

ПРИРОДА БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

ЖИЛЬЦОВ И.В., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ЕГОРОВ С.К., ТОРОСЯН Т.А., ПРУДНИКОВ А.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель работы – уточнить механизмы устойчивости ротовой микрофлоры и выявить эндогенную устойчивость организма к бета-лактамам антибиотикам. Была исследована ротовая жидкость 75 пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями ротовой полости и 40 практически здоровых лиц. Определение бета-лактамазной активности ротовой жидкости производилось нитроцефиновым методом при помощи тест-системы «БиоЛактам». Для ингибирования бета-лактамазной активности в ротовую жидкость добавляли тазобактам в конечной концентрации 5 мг/мл. Для связывания альбумина в пробы ротовой жидкости (10 образцов) добавляли взвесь гранул голубой сефарозы. Фракционирование белков ротовой жидкости выполнялось при помощи препаративного диск-электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле. Для оценки устойчивости 43 изолятов *S. aureus* к бета-лактамам был использован диско-диффузионный метод. Средний уровень бета-лактамазной активности слюны составил 41,4% (95% ДИ: 31,3...50,6). Бета-лактамазная активность слюны $\geq 45\%$ указывает на высокую вероятность клинической неэффективности пенициллинов (включая аминопенициллины) и цефалоспоринов 1-3 поколений (чувствительность – 75,0%, специфичность – 89,6%, $p < 0,0001$). Все эндогенные факторы макроорганизма обуславливают около 20% общего уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости, остальные 80% приходятся на бактериальные бета-лактамазы класса А. Штаммы *S. aureus* продуцируют бета-лактамазы, не являющиеся БЛРС, ввиду чего проявляют устойчивость только к пенициллинам, цефалоспорином 1-2 поколений и аминопенициллинам. Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам у *S. aureus* значимо чаще ($p = 0,0015$) обусловлена неферментативными механизмами, чем продукцией бета-лактамаз, среди которых, вероятно, практически не встречаются БЛРС. Полученные данные необходимо учитывать при назначении стартовой эмпирической антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: бета-лактамазная активность, ротовая жидкость, тест-система «БиоЛактам», эмпирическая антибактериальная терапия, гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Abstract.

The objective of this research was to clarify the mechanisms of the oral microflora resistance and to identify the endogenous resistance to beta-lactam antibiotics. We investigated the oral fluid of 75 patients with purulent-inflammatory diseases of the oral cavity, and 40 practically healthy individuals. The determination of beta-lactamase activity of the oral fluid was carried out with nitrocefine method using the test system «BioLactam». For beta-lactamase activity inhibiting tazobactam with a final concentration of 5 mg/ml was added to the oral fluid. For albumin binding a suspension of Blue Sepharose™ granules was added to the oral fluid samples (10 samples). Fractionation of proteins of the oral fluid was performed using preparative disk electrophoresis in 7,5% polyacrylamide gel. The disk diffusion method was used to assess the stability of 43 isolates of *S. aureus* to beta-lactams. The average level of beta-lactamase activity of the saliva was 41,4% (95% CI: 31,3...50,6). Beta-lactamase activity of the saliva $\geq 45\%$ indicates a high probability of penicillins (including aminopenicillins) and 1-3 generations cephalosporins clinical failure (sensitivity – 75,0%, specificity – 89,6%, $p < 0,0001$). All endogenous host factors cause about 20% of the total level of beta-lactamase activity of the oral fluid, the remaining 80% come from the bacterial beta-lactamases of class A. *S. aureus* strains produce beta-lactamases, non-ESBL, due to which they exhibit their resistance only to penicillins, 1-2 generations cephalosporins, and aminopenicillins. Resistance to beta-lactam antibiotics in *S. aureus* can significantly more often ($p = 0,0015$) be explained by non-enzymatic mechanisms than by the production of beta-lactamases, among which ESBL almost never occur. The obtained findings should be taken into account when prescribing the starting empiric antibacterial therapy for purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area.

Key words: beta-lactamase activity, oral fluid, assay kit «BioLactam», empiric antibacterial therapy, purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area.

Как известно, в ротовой полости обитает большое количество (более 200 видов) разнообразных микроорганизмов – патогенных, условно-патогенных и непатогенных. Многие из них способны вызывать гнойно-воспалительные поражения челюстно-лицевой области. Ротовая микрофлора первой принимает на себя удар любых антибактериальных препаратов, поступающих в организм человека через ротовую полость (включая антибиотики, содержащиеся в пище). Ввиду этого, многие представители ротовой микрофлоры обладают устойчивостью к антибиотикам, нередко – сразу к нескольким.

Основной группой антибактериальных препаратов, наиболее часто используемых в клинической практике, являются бета-лактамы, которые в сумме составляют до 80% от всех применяемых антибиотиков. Соответственно, устойчивость микроорганизмов ротовой полости к антибиотикам бета-лактаминового ряда имеет наибольшее клиническое значение. Предполагается, что данная устойчивость в первую очередь опосредуется бактериальными бета-лактамазами [1, 2, 3].

На данный момент выявлены 4 основных класса бета-лактамаз – А, В, С и D, причем наиболее распространены бета-лактамазы класса А (TEM и SHV). Для клинического применения широко используется комбинация бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. Существуют очень удачные варианты таких комбинаций, но большая часть конкурентных ингибиторов эффективно подавляет активность бета-лактамаз класса А и бесполезна против классов В, С и D [4, 5]. В настоящее время в клинической практике используется 4 комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз: ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавуланат, тикарциллин-клавуланат и пиперациллин-тазобактам [6].

Но ферментативная деградация бета-лактамов вследствие продукции бета-лактамаз возбудителями различных заболеваний – важный, но далеко не единственный механизм устойчивости бактерий к данным антибактериальным препаратам. Существует целый ряд важных для клиники механизмов резистентности микроорганизмов к бета-лактаминам антибиотикам (видоизмененные ПСБ со сниженной аффинностью к бета-лактаминам антибиотикам [7], ускоренная эвакуация бета-

лактаминами (и других) антибиотиков из бактериальной клетки с помощью мембранных молекулярных насосов («помпы»), снижение проницаемости наружных мембран бактерий для бета-лактаминами антибиотиков [7]).

Однако патогенные микроорганизмы могут сами не продуцировать бета-лактамазы, т.к. непатогенная флора ротовой полости может сама продуцировать бета-лактамазы и защищать патогенную флору от воздействия бета-лактаминами (т.н. «ко-патогенная флора»).

Помимо продукции бета-лактаминами микроорганизмами, сам макроорганизм небезразличен к введению антибиотиков. Данные соединения являются чужеродными для него, поэтому он стремится освободиться от антибиотиков, используя различные механизмы (цитохром Р 450, аналоги бактериальных бета-лактаминами, почечные дегидропептидазы [8]).

В 2007 г. явление необычно интенсивного распада нитроцефина под воздействием сыворотки человеческой крови было независимо от других исследователей обнаружено научным коллективом под руководством В.М. Семенова [9]. В 2009 г. указанный коллектив установил, что бета-лактаминами активность крови практически полностью опосредуется ЧСА, и в значительно меньшей степени – антиидиотипическими IgG [10].

Что касается ротовой жидкости, то альбумин – один из основных белков слюны, причем его концентрация может существенно возрастать при воспалительном процессе либо при кровоточивости слизистой полости рта. Вклад альбумина в общий уровень бета-лактаминами активности ротовой жидкости никогда не изучался.

Поэтому уточнение природы бета-лактаминами активности ротовой жидкости позволило бы целенаправленно бороться с обусловленной ею неэффективностью бета-лактаминами в лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Цель работы – уточнить механизмы устойчивости ротовой микрофлоры и выявить эндогенную устойчивость организма к бета-лактаминами антибиотикам.

Материалы и методы

Была исследована ротовая жидкость 75 пациентов с гнойно-воспалительными забо-

леваниями ротовой полости, которая была собрана на базе отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «ВОКБ» за период февраль 2013 – июнь 2014 гг. и ротовой жидкости 40 практически здоровых лиц, прошедших осмотр стоматолога (студенты и сотрудники ВГМУ). Материал для исследования от пациентов представлял собой гнойное отделяемое, которое собирали из ротовой полости стерильным ватным тампоном.

Ротовая жидкость от пациентов и практически здоровых лиц, собранная в пробирки эппендорфы, центрифугировалась в течение 10 минут (10 тыс об/мин; центрифуга MICRO 120 для очищения от частичек пищи и эпителия слизистой оболочки).

1) Уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости оценивался при помощи спектрофотометрической регистрации распада нитроцефина, основанной на изменении окраски при распаде его бета-лактаманной связи, для чего использовалась тест-система «БиоЛактам», производство ООО «СИВитал», РБ.

2) Для ингибирования бета-лактамазной активности в полученную надосадочную жидкость добавляли тазобактам в конечной концентрации 5 мг/мл. Далее производили определение бета-лактамазной активности полученных проб. Все приготовленные образцы инкубировались в шейкер-термостате ST-3M при 37°C в течение 120 минут. Оптическая плотность исследуемых образцов замерялась на ИФА-анализаторе BioRad iMark.

3) Для связывания альбумина ротовой жидкости к пробам (10 образцов) с наибольшей бета-лактамазной активностью добавляли взвесь гранул голубой сефарозой. Голубая сефароза – коммерческий реагент (CAS 66456-82-4), 1 мл гранул которого селективно связывают 11,5 мг ЧСА, что позволяет оценить долю бета-лактамазной активности образцов слюны, опосредованную альбумином.

К 100 мкл проб было добавлено по 100 мкл взвеси гранул голубой сефарозы, смесь встряхивалась 30 минут, затем гранулы были отделены центрифугированием в течение 60 с при 14,5 тыс. об/мин. Состав проб стандартный (как в инструкции к тест-системе «БиоЛактам»).

4) Фракционирование образцов ротовой жидкости (n=4) при помощи препаративного

диск-электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле. По завершении электрофореза столбики геля разрезались на равные фрагменты длиной 0,5 см, после чего изолированно определялась бета-лактамазная активность каждого из них; расположение белковых фракций выявлялось путем окраски контрольных столбиков геля красителем Кумасси R250.

5) Для определения механизма устойчивости к бета-лактамам культуры *S. aureus* (один из наиболее частых патогенов человека, вызывающий широкий спектр гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе – и челюстно-лицевой области) было исследовано 43 клинических изолята, выделенных за период с марта по сентябрь 2014 г. в УЗ «Витебская областная инфекционная клиническая больница» от пациентов с гнойно-воспалительной патологией челюстно-лицевой области.

Бактериальные суспензии приготавливались из свежих (суточной инкубации) чистых культур золотистых стафилококков. Выделение и идентификацию микроорганизмов выполняли в соответствии с общепринятыми рекомендациями с использованием культурального и серологического методов.

а) Определение чувствительности к антибиотикам (ампициллину, цефтриаксону, оксациллину) выделенных культур стафилококков проводилось диско-диффузионным методом в агаре Мюллер-Хинтон II [12] (представляет собой стандартную питательную среду, соответствующую нормам ВОЗ) с использованием дисков BBL фирмы Becton Dickinson (США). Результаты интерпретировали в соответствии со стандартами NCCLS.

Для интерпретации полученных результатов использовали таблицы, рекомендованные Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США [12].

б) Определение бета-лактамазной активности бактериальной суспензии проводилась с помощью тест-системы «БиоЛактам» по стандартной схеме.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программ Statistica 10 и MedCalc 13.2.2. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$. Оценка чувствительности и специфичности изучаемого метода определения бета-лактамазной активности была произведена при помощи ROC-анализа. При AUC (Area Under Curve –

площадь под ROC-кривой) равной 0,9-1,0 качество метода признавалось отличным, 0,8-0,9 – очень хорошим, 0,7-0,8 – хорошим, 0,6-0,7 – средним, 0,5-0,6 – неудовлетворительным.

Результаты и обсуждение

1) Средний уровень выявленной в наших экспериментах бета-лактамазной активности слюны составил 41,4% (95% ДИ: 31,3...50,6, min – 3, max – 95,3), медиана – 30,6% (25% – 8,0, 75% – 74,0). При этом следует отметить, что доля проб слюны, обладающих высокой (более 50%) бета-лактамазной активностью, составила 60,5%.

ROC-анализ показал, что бета-лактамазная активность слюны, равная или превышающая 45%, указывает на высокую вероятность клинической неэффективности пенициллинов (включая аминопенициллины) и цефалоспоринов 1-3 поколений в лечении соответствующих пациентов с чувствительностью 75,0% (95% ДИ: 42,8–94,2) и специфичностью 89,6% (95% ДИ: 77,3–96,5) (AUC=0,866; 95% ДИ: 0,754–0,940, $p < 0,0001$) (рис. 1).

2) Ингибирование бета-лактамазной активности проб ротовой жидкости раствором тазобактама в итоговой концентрации 5 мг/мл показало, что указанная активность после ингибирования снизилась в среднем на

83,2±21,6%.

Таким образом, очевидно, что все эндогенные факторы организма, включая сывороточный альбумин, обуславливают в среднем около 20% общего уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости; остальные 80% приходится на бактериальные бета-лактамазы, причем определенно класса А, поскольку тазобактам не способен взаимодействовать с другими (В, С, D) классами бета-лактамаз.

При этом следует отметить, что в 10 исследованных пробах из 16 (62,5%) бета-лактамазная активность в результате ингибирования снизилась практически до нуля (уровень снижения составил 95-100% от исходного), подтверждая, что бета-лактамазная активность указанных проб связана исключительно с наличием бактериальных бета-лактамаз класса А.

Все пробы ротовой жидкости, в которых часть бета-лактамазной активности была обусловлена эндогенными факторами, имели явные примеси крови и/или воспалительного экссудата (рис. 2).

3) Обработка образцов ротовой жидкости взвесью гранул голубой сефарозы показала, что в 4 пробах из 10 бета-лактамазная активность практически не изменилась после обработки, а в оставшихся 6 пробах – снизилась в среднем на 19,9±4,4% (рис. 3). Обработ-

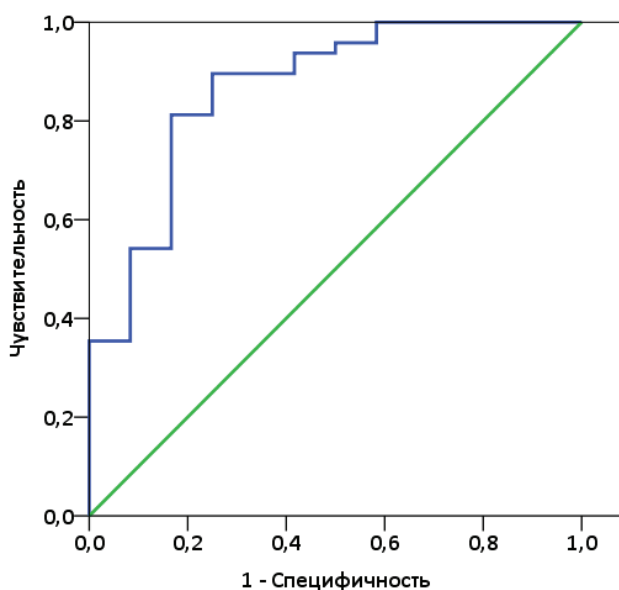


Рисунок 1 – ROC-анализ зависимости вероятности клинической эффективности стартовой терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, проводимых с использованием бета-лактамов, от уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости (пояснения см. в тексте).

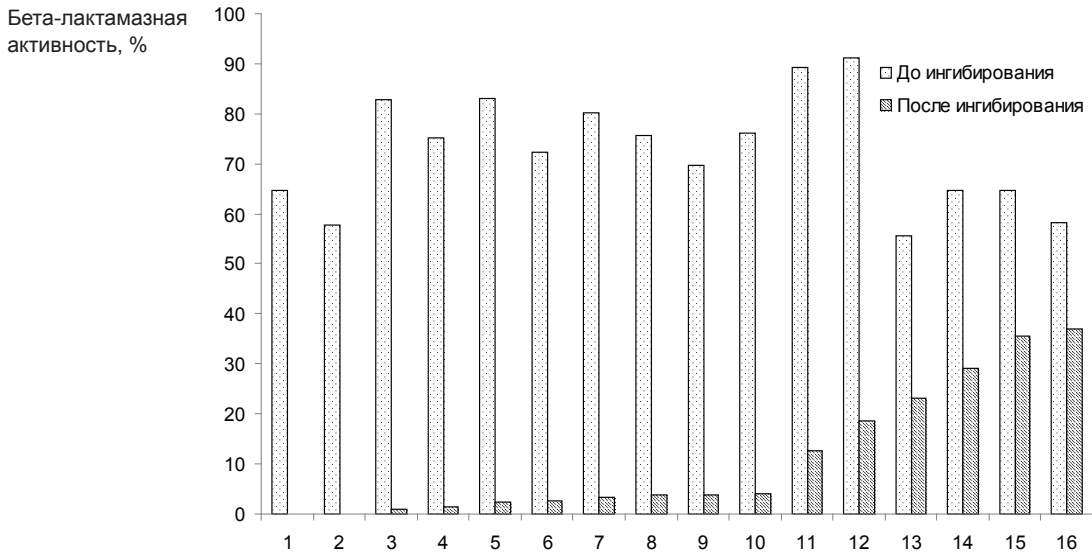


Рисунок 2 – Ингибирование бета-лактамазной активности 16 проб ротовой жидкости раствором тетрациклина. Конечная концентрация тетрациклина в пробах – 5 мг/мл.

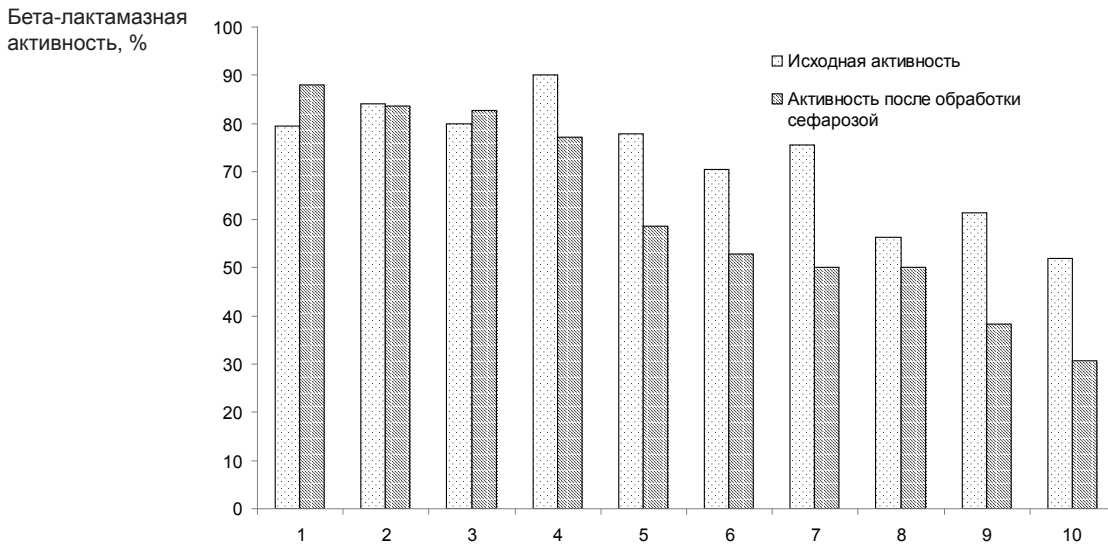


Рисунок 3 – Образцы слюны, обработанные голубой цефалоспорином.

ка остальных проб взвесью гранул голубой сефарозы не привела к значимому снижению ее уровня, что доказывает вклад в общую бета-лактамазную активность ротовой жидкости при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области не альбумина, а исключительно гиперпродукции бета-лактамаз микроорганизмами – возбудителями соответствующих стоматологических заболеваний.

Таким образом, бета-лактамазная активность ротовой жидкости может быть обусловлена человеческим сывороточным альбумином не более чем на 20%, некоторые же пробы вовсе не содержали альбумина.

4) Фракционирование образцов ротовой жидкости с изолированным определением бета-лактамазной активности белковых фракций показало, что максимум указанной активности соответствовал белкам, молекулярная масса которых приблизительно в 2 раза меньше молекулярной массы альбумина (≈ 65 кДа), а концентрация в слюне – на несколько порядков ниже.

Молекулярная масса бактериальных бета-лактамаз соответствует указанному диапазону ($\approx 31,5$ кДа). Сывороточный альбумин присутствовал в слюне в значительной концентрации и вносил свой вклад в ее бета-лак-

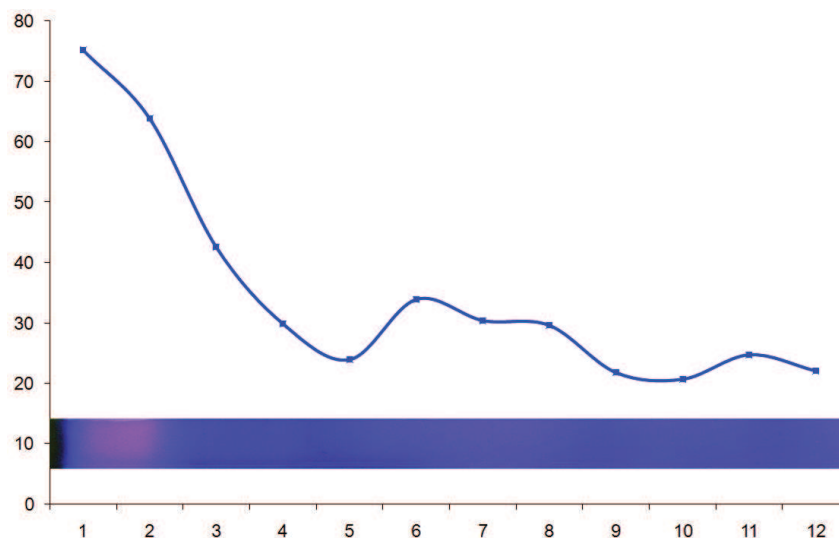


Рисунок 4 – Бета-лактамазная активность белковых фракций ротовой жидкости (препаративный электрофорез одной из проб с высокой бета-лактамазной активностью): слева – белки с низкой молекулярной массой, справа – с высокой; жирная полоса слева соответствует сывороточному альбумину. Видно, что максимум бета-лактамазной активности лежит ещё левее, в области самых лёгких белков ротовой жидкости (с молекулярной массой около 30 кДа).

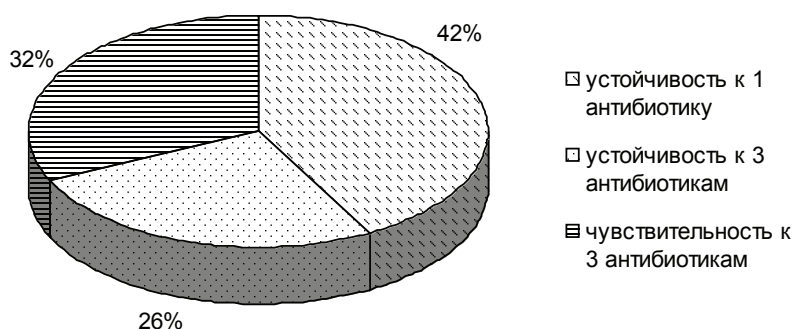


Рисунок 5 – Устойчивость клинических изолятов *S. aureus* к изучаемым антибиотикам (цефтриаксон, ампициллин, оксациллин).

тамазную активность, но указанный вклад не превышал 20-40% суммарного уровня активности (рис. 4).

5) Было показано, что из 43 изученных изолятов *S. aureus* 18 (41,9%) оказались устойчивы по крайней мере к 1 из изученных антибиотиков, причём в 11 случаях (25,6%) была показана устойчивость *S. aureus* ко всем трём антибиотикам, включенным в исследование (т.е. данные штаммы, по сути, являлись MRSA) (рис. 5).

Исследование бета-лактамазной активности указанных изолятов показало, что в одном случае бета-лактамазная активность была высокой, составляя не менее 47%, в двух случаях – существенно более низкая (11%, 21%); у 40

изолятов клинически значимая бета-лактамазная активность отсутствовала. Установлено, что 3 изолята (7,0%), проявляющие бета-лактамазную активность, были устойчивы к ампициллину, но чувствительны к цефтриаксону и оксациллину. Таким образом, можно констатировать, что указанные штаммы продуцируют бета-лактамазы, не являющиеся БЛРС, ввиду чего проявляют устойчивость только к пенициллинам и цефалоспорином 1-2 поколений, а также к аминопенициллинам.

Также можно утверждать, что устойчивость к бета-лактамам антибиотикам у клинических изолятов *S. aureus* значимо чаще (Chi-square test, $p=0,0015$) обусловлена ферментативными механизмами (например, мо-

дификацией ПСБ), чем продукцией бета-лактамаз, причём среди данных бета-лактамаз, вероятно, практически не встречаются БЛРС, что необходимо учитывать при назначении антибиотиков в клинической практике.

Тем не менее, статистически значимой взаимосвязи между уровнем бета-лактамазной активности ротовой жидкости и устойчивостью к бета-лактамам антибиотикам выделенных из соответствующих проб штаммов микроорганизмов не было выявлено. Это легко объясняется тем фактом, что нередко выделенный микроорганизм (даже являющийся действительным возбудителем заболевания) может не продуцировать бета-лактамазы; в то же время указанные бета-лактамазы могут продуцироваться непатогенной флорой ротовой полости, защищающей патогенную от воздействия антибиотиков (т.н. «ко-патогенная флора»). При этом указанная флора не выделяется при посевах. Нередко и патогенные микроорганизмы не выделяются при бактериологическом исследовании ротовой жидкости; таким образом, определение бета-лактамазной активности при помощи тест-системы «БиоЛактам» представляется гораздо более адекватным в плане оценки потенциальной эффективности бета-лактаменных антибиотиков, чем обычное бактериологическое исследование.

Заключение

1. Средний уровень выявленной бета-лактамазной активности слюны составил 41,4%. При сравнении показателей в группах пациентов и практически здоровых лиц обращает на себя внимание тот факт, что у больных с гнойно-воспалительной патологией уровень бета-лактамазной активности слюны существенно и значимо ($p < 0,0001$) выше. Доля проб слюны, обладающих высокой (более 50%) бета-лактамазной активностью, составила 60,5%.

2. Бета-лактамазная активность слюны, равная или превышающая 45%, указывает на высокую вероятность клинической неэффективности пенициллинов (включая аминопенициллины) и цефалоспоринов 1-3 поколений в лечении соответствующих пациентов (чувствительность 75,0%, специфичность 89,6%, $p < 0,0001$).

3. Все эндогенные факторы макроорганизма, включая сывороточный альбумин, обуславливают в среднем около 20% общего уровня бета-лактамазной активности ротовой жидкости; остальные 80% приходятся на бактериальные бета-лактамазы, причём определенно принадлежащие к классу А.

4. Штаммы *S. aureus* продуцируют бета-лактамазы, не являющиеся БЛРС, ввиду чего проявляют устойчивость только к пенициллинам и цефалоспорином 1-2 поколений, а также к аминопенициллинам.

5. Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам у клинических изолятов *S. aureus* значимо чаще (Chi-square test, $p = 0,0015$) обусловлена неферментативными механизмами (например, модификацией ПСБ), чем продукцией бета-лактамаз, причём среди данных бета-лактамаз, практически не встречаются БЛРС, что необходимо учитывать при назначении антибиотиков в клинической практике.

Литература

1. Pérez-Llarena, F. J. Beta-lactamase inhibitors: the story so far / F. J. Pérez-Llarena, G. Bou // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, N 28. – P. 3740–3765.
2. Rolinson, G. N. Evolution of beta-lactamase inhibitors / G. N. Rolinson // *Rev. Infect. Dis.* – 1991 Jul-Aug. – Vol. 13, Suppl. 9. – P. S727–S732.
3. Sawai, T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases / T. Sawai // *Nippon Rinsho.* – 1997 May. – Vol. 55, N 5. – P. 1225–1230.
4. Buynak, J. D. The discovery and development of modified penicillin- and cephalosporin-derived beta-lactamase inhibitors / J. D. Buynak // *Curr. Med. Chem.* – 2004 Jul. – Vol. 11, N 14. – P. 1951–1964.
5. Nuotio, L. Antiresistance? / L. Nuotio // *Med. Hypotheses.* – 2009 Mar. – Vol. 72, N 3. – P. 250–251.
6. Dever, L. A. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics / L. A. Dever, T. S. Dermody // *Arch. Intern. Med.* – 1991 May. – Vol. 151, N 5. – P. 886–895.
7. Mealey, K. L. Penicillins and beta-lactamase inhibitor combinations / K. L. Mealey // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2001 Jun. – Vol. 218, N 12. – P. 1893–1896.
8. Livermore, D. M. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics / D. M. Livermore // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1991. – Vol. 78. – P. 7–16.

9. Nerli, B. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity / B. Nerli, F. García, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1995 Nov. – Vol. 37, N 5. – P. 909–915.
10. Необычно высокий уровень распада антибиотиков бета-лактаманной группы в человеческой плазме и сыворотке крови / И. В. Жильцов [и др.] // *Международный Евро-Азиатский конгресс по инфекционным болезням, Витебск, 5-6 июня 2008 года : материалы. В 2 т. Т. 1. Актуальные вопросы инфекционной патологии.* – Витебск, 2008. – С. 85–86.
11. Особенности взаимодействия антибиотиков бета-лактаманного ряда с человеческим сывороточным альбумином / И. В. Жильцов [и др.] // *Современные аспекты военной медицины : сб. науч. тр. Гл. военно-медиц. клин. центра «ГВКГ» МО Украины.* – Киев, 2010. – Вып. 16. – С. 133-140.
12. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; tenth informational supplement. NCCLS Document M100-S9 / National Committee for Clinical Laboratory Standards. – Wayne : National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
13. Прудников, А. Р. Уровень бета-лактамазной активности ротовой жидкости как подход к оптимизации антибактериальной терапии у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / А. Р. Прудников // *Студенческая медицинская наука XXI века, посвященная 80-летию образования ВГМУ : материалы XIV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 23-24 окт. 2014 г.* – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 156–157.
14. Nerli, B. Evidence of human serum albumin beta-lactamase activity / B. Nerli, G. Picó // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1994 Mar. – Vol. 32, N 4. – P. 789–795.
15. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate / H. C. O’Callaghan [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1972 Apr. – Vol. 1, N 4. – P. 283-288.

Поступила 12.12.2014 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

Сведения об авторах:

Жильцов И.В. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Егоров С.К. – аспирант кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Торосян Т.А. – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии детского возраста УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Прудников А.Р. – студент 6 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра инфекционных болезней. Тел. моб.: +375 (29) 710-43-68, e-mail: zhylytsou@tut.by – Жильцов Иван Викторович.