

ВИВЧЕННЯ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ У ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ, ВИДІЛЕНИХ З БОЙОВИХ РАН

Яніна Кутасевич¹, Світлана Джорасва¹,
Едуард Хорошун², Валентина Гончаренко¹,
Ганна Кондакова¹, Володимир Негодуйко²,
Олена Іванцова¹, Ольга Олійник¹

¹ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН
України», м. Харків, Україна
²Військово-медичний клінічний центр
Північного регіону Командування Медичних сил
Збройних Сил України

Вступ. Найактуальніша проблема сучасної медицини – розвиток гнійно-запальних захворювань у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у стаціонарах хірургічного профілю. У цій парадигмі гостро постає питання профілактики та лікування гнійних ускладнень, адже поранення, отримані під час бойових дій, апіорі є інфікованими. На жаль, незважаючи на вдосконалення системи профілактичних заходів, хірургічні інфекції посідають одне зі значущих місць у структурі інфекційно-запальної патології [1 - 3]. Серед грамнегативних мікроорганізмів провідними контамінантами ранових поверхонь вважаються ентеробактерії, а також бактерії, що не ферментують глюкозу (НФГНБ). Серед представників першої групи необхідно відзначити *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, частота виділення яких в окремих стаціонарах коливається від 3,8 % до 9,6 % та від 0,5 % до 16,4 % відповідно. НФГНБ, як правило, представлені двома видами: *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Питома вага псевдомонад у більшості стаціонарів становить від 1,7 % до 7,6 %, але цей показник суттєво збільшується при дослідженні бойових (до 15,0 %) та опікових ран (до 12,8 %) [2, 4 - 6]. *A. baumannii* (аналогічно до попередніх даних) виділяють у 0,1 % – 5,7 % клінічних випадків, але при бойових пораненнях та опіках відсоток їх виявлення значно зростає (до 53 % та 25 % відповідно) [4, 5, 7]. Більшість гнійно-запальних інфекцій, що викликані цими бактеріями, – результат активації ендемічної флори, а саме здатності *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii* залишати звичне для них середовище існування й транслокуватися в інші екологічні ніші [2, 6]. Поширення «агресивних» штамів, котрі, як правило, резистентні до кількох груп антибактеріальних препаратів, істотно ускладнює терапію й вибір антибіотиків для емпіричної терапії, спричиняє розвиток важких інфекцій [4, 5, 7]. За даними фахової літератури, найвищий рівень резистентності до цефалоспоринів та фторхінолонів мають *A. baumannii* та ентеробактерії, а 75 % ізолятів *P. aeruginosa* характеризуються резистентністю до основних класів антибактеріальних препаратів [2, 8, 9]. У 2017 р. Всесвітньою організацією охорони

здоров'я у список стійких до дії антибіотиків "пріоритетних патогенів", що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, включено 12 видів бактерій. З їх числа у групу з критично високим рівнем пріоритетності віднесено *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*, стійкі до карбапенемів. Ці мікроорганізми найчастіше викликають важкі ранові інфекції, смертельні вентилятор-асоційовані пневмонії, катетер-асоційовані септичні стани. При цьому, майже усі штами цих видів бактерій, що виділяють у клініках, характеризуються здатністю до формування нових механізмів резистентності, сталою стійкістю до цефалоспоринів третього та четвертого покоління та зростаючою – до карбапенемів. [10]. Карбапенеми відіграють надзвичайно важливу роль у сучасному арсеналі антибіотиків. Із багатьох сотень різних бета-лактамів карбапенеми мають найширший спектр активності та потужності стосовно грамозитивних і грамнегативних бактерій. У результаті вони часто використовуються як препарати останньої лінії («антибіотики останньої надії»), особливо в пацієнтів із надважкими формами інфекції або за підозри на резистентну флору. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) 2019 р., карбапенемрезистентні ентеробактерії, ентеробактерії, що продукують БЛРС (β-лактамази розширеного спектру дії), та мультирезистентні *P. aeruginosa* визнані такими, що становлять основну загрозу для людства [11, 12]. Наявність полірезистентності ранових ізолятів, встановлення фактів об'єднання декількох штамів у однакові фенотипи резистентності, що виявляються у географічно віддалених госпіталях, вказують на те, що сучасні бойові поранення контамінуються спорідненими клональними популяціями, які мають єдине джерело походження, найбільш імовірно госпітальне [3, 13, 14].

Все вищенаведене засвідчує, що здійснення постійного моніторингу резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів є актуальним завданням мікробіологічної галузі, рішення якого має важливе науково – практичне значення.

Мета дослідження - визначення спектру чутливості до антибіотиків *P. aeruginosa* і *K. pneumoniae*, виділених з вогнепальних та мінно-вибухових бойових поранень, з вивченням швидкості розвитку резистентності до антибіотиків групи карбапенемів.

Матеріали та методи

У дослідженні використовувалися клінічні штами (*K. pneumoniae* - 23, *P. aeruginosa* - 12), що були виділені від поранених, які отримали бойові травми з локалізацією в нижніх кінцівках та проходили лікування у військово-медичному клінічному центрі міста Харків. Забір матеріалу, його транспортування проводили відповідно існуючих вимог до доставки матеріалу для бактеріологічних досліджень.

Виділення чистих культур збудників, їх ідентифікацію, оцінку клінічної значимості проводили за загальноживаними методами згідно регламентуючих документів МОЗ України [15]. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Біохімічні властивості виділених штамів визначали за допомогою тест-систем НЕФЕРМтест 24 та ЕНТЕРОтест 24 (PLIVA - Lachema a. s. Брно, Чеська республіка). Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків досліджували з використанням стандартного диско-дифузійного методу (ДДМ). При оцінці профілів резистентності керувалися стандартом EUCAST. Штами з помірною чутливістю згідно з рекомендаціями Європейського комітету (версія 12.0) із визначення чутливості до антибіотиків відносили до стійких [16]. Додатково у частини виділених штамів визначали чутливість до препаратів з новими комбінаціями інгібіторів бета-лактамаз: меропенему, меропенему/ваборбактаму, піперациліну/тазобактаму, цефтазидину/авібактаму, цефтолозану/тазобактаму. Мінімальні бактеріостатичні (МБсК) та бактерицидні (МБцК) концентрації антибіотиків визначали методом послідовних серійних розведень антибіотиків у рідкому поживному середовищі [17]. Швидкість формування резистентності мікроорганізмів до меропенему досліджували *in vitro* за методом пасажування мікроорганізмів у м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) з наростаючими концентраціями антибіотика. Для цього готували ряд послідовних двократних розведень меропенему у пробірках з м'ясо-пептонним бульйоном (МПБ). В пробірки вносили досліджувану культуру бактерій і інкубували протягом 24 годин в термостаті при температурі 37°C, після чого визначали в ряду пробірок з максимальною концентрацією антибіотика, в якій не спостерігається бактеріостатичної дії антибіотика і використовували її вміст у якості інокуляту для наступного пасажу. Паралельно у кожному пасажі визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) меропенему шляхом висіву вмісту пробірок, у яких візуально росту бактерій не відмічалось, на м'ясо-пептонний агар [10, 18].

Результати та обговорення

Неферментуючі грамнегативні бактерії залишаються провідними патогенами в розвитку нозокоміальних інфекцій, також зростає їх роль і в розвитку інфекційних ускладнень бойових поранень. Окрім того, спостерігається збільшення питомої ваги бактерій роду *Klebsiella* у мікробному спектрі контамінантів вогнепальної рани з 9,4 до 30%. Смертність від інвазивних інфекцій, спричинених карбапенемрезистентними грамнегативними паличками, становить 26 – 44 %. Перепоною на

шляху лікування інфекцій, викликаних неферментуючими грамнегативними бактеріями, є глобальне зростання їх стійкості до карбапенемів, що пов'язано з поширенням штамів, що продукують різні карбапенемази. Як правило, гени, які кодують синтез бета-лактамаз, знаходяться на плазмідах, що сприяє легкій передачі між бактеріями та, в подальшому, швидкому розповсюдженню резистентних збудників [5, 10].

Пацієнтам з бойовими травматичними ушкодженнями шкіри і прилеглих тканин проведено комплекс мікробіологічних досліджень з вивченням якісного та кількісного складу бактерійних збудників осередків ураження (виділення з ран, вміст дренажів та ін.). Аналіз мікрофлори дозволив визначити переважання грамнегативних паличок, наявність котрих встановлено в 59,5 % випадків. Було встановлено, що у загальній структурі виділених мікроорганізмів, доміантними насамперед були бактерії роду *Klebsiella* - 32,5 %, другу позицію займали *P. aeruginosa*, котрі були ідентифіковані у 16,4 % випадків. Оскільки дані види мікроорганізмів виявились пріоритетними контамінантами ранових поверхонь, це стало підставою для подальшого детального вивчення їх чутливості до різних класів антибактеріальних засобів, з концентрацією уваги на вивченні дії карбапенемів.

Аналіз результатів проведеного нами дослідження засвідчив високий ступінь резистентності виділених грамнегативних мікроорганізмів до більшості груп антибіотиків, у тому числі до карбапенемів (рисунок 1).

Як видно з даних, наведених на рисунку 1, серед ізольованих клінічних штамів *P. aeruginosa* 83,3 % виявились резистентними до меропенему, поміж ізолятів *K. pneumoniae* - 78,3 %, при цьому майже усі штами цих збудників демонстрували резистентність до іміпенему. Згідно з рекомендаціями EUCAST, при виявленні резистентності до меропенему обов'язковим етапом є визначення чутливості до піперациліну/тазобактаму. Встановлено, що всі виділені штами *K. pneumoniae* були резистентними до цього антибіотика, стійкість штамів *P. aeruginosa* до піперациліну/тазобактаму була на рівні 83,3 %. Майже одразу з моменту відкриття карбапенемаз у патогенних мікроорганізмів почався активний пошук і синтез їх інгібіторів, а саме - авібактам, релебактам і ваборбактам, які здатні пригнічувати всі карбапенемази, окрім метало-бета-лактамаз [12]. Поєднання цих інгібіторів з іміпенемом та меропенемом відкриває нові можливості щодо лікування інфекцій, викликаних карбапенемрезистентними ентеробактеріями та неферментуючими бактеріями, тому було досліджено чутливість *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* до сучасного захищеного карбапенему - меропенему/ваборбактаму.

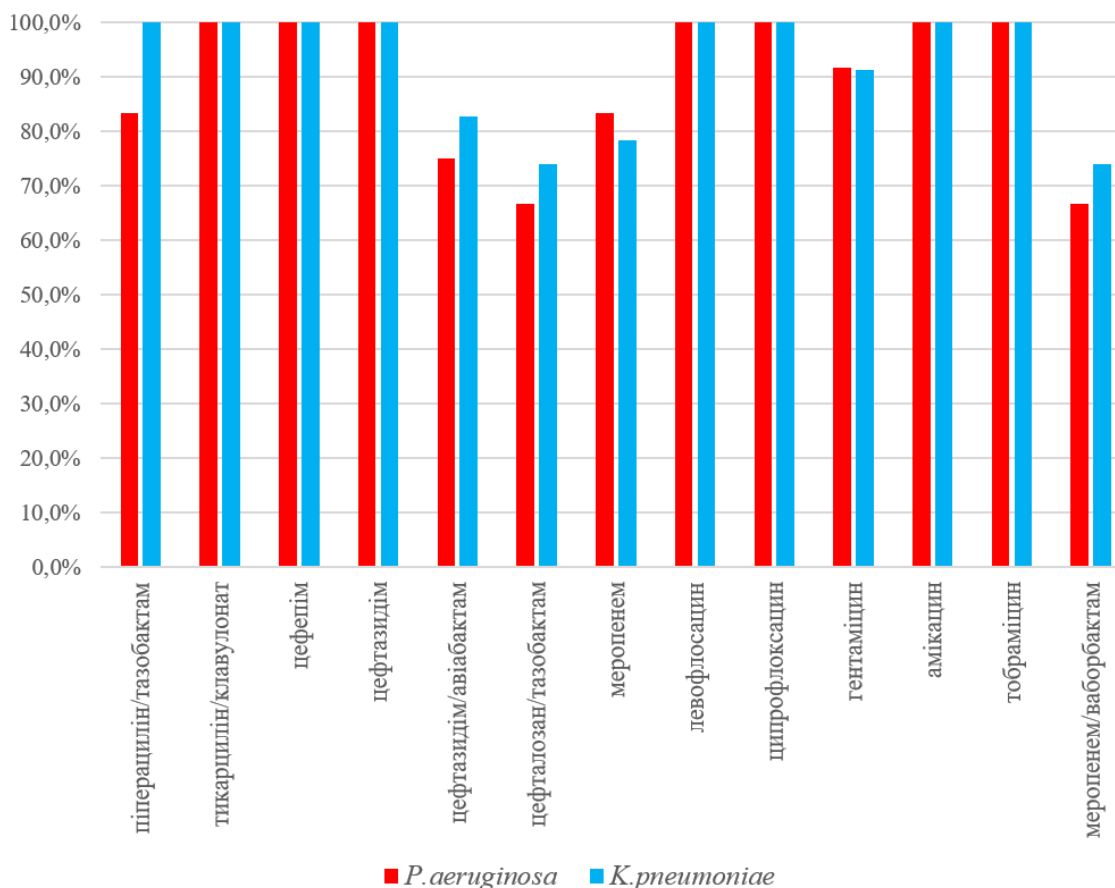


Рисунок 1. Показники резистентності клінічних штамів *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* (частка резистентних штамів, %)

На жаль, 73,9 % клінічних штамів *K. pneumoniae* та 66,7 % *P. aeruginosa* були нечутливими до меропенему/ваборбактаму. Отримані дані демонструють значну швидкість, з якою госпітальні штами можуть обмінюватися генами, що продукують БЛРС, та протидіяти сучасним препаратам з новими комбінаціями інгібіторів бета-лактамаз. Важливо зауважити, що саме здатність ентеробактерій продукувати бета-лактамази у певний час призвела до втрати ефективності антибіотиків цефалоспоринового ряду. За даними проведеного дослідження, усі клінічні ізоляти клебсіел та псевдомонад були нечутливими до цефтріаксону, цефепіму, цефотаксиму, цефтазидиму. До захищеного цефалоспоринової III покоління цефтазидиму/авіабактаму резистентність серед штамів *K. pneumoniae* становила 82,6 %, а поміж *P. aeruginosa* - 75,0 %. Відомо, що аміноглікозиди можуть трансформуватися в неактивний стан різними ферментами, що зумовлює варіабельність фенотипового прояву резистентності до них [19]. Виділені ізоляти *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* демонстрували повну резистентність до амікацину та тобраміцину, і високу до гентаміцину, на рівні 91,7 % та 91,3 % відповідно. Дослідження рівнів резистентності виділених мікроорганізмів до фторхінолонів продемонструвало

100% стійкість штамів *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. Можливо, нечутливість до ципрофлоксацину та левофлоксацину пов'язана з їх широким тривалим застосуванням у боротьбі з псевдомонадами та інфекціями, викликаними представниками кишкової групи – збудниками некишкових інфекцій. Колістин – виявився єдиним антибіотиком, до якого частково зберегли чутливість як штами *P. aeruginosa*, так і *K. pneumoniae* – на рівні 58,3 % та 52,2 % відповідно. Кількісне дослідження показало, що МБцК меропенему для штамів, які за даними ДДМ є чутливими до карбапенемів, становить 31,2 - 62,5 мкг/мл для ізолятів *P. aeruginosa*, 62,5 – 125 мкг/мл для *K. pneumoniae*. Показник МБцК цього препарату як для штамів *K. pneumoniae*, так і для штамів *P. aeruginosa*, що за даними ДДМ були стійкими, коливався в діапазоні від 200 мкг/мл до 2000 мкг/мл.

На наступному етапі дослідження було проведено визначення швидкості розвитку резистентності до меропенему штаму *P. aeruginosa* № 10720, який мав фенотип чутливого до цього антибіотика при дослідженні ДДМ. Швидкість формування стійкості до меропенему. у штаму *P. aeruginosa* № 10720 відображено на рис. 2.

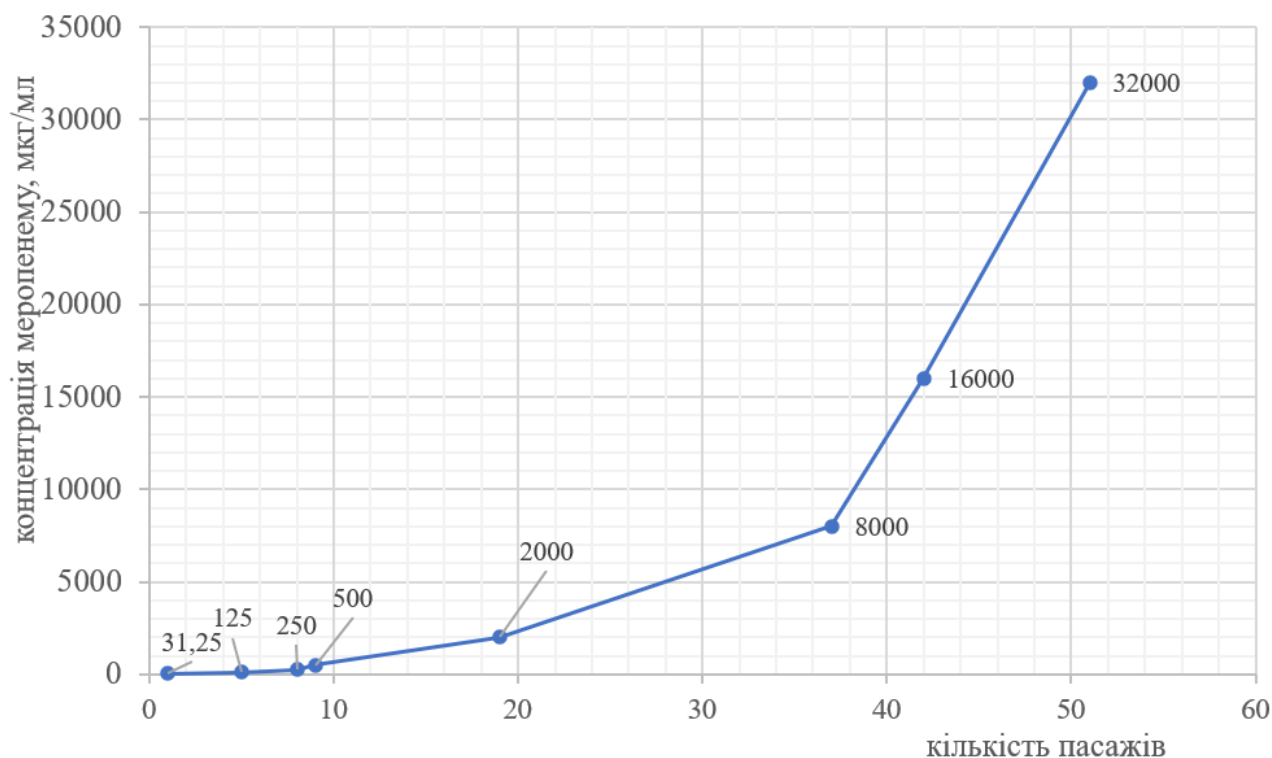


Рисунок 2. Динаміка зростання стійкості до меропенему у *P.aeruginosa* № 10720.

Як видно з даних, наведених на рис. 2, зростання резистентності *P.aeruginosa* до меропенему в процесі культивування в наростаючих концентраціях антибіотика відбувались стрибкоподібно: до п'ятого пасажу показник МБЦК антибіотика тримався на вихідному рівні, на п'ятому пасажі - зріс у 4 рази. Після ряду аналогічних стрибкоподібних змін культура на 51-му пасажі набула здатності зберігати мікробіологічну активність в концентрації 32000 мкг/мл меропенему. Подальше пасивування не призвело до зростання МБЦК меропенему. Таким чином, субстратна індукція у дослідженого штаму *P.aeruginosa* № 10720 збільшила стійкість мікробної культури до меропенему більш ніж у 1000 разів, при цьому без змін чутливості до антибіотиків інших груп.

Також було проведено аналогічні дослідження з використанням клінічного штаму *K.pneumoniae* № 12456, який також мав фенотип чутливого до дії меропенему при приведенні визначення з використанням ДДМ. Динаміку формування стійкості до даного карбопенемого антибіотика наведено на рис.3. Культивування штаму *K.pneumoniae* № 12456, що первинно не виявляв стійкості до карбапенемів, у середовищі зі зростаючими концентраціями меропенему показало, що починаючи з 6 пасажу показник МБЦК меропенему збільшився у 4 рази, досягнувши максимального значення на 31 пасажі – 16000 мкг/мл та перевершивши первинний показник більш ніж у 500 разів, при цьому також, як і у попереднього штаму не було відзначено змін чутливості до інших антибіотиків.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що рішення проблеми контамінації бойових травм, є важливою задачею сучасної мікробіології внаслідок того, що ефективність лікування інфікованих поранень відчутно залежить від правильної та своєчасної ідентифікації патогенного агента з визначенням його чутливості до антибактеріальних засобів.

Висновки

1. За результатами проведених досліджень встановлено, що домінуючі мікроорганізми – чинники інфекційних ускладнень бойових поранень, характеризуються множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів різних хімічних груп, особливе занепокоєння викликає стійкість виділених клінічних штамів *K.pneumoniae* та *P.aeruginosa*. не тільки до широковживаних антибіотиків, але й до нових комбінацій антибіотиків та інгібіторів бета-лактамаз, у тому числі антибіотиків резерву, що створює надзвичайну загрозу ситуацію.
2. Визначення динаміки формування стійкості до меропенему у клінічних штамів *K.pneumoniae* та *P.aeruginosa*, що мають фенотип чутливих мікроорганізмів, до дії цього карбопенему, показало досить швидку стрибкоподібну динаміку набуття резистентності, що вказує на можливість фенотипової реалізації генетично детермінованої ознаки стійкості до карбапенемів.
3. Подальші дослідження властивостей штамів грамегативних бактерій, що є можливими носіями генетичних маркерів різних механізмів резистентності до антибіотиків, посилять об'єктивність епідеміологічного прогнозування та

відкриє нові можливості вибору ефективних засобів боротьби з ними

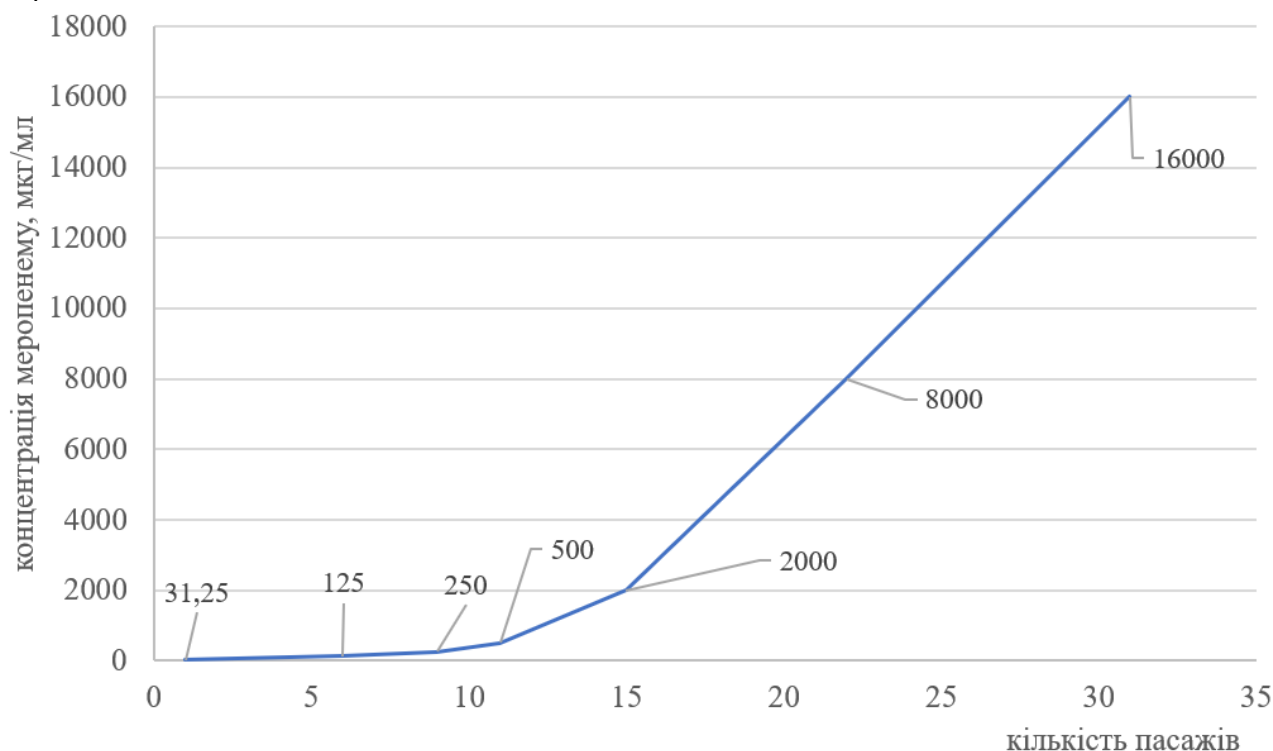


Рисунок 3. Швидкість набуття стійкості до меропенему у *K. pneumoniae* № 12456

Перспективи подальших досліджень Подальші дослідження властивостей штамів грамнегативних бактерій, посилять об'єктивність епідеміологічного прогнозування та відкриє нові можливості вибору ефективних засобів боротьби з ними.

Інформація про дослідження. Дослідження виконано у рамках НДР П 54-23 «Розробка нових засобів та методів зовнішнього лікування бойових травматичних ушкоджень шкіри та прилеглих тканин залежно від фази ранового процесу», № держреєстрації 0123U101367, затверджена Постановою Президії НАМН України від 30.12.22 № 16/1.

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Етика дослідження. Усі процедури, які виконувалися, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики, Гельсінській декларації 1964 р. з поправками і «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Робота схвалена комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (протокол № від січня 2024 р.).

Конфлікт інтересів. Відсутній

Study of antibiotic resistance formation Oliyuk in gram-negative bacteria isolated from battle wounds Yanina Kutasevych, Svitlana Dzhoraieva, Eduard Khoroshun, Valentina Honcharenko, Hanna Kondakova, Volodymyr Negoduyko, Olena Ivantsova, Olga Oliyuk

The purpose of the work is to determine the spectrum of sensitivity to antibiotics of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, isolated from gunshot and mine-explosive combat wounds, with the study of the rate of development of resistance to antibiotics of the carbopenem group. **Materials and methods.** Clinical strains (*K. pneumoniae* - 23, *P. aeruginosa* - 12) were used for the study, which were isolated from the wounded who received combat injuries localized in the lower limbs and were treated in the military medical clinical center of Kharkiv. Microbiological studies were conducted on the laboratory of microbiology, immunology and molecular genetics of the State Establishment "Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" using generally accepted methods. **The results.** A high degree of resistance of the leading pathogens of combat wound infection - *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* to most groups of antibiotics was established. In particular, 83.3% of clinical strains of *P. aeruginosa*, 78.3% of *K. pneumoniae* were insensitive to meropenem, and about 70% of these strains were insensitive to the combination of meropenem/vaborbactam. Experimentally, the rapid dynamics of the formation of resistance to meropenem is shown. **Conclusions.** The leading factors of infectious complications of combat wounds, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* are characterized by multiple resistance not only to widely used antibiotics, but also to new combinations of antibiotics and beta-lactamase inhibitors, including reserve antibiotics, which creates an extremely threatening situation. Determination of the dynamics of the formation of

resistance to meropenem in clinical strains of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* showed a fairly rapid jump-like dynamics of the acquisition of resistance, which indicates the possibility of phenotypic realization of the genetically determined trait of resistance to carbapenems.

Key words: combat injuries, gram-negative bacteria, sensitivity to antibiotics, resistance to carbapenems.

References

1. Prevar AP, Kryzhanovska AV, Radionov VO, Mruh VM Analysis of the monitoring study of antibiotic resistance of pathogens of purulent-inflammatory processes of soft tissues. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu* 2018;22(2):285-288. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2018_22_2_12
2. Polishchuk NM, Kyryk DL, Yurchuk IYe et al Biological properties of the main causative agents of purulent-inflammatory diseases in surgical patients of Zaporizhzhya Emergency Hospital. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky* 2020; 2(33): 271 – 277. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/11744>
3. Zheliba MD, Verba AV, Bohush HL et al Microbiological aspects of wound infection in combat victims and its complex treatment using vacuum therapy. *Suchasni medychni tekhnolohii* 2019;3:50–55. doi: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).201_i\).4](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).201_i).4)
4. Kondratiuk VM Microbiological characteristics of infectious complications of combat wounds in various armed conflicts. *Ukr. zhurn. med. biol. sport* 2017;3(7):219–223. doi: 10.32471/umj.1680-3051.155.24402
5. Fomin OO, Fomina NS, Kovalchuk VP, Aslanian SA. Microflora of a current battle wound and sensitivity to antibiotics. Part I. *Ukr. Med. Chasopys* 2023;3(155):82 – 85. doi: 10.32471/umj.1680-3051.155.244023
6. Web Appendix 4. Summary of a systematic review on screening for extended spectrum beta-lactamase and the impact on surgical antibiotic prophylaxis in: *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*. World Health Organization, 2018.
7. Bendas VV, Stefak YaP, Moisiuk V D Taxonomic composition, population level and microecological indicators of the microbiota of wound contents of gunshot wounds and mine-explosive injuries. *Klin. eksperyment. patol* 2019;18(2):13–18. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.3>
8. Ronin E, Derancourt C, Cabié A et.al. *Achromobacter* spp. Surgical site infections: a systematic review of case reports and case series. *Microorganisms* 2021;9(12):2471. doi: 10.3390/microorganisms9122471.
9. Salmanov AH, Shcheglov DV, Artomenko VV et al, editors. Containment of antimicrobial resistance using "One Health" approaches. Kyiv: AhrarMediaHrup;2022:380.
10. Kondratiuk VM, Prokopchuk ZM, Burkot VM, Vovk I.M Peculiarities of the formation of resistance to antibiotics in gram-negative non-fermenting bacteria *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2018;22(2):253-256. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-03
11. Parkhomenko KLu, Tsivenko OI, Shmorhun VV et al Modern view and prospects for the use of vacuum therapy in the complex treatment of gunshot wounds (literature review). *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina. Serii «Medytsyna»* 2023;46:89 – 100. doi: 10.26565/2313-6693-2023-46-10
12. Vashchuk VV, Andriushchenko VP, Kyryk TP, Khomchenko TV Carbapenems and carbapenem-resistant infection: what comes after carbapenems? http://nbuv.gov.ua/com/multimedia/userfiles/files/2019/ZU_05_2019/ZU_05_2019_str_31_33.pdf.
13. Kovalchuk VP, Kondratiuk VM Dynamics of the species composition of the microflora of combat (fire and mine-explosive) wounds of the limbs, received during the anti-terrorist operation in the east of Ukraine in 2014. *Khirurgiia Ukrainy* 2016;2:13-18. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2016_2_4
14. Horch RE, Ludolph I, Müller-Seubert W et al Topical negative-pressure wound therapy: emerging devices and techniques. *Expert Rev Med Devices* 2020;17(2):139-48. doi: 10.1080/17434440.2020.1714434.
15. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)a. *Clinical Infectious Diseases*. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy381
16. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (EUCAST). 2022. v.12.0
17. *Metodychni vkazivky MV 9.9.5-143-2007*. Increasing the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Kyiv: MOZ Ukrainy (2007)
18. Braoudaki M, Hilton AC. Adaptive Resistance to Biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and Cross-Resistance to Antimicrobial Agents. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42(1):73–78. doi: 10.1128/JCM.42.1.73-78.200
19. Fomin OO, Fomina NS, Kovalchuk VP, Aslanian SA. Microflora of a current battle wound and sensitivity to antibiotics. Part II. *Ukr. Med. Chasopys* 2023;5 (157):1-4. doi: 10.32471/umj.1680-3051.157.247288