УДК: 619:653.31:636.4

DOI: 10.31073/vet_biotech37-09

ТАРАСОВ О.А., канд. вет. наук, e-mail: ast97@ukr.net,

ГУДЗЬ Н.В., канд. вет. наук, e-mail: gudznataly@gmail.com,

ТЕРЕЩЕНКО С.М., e-mail: stercsh@ukr.net

Інститут ветеринарної медицини НААН

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ШТАМІВ ТА ІЗОЛЯТІВ ЗБУДНИКА БЕШИХИ СВИНЕЙ ДО АНТИБІОТИКІВ

В статті наведені результати досліджень щодо вивчення чутливості музейних штамів та ізолятів збудника бешихи свиней (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) до широкого спектру антибіотиків, які сьогодні застосовуються в господарствах України для лікування інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Всі штами показали високу чутливість до пеніциліну та амоксициліну, які мали бактерицидну дію в концентрації 0,05–0,1 мкг/см³, а також до фторхінолонів (енрофлоксацину та ципрофлоксацину) в концентрації 0,05–1,0 мкг/см³. Чутливість до цефазоліну була децю нижче – 0,1–0,2 мкг/см³.

Встановлено досить низьку чутливість всіх виділених ізолятів до гентаміцину, неоміцину та доксицикліну у порівнянні із контролем (патогенний музейний штам К), що відображає сучасну тенденцію розвитку резистентності мікрофлори до антибіотичних препаратів. Отримані результати можуть бути використані для оптимізації схем антибіотикотерапії бешихи свиней та прогнозування утворення антибіотикорезистентних штамів.

Ключові слова: збудник бешихи свиней, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, ізолят, чутливість до антибіотиків.

Вступ. Застосування індустріальних методів виробництва м'яса та продуктів свинарства супроводжується постійними змінами епізоотичної ситуації щодо інфекційних захворювань, одним із найбільш поширених з яких є бешиха свиней [1–3]. Ефективна боротьба з інфекційними захворюваннями бактеріальної етіології можлива за застосування специфічних вакцин та антибіотикотерапії. Безконтрольне застосування антибіотиків в господарствах сприяє утворенню полірезистентних штамів, боротьба з якими являє собою складне завдання, оскільки вибір наявних груп антибіотиків досить обмежений [4–7]. Перед вибором антибіотичних препаратів для застосування в умовах господарства необхідно попередньо вивчити їх активність до наявних збудників, а також дотримуватись рекомендацій до застосування препаратів [8–9]. Застосування препаратів на основі наукового обґрунтування їх ефективності в умовах конкретного господарства сприяє ефективній боротьбі із збудниками [10–11]. Дані літератури вказують на значне розповсюдження та

вагомі економічні втрати внаслідок шлунково-кишкових та респіраторних захворювань свиней у країнах із розвинутим свинарством. Питання конструювання високоефективних антибіотичних препаратів також має соціальне та епідеміологічне значення [12].

Мета роботи. Провести дослідження чутливості музейних штамів та патогенних польових ізолятів збудника бешихи свиней, виділених з різних регіонів України.

Матеріали та методи досліджень. Об'єктом дослідження слугували штами та ізоляти *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Виділення та культивування ізолятів та музейних штамів збудника бешихи свиней проводили із використанням загальноприйнятих мікробіологічних методів та середовищ. Штами бактерій бешихи культивували у м'ясопептонному бульйоні Хоттінгера з вмістом (%): пептону – 0,5; натрію хлориду – 0,2; калію фосфорнокислого однозаміщеного – 0,3; натрію фосфорнокислого двошаміщеного – 2; детергенту Tween-80 – 0,05; сироватки крові великої рогатої худоби, коней або овець – 8–10; глюкози – 0,4; амінного азоту 180–200 мг %. Поживне середовище мало рН 7,4–7,6.

Дослідження з визначення чутливості дослідних ізолятів і одержання антибіотикограми проводили диско-дифузійним (ДДМ) методом з використанням дисків з антибіотиками згідно рекомендацій EUCAST на агарі Мюллера-Хінтона [3]. Метод дифузії в агар базувався на здатності антибіотичної субстанції (АБС) дифундувати із паперових дисків у поживне середовище та інгібувати ріст мікроорганізмів на поверхні агару. Для проведення дослідів застосовували поживне середовище Мюллер-Хінтона, яке готували згідно настанови та стерилізували автоклавуванням. Інокулят готували шляхом розведення добової культури кожного досліджуваного мікроорганізма окремо фізіологічним розчином до вмісту $1,5 \times 10^8$ КУО/см³, використовуючи в для контролю стандартні зразки каламутності за Мак Фарландом 0,5 одиниць. Підготовлений інокулом наносили на поверхню поживного середовища в чашках Петрі в об'ємі 1 см³, рівномірно розподіляли по всій його поверхні шпателем. Чашки витримували протягом 15 хвилин. Потім на поверхню засіяного поживного середовища за допомогою пінцету розкладали диски з АБС з дотриманням відстані між дисками та краєм чашки не менше 20 мм. Тобто, на одну чашку розміщали не більше шести дисків. Після розкладання дисків засіяні чашки Петрі ставили до термостату догори дном та інкубували при температурі $35,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ протягом 24 годин. Облік розмірів зон затримки росту тест-мікроорганізмів проводили за допомогою електронного штангенциркуля з точністю до 0,1 мм. При визначенні зон затримки росту мікроорганізмів враховували лише зони повної відсутності видимого росту.

За проведення досліджень використовували також метод мікророзведень в поживному середовищі з наступним культивуванням в умовах, оптимальних для мікроорганізмів ($35,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$). В дослідженнях визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для виділених ізолятів *Erysipelothrix rhusiopathiae*, для чого використовували метод послідовних розведень за стандартним протоколом.

В роботі використовували штами та ізоляти *Erysipelothrix rhusiopathiae*, що виділені фахівцями лабораторії зоонозних інфекцій та оцінки ризиків, які зберігаються та підтримуються в Інституті ветеринарної медицини НААН. Для проведення досліджень використовували 5 патогенних ізолятів від свиней, що були виділені під час виїздів у господарства Київської, Одеської, Полтавської, Черкаської, Херсонської областей, а також музейні штами: авірулентний штам ВР-2 вар «ІВМ», вірулентні штами «К», «149», «Ш», «БЦ».

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень вивчено чутливість музейних штамів та ізолятів збудника бешихи свиней (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) до широкого спектру антибіотиків, які сьогодні застосовуються в господарствах України для лікування інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Всі штами показали високу чутливість до пеніциліну та амоксициліну, які мали бактеріцидну дію в концентрації $0,05\text{--}0,1\text{ мкг/см}^3$, а також до фторхінолонів (енрофлоксацину та ципрофлоксацину) в концентрації $0,05\text{--}1,0\text{ мкг/см}^3$. Чутливість до цефазоліну була дещо нижче – $0,1\text{--}0,2\text{ мкг/см}^3$. Всі штами були резистентні до триметоприму, сульфадиметоксину та канаміцину (табл. 1).

Таблиця 1

Результати вивчення загальної кількості чутливих музейних штамів та ізолятів збудника бешихи до антибіотичних субстанцій, n=10

Антибіотична субстанція	Кількість ізолятів з МІК, мкг/см ³										МІК, мкг/см ³
	0,05	0,10	0,20	0,50	1,0	5,0	10,0	25,0	50,0	100,0	
Пеніцилін	8	2									0,05–0,10
Енрофлоксацин	6	2		1	1						0,05–1,0
Ерітроміцин							6	1	3		10,0
Тетрациклін									1	9	50,0–100,0
Гентаміцин								4	8		25,0–50,0
Ципрофлоксацин	7	1	1	1							0,05–0,5
Триметоприм										-	–
Сульфадиметоксин										-	–
Канаміцин										-	–
Цефазолін		8	2								0,1–0,2
Амоксицилін	8	1	1								0,05–0,20

Гентаміцин та тетрациклін виявили слабку активність проти всіх штамів збудника бешихи свиней. Суттєвої різниці в чутливості до антибіотиків авірулентного штаму ВР-2 вар «ІВМ», вірулентних штамів «К», «149», «Ш», «БЦ» та п'яти досліджених високовірулентних польових ізолятів не виявлено.

Результати досліджень, проведених із застосуванням диско-дифузійного методу представлено в таблиці 2 та на ілюстрації (рис. 1).

Рис. 1. Дослідження чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом: 1 – висока чутливість; 2 – помірна чутливість; 3 – резистентність.

При вивченні п'яти високопатогенних ізолятів виявили однорідний профіль чутливості до тестованих антибіотичних речовин, окремі розбіжності, на нашу думку, можуть бути обумовленими особливостями застосування антибіотиків першого та другого вибору в різних господарствах, де були виділені досліджувані ізоляти збудника бешихи (табл. 2).

Таблиця 2

**Чутливість мікроорганізмів до антибіотичних сполук (субстанцій),
M±m, n=3**

Назва антибіотичної сполуки	Діаметр зон затримки росту, мм					
	<i>Er. rhusiopathiae</i> 1	<i>Er. rhusiopathiae</i> 2	<i>Er. rhusiopathiae</i> 3	<i>Er. rhusiopathiae</i> 4	<i>Er. rhusiopathiae</i> 5	<i>Er. rhusiopathiae</i> 149 (контроль)
Цефалексин	41,0±0,9	40,3±1,0	35,0±1,0	38,2±0,2	33,3±0,9	37,3±2,2
Цефтриаксон	38,1±0,1	40,0±1,5	42,3±1,4	41,0±0,5	40,0±2,2	45,0±3,6
Цефазолін	39,2±0,8	39,6±0,9	40,2±1,9	40,3±2,4	42,3±1,1	44,6±2,5
Рифампицин	20,5±0,9	21,4±1,0	23,3±0,9	19,4±0,7	22,7±1,9	21,0±0,8
Ампицилін	39,0±1,0	39,4±0,3	37,2±1,3	38,5±0,3	34,3±0,3	39,8±0,9
Неоміцин	11,4±0,5*	19,1±1,0	15,4±0,2*	10,1±0,3*	18,7±0,3	20,9±1,8
Стрептомицин	8,1±0,6	11,0±0,1	11,1±0,3	10,2±0,2	9,1±0,2	10,0±0,6
Канаміцин	—	—	—	—	—	—
Гентаміцин	12,2±0,3**	16,6±0,5*	18,6±0,2*	18,3±0,5*	18,5±0,5*	25,6±0,5
Тетрациклін	—	—	—	—	—	—
Ципрофлоксацин	39,0±0,3	33,2±0,3	27,2±1,0	35,5±0,4	29,3±0,4	36,2±4,2
Амоксицилін з клавулановою кислотою	34,1±1,4	33,0±0,3	35,3±0,8	34,3±1,8	35,4±0,7	35,9±2,3
Амоксицилін	18,5±0,5*	24,6±2,5	25,7±1,5	30,4±0,5*	24,2±1,0	22,6±2,5
Доксициклін	10,2±1,0**	10,4±0,1**	8,2±0,3**	12,6±0,3**	—	25,4±0,1
Енрофлоксацин	39,1±1,0*	15,7±0,5*	19,4±0,5*	25,4±1,0*	19,1±0,5*	32,7±0,5

Примітка: *p<0,5, **p<0,05 у порівнянні із контрольною групою.

При вивченні п'яти високопатогенних ізолятів виявили однорідний профіль чутливості до тестованих антибіотичних речовин, окремі розбіжності, на нашу думку, можуть бути обумовленими особливостями застосування антибіотиків першого та другого вибору в різних господарствах, де були виділені досліджувані ізоляти збудника бешихи.

Всі досліджені ізоляти були найбільш чутливими до цефалоспоринової групи антибіотиків (зона затримки росту цефалексину складала від 33,3±0,9 мм до 41,0±0,9 мм; цефтриаксону – від 38,1±0,1 мм до 42,3±1,4 мм; цефазоліну – від 39,2±0,8 мм до 42,3±1,1 мм), пеніцилінової групи (зона затримки росту ампициліну складала від 34,3±0,3 мм до 39,4±0,3 мм; амоксициліну – від 18,5±0,5 мм до 30,4±0,5 мм та амоксициліну із клавулановою кислотою – від

33,0±0,3 мм до 35,4±0,7 мм) та фторхінолонів (зона затримки росту енрофлоксацину складала від 15,7±0,5 мм до 39,1±1,0 мм; ципрофлоксацину – від 27,2±1,0 мм до 39,0±0,3 мм). Значно нижчі в порівнянні із музейним патогенним штамом зони затримки росту у відношенні до енрофлоксацину ізолятів 2, 3 та 5 та до гентаміцину ізолятів 1 та 2 ймовірно пояснюються набутою резистентністю.

Встановлено досить низьку чутливість всіх виділених ізолятів до гентаміцину, неоміцину та доксицикліну у порівнянні із контролем (патогенний музейний штам)/ Всі ізоляти були нечутливі до канаміцину та тетрацикліну, що відповідає літературним даним та біологічним характеристикам збудника.

Отримані дані відображають певні тенденції розвитку резистентності мікрофлори до певних антибіотичних препаратів, що може бути обумовленим тривалим терміном застосування антибіотиків у господарствах, з яких було виділено вказані мікроорганізми та відсутністю скринінгу антибіотикограм у відношенні до збудників бактеріальної етіології в умовах цих господарств.

Висновки та перспективи подальших досліджень:

1. В результаті проведених досліджень вивчено чутливість 5 музейних штамів та 5 ізолятів збудника бешихи свиней до широкого спектру антибіотиків, які сьогодні застосовуються в господарствах України для лікування інфекційних захворювань бактеріальної етіології. Всі штами показали високу чутливість до пеніциліну та амоксициліну, які мали бактеріцидну дію в концентрації 0,05–0,1 мкг/см³, а також до фторхінолонів (енрофлоксацину та ципрофлоксацину) в концентрації 0,05–1,0 мкг/см³.

2. Встановлено досить низьку чутливість всіх виділених ізолятів до гентаміцину, неоміцину, цефалексину та доксицикліну у порівнянні із контролем (патогенний музейний штам К), що відображає сучасну тенденцію розвитку резистентності мікрофлори до антибіотичних препаратів.

Результати досліджень можуть бути використаними для оптимізації схем антибіотикотерапії захворювання свиней на бешиху та прогнозування утворення антибіотикорезистентних штамів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Супотницький М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М.В. Супотницький // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4–44.
2. Методичні вказівки щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. – К., ДНДІЛДВСЕ, 2014. – С. 19–24.
3. E. Matuschek Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories / E. Matuschek, D.F.J. Brown, G. Kahlmeter // Clinical Microbiology and Infection. – Vol. 20(4). – 2014. – P. 255–266. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>.

4. Bukholm G. Hep-2 cells alters the adhesive ability of *Pseudomonas aeruginosa* / G. Bukholm, M. Bergh, M. Degre // APMIS. – 1988. – № 96 (11). – P. 1043–1048.
5. Mahtab A. Isolation and characterization of antibiotic resistant bacterial strains from clinical isolates / A. Mahtab, Wajia Nagvi, Habib Hawue // Indian J. Microbiol. – 1985. – Vol. 25, № 3–4. – P. 118–124.
6. Doyle M.P. Antimicrobial resistance: implications for the food system / M.P. Doyle // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. – 2006. – № 5. – P. 71–137.
7. Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance / P.J. Yeh, M.J. Hegreness, A.P. Aiden, R. Kishnov // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – № 5. – P. 460–466.
8. Genetics of *Streptomyces rimosus*, the oxytetracycline producer / H. Petkovic, J. Cullum, D. Hranueli et al. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2006. – № 70. – P. 704–728.
9. Benveniste R. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistance bacteria / R. Benveniste, J. Daves // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1973. – № 70. – P. 2276–2280.
10. Яковлев В.П. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // Инф. антимикроб. терапия. – 2002. – № 4 (2). – С. 24–30.
11. Devasahayam G. Newer antibacterial drugs for a new century / G. Devasahayam, W.M. Scheld, P.S. Hoffman // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2010. – № 19. – P. 215–234.
12. Брицун В.М. Антимікробні властивості 2-арил-2,3-дигідро-4н-[1,3]тіазино[3,2-α]бензімідазол-4-онів та їх похідних / В.М. Брицун, О.І. Майборода // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів «Фармація України». Харків, 2018. – 545с.

ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШТАММОВ И ИЗОЛЯТОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ РОЖИ СВИНЕЙ К АНТИБИОТИКАМ / Тарасов О.А., Гудзь Н.В., Терещенко С.М.

В статье приведены результаты исследований по изучению чувствительности музейных штаммов и изолятов возбудителя рожи свиней (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) к широкому спектру антибиотиков, которые сегодня применяются в хозяйствах Украины для лечения инфекционных заболеваний бактериальной этиологии. Все штаммы показали высокую чувствительность к пенициллину и амоксициллину, которые характеризовались бактерицидным действием в концентрации 0,01–0,06 мкг/см³, а также к фторхинолонам (энрофлоксацин и ципрофлоксацин) в концентрации 0,05–0,1 мкг/см³. Чувствительность к цефазолу была несколько ниже – 0,25 мкг/см³.

Выявлено довольно низкую чувствительность всех выделенных изолятов к гентамицину, неомицину и доксициклину по сравнению с контролем (патогенный музейный штамм К). Полученные результаты отражают современную тенденцию развития резистентности микрофлоры к антибиотическим препаратам и могут быть использованы для оптимизации схем профилактики рожи свиней и прогнозирования появления антибиотикорезистентных штаммов.

Ключевые слова: возбудитель рожи свиней, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, изолят, чувствительность к антибиотикам

THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF THE SWINE ERYSIPELAS CAUSATIVE AGENT STRAINS AND ISOLATES TO ANTIBIOTICS / Tarasov O.A., Hudz N.V., Tereschenko S.M.

Introduction. The effective control of infectious diseases of bacterial etiology is possible to perform using specific vaccines and antibiotics. An uncontrolled antibiotics application in pig farms causes formation of antibiotic-resistant strains, to control which could be a difficult task. Application of antimicrobials basing on scientific justification of their effectiveness in pig farm condition contributes the successful control of pathogens.

The goal of the work. To carry out a study of the antimicrobial susceptibility of museum strains and pathogenic field isolates of the causative agent of swine erysipelas obtained from different regions of Ukraine.

Materials and methods In this work we used the substances of fluoroquinolones class (enrofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin) and microorganisms: *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains K, 149, BC, Sh, VR-2 var IVM, and 5 pathogenic field isolates. In the research methods of disc-diffusion and of serial microdilution were used according to standart protocols. The minimal inhibition concentration and inhibition zone of susceptible strains and field isolates against tested antibiotics was assessed.

Results of research and the discussion. All tested strains showed high sensitivity to penicillin and amoxicillin with bactericidal effect at the concentration of 0,05-0,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, as well as to fluoroquinolones (enrofloxacin and ciprofloxacin) at a concentration of 0,05-1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Sensitivity to cefazolin was insignificantly lower – 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. All strains were resistant to trimethoprim, sulfadimethoxine and kanamycin.

Gentamicin and tetracycline showed weak antibacterial effect against all strains of swine erysipelas causative agent. No significant differences in antibiotic susceptibility of the avirulent strain BP-2 var “IBM”, virulent strains “K”, “149”, “III”, “BC” and the five studied highly virulent field isolates were found.

The study of five highly pathogenic isolates revealed a homogeneous profile of sensitivity to the tested antibiotics, some differences, in our opinion, may be caused due to application antibiotics of first and second choice in different farms, where the studied pathogens were isolated. The sensitivity of all strains and isolates to gentamicin, neomycin and doxycycline has tendency to be low compared to the control (pathogenic museum strain K). All isolates were resistant to kanamycin and tetracycline, this data corresponds to the literature data and biological characteristics of the pathogen.

Conclusion and prospects for further research. As a result of the conducted researches the susceptibility of 5 museum strains and 5 isolates of the causative agent of swine erysipelas to a wide range of antibiotics, which are used today in Ukrainian farms for the treatment of infectious diseases of bacterial etiology, was studied. All strains showed high sensitivity to penicillin and amoxicillin, as well as to fluoroquinolones (enrofloxacin and ciprofloxacin).

Low susceptibility of all isolated strains to gentamicin, neomycin and doxycycline in comparison with the control (pathogenic museum strain K) is established, which reflects the current trend of antimicrobial resistance development in the microbial population.

The data obtained reveal the trends in the development of the microflora resistance to the antibiotics, what may be used for antibiotic treatment protocols improvement and the formation of antibiotic-resistant strains predicting.

Keywords: swine erysipelas, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, isolate, antibiotic susceptibility.

REFERENCES

1. Supotnysky, M.V. (2011). Mekhanizmy razvitya rezistentnosti k antibiotikam u bakteriy [Mechanisms of resistance to antibiotics in bacteria]. *Biopreparaty – Biopreparations*, 2, 4-44 [in Russian].
2. Harkavenko, T.O., Nevolko, O.M., Kozytska, T.H., Ordynska, D.O., & Mezhenka, N.A. (2014). Metodichni vkazivky shchodo vyznachennya chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ [The determination of microorganisms sensitivity to antibacterial drugs]. *Guidelines*. Kyiv: SSRILDVSE [in Ukrainian].
3. Matuschek, E., Brown, D.F.J., & Kahlmeter, G. (2014). Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin. Microbiol. and Infection*, 20(4), 255-266, <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12373>.
4. Bukholm, G., Bergh, M., & Degre, M. (1988). Hep-2 cells alters the adhesive ability of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS*, 96 (11), 1043-1048.
5. Mahtab, A. (1985). Isolation and characterization of antibiotic resistant bacterial strains from clinical isolates. *Indian J. Microbiol.*, 25, No. 3-4, 118-124.
6. Doyle, M.P. (2006). Antimicrobial resistance: implications for the food system. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 5, 71-137.
7. Yeh, P.J., Hegreness, M.J., Aiden, A.P., & Kishnov, R. (2009). Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 5, 460-466.
8. Petkovic, H., Cullum, J., Hranueli, D., Hunter, I.S., & Peric-Concha, N. et al. (2006). Genetics of *Streptomyces rimosus*, the oxytetracycline producer. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 70, 704-728.
9. Benveniste, R., & Daves, J. (1973). Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistance bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 2276-2280.
10. Yakovlev, V.P., & Yakovlev, S.V. (2002). Perspektivy sozdaniya i vnedreniya novykh antimikrobynykh preparatov [Prospects for the creation and introduction of new antimicrobial preparations]. *Inf. antimicrob. terapiya – Inf. antimicrob. therapy*, 4 (2), 24-30 [in Russian].
11. Devasahayam, G., Scheld, W.M., & Hoffman, P.S. (2010). Newer antibacterial drugs for a new century. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 19, 215-234.
12. Britsun, V.M., & Maiboroda, O.I. (2010). Antymikrobni vlastivosti 2-aril-2,3,-dihidro-4n- [1,3]tiazino[3,2- α]benzimidazol-4-oniv ta ikh pohidnykh [Antimicrobial properties of 2-aryl-2,3- dihydro-4n-[1,3]tiazyno[3,2- α]benzimidazole-4-ones and their derivatives]. Processing from Pharmacy of Ukraine. Future Outlook: *Materialyi VII Natsionalnoho zizdu farmatsevtiv (15-17 veresnya 2010 roku) – Materials of the VII National Congress of Pharmacists*. (pp 20). Kharkiv: NPhaY [in Ukrainian].