірно стійкими до нього за мікроаерофільних. Помірну резистентність до цефазоліну під впливом мікроаерації здобували 46,8±7,3% досліджених штамів. Оскільки вихідні інгібуючі концентрації гатифлоксацину та еритроміцину для всіх культур і рифампіцину для 97,8±2,1% штамів коринебактерій були дуже низькими, вказані збільшення МІК навіть на 4 двократні розведення не призводили до появи стійких та помірно стійких до вказаних препаратів штамів.

3. За мікроаерофільних умов культивування чутливість референс-штаму *S. aureus* ATCC № 25923 до бензилпеніциліну, гатифлоксацину та еритроміцину підвищувалась, а стосовно цефазоліну та рифампіцину, навпаки, знижувалась у порівнянні з контролем.

4. Встановлено, що МІК бензилпеніциліну, цефазоліну, еритроміцину та рифампіцину стосовно *E. coli* ATCC № 25922 підвищувались після впливу малонасиченого киснем середовища інкубації, а МІК гатифлоксацину після першого та другого пасажів була в два рази нижчою за вихідні значення, після третього пасажу знижувалась ще вдвічі та зберігалась на вказаному рівні до десятого пасажу.

Одержані дані свідчать, що в патологічно змінених тканинах за умов недостатньої аерації можлива селекція штамів бактерій із зміненою резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів, яка ймовірно сприяє довготривалій персистенції патогенів у біотопах, де вказані умови мають місце.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів впливу різноманітних факторів зовнішнього середовища на чутливість мікроорганізмів до етіотропних препаратів з метою розробки схем більш ефективної терапії інфекційних хвороб та санації бактеріоносіїв.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скляр, Н. І. Взаємовідносини асоціантів мукозної мікрофлори шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на запально-виразкову патологію гастро-

дуоденального тракту : дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 [Текст] / Скляр Надія Іванівна // — Харків, 2005. — 186 с.

2. Ahn, S. J. Effects of Oxygen on Virulence Traits of *Streptococcus mutans* [Text] / Sang-Joon Ahn, Zezhang T. Wen, Robert A. Burne // Journal of Bacteriology. — 2007. — V. 189, №23 — P. 8519–8527.
3. Gazdik, m. a. Identification of Cyclic AMP-Regulated Genes in Mycobacterium tuberculosis Complex Bacteria under Low-Oxygen Conditions [Text] / Michaela A. Gazdik, Kathleen A. McDonough // Journal of Bacteriology. — 2005. — V. 187, №8 — P. 2681–2692.
4. Atul, K. Oxygen Regulates Invasiveness and Virulence of Group B Streptococcus [Text] / Atul K. Johri, Joahanna Padilla, Gennady Malin [et al.] // Infection and Immunity. — 2003. — V. 71, №12. — P. 6707–6711.
5. Mekalanos, J. J. Environmental Signals Controlling Expression of Virulence Determinants in Bacteria [Text] / John J. Mekalanos // Journal of Bacteriology. — 1992. — V. 174, №1. — P. 1–7.
6. Скляр, Н. І. Чутливість мікроорганізмів до етіотропних препаратів після мікроаерофільних умов культивування [Текст] / Н. І. Скляр // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Серія: Медицина. — 2004. — №639, вип.9. — С. 19–24.
7. Garsia-Bravo, M. Influence of external factors in Resistance of *Corynebacterium urealyticum* to antimicrobial agents [Text] / M. Garsia-Bravo, J. M. Aguado, G. M. Morales [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1996. — V.40, №2. — P. 497–499.
8. Волянський, Ю. Л. Стандартизація приготування мікробних суспензій [Текст] / Ю. Л. Волянський, Л. Г. Мироненко, С. В. Калініченко, [та ін.] // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006. Міністерство охорони здоров'я України; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ), 2006.
9. Баснакьян, И. А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами [Текст] / И. А. Баснакьян // М.: Медицина, 1992. — С. 29–59.
10. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
11. Engler, K. H. In vitro activity of ketolides HMR 3004 and HMR 3647 and seven other antimicrobial agents against *Corynebacterium diphtheriae* [Text] / K. H. Engler, M. Warner, R. C. George // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2001. — V. 47. — P. 27–31.
12. Weiss, K. Comparison of antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species by broth microdilution and disk diffusion methods [Text] / K. Weiss, M. Laverdiere, R. Rivest // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1996. — V.40, №4. — P. 930–933.
13. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] / [под ред. А. А. Воробьева]. — М.: МИА, 2004. — 691 с.
14. Орлова, Т. И. Компоненты клеточных стенок штамма *Staphylococcus aureus* с двойной устойчивостью — к грамицидину S и актиномицину D [Текст] / Т. И. Орлова, В. Г. Булгакова, А. Н. Полин [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 6. — С. 3–8.
15. Коленчукова, О. А. Особенности полирезистентности у метициллиноустойчивых штаммов стафилококка при ЛОР-заболеваниях [Текст] / О. А. Коленчукова, Н. М. Чижимотя, Т. А. Капустина // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 1–2. — С. 21–23.