

2
НОМЕР



ISSN 2304-9081

Электронный журнал
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



2016

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Т.М. Мругова, И.В. Качалова, 2016

УДК 613.636

Т.М. Мругова, И.В. Качалова

ОСОБЕННОСТИ ТАКСОНОМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ МИКРОФЛОРЫ, ИЗОЛИРОВАННОЙ ОТ БОЛЬНЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Цель. Цель работы – изучить особенности микрофлоры, выделенной от больных в многопрофильном хирургическом стационаре за период с 2010 по 2015 гг., и оценить её резистентность к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы. Проведено микробиологическое исследование 13896 проб клинического материала от 4569 пациентов стационара. Выделение, идентификацию и определение чувствительности к антибиотикам осуществляли общепринятыми методами с использованием микробиологических анализаторов.

Результаты. Установлено, что за шестилетний период исследований таксономическая структура микрофлоры претерпела изменения, характеризующиеся увеличением частоты выделения штаммов грамотрицательных бактерий *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* на фоне снижения доли *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Выявлен рост резистентности основных видов микроорганизмов к большинству используемых в стационаре антибактериальных препаратов. «Проблемными» микроорганизмами, демонстрирующими наибольшую антибиотикорезистентность с тенденцией к росту, являются *A. baumannii* и *K. pneumoniae*.

Заключение. Полученные данные позволят оптимизировать эмпирическую терапию в многопрофильном хирургическом стационаре и должны быть учтены при разработке системы микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, микрофлора больных хирургического стационара, таксономическая структура, антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг

T.M. Mrugova, I.V. Kachalova

SPECIAL FEATURES OF TAXONOMIC STRUCTURE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROFLORA ISOLATED FROM PATIENTS IN MULTIFIELD SURGICAL HOSPITAL

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Objective. The objective of work was to study special features of microflora isolated from patients in multifield surgical hospital within the period from 2010 to 2015 years and to evaluate its resistance to antibacterial drugs.

Materials and Methods. Microbiological study of 13896 samples of clinical material obtained from 4569 hospital patients was carried out. Isolation, identification and determination of susceptibility to antibiotics were performed by conventional methods using microbiological analyzers.

Results. It was found that taxonomic structure of microflora has changed during the six-year period of studies, being characterized by the increased frequency of isolation of gram-negative strains *A. baumannii*, *K. pneumoniae* and *E. coli* alongside the decreased fraction of *P. aeruginosa* and *S. aureus*. Increase in resistance of the main microorganism species was revealed to the majority of antibacterial drugs used in the hospital. “Problem” microorganisms showing the highest antibiotic resistance with the tendency towards growth include *A. baumannii* and *K. pneumoniae*.

Conclusions. The obtained data allow to optimize the empiric therapy in multifield surgical hospital and should be considered when developing system of microbiological monitoring of nosocomial infections.

Keywords: nosocomial infections, microflora of surgical hospital patients, taxonomic structure, antibiotic resistance, microbiological monitoring.

Введение

На сегодняшний день очевидным является тот факт, что микрофлора лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) – это результат совокупности сложных процессов взаимодействия микро - и макроорганизма, протекающих под влиянием агрессивных агентов внешней среды [1]. На количественные параметры и видовой состав микрофлоры ЛПУ влияют многочисленные процессы и факторы, определяющие её динамичность [2]. При этом формируется свой, характерный для каждого конкретного стационара спектр основных возбудителей, а также индивидуальный уровень их резистентности к антимикробным препаратам. Появление антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и создание в крупных многопрофильных стационарах благоприятных условий для длительной циркуляции потенциальных этиологических агентов – основные предпосылки возникновения нозокомиальных инфекций (НИ) [3]. НИ утяжеляют общее состояние больных и увеличивают продолжительность пребывания пациента в хирургическом стационаре в среднем на 12–18 дней [4]. По этим причинам формирование представлений об особенностях структуры и динамике микрофлоры необходимо, во-первых, для разработки и внедрения высокоэффективных мер контроля за возбудителями НИ, а во-вторых, для осуществления регулярного мониторинга за динамикой их резистентности к антимикробным препаратам. Именно знание структурных особенностей микрофлоры позволяет более эффективно бороться с НИ, оптимизировать их этиотропную терапию с учетом внутрибольничной чувствительности к антибактериальным препаратам и в результате снизить экономические потери в хирургическом стационаре [5].

Цель работы – изучить особенности микрофлоры, выделенной от больных в многопрофильном хирургическом стационаре за период с 2010 по 2015 гг., и оценить её резистентность к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 13896 проб клинического материала от 4569 пациентов, находившихся на стационарном лечении в

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» в период с 2010 по 2015 год.

Микробиологические исследования проводились на базе лаборатории профилактики и лечения инфекции в хирургии и включали в себя выделение, идентификацию и определение чувствительности изолятов микроорганизмов к антибиотикам. Отбор проб клинического материала осуществляли согласно утвержденным нормативным документам [6] с использованием коммерческих транспортировочных систем (Coran, Италия). Выделение микрофлоры из нестерильных локусов осуществляли на средах общего назначения и селективных плотных средах «Pronadisa» (Conda, Испания) в соответствии с общепринятыми методиками [7]. Видовую идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам производили на микробиологическом анализаторе VITEK 2 Compact (Biomerieux, Франция) [8]. Исследование крови на стерильность осуществляли на анализаторе ВАСТЕС 9050 с использованием коммерческих питательных сред (Becton Dickinson, США) с последующим высевом положительных гемокультур на плотные питательные среды «Pronadisa» (Conda, Испания).

Статистический и эпидемиологический анализ данных, полученных в ходе исследования, осуществлялся с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и «Система микробиологического мониторинга «Микроб-2» [9, 10].

Результаты и обсуждение

В период с 2010 по 2015 гг. в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (РНЦХ) образцами клинического материала, наиболее часто поступавшими на микробиологическое исследование в лабораторию профилактики и лечения инфекции в хирургии, являлись кровь, моча, раневое отделяемое, отделяемое по абдоминальным дренажам, аспират из нижних дыхательных путей (НДП) – трахеи и бронхов (рис. 1).

За шестилетний период исследований из 13896 проб 6270 (45,1%) высевов были положительными. При этом высеваемость микроорганизмов из разных видов клинического материала распределялась следующим образом (табл. 1).

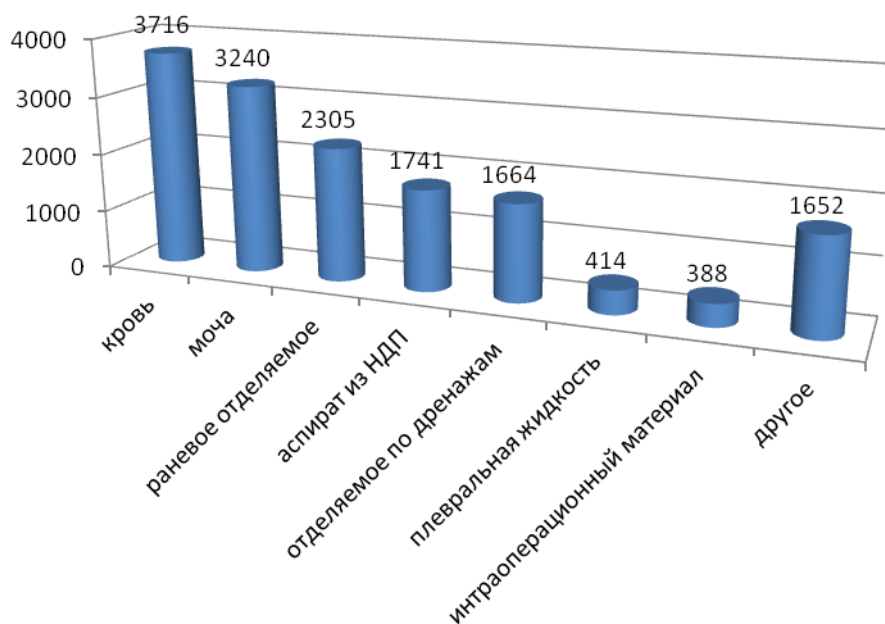


Рис.1. Структура исследуемого материала, поступившего на микробиологическое исследование в 2010-2015 гг.

Наибольший процент положительных высевов пришелся на посевы аспирата из НДП (99,8%), раневого отделяемого (69,0%), отделяемого по дренажам (44,9%) и мочи (44,5%).

Таблица 1. Высеваемость микроорганизмов в зависимости от вида клинического материала

Исследуемый материал	Количество образцов (n)	Положительные высевы (абс. / %)
Аспират из НДП	1741	1737 / 99,8%
Раневое отделяемое	2305	1591 / 69,0%
Моча	3240	1441 / 44,5%
Отделяемое по дренажам	1664	725 / 44,9%
Кровь	3716	619 / 16,7%
Плевральная жидкость	414	76 / 18,4%
Интраоперационный материал	388	42 / 10,8%
Другое	1652	39 / 2,4%
Всего	13896	6270 / 45,1%

Из всех 6270 положительных высевов в 4640 (74,0%) пробах микроорганизмы были выделены в монокультуре, а в 1630 (26,0%) образцах регистрировались микробные ассоциации. Анализ структуры микробных ассоциаций позволил выявить, что они были представлены двух-, трёх- и четырехкомпонентными вариантами с явным преобладанием первого. Так, на долю

ассоциаций, состоящих из двух, трёх и четырёх видов микроорганизмов, пришлось 80,9%, 15,9%, и 3,2% выборки соответственно. Было установлено, что наиболее часто микроорганизмы-ассоцианты выявлялись в аспирате из НДП (48,0%), раневом отделяемом (19,3%) и отделяемом из абдоминальных дренажей (13,0%).

Как видно из рисунка 2, спектр выделенных микроорганизмов характеризовался выраженным видовым разнообразием с доминированием *Staphylococcus epidermidis*, удельный вес которого составил 15%. На долю *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* пришлось по 9% положительных высевов, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* были изолированы в 8% случаев каждый, а в 7% встречались *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Наряду с доминирующими микроорганизмами, реже в клиническом материале обнаруживались представители «минорных» видов микроорганизмов: *Acinetobacter baumannii* (4%), *Enterobacter cloacae* (3%), *Enterococcus faecium* (3%), *Proteus mirabilis* (2%) и прочие, удельный вес каждого из которых составлял менее 2% выборки.

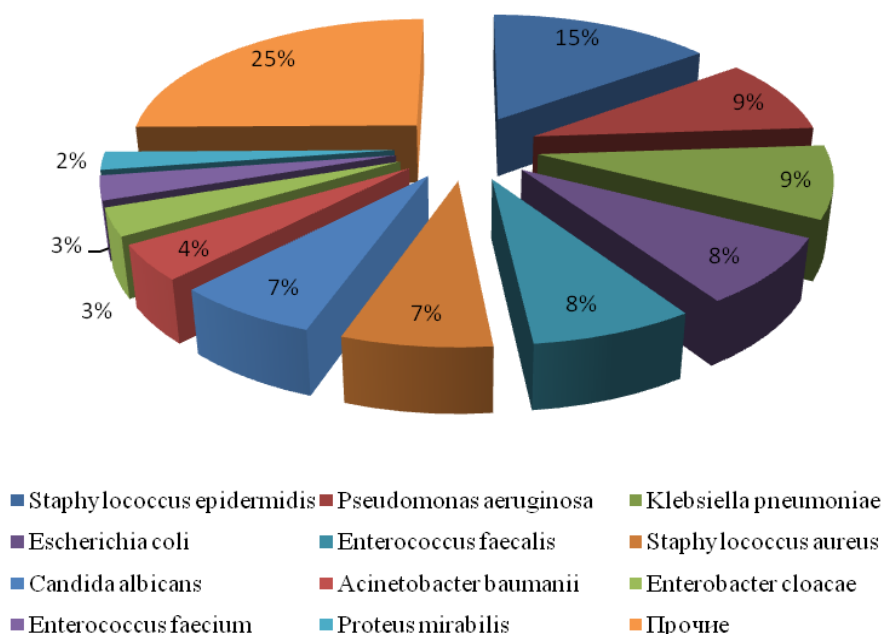


Рис. 2. Видовая структура микрофлоры, больных в стационаре РНЦХ.

При анализе частоты высеваемости основных представителей микрофлоры из различных видов исследуемого материала установлено, что грамположительные кокки *S. epidermidis* (47%) и *S. aureus* (56%) наиболее часто

встречались в раневом отделяемом (рис. 3). Штаммы *E. faecalis* в равной степени обнаруживались в аспирате из НДП и отделяемом ран (по 25% случаев). Неферментирующие грамотрицательные бактерии *P. aeruginosa* (38%) и *A. baumannii* наряду с дрожжеподобными грибами *C. albicans* (45%) чаще других видов удавалось высевать из аспириата из НДП, причем ацинетобактерии изолировались из этого материала более чем в 70% случаев. В то же время представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E. coli*, в 50% случаев выделялись из проб мочи, а *K. pneumoniae* с одинаковой частотой (25%) встречались в аспирате из НДП и моче.

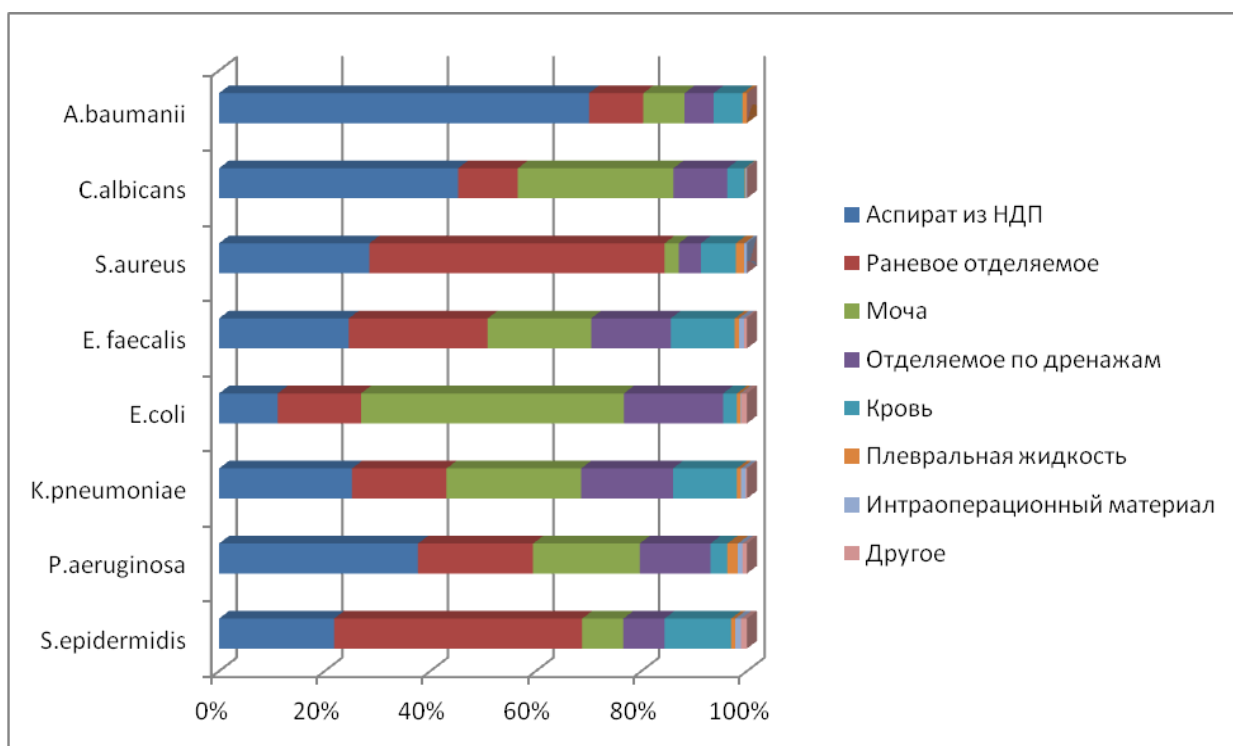


Рис. 3. Частота высеваемости отдельных видов микроорганизмов из различного биоматериала.

Изучение динамики микрофлоры стационара за анализируемый период позволило выявить тенденцию к изменению таксономической структуры, которая характеризовалась увеличением частоты выделения штаммов одних видов на фоне снижения доли других (рис. 4).

Так, высеваемость *Acinetobacter baumannii* возросла с 1,9% в 2010 г. до 6,4% в 2015 г., *Klebsiella pneumoniae* – с 4,4 до 12,7% и *Escherichia coli* – с 7,6 до 10,0% при одновременном снижении частоты выделения *Pseudomonas aeruginosa* с 11,4 до 6% (в 2014 г.) и *S. aureus* с 7,9 до 4,8% от общего числа положительных высевок. Отмеченное увеличение доли *A. baumannii* до 8,2% в

2014 г., *K. pneumoniae* до 9,6 % в 2011 г. и *P. aeruginosa* до 8,3% в 2015 г., по всей видимости, было связано с имевшими место вспышками внутрибольничных инфекций, вызванными этими микроорганизмами.

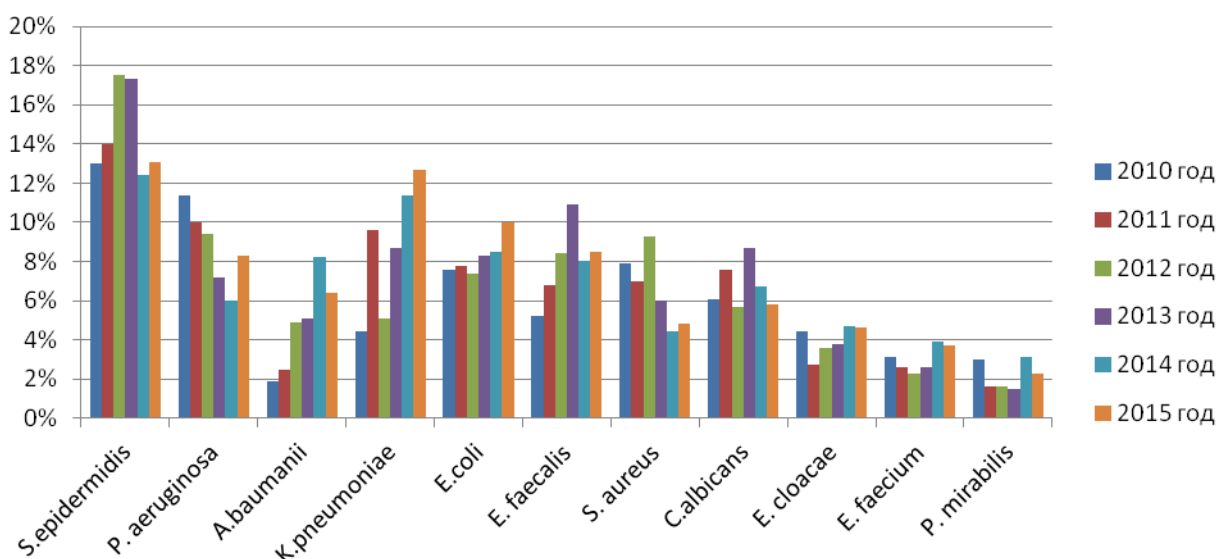


Рис. 4. Динамика видового состава микрофлоры, выделенной у больных РНЦХ за 2010-2015 гг.

Исследования по оценке резистентности выделенных штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам позволили зафиксировать, что *K. pneumoniae* и *E. coli* демонстрировали высокую устойчивость к цефепиму и ципрофлоксацину – больше половины изолятов этих бактерий оказались к ним устойчивы (табл. 2). Кроме того более половины штаммов *P. aeruginosa* так же проявляли резистентность к ципрофлоксацину.

Таблица 2. Антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий

Антибиотик	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Меропенем	7,7 %	0	36,0%
Имипенем	10,0%	0	37,4%
Амикацин	25,5%	5,0%	31,3%
Цефоперазон/сульбактам	33,8%	11,6%	35,7%
Цефепим	72,5%	54,2%	30,4%
Ципрофлоксацин	64,4%	53,1%	51,5%

Установлено, что резистентность к антибактериальным препаратам *E. coli* и *P. aeruginosa* за анализируемый период существенно не изменилась, во время как число штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к имипенему, увеличилось с 7,2% в 2010 г. до 17,5% в 2015 г., к меропенему – с 10,0 до 16,0%, к

цефоперазону/сульбактаму – с 24,0 до 43% и к цефепиму – с 56,6 до 81,7%.

В течение всего периода наблюдений клинические изоляты *A. baumannii* демонстрировали множественную устойчивость к антибиотикам, что подтверждает данные российских многоцентровых исследований [11]. Причем именно у ацинетобактерий наблюдалось появление наибольшего числа резистенсваров, устойчивых к основным антибактериальным препаратам, используемым в стационаре (рис. 5). Так, за период с 2010 по 2015 гг., устойчивость этих микроорганизмов к карбапенемам возросла более чем в два раза – к имипенему с 41,0 до 83,3%, а к меропенему с 35,7 до 93,0%. Число штаммов *A. baumannii*, устойчивых к амикацину, выросло с 41,7 до 81,3%, к цефоперазону/сульбактаму – с 43,0 до 60,0% и к цефепиму – с 52,0 до 84,8%. При этом изначально высокий процент резистентных к ципрофлоксацину штаммов приблизился к максимальному значению, увеличившись с 90,0 до 99,0%.

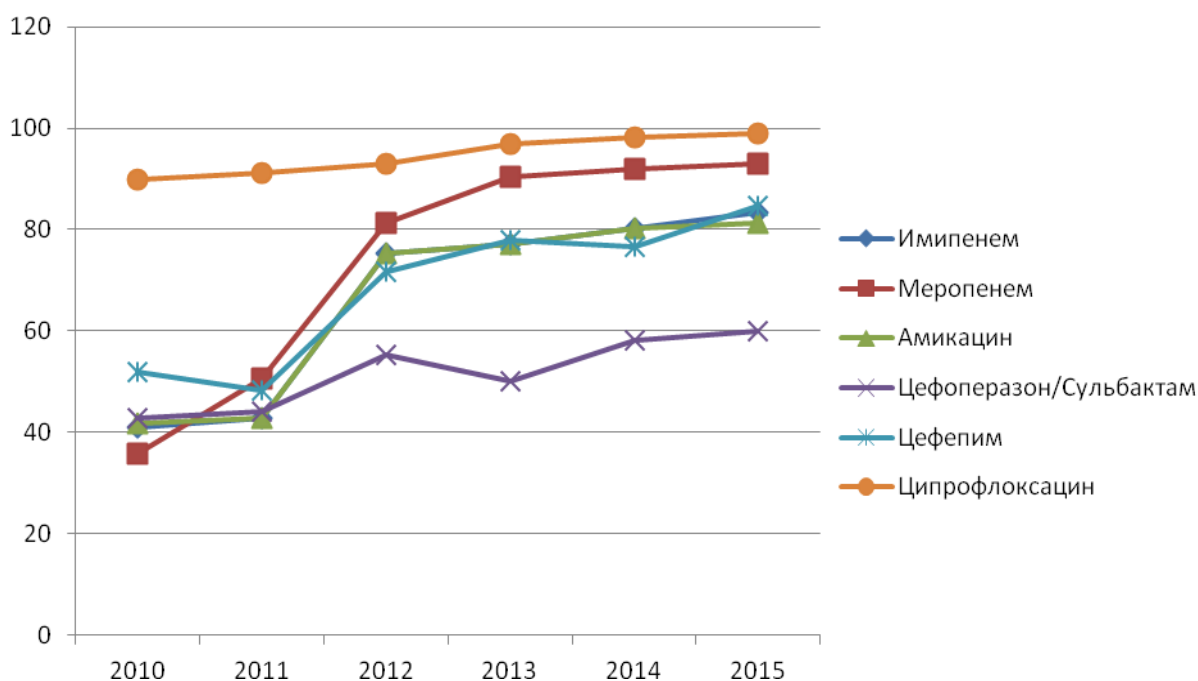


Рис. 5. Динамика антибиотикорезистентности *A. baumannii* (% резистентных штаммов).

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам доминантных видов стафилококков выявило тревожную тенденцию к увеличению числа резистентных штаммов *S. epidermidis* (рис. 6). Так, при анализе их резистограмм установлено, что метициллин-резистентными были 80,6% *S. epidermidis*, причем эта устойчивость выросла с 63,3% в 2010 г. до 90,5% в

2015 г. В то же время изоляты *S. aureus* обладали менее выраженной резистентностью к метициллину, а их среднее количество составило 31,2% и за шесть лет достоверно не изменялась. Резистентность к ципрофлоксацину отмечалась в среднем у 57,0% штаммов эпидермального стафилококка, увеличившись за исследуемый период времени с 53,3 до 61,0%. Изоляты *S. aureus* были устойчивы к этому антибиотику в 27,0% случаев, и их резистентность менялась незначительно. В целом устойчивость эпидермального стафилококка к другим, наиболее часто используемым в РНЦХ, антибиотикам была выше таковой у *S. aureus*, но к рифампицину были резистентны в равной степени по 18,5% штаммов обоих видов, а к ванкомицину оставались чувствительными все изоляты *S. aureus* и *S. epidermidis*.

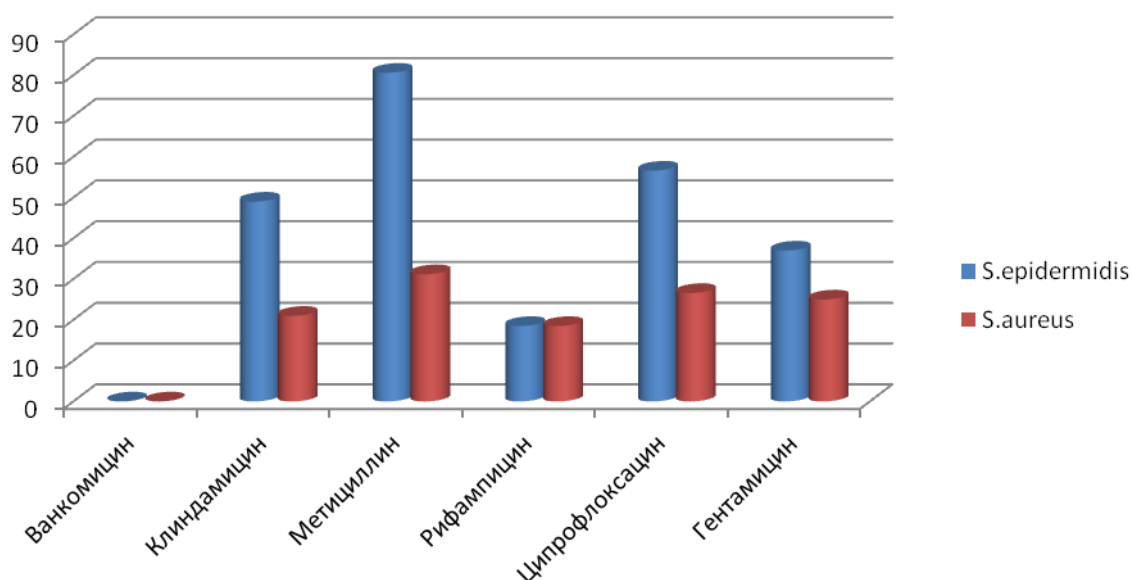


Рис. 6. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* (в %).

При анализе резистограмм клинических изолятов *E. faecalis* обращает на себя внимание частота выделения устойчивых штаммов к ципрофлоксацину (65,5%) и ампициллину (60,2%), без тенденции к увеличению устойчивости. Вызывает опасение тот факт, что за последние два года наблюдений были зарегистрированы первые случаи антибиотиорезистентности к ванкомицину и линезолиду у штаммов фекального энтерококка.

Заключение

Таким образом, за шестилетний период исследований выявлено динамичное изменение таксономической структуры микрофлоры, характеризующееся увеличением частоты выделения штаммов грамотрицательных бакте-

рий *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* на фоне снижения доли *P. aeruginosa* и *S. aureus*. Наблюдался рост резистентности основных видов микроорганизмов к большинству используемых в стационаре антибактериальных препаратов. Максимальный рост резистентности по отношению к подавляющему большинству антибиотиков демонстрировали штаммы *A. baumannii*. Среди доминантных представителей семейства *Enterobacteriaceae* наиболее высокий уровень резистентности выявлен у *K. pneumoniae*. В структуре грамположительных кокков значительно выросло количество метициллин-резистентных штаммов *S. epidermidis*, а *S. faecalis* демонстрировали стабильно высокую устойчивость к ципрофлоксацину и ампициллину.

Описанная локальная (внутрибольничная) картина отражает общемировые тенденции роста антибиотикорезистентности потенциально патогенной микрофлоры [12, 13]. Полученные нами данные об уровне устойчивости к антибактериальным препаратам ведущей микрофлоры пациентов стационара позволяют обосновать практические рекомендации по рациональному назначению эмпирической (стартовой) терапии в РНЦХ и вплотную приблизиться к разработке полноценной системы микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поликарпова С.В., Чепурная И.М., Жилина С.В. и др. Анализ микробного пейзажа в современном стационаре. Альманах клинической медицины. 2011. 24: 61-66.
2. Гриценко В.А., Шагинян И.А. Нозокомиальные инфекции: 1. Известные и новые подходы к классификации. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4: 17 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-4/Articles/VAG-SIA-2013-4.pdf>).
3. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Слетов А.М. Результаты мониторинга видового состава и основных биологических характеристик микроценозов многопрофильного стационара. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009. 4: 90-98.
4. Орлова О.А., Акимкин В.Г. Чистова А.В. и др. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях хирургического профиля. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19. 6: 20-27.
5. Воробьева О.Н., Денисенко Л.И., Жилина Н.М. и др. Анализ распространенности, структуры и чувствительности к антибиотикам возбудителей внутрибольничных инфекций. Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25. 3 (1): 72-76.
6. МУ 4.2.2039-05.4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортировки биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания. М., 2006
7. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М., 1989. 126 с

8. МР 02.032-08. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам с применением автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact. Методические рекомендации. М., 2008
9. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 312 с.
10. Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Лукин И.Н. и др. Система регистрации и анализа в работе микробиологических лабораторий. Эпидемиол. и инфекц. болезни. 2000. 5: 36-41.
11. Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2010. Т. 12 (2): 96-104.
12. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2008. 46: 155–164.
13. Leopold S. J., van Leth F., Tarekegn H., and Schults C. Antimicrobial Drug Resistance Among Clinically Relevant Bacterial Isolates in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014. 69(9):2337–2353.

Поступила 21.03.2016

(Контактная информация: Мругова Татьяна Маратовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; адрес: 119991, г. Москва, пер. Абрикосовский, д. 2; тел./факс 8 (499) 246 89 88; e-mail: t.m.mrugova@gmail.com)

LITERATURA

1. Polikarpova S.V., Chepurnaja I.M., Zhilina S.V. i dr. Analiz mikrobnogo pejzazha v sovremennom stacionare. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2011. 24: 61-66.
2. Gricenko V.A., Shaginjan I.A. Nozokomial'nye infekcii: 1. Izvestnye i novye podhody k klassifikacii. Bjul'teten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN. 2013. 4: 17 s. [Elektr. resurs] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-4/Articles/VAG-SIA-2013-4.pdf>).
3. Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L., Sletov A.M. Rezul'taty monitoringa vidovogo sostava i osnovnyh biologicheskikh harakteristik mikrocozov mnogoprofil'nogo stacionara. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicin-skie nauki. 2009. 4: 90-98.
4. Orlova O.A., Akimkin V.G. Chistova A.V. i dr. Jependemiologicheskaja harakteristika infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi, v otdelenijah hirurgicheskogo profilja. Jependemiologija i infekcionnye bolezni. 2014. T. 19. 6: 20-27.
5. Vorob'eva O.N., Denisenko L.I., Zhilina N.M. i dr. Analiz rasprostranennosti, struktury i chuvstvitel'nosti k antibiotikam vobzuditelej vnutribol'nichnyh infekcij. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. T. 25. 3 (1): 72-76.
6. MU 4.2.2039-05.4.2. Metody kontrolja. Biologicheskie i mikrobiologicheskie fakto-ry. Tehnika sbora i transportirovki biomaterialov v mikrobiologicheskie laboratorii. Metodicheskie ukazaniya. M., 2006
7. Prikaz MZ SSSR № 535 ot 22 aprelja 1985 g. «Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovanija, primenjaemyh v kliniko-diagnosticheskikh laboratorijah lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij». M., 1989. 126 s
8. МР 02.032-08. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам с применением автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact. Методические рекомендации. М., 2008
9. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 312 с.

10. Skala L.Z., Nehorosheva A.G., Lukin I.N. i dr. Sistema registracii i analiza v rabote mikrobiologicheskikh laboratorij. Jepidemiol. i infekc. bolezni. 2000. 5: 36-41.
11. Martinovich A.A. Dinamika antibiotikorezistentnosti i jepidemiologija infekcij, vyzvannyh Acinetobacter spp., v Rossii. Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Himioterapija. 2010. T. 12 (2): 96-104.
12. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2008. 46: 155–164.
13. Leopold S. J., van Leth F., Tarekegn H., and Schults C. Antimicrobial Drug Resistance Among Clinically Relevant Bacterial Isolates in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014. 69(9):2337–2353.

Образец ссылки на статью:

Мругова Т.М., Качалова И.В. Особенности таксономической структуры и резистентности к антибиотикам микрофлоры, изолированной от больных в многопрофильном хирургическом стационаре. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2. 12с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/MTM-2016-2.pdf>).