საქართველოს საპატრიარქოს წმიდა ანდრია პირველწოდებულის
სახელობის ქართული უნივერსიტეტი

ხათუნა ფოჩხუა

ქ. თბილისში გამოყოფილი *S. aureus*–ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობა (2008-2012 წლები)

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი ნაშრომი

დოქტორანტის სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

– კლარა ხეცურიანი
ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი
– შორენა ხეცურიანი
მედიცინის აკადემიური დოქტორი

თბილისი
2015

სარჩევი

ანოტაცია. 4

Suummary 6

შესავალი 7

I. ლიტერატურის მიმოხილვა. 11

1.1. *Staphylococcus aureus* – დაავადების აღმძვრელი, დახასიათება, პათოგენეზის თავისებურება 11

1.2. ანტიბიოტიკები. 23

1.3. *S. aureus* – ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობა. 27

1.4. მეტიცილინ–რეზისტენტული *S. aureus* (MRSA) 33

1.5. ბაქტერიების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკური მექანიზმები 39

1.6. *S. aureus* – ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკა 45

II. მასალები და მეთოდები 49

III. კვლევის შედეგები. 53

3.1. *S. aureus*–ის ბიოლოგიური დახასიათება 53

3.1.2. *S. aureus*–ის პათოგენობის ფაქტორები 55

3.1.3. *S. aureus*–ის ფერმენტები და საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები 57

3.1.4. ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის პათოგენობის ფაქტორების თავისებურებანი 71

3.2. ქ.თბილისში გამოყოფილი *S. aureus*-ის რეზისტენტობა ანტიბიოტიკებისადმი (2008 – 2012 წლები). 76

3.2.1. მულტირეზისტენტული *S. aureus*–ის გავრცელება. 76

3.2.2. ქ. თბილისში 2008–2012 წლებში გამოყოფილი *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების გამძლეობა ანტიბიოტიკებისადმი 82

3.2.3. მულტირეზისტენტობის განმსაზღვრელი ანტიბიოტიკების რაოდენობები. 85

3.3. *S. aureus*-ის შტამების არაქრომოსომული რეზისტენტობა 87

3.3.1. R-პლაზმიდების გავრცელება *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში 87

3.3.2. R-პლაზმიდის შემცველი *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტული შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა 91
3.3.3. *S.aureus* -ის მულტირეზისტენტულ შტამებშიანტიბიოტიკორეზისტენტობის ელიმინაცია 94
4. მიღებული შედეგების განსჯა-განხილვა 101
დასკვნები 110
გამოყენებული ლიტერატურა 113

ანოტაცია

ანტიმიკრობული რეზისტენტობა გლობალური პრობლემა, საერთაშორისო პანდემიაა, რომელიც ინფექციური დაავადებების წარუმატებელი მკურნალობის ერთ–ერთი მთავარი ფაქტორია. მკვლევრების მიერ აღიარებულია, რომ ამჟამად ეს პროცესი უმართავია.

აღსანიშნავია, რომ რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით გამოწვეულ დაავადებებს შორის ერთ–ერთი წამყვანი ადგილი უკავია *Staphylococcus aureus*–ით გამოწვეულ ინფექციებს.

უცხოელი და ქართველი მკვლევრების მონაცემებით, საქართველოში ანტიბიოტიკების არასწორი და უმიზნო გამოყენება ძალზე ხშირია, რის გამოც რეკომენდებულია ანტიბიოტიკორეზისტენტობის დეტალური შესწავლა და უფრო მეტი კვლევების ჩატარება ჩვენს ქვეყანაში.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შრომის მიზანს წარმოადგენდა ქ. თბილისში 2008-2012 წლებში გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების ბიოლოგიური თვისებების, MRSA შტამების გავრცელების შესწავლა, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის დადგენა და ამ რეზისტენტობის განმაპირობებელი არაქრომოსომული დნმ-ის გამოვლენა.

სადისერტაციო ნაშრომში დასაბუთებულია პრობლემის აქტუალობა, დეტალურად განხილულია კვლევის მიზნები და ამოცანები; შესწავლილია ძირითადი საკითხები: ქ. თბილისში გამოყოფილი სტაფილოკოკების ბიოლოგიური თვისებების დახასიათება; S.*aureus*-ის ანტიბიოტიკორეზისტენტული შტამების გამოვლენა წლების (2008–2012), ასაკის და სქესის მიხედვით; დადგენილია ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის ცვლილებათა დინამიკა აღნიშნულ წლებში. გამოვლენილია *S. aureus*-ის შტამებში ყველაზე მაღალი აქტივობის მქონე ფერმენტები (ADHI, dMAL, dMNE, SAC, dTRE) და საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები (MBdG OPTO); შტამების მეტიცილინისადმი რეზისტენტობის (როგორც ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მრავლობითი

რეზისტენტობის შესაძლო ინდიკატორის) შესწავლა *in vitro*; მულტირეზისტენტობის გავრცელება და მისი გენეტიკური მექანიზმის დადგენა.

ცხადია, რომ ამ საკითხების აქტუალობიდან გამომდინარე, აღნიშნულ ნაშრომს აქვს როგორც მეცნიერული, ისე პრაქტიკული მნიშვნელობა. *S. aureus*-ინფექციის გავრცელების, მისი ბიოლოგიური თავისებურებების, MRSA შტამების გავრცელების, მულტირეზისტენტული შტამების არსებობისა და მისი შესაძლო გენეტიკური მექანიზმის დადგენის კუთხით ჩვენს ქვეყანაში. ეს კი მომავალში აღნიშნული ბაქტერიული ინფექციის საწინააღმდეგო ეფექტური პროფილაქტიკური ღონისძიებების და მკურნალობის მეთოდების შემუშავების პერსპექტივებს სახავს.

SUMMARY

Antimicrobial resistance is a global problem, international pandemic, which is one of the main factors of unsuccessful treatment of the infectious diseases. It is recognized by the researchers that at present this process is out-of-control.

It is notable that among the diseases caused by resistant microorganisms, one of leading place is held by the infections caused by *Staphylococcus aureus*.

According to the foreign and Georgian researchers' data, incorrect and aimless use of antibiotics in Georgia is extremely often; owing to this is delivered antibiotic resistance study and conduction of more researches in our country.

Proceeding from the above mentioned the purpose of the work represented study of biological properties of by *S. aureus* strains released in city Tbilisi in 2008-2012, MRSA strains spread, establishment of resistance to antibiotics and reveal of nonchromosomal DNA conditioned by this resistance.

In the dissertation thesis is grounded actuality of the problem, are in detail examined aims and tasks of research; are investigated main issues: description of the biological properties of staphylococci released in city Tbilisi; reveal of antibiotics resistant *S. aureus* strains according to years (2008-2012), age and sex; is established dynamics of antibiotics resistance changes in the mentioned years, revealed the most active enzymes in *S. aureus* strains (ADHL, dMAL, dMNE, SAC, dTRE) and identification substrates (MBdG OPTO); study of strains resistance (as a possible indicator of numerous resistance to antibacterial preparations) to methicillin *in vitro*; spread of multi resistance and establishment of its genetic mechanism.

It's obvious that proceeding from the actuality of these issues, the mentioned work has as scientific so practical significance on the standpoint of establishment of *S. aureus* infection spread, its biological peculiarities, MRSA strains spread, existence of multi resistant strains and their possible genetic mechanisms in our country and this in future sets a perspective of development of effective preventive measures against mentioned bacterial infections and treatment modes.

შესავალი

თემის აქტუალობა. რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციები ნაკლებად ექვემდებარება მკურნალობას, ხშირია დაავადების გახანგრძლივება, მაღალია სიკვდილიანობის დონე და სამედიცინო მომსახურების ხარჯები. საკითხს ართულებს ისიც, რომ რეზისტენტობის გავრცელების მიზეზები ძირითადად მულტიფაქტორულია და ბოლომდე დადგენილი არ არის. აღნიშნულის გამო, ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის რეკომენდაციით, აუცილებელია მსოფლიოს ყველა რეგიონში ანტიბიოტიკორეზისტენტობის სისტემატური და კოორდინირებული მონიტორინგი.

რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით გამოწვეულ დაავადებებს შორის მნიშვნელოვანია *S. aureus*-ით გამოწვეული ინფექციები. განსაკუთრებით დიდია მათი როლი ჰოსპიტალური ინფექციების განვითარებაში. ქირურგიული და მშობიარობის შემდგომი გართულებები აბსოლუტური უმრავლესობით უშუალოდ დაკავშირებულია ამ მიკროორგანიზმთან. მიუხედავად იმისა, რომ გრამუარყოფითი მიკროორგანიზმები ჩირქოვანი ინფექციების ერთ-ერთი უმთავრესი ეტიოლოგიური ფაქტორია, სტაფილოკოკები თავიანთი ხვედრითი წილით დღეისთვის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ჰოსპიტალურ პათოგენებად რჩებიან. ცნობილია, რომ სტაფილოკოკური ჰოსპიტალური შტამები სწრაფად იძენენ რეზისტენტობას ანტიბიოტიკებისადმი, წარმოიქმნებიან მათი სელექციური მოქმედების შედეგად და ინარჩუნებენ მაღალ კონკურენტუნარიანობას სხვა შტამების მიმართ.

სტაფილოკოკური ინფექციების მკურნალობა თანამედროვე ეტაპზე წარმოადგენს მწვავე პრობლემას, რაც დაკავშირებულია ამ მიკრობების ანტიბიოტიკებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობის განმსაზღვრელ გენეტიკურ მექანიზმებთან.

უკანასკნელ წლებში ფართოდ შეისწავლეს სტაფილოკოკის მეტიცილინისადმი რეზისტენტობის საკითხი. MRSA-შტამების დამახასიათებელი თავისებურებაა მრავლობითი რეზისტენტობა და აგრეთვე ერთდროული რეზისტენტობა პენიცილინისა

და ცეფალოსპორინებისადმი. მისი მაღალრეზისტენტობის და პაციენტების ხშირი სიკვდილიანობის გამო მას ხატოვნად „superbug” უწოდეს.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს სტაფილოკოკის კორელაციის გამოვლენის შესაძლებლობა მიკრობის ანტიბიოტიკორეზისტენტობასა და პათოგენურ თვისებას შორის; არანაკლებ საინტერესოა ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკური ბუნების დადგენა. ამ მხრივ განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს არაქრომოსომული ელემენტების - პლაზმიდების გამოვლენა და მათი გავრცელების შესწავლა მიკრობების შტამებში.

დადგენილია, რომ საქართველოში ამ მხრივ არსებული მდგომარეობა განვითარებულ ქვეყნებზე უარესია, რაც გამოწვეულია ბაქტერიოლოგიური კვლევებისა და სამედიცინო პერსონალში პრობლემის აღქმის ნაკლებობით, ასევე ანტიბიოტიკების რეცეპტის გარეშე აქამდე არსებული ხელმისაწვდომობით. ეს კი რეზისტენტობის განვითარების რისკ–ფაქტორებია.

კვლევის ძირითადი მიზანი და ამოცანები. შრომის მიზანს წარმოადგენდა ქ. თბილისში 2008-2012 წლებში გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების ბიოლოგიური თვისებების, MRSA-შტამების გავრცელების შესწავლა, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის დადგენა და ამ რეზისტენტობის განმაპირობებელი არაქრომოსომული დნმ-ის გამოვლენა.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ შემდეგი ამოცანების გადაჭრა: ქ. თბილისში გამოყოფილი S. *aureus*-ის ბიოლოგიური თვისებების შედარებითი დახასიათების შედგენა; ანტიბიოტიკორეზისტენტული შტამების გამოვლენა წლების (2008–2012), ასაკის და სქესის მიხედვით; S.*aureus*-ის შტამების მეტიცილინისადმი რეზისტენტობის (როგორც ანტიბაქტერიული პრეპარატებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობის შესაძლო ინდიკატორის) შესწავლა *in vitro*; S.*aureus*-ის შტამებში მულტირეზისტენტობის გავრცელება და მისი გენეტიკური მექანიზმის დადგენა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და ძირითადი შედეგები. დადგენილია ბოლო წლებში *S. aureus*-ის შტამებში რეზისტენტობის გავრცელება სხვადასხვა ჯგუფის და

თაობის ანტიბიოტიკების მიმართ; ქ. თბილისში გამოყოფილი შტამების მაგალითზე დადგინდა MRSA-შტამების, ასევე - ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის დეტერმინანტების - პლაზმიდების შეხვედრის სიხშირე; განისაზღვრა ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის ცვლილებათა დინამიკა 2008–2012 წლებში; გამოვლენილია *S. aureus*-ის შტამებში ყველაზე მაღალი აქტივობის მქონე ფერმენტები (ADHL, dMAL, dMNE, SAC, dTRE) და საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები (MBdG OPTO); ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორების შედარებითი შესწავლის საფუძველზე დადგინდა, რომ ისინი თავიანთი ცხოველმოქმედებითა და აქტიურობით, აგრესიულობით ბევრად აღემატება არაონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი შტამების პათოგენობას.

კვლევის თეორიული და მეთოდოლოგიური საფუძვლები. ნაშრომს საფუძვლად უდევს ქ. თბილისის სტაციონარებიდან 2008-2012 წლებში გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების ბიოლოგიური თვისებების შედარებითი შესწავლა, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის გამოვლენა, MRSA შტამების შეხვედრის სიხშირე, *R*-პლაზმიდების გავრცელების დადგენა. სტაფილოკოკების ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობელობის დადგენისთვის გამოყენებული იყო აგარში პრეპარატების დიფუზიისა და სერიული განზავების საყოველთაოდ მიღებული მეთოდები. პლაზმიდების გამოსავლენად გამოყენებული იყო მაღალი ტემპერატურით ელიმინაციის მეთოდი.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება. ქ. თბილისში პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების ბიოლოგიური თვისებების, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის შედარებითი დახასიათება შესაძლებლობას იძლევა განისაზღვროს *S. aureus*-ის შტამების გავრცელების დიაპაზონი სხვადასხვა სტაციონარში. მეტიცილინისადმი რეზისტენტობის დადგენა მრავლობითი რეზისტენტობის ფაქტის განსაზღვრის საშუალებას იძლევა, რასაც დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰოსპიტალური ინფექციების ეპიდემიოლოგიის შესწავლისთვის და აგრეთვე ავადმყოფების ეფექტური ეტიოტროპული მკურნალობისთვის. მიღებული შედეგები გასათვალისწინებელია ქვეყანაში ანტიმიკრობული რეზისტენტობის პრობლემის შესაფასებლადაც. *S.aureus*-ის

ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესწავლა ხელს შეუწყობს მისი პრევენციის გზების ძიებას საქართველოში.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა. დისერტაცია მოიცავს: შესავალს, კვლევის მასალებსა და მეთოდებს, საკუთარი კვლევის შედეგებს, შედეგების განხილვას, დასკვნებს, გამოყენებული ლიტერატურის სიას (155 წყარო). იგი ილუსტრირებულია 15 ცხრილით და 10 დიაგრამით. ნაშრომის მოცულობა 128 გვერდია.

მადლობები. *S.aureus*-ის შტამების გარკვეული ნაწილი და ინფორმაციები მოწოდებულია ქ.თბილისის კლინიკა „ავერსი“–ს, გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის სამეცნიერო–კვლევითი ინსტიტუტისა და აკად. ვ. ბოჭორიშვილის სახელობის სეფსისის საწინააღმდეგო ეროვნული ცენტრის თანამშრომლების მიერ, რისთვისაც მათ ვუხდით მადლობას.

I. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. *Staphylococcus aureus* – დაავადების აღმძვრელი, დახასიათება, პათოგენეზის თავისებურება

S. aureus იწვევს დაავადებების ფართო სპექტრს, კანის მსუბუქი ინფექციებიდან დაწყებული (პუსტულა, იმპეტიგო, ფურუნკული, ფლეგმონა, კარბუნკული, სტაფილოკოკური ექსფოლიატიური დერმატიტი, აბსცესები), სიცოცხლისთვის საშიში ინფექციების ჩათვლით (პნევმონია, მენინგიტი, ოსტეომიელიტი, ენდოკარდიტი, ტოქსიკური შოკის სინდრომი, ბაქტერემია და სეფსისი) [56, 115]. ინფექციები მოიცავს კანს, რბილ ქსოვილებს, სუნთქვის ორგანოებს, ძვალს, სახსრებს, სისხლძარღვებს. იგი ასევე საავადმყოფოსშიდა ინფექციების ერთ–ერთი გამომწვევია [56].

მიკრობიოლოგიური ტერმინი „სტაფილოკოკი“ სამედიცინო პრაქტიკაში პირველად 1881 წელს გამოიყენეს. ამჟამად მათი 32 სახეობა და 8 ქვესახეობაა ცნობილი [86]. მათგან 14 სახეობა ადამიანის კანსა და ლორწოვან გარსებზეა აღმოჩენილი. სტაფილოკოკების უმრავლესობა ადამიანისთვის არაპათოგენურია, მათ შორის დაავადებას მხოლოდ სამი სახეობა იწვევს, რომელთაგან *S. aureus* ინფექციების ყველაზე ხშირი გამომწვევია.

S. aureus ფართოდ გავრცელებული ბაქტერიაა. ადამიანთა პოპულაციის 20% (ზოგი მონაცემებით – 30%[62]) უსიმპტომო მტარებელია და *S. aureus* შეიძლება აღმოჩნდეს კანზე, ცხვირის ღრუში, სასქესო ორგანოებზე [68, 103]. აქ ის ნორმალურ მიკროფლორას წარმოადგენს. შესაბამისად, ასიმპტომური ადამიანის ამ არეებიდან აღებული ნაცხის გამოკვლევისას ოქროსფერი სტაფილოკოკის აღმოჩენა დაავადებას არ ნიშნავს. *S. aureus* ყველაზე ხშირად კოლონიზირებს ცხვირის ღრუს წინა ნაწილში (ნესტო)[128].

ჭრილობა და კანის გაკაწვრა კანის სტაფილოკოკური ინფექციის გამოვლენის ერთ–ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზია. სტაფილოკოკი აღწევს ჭრილობაში და იწყებს

ტოქსინების პროდუქციას. ტოქსინი აზიანებს ირგვლივ მდებარე უჯრედებს. სტაფილოკოკური ინფექციის რისკს ზრდის ისიც, რომ სტაფილოკოკი ფართოდ არის გავრცელებული სხვადასხვა საგნების ზედაპირზე – კარის სახელურებზე, თეთრეულზე და კონტაქტისას ადვილად გადაეცემა ადამიანს. საზოგადოდ, ცნობილია, რომ სტაფილოკოკური ინფექცია ჯანმრთელ ადამიანებში იშვიათია, სამაგიეროდ ხშირია ხანდაზმულ, ასევე სხვადასხვა დაავადების მქონე პირებში და მათში იგი სწრაფად პროგრესირებს.

S. aureus გრამდადებითი კოკია, რომელიც ფლობს მთელ რიგ თავისებურებებს, რაც ეხმარება მას გადარჩეს მასპინძლის ორგანიზმში და გამოიწვიოს დაავადება. *S. aureus*–ის უჯრედის კედელი შედგება პეპტიდოგლიკანისა და თეიქოის მჟავას ნაშთებისაგან, რომლებიც იცავენ ბაქტერიას ლიზისისაგან მაღალი ოსმოსური წნევის ქვეშ და ეხმარებიან მუკოზური უჯრედის რეცეპტორულ საიტთან მიერთებაში. ზოგიერთი შტამი წარმოქმნის პოლისაქარიდულ კაფსულას, რაც განაპირობებს მის დაცვას ფაგოციტოზისაგან პოლინუკლეური ნეიტროფილებით. მრავალ სახეობას დამატებით აქვს უჯრედის კედლის პროტეინი A, რომელიც იკავშირებს IgG Fc სეგმენტს, რაც ხელს უშლის ანტისხეულებით განპირობებულ ფაგოციტოზს (Navarre et al 1999).

S. aureus გამოიმუშავებს მთელ რიგ ფერმენტებს და ტოქსინებს, რომლითაც სხვადასხვა დაავადებას იწვევს. მათი ძირითადი ფუნქციაა გარდაქმნან მასპინძლის ადგილობრივი ქსოვილები საკვებად, რომელიც საჭიროა ბაქტერიული ზრდისთვის [70]. ეს ფერმენტებია: ფოსფატაზები, თერმოსტაბილური დეზოქსირიბონუკლეაზები და რიბონუკლეაზები, ლიპაზა, ჟელატინაზა, პროტეაზა, ფიბრინოლიზინი, ჰიალურონიდაზა, კოაგულაზა, კატალაზა.

S. aureus გამოიმუშავებს: α, β, γ ტოქსინებსა და ლეიკოციდინს, რომელიც მოქმედებს ზოგიერთი სახეობის სისხლის წითელი და თეთრი უჯრედების მემბრანებზე. ზოგი შტამი გამოიმუშავებს ერთ ან მეტ დამატებით ეგზოტოქსინს, როგორიცაა ტოქსიკური შოკის სინდრომის ტოქსინი (TSST), ენტეროტოქსინები, ექსფოლიატიური ტოქსინები, ლეიკოციდინი. ისინი პოტენციურ გავლენას ახდენენ

იმუნური სისტემის უჯრედებზე, მაგრამ ზოგ მათგანს ასევე სხვა ბიოლოგიური ზეგავლენაც აქვს [70].

ერთ–ერთი მექანიზმი, რომლითაც *S. aureus* ზემოქმედებს, არის ხსნადი პროტეინების წარმოება, რომელსაც იმუნომოდულატორული ზემოქმედება გააჩნია (Travers et al 2001).

დადგენილია, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემა შეიძლება განსაზღვრული იქნას, როგორც სტაფილოკოკური α-ტოქსინის შესაძლო სამიზნე (33 KD პროტეინი), რომელსაც მემბრანის დამაზიანებელი თვისებებიაქვს (Vecsey–Semjen et al. 1996). ნაჩვენებია, რომ სტაფილოკოკურ α-ტოქსინს ჰემატოენცეფალური ბარიერის გადალახვა არ შეუძლია, მაგრამ მისი იმუნორეაქტიულობა შეიძლება დადგენილი იქნას ოპტიკური ნერვისა და რეტინას კავშირის არეში (Sjorgen et al. 1991). სხვა კვლევებით ნაჩვენები იქნა, რომ სტაფილოკოკურ α–ტოქსინს ცნს–ში მიელინის ფურცლების სელექტიური განაწილების გამოწვევა შეუძლია (Chan, Lazarovici 1987). უფრო მეტიც, სტაფილოკოკური α–ტოქსინი აზიანებს მასპინძლის პირველად დამცავ სისტემას IL-1α და IL-6-ის სეკრეციის ჩართვით; მექანიზმით, რომელიც ბაქტერიული კომპონენტების სინერგიულ მოქმედებას საჭიროებს (Onogawa, 2002).

ენტეროტოქსინები, ექსფოლიატიური ტოქსინები და ტოქსიკური შოკის სინდრომთან ასოცირებული ტოქსინები მკვეთრად ამჟღავნებენ ხელშეწყობას განსაზღვრული დაავადებების სინდრომებისადმი. სტაფილოკოკური ტოქსინების სამივე ტიპი ამჟამად შეყვანილია იმუნური სისტემის მოდულატორთა სუპერანტიგენთა კლასში. ცნობილია, რომ ამ კლასის წარმომადგენლები ურთიერთქმედებენ T–უჯრედების სპეციფიკური რეცეპტორის V ბეტა დომენის მქონე უჯრედთა დიდ რიცხვთან (Zumia 1992: Fleischer 1994: Maillars et al. 1997: Marrack et al. 1993).

ჩატარდა მთელი რიგი ექსპერიმენტი ორგანიზმზე სტაფილოკოკური ენტეროტოქსინების ზეგავლენის შესასწავლად. ვირთაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტში ნაჩვენებია, რომ სტაფილოკოკური ენტეროტოქსინები A და B (SEA და SEB) იწვევენ სხეულის ტემპერატურის გაზრდას, ტვინში c-Fos ექსპრესიას და შრატში კორტიკოსტერონის დონის მომატებას (Goehler et al. 2001). სხვა კვლევებით ნაჩვენები

იქნა, რომ SEB განაპირობებს ემოციურ აფექტს, კერძოდ SEB დოზაზე დამოკიდებულობით ზრდის აპეტიტურ ნეოფობიას. არსებობს ჰიპოთეზა, რომ იმუნოლოგიური სტიმული წარმოშობს მოვლენათა კასკადს, რომელიც განაპირობებს ემოციურ ქცევაში ჩართულ ინტეგრაციულ ნეირონულ პროცესებს.

აღსანიშნავია, რომ მიკრობული ინფექციის დროს პათოგენური აგენტი ცნობს და რეაგირებს მასპინძელ – ორგანიზმის სიგნალებზე, როგორიცაა: ტემპერატურა (იზრდება ინფექციის განვითარებისას), პეროქსიდაზა (გამოიყოფა მაკროფაგების მიერ), pH ან ნახშირბადისა და ენერგიის სპეციფიკური წყაროს არსებობა. ცნობილია, რომ ბაქტერიებში ალტერნატიული სიგმა ფაქტორები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს გარემოში ძირითადი ცვლილებების საპასუხოდ მარეგულირებელი გენების ექსპრესიისათვის. იდენტიფიცირებული იქნა *S. aureus*–ის ორი ალტერნატიული სიგმა ფაქტორი: სიგმა β, სიგმა H, რომელთა კვლევაც ინტენსიურად მიმდინარეობს. ვარაუდობენ, რომ ეს ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ *S. aureus*–ის სტრესისადმი პასუხზე (Berger – Bachi et al 2005).

უკანასკნელ წლებში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ჩირქოვანი მიკრობების პათოგენობისა და ვირულენტობის ფაქტორებს, კერძოდ, ფერმენტების – ჰიალურონიდაზას (გავრცელების ფაქტორი) და პლაზმოკუაგულაზას არსებობას. სტაფილოკოკებისა და სხვა მიკრობების გავრცელება ქსოვილებში დაკავშირებულია ჰიალურონიდაზას გამოყოფასთან, რომელიც შლის შემაერთებელი ქსოვილის ძირითად ნივთიერებას – ჰიალურონმჟავას. არსებობს ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ მწვავე ჩირქოვანი პროცესების დროს, სტაფილოკოკები, რომლებსაც ახასიათებთ ჰიალურონიდაზა–აქტიურობა, ბევრად მეტია ქრონიკული ჩირქოვანი პროცესების დროს [35]. ჰიალურონიდაზა–აქტიური შტამების გამოყოფა ყველაზე მეტად შეიმჩნევა მძიმე ავადმყოფებში პროცესების მწვავედ განვითარების პერიოდში.

სტაფილოკოკი საჭიროა აუცილებლად შესწავლილი იქნეს პათოგენობის ფაქტორების – პლაზმოკოაგულაციის, ჰემოლიზური და ლეციტინაზური აქტივობის მიხედვით. სტაფილოკოკის პათოგენობას ეხება ავტორთა მრავალი შრომა [63, 154]. კერძოდ, მათ მიერ შესწავლილია ჭრილობათა ინფექციიდან გამოყოფილი

სტაფილოკოკის სახეობათა ვირულენტობა *in vitro* [29]. მიღებული მასალების ანალიზმა აჩვენა, რომ ძირითადი ტესტის მიხედვით, მაგალითად, როგორიცაა: პლაზმოკოაგულაცია და დნმ–აზა აქტიურობა, შესწავლილი სტაფილოკოკების რაოდენობის 72,1%–დან 81,3%-მდე იყო *S. aureus*.

S. aureus ბაქტერიემიასთან დაკავშირებული საშიში ინფექციებია: ოსტეომიელიტი, ინვაზიური ენდოკარდიტი, სეპტიკური ართრიტი და სეპტიცემია (Nillson et al 1999). ის ერთ–ერთი პათოგენია, რომლის უნარიც – გამოიწვიოს დაავადება, არ შემცირებულა ანტიბიოტიკების პრაქტიკაში დანერგვის შემდეგაც.

გენიტალიებზე პირველად ბაქტერიულ ინფექციას ყველაზე ხშირად იწვევს ოქროსფერი სტაფილოკოკი. იგი ძირითადად იძლევა ორი სახის დაზიანებას: 1) ფოლიკულიტი – ფოლიკულური ფისტულა, 2) იმპეტიგო, ბულოზური იმპეტიგო. სტაფილოკოკური ფოლიკულიტი იწყება ზედაპირული ანთებით, თუმცა შეიძლება გაღრმავდეს და მიიღოს ფურუნკულის სახე. ახასიათებს მწვავე მიმდინარეობა, თუმცა ზოგჯერ ქრონიკული ხასიათისაა. ჩირქმდენი აბსცესები მხოლოდ ბაქტერიული ანთებით იშვიათადაა წარმოდგენილი; ძირითადად არსებობს თანმხლები სხვა ჩირქოვანი დაავადებაც: ნაწლავის ანთებითი დაავადება, ვენერიული ლიმფოგრანულომა, ჩირქმდენი ჰიდრადენიტი. ცნობილია, რომ მასტიტი და ჰიდრადენიტი შემთხვევათა 71%–დან 87%-მდე სტაფილოკოკური ეტიოლოგიისაა. ჩირქოვანი ინფექციების – ფურუნკულის, კარბუნკულის, ფლეგმონისა და აბსცესის გამომწვევი უხშირესად სტაფილოკოკია. საზარდულის მიდამოში რეკურენტული ანთებითი ჩირქოვანი გამონაყარი დამახასიათებელია შეძენილი იმუნოდეფიციტის პირობებში.

პრაქტიკული თვალსაზრისით, ინტერესს იწვევს სტაფილოკოკის ორი სახეობა – პათოგენური ოქროსფერი სტაფილოკოკი და ოპორტუნისტული ეპიდერმული სტაფილოკოკი. მათ სიხშირეს შორის შეფარდება სხვადასხვა დაავადების დროს ერთნაირი არ არის. რბილი ქსოვილების მწვავე ჩირქოვანი ანთებითი დაავადების დროს ჩირქოვან ჭრილობებში ეს შეფარდება თითქმის 2:1–მდე ეცემა, ხოლო ჩირქმდენი ჭრილობიდან, ტროპიკული წყლულებიდან, ასევე შაქრიანი დიაბეტის ფონზე

მიმდინარე მწვავე ჩირქოვან–ანთებითი დაავადებების დროს ეპიდერმული სტაფილოკოკის ამოთესვის სიხშირე ბევრად არ ჩამოუვარდება ოქროსფერი სტაფილოკოკის ანალოგიურ მაჩვენებელს. პათოგენური სტაფილოკოკები მაღალი ვირულენტობით ხასიათდებიან, რასაც მათ მიერ გამომუშავებული მრავალრიცხოვანი ფერმენტები და ტოქსინები განაპირობებენ.

როგორც ცნობილია, დაავადების თვალსაზრისით საშიშროებას ქმნის არა საკუთრივ მიკრობი, არამედ მისი პათოგენობის ფაქტორები – განსაზღვრული ნივთიერებები, რომლებიც შედის მიკრობის შემადგენლობაში ან წარმოიქმნება მისი ცხოველმყოფელობის პროცესში [52, 58, 131]. *S. aureus*–ის უჯრედული კედელი იწვევს ალერგიულ და ანთებით რეაქციებს, ანეიტრალებს იმუნოგლობულინებს, ართმევს ფაგოციტებს მოძრაობის უნარს. სტაფილოკოკის მრავალრიცხოვანი ფერმენტები არღვევს უჯრედთა სტრუქტურას, ზემოქმედებს ანტიბიოტიკებზე, ამასთანავე წარმოქმნის ე.წ. ჰემოლიზინებს – ნივთიერებებს, რომლებიც აზიანებენ ერითროციტებს, ლეიკოციტებს და სისხლის სხვა უჯრედებს [34]. გარდა ამისა, სტაფილოკოკს აქვს ტოქსინებიც, რომელთაგან თითოეული ფაქტობრივად განსაზღვრული მოქმედების შხამია. სტაფილოკოკური ინფექციის სირთულე და არსი სწორედ ამ დამაზიანებელ ფაქტორთა მრავალფეროვნებაშია. მათი რაოდენობით ბაქტერიათა სამყაროში სტაფილოკოკს ანალოგი არ მოეპოვება. აქედან გამომდინარე აიხსნება სტაფილოკოკურ დაავადებათა მრავალფეროვნებაც.

In vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ *S. aureus* ასეკრეტირებს რამდენიმე მცირე ზომის ცილებს, რომლებიც ახდენენ მასპინძლის თანდაყოლილი იმუნური სისტემის კონკრეტული ელემენტების დაბლოკვას, თუმცა მათი როლი ბაქტერიულ პათოგენეზში უცნობია [94].

სტაფილოკოკური ფერმენტები და ტოქსინები მოქმედებას იწყებენ პრაქტიკულად ინკუბაციური პერიოდის გარეშე და 24 – 28 სთ-ში შეუძლიათ ქსოვილის მძიმე ანთებისა და ნეკროზის გამოწვევა. „გავრცელების ფერმენტი“ – ჰიალურონიდაზა მიკრობის ქსოვილის სიღრმეში შეღწევას განაპირობებს. ფერმენტ კოაგულაზას შემწეობით მიკრობის ირგვლივ შედედებული ფიბრინი კაფსულას უქმნის მას და საიმედოდ იცავს

ანტიბაქტერიული პრეპარატების ზემოქმედებისაგან. ეს ფერმენტი განაპირობებს ინფექციის კერაში, პლაზმიდან ფიბრინის ჭარბად მოშორების საშუალებით, სტაფილოკოკური ინფექციის ლოკალურად შემოსაზღვრის მაღალ უნარს. იგივე მექანიზმები უდევს საფუძლად ჩირქოვანი მეტასტაზების განვითარებას სხვადასხვა ქსოვილსა და ორგანოში, რასაც ზოგადად ხშირად აქვს ადგილი სტაფილოკოკური ინფექციების დროს. აღნიშნული ინფექციები ხშირად ლოკალური ხასიათისაა და ანთების ფოკუსი კარგადაა შემოსაზღვრული. ირგვლივ ქსოვილებში ანთების პროგრესირება შედარებით იშვიათია. კერის დროულად, რადიკალურად გახსნის პირობებში 2–4 დღის შემდეგ ჭრილობაში მთავრდება ნეკროზის პროცესები, ჩირქის დენა წყდება და ჩნდება აქტიური გრანულაციური ქსოვილი. *S. aureus* არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ბაქტერია ბიოფილმის წარმომქმნელ პათოგენებს შორის სამედიცინო ხელსაწყოებზე. სხვა ფაქტორებს შორის ეს ფაქტიც არის განმაპირობებელი იმისა, რომ მილიარდობით დოლარი იხარჯება ჯანდაცვაზე ყოველწლიურად ამერიკის შეერთებულ შტატებში [126,127,137,138]. ამ ბაქტერიას შეუძლია ქსოვილების ან ბიომასალების ზედაპირზე მიმაგრება და მრავალშრიანი სტრუქტურის ფორმირება, რომელიც შედგება ბაქტერიული უჯრედებისგან [71].

ცნობილია, რომ მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია გამომწვევის სახეობასთან, მის ბუნებასთან. რაციონალური ანტიბიოტიკოთერაპიის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს ინფექციის განვითარებაში პათოგენური მიკროორგანიზმების ტაქსონომიური სტრუქტურის გარკვევა, თითოეული ტაქსონის რგოლის და მათი ლოკალიზაციის დადგენა. დადგენილია, რომ როდესაც *S. aureus* მონოკულტურის სახით არის, მკურნალობის ხანგრძლივობა მინიმალურია, ხოლო თუ გრამდადებით ჩხირებთან ერთად გვხვდება, მაშინ მკურნალობა ხანგრძლივია. მაგალითად, ერთ–ერთ შრომაში [96] მოცემულია, რომ ჩირქოვანი ჭრილობების ფლორაში *S. aureus* მონოკულტურასა და ასოციაციებში სხვა მიკრობებთან დომინირება განსაკუთრებით არახელსაყრელია მკურნალობისათვის, რასაც ხშირად აძლიერებს *S. aureus*–ის და ანაერობული გრამდადებითი ჩხირების თანაარსებობა. ამის გამო მკურნალობის ხანგრძლივობა ორჯერ იზრდება. უნდა აღინიშნოს, რომ *S. aureus*–ის, როგორც

ჩირქოვანი პროცესების გამომწვევის, მონოკულტურის სახით დომინირების მიუხედავად, მკურნალობის ვადები მინიმალურია და არ აღინიშნება პროცესების გენერალიზაციისაკენ გადახრები. მკურნალობის ხანგრძლივობის ფაქტორებს ეხება უცხოელ ავტორთა სხვა შრომებიც [83].

განსაკუთრებით საყურადღებოა პანარიციუმების გართულებული ფორმები. ამ ჯგუფში დაავადების გამომწვევი 87 %-ში არის *S. aureus* მონოკულტურის სახით, ან მიკრობებთან ასოციაციებში. დამახასიათებელია, რომ 195 ავადმყოფიდან 177 ჰქონდა სტაფილოკოკი, 6 – *E.coli* და *P.aeruginosa*, 3 - სტაფილოკოკებისა და გრამუარყოფითი ბაქტერიების ასოციაცია [36].

ჩირქოვანი ჭრილობებიდან და სხვადასხვა ჭრილობათა პროცესებიდან რამდენადმე უფრო ხშირად ითესებოდა ოქროსფერი სტაფილოკოკი, ვიდრე თეთრი. მძიმე ჩირქოვანი პროცესი ხშირად გამოწვეულია არა მარტო ოქროსფერი, არამედ თეთრი სტაფილოკოკებით [36,140]. ავტორები მიუთითებენ ქირურგიული განყოფილებიდან გამოყოფილი თეთრი სტაფილოკოკების პათოგენურ თვისებებზეც [39].

ამგვარად, სტაფილოკოკს უჭირავს დომინანტური მდგომარეობა სხვადასხვა ჩირქოვან – ანთებითი პროცესის გამომწვევებს შორის (რბილი ქსოვილების, ძვლების, სახსრების, ფილტვების, პლევრის, მუცლის ღრუს ორგანოების). *S. aureus*-ით გამოწვეული კანის და რბილი ქსოვილების ჩირქოვანი ინფექციები ხშირად რეციდივებს იძლევა. ამ ინფექციებმა შეიძლება გამოიწვიოს ინვაზიური დაავადება და სეფსისი, რომლებიც ყველაზე მნიშვნელოვანი მიზეზებია ინფექციური დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობისა, როგორც განვითარებულ, ისე განვითარებად ქვეყნებში[101]. ასევე მასთან არის დაკავშირებული ჰოსპიტალური ინფექციების მაღალი ფინანსური ღირებულება [127].

სტაფილოკოკი სეფსისის ძირითადი გამომწვევია. სტაფილოკოკური ინფექციების თავისებურებაა არა მარტო კლინიკური ფორმების გამოვლენის მრავალგვარობა, არამედ ინფექციის ეპიდემიური აფეთქებების გამოწვევა. უნდა აღინიშნოს, რომ განსაკუთრებით დიდი მნიშვნელობა აქვს ჭრილობით გამოწვეული სეფსისების დროს ანაერობულ

ბაქტერიულ ფლორას, რომელიც დომინანტურია მიკროორგანიზმის სხვა ჯგუფებს შორის [46, 73].

სხვა ავტორთა მიერ წარმოებულმა ბაქტერიულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ქრონიკული დაავადების მქონე პირებში ჭრილობის მიკროფლორა წარმოდგენილია ასოციაციებით – სტაფილოკოკი გრამ-უარყოფით მიკრობებთან ერთად; განსაკუთრებით სტაფილოკოკი და *P. aeruginosa* [30, 150]. გრამუარყოფით მიკროფლორას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ჭრილობათა ინფექციების დროს [40].

ჩირქოვანი პოსტ-ტრამვული ჭრილობების ბაქტერიული გამოკვლევისას გამოვლინდა, რომ სტაფილოკოკების და სტრეპტოკოკების მაღალი პროცენტით გამოყოფის გვერდით, გამოკვლეულ ავადმყოფთა 60%–ზე მეტს გამოეყო სხვადასხვა გრამ-უარყოფითი ფლორა, თითქმის 30%–ში ამოითესა *P. aeruginosa* [36, 41,132].

ყოველი ჭრილობა ღია კარებია ბაქტერიული ფლორის ინვაზიისათვის. ჭრილობათა მიკროფლორის სახეობრივმა შესწავლამ აჩვენა, რომ თავდაპირველად ასეთი ჭრილობების უმრავლესობისას გამოიყოფა სტაფილოკოკი (უფრო ხშირად კოაგულაზა-უარყოფითი) და მხოლოდ უფრო გვიან პერიოდში ხდება, როგორც ჭრილობის საავადმყოფოს შიდა ინფექციის შედეგი, გრამ-უარყოფითი მიკროფლორის ჭრილობებიდან გამოყოფა [29].

მიკრობული პეიზაჟი იცვლება ანტიბიოტიკორეზისტენტობის ზრდასთან ერთად [20]. ქირურგიული ინფექციების ძირითად აღმძვრელებად მიჩნეული იქნა სტაფილოკოკი, *E. coli, Proteus*, რომლებიც იშვიათად გვხვდებოდნენ „ანტიბიოტიკების ერამდე“.

თითქმის იგივე სურათია ასახული სხვა ავტორთა მონაცემების მიხედვით. დინამიკაში შეისწავლეს ცეცხლსასროლი იარაღით 32 დაზარალებულის მიკროფლორა. ჭრილობიდან ძირითადად ამოითესა კოკური მიკროფლორა – სტაფილოკოკები და სტრეპტოკოკები; როცა დაავადება აღწევდა პიკს, საავადმყოფოს შიდა ინფიცირება ხდებოდა ენტერობაქტერიებით, ფსევდომონადებით და ენტეროკოკებით [12, 24]. ქართველი მკვლევრების მიერ შესწავლილია *P.aeruginosa*–ინფექციის გავრცელება ჰისპიტალის ინტენსიურ განყოფილებაში (Burjanadze I., Kurtsikashvili I. et al. 2007).

სხვადასხვა ლოკალიზაციის ჩირქოვანი დაავადებებისას სტაფილოკოკი მონოკულტურის სახით გვხვდება 6,7% შემთხვევაში, ასოციაციებში – 9,9% (*E. coli*-სთან – 9,3 %; სტრეპტოკოკებთან – 0,4 %, პროტეუსებთან – 0,2%).

დადგენილია, რომ პათოგენური სტაფილოკოკების ბიოტიპს ძირითადად ადამიანის ზედა სასუნთქ გზებში ვხვდებით, ხოლო კანი და ნაწლავი მეორადი გარემოა. სტაფილოკოკების დამოუკიდებელი რეზერვუარი არ არსებობს. მათი აღმოჩენა შეიძლება გარემო არეში ადამიანებისა და ზოგიერთი ცხოველის ჰაერ–წვეთოვანი, ინფექციური ან ფეკალური გზით დაბინძურების შედეგად.

ჩირქოვანი ჭრილობები წარმოადგენენ პათოგენური სტაფილოკოკების მასიურ რეზერვუარებს, საიდანაც კონტაქტური ან ჰაერ–წვეთოვანი გზით ისინი ვრცელდებიან.

მნიშვნელოვანია სტაფილოკოკი, როგორც სანიტარულ–მიკრობიოლოგიური შეფასების ინდიკატორი.

აღსანიშნავია ჰაერის გარემოს (განსაკუთრებით პალატებსა და სამანიპულაციო ოთახებში) მნიშვნელოვანი როლი, რომელიც პათოგენური სტაფილოკოკების გავრცელების შესაძლებელი გზაა ქირურგიულ სტაციონარებში; აუცილებელია ხაზი გაესვას აგრეთვე კონტაქტური გზის მნიშვნელობას სამედიცინო პერსონალის ხელების საშუალებით. სანიტარულ–მიკრობიოლოგიური ანალიზით დადგინდა, რომ *S. aureus*-ის კოაგულაზა-დადებითი შტამი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გარემო არის ზოგიერთი ობიექტის სანიტარულ– მიკრობიოლოგიური შეფასების ინდიკატორი [47].

ამჟამად ოპერაციის შემდგომი გართულებების რაოდენობა აღემატება წარსულისას – ანტიბიოტიკების გამოყენებამდე. თუმცა ზოგიერთი ავტორი, აღიარებს რა ენდოგენური ინფიცირების შესაძლებლობას, მთავარ როლს ანიჭებს ეგზოგენურს – მედპერსონალის დაბინძურებულ ხელებს, ავადმყოფის მოხმარების საგნებთან კონტაქტს და სხვა [18, 82, 116,117, 121, 140].

ჰოსპიტალური ინფექციების განვითარების სავარაუდო მიზეზებია დაქვეითებული იმუნური სისტემის, ხანშესული და/ან სამედიცინო და ქირურგიული ჩარევის (მაგალითად, უცხო სხეულები და ორგანოების ტრანსპლანტები) მქონე პირები; ბაქტერიაში მომხდარი ცვლილებები ანტიმიკრობული საშუალებების გამოყენების

გახანგრძლივების გამო; ასევე ჰოსპიტლის პერსონალის მიერ ინფექციის კონტროლის საბაზისო პროტოკოლების შეუსრულებლობა (ხელების დაბანა, ასეპტიკა) (Weinstein, 1998).

ქირურგიულ სტაციონარებში ბაქტერიოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა, რომ მომსახურების საგნები: თეთრეული, ავეჯი და სათავსოები ხშირად ინფიცირდებიან პათოგენური სტაფილოკოკებით [10, 29, 83,84], რომლებიც, როგორც ცნობილია, ძალზე გამძლე არიან გარემო არის ფაქტორებისადმი და დიდხანს ინარჩუნებენ სიცოცხლისუნარიანობას თეთრეულზე, პირსახოცებზე და სხვა საგნებზე; ოთახის ტემპერატურაზე სძლებენ 35 – 50 დღე, საპროცედურო მაგიდაზე, კედელზე და მაგარ ინვენტარზე – 10 დღე [29]. *S. aureus* კვდება 1 წუთში 78°C და 10 წუთში - 64 °C-ზე (Shafiei Y., Razavilar V., Javadi A., 2011). სიგარეტის წევა რეალურად ზრდის *S. aureus*-ის ვირულენტობას [104].

ამ თვალსაზრისით სტაფილოკოკური ბაქტერიომტარებლობა წარმოადგენს განსაკუთრებულ ეპიდემიოლოგიურ საფრთხეს, რადგანაც რეზიდენტული ტიპის მტარებლები დიდი რაოდენობით გამოყოფენ სტაფილოკოკებს გარემოში [4]. შესწავლილია რეზიდენტული და ტრანზიტული სტაფილოკოკური მიკროფლორის დიფერენციაციის საკითხები ბაქტერიომტარებლობისას [11]. შესწავლილია პრობიოტიკების ეფექტურობის სამეცნიერო საფუძვლები ამ ინფექციის წინააღმდეგ [79, 97,98, 99].

2011 წლის კვლევების მიხედვით, შესაძლებელია *S. aureus* კონტროლირების შესაძლო ახალი გზების ძიება. დადგინდა, რომ არის *S. epidermidis*-ის ორი განსხვავებული შტამი, რომელთაგან ერთ-ერთი აფერხებს *S. aureus* ბიოფილმების ფორმაციას. ეს არის განხილული როგორც ამენსალისტური (სიმბიოზური) ურთიერდამოკიდებულება ამ მიკროორგანიზმებს შორის [90].

უცხოელ ავტორთა ერთ–ერთ შრომაში [55] მოცემულია *S. aureus* – ის ეპიდემიური შტამების შედარება მტარებლებისგან (სამედიცინო პერსონალი) გამოყოფილ შტამებთან. აღმოჩნდა სრული ფენოტიპური მსგავსება: ერთნაირი ანტიბიოტიკოგრამა, ფაგოტიპი, კაფსულის ტიპი.

ქირურგიული ინფექცია, კერის ოპერაციულ სანაციასთან ერთად, ანტიბაქტერიული საშუალებების გამოყენებით ეფექტურ დათრგუნვას საჭიროებს [93]. ინფექციის პროფილაქტიკა ანტიბიოტიკებით, რომელიც წლების განმავლობაში აუცილებელ ღონისძიებად იყო მიჩნეული, დღეს ეჭვის ქვეშ არის დაყენებული. თუმცა ანტიბაქტერიული მკურნალობის ეტიოტროპულობა ძირითადად ანტიბიოტიკოგრამის მონაცემებს ეყრდნობა, მაგრამ ანტიბიოტიკის მიმართ მიკრობის მგრძნობელობის დადგენას არანაკლებ 3–10 დღე სჭირდება. ანტისტაფილოკოკურ მკურნალობას, გარდა ანტიბიოტიკებისა, მიეკუთვნება სტაფილოკოკური ბაქტერიოფაგი, ანტიფაგი, სტაფილოკოკური ანატოქსინი [42, 60, 125].

1.2. ანტიბიოტიკები

ქიმიოთერაპიული პრეპარატები ინფექციური დაავადებების მქონე ავადმყოფების სამკურნალოდ პირველად გამოიყენა ექიმმა პარაცელსმა (1493 – 1541). მან სამედიცინო პრაქტიკაში დაამკვიდრა ვერცხლისწყლის, რკინის, გოგირდის, სპილენძის სულფატის გამოყენება. პ. ერლიხმა კი დარიშხანის ორგანული ნაერთი – სარვალსანი გამოიყენა სიფილისით დაავადებული პაციენტის სამკურნალოდ. მან შექმნა თეორია, რომლის მიხედვითაც სამკურნალო საშუალებას უნდა ახასიათებდეს მინიმალური ორგანოტროპულობა და მაქსიმალური „პარაზიტოტროპულობა“. 1928 წელს ა. ფლემინგმა ობის სოკოდან სტაფილოკოკის ზრდის შეჩერება დაადგინა. ქიმიურად სუფთა პენიცილინი მიღებულ იქნა 1940 წელს ხ. ფლორისა და ე. ჩეინის მიერ [78].

ანტიბიოტიკები ქიმიური ნივთიერებებია, რომლებსაც დაავადების გამომწვევი ბაქტერიების ზრდისა და განვითარების შეჩერება, მათი განადგურება შეუძლია. ამ პრეპარატებს ბაქტერიული მიკროფლორით გამოწვეული ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ იყენებენ. მათ უნარი შესწევთ, დათრგუნონ მიკროორგანიზმთა, სოკოებისა და უმარტივესთა კლასის წარმომადგენელთა ცხოველქმედება.

უკანასკნელ ხანს ანტიბიოტიკების უმართებულო გამოყენებამ დიდ მასშტაბს მიაღწია. ამის თვალსაჩინო მაგალითია კვლევის შედეგები, რომლებიც აჩვენებს, რომ საქართველოში ანტიბიოტიკების არარეგულარული და მიზანშეუწონელი გამოყენება ათწლეულების მანძილზე არსებობს. საქართველოს ჰოსპიტლებში ჩატარებულმა ანტიმიკრობული რეზისტენტობის წინასწარმა კვლევებმა აჩვენა ამ რეგიონში ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გავრცელება (Kandelaki G.M. et al, 2011; Revazishvili T.L. et al, 2006).

ქიმიური ბუნების მიხედვით ანტიბიოტიკები ერთმანეთისგან განსხვადებიან, თუმცა საერთო თვისებებიც აქვთ. მათი მოლეკულური მასები 150-დან 5 000–მდე ვარირებს. ზოგიერთი ანტიბიოტიკის მოლეკულა მხოლოდ ნახშირბადისა და წყალბადისგან შედგება, ზოგიერთის – დამატებით შეიცავს ჟანგბადსა და აზოტს. ცნობილია გოგირდის, ფოსფორისა და ჰალოგენების შემცველი ანტიბიოტიკებიც. მათ მოლეკულაში ორგანული ქიმიის ყველა ცნობილი ფუნქციური ჯგუფია წარმოდგენილი.

ანტიბიოტიკებს წარმოქმნიან: აქტინომიცეტები და ობის სოკოები, ბაქტერიები, უმაღლესი მცენარეები, ცხოველები და თევზები.

ანტიბიოტიკები არღვევენ დაავადების გამომწვევი ორგანიზმის უჯრედთა მემბრანებს, შლიან იმ იონურ კავშირებს, რომლებიც იონებსა და კომპლექს–ნაერთებს ერთმანეთთან აერთებს. ამის შედეგადაც ფერხდება უჯრედისათვის საკვებ ნივთიერებათა მიწოდება და მისი ნორმალური მუშაობა; თრგუნავენ ნუკლეინის მჟავების – დნმ–სა და რნმ–ის, პურინებისა და პირიმიდინების, ცილების სინთეზს; აფერხებენ სასუნთქი ფერმენტების მუშაობას. ანტისეპტიკებისგან განსხვავებით, ანტიბაქტერიულ აქტივობას ამჟღავნებენ არა მხოლოდ გარეგანი გამოყენებისას, არამედ სისტემური – *per os*, კუნთში და ინტრავენური, რექტალური, ვაგინალური მიღების დროსაც. ადამიანის ორგანიზმში დიდხანს რჩებიან აქტიური.

წარმოშობის წყაროს მიხედვით არსებობს: ბუნებრივი ანტიბიოტიკები, რომლებსაც ცოცხალი ორგანიზმები გამოიმუშავებენ (მაგალითად, ობის სოკოს მიერ სინთეზირებული პენიცილინი); ნახევრად სინთეზური ანტიბიოტიკები, რომლებსაც ბიოლოგიური პროდუქტების მოდიფიკაციით იღებენ (ამოქსიცილინი, ცეფაზოლინი);

ხოლო სინთეზური ანტიბიოტიკები (სულფანილამიდები, ნიტროფურანი) მიიღება ქიმიური გზით.

ბაქტერიულ უჯრედზე მოქმედების მიხედვით არჩევენ: ბაქტერიოსტატიკურ ანტიბიოტიკებს – მათი ზემოქმედებით ბაქტერიები ცოცხალი რჩებიან, მაგრამ კარგავენ გამრავლების უნარს (მაკროლიდები, ტეტრაციკლინი, ლინკომიცინი, ქლორამფენიკოლი); ბაქტერიოციდულ ანტიბიოტიკებს – მათი გავლენით ბაქტერიები იღუპებიან, მაგრამ ფიზიკურად რჩებიან საარსებო არეში (პენიცილინი, ცეფალოსპორინები, ამინოგლიკოზიდები, რიფამპიცინი, პოლიმიქსინი), ბაქტერიოლიზურ ანტიბიოტიკებს – ანადგურებენ ბაქტერიებს და შლიან მათ უჯრედთა გარსს.

ქიმიური სტრუქტურის მიხედვით არსებობენ: ბეტა–ლაქტამური ანტიბიოტიკები, რომელიც მოიცავს ორ ქვეჯგუფს: პენიცილინის ჯგუფის ანტიბიოტიკებს, რომლებსაც გამოიმუშავებს ობის სოკო; ცეფალოსპორინებს, რომლებსაც პენიცილინის მსგავსი სტრუქტურა აქვს და იყენებენ პენიცილინისადმი მდგრადი ბაქტერიების საწინააღმდეგოდ.

ცეფალოსპორინები ბუნებრივი და ნახევრადსინთეზური ანტიბიოტიკებია. არსებობს მათი ოთხი თაობა; პირველი – ცეფორინი, ცეფალოტინი, ცეფალექსინი; მეორე – ცეფაზოდინი (კეფზოლი), ცეფამანდოლი (მანდოლი); მესამე – ცეფუროსიმი (კეტოცეფი), ცეფოტაქსიმი (კლაფორანი), ცეფუროქსიმ–აქსეტილი (ზინატი), ცეფტრიაქსონი (ლონგაცეფი), ცეფტაზიმიდი (ფორტუმი); მეოთხე – ცეფეპიმი, ცეფპირომი (ცეფრომი, კეიტენი) და სხვა.

მაკროლიდები – ბაქტერიოსტატიკური მოქმედების, რთული ქიმიური ციკლური ბუნების ნაერთებია.

ტეტრაციკლინი – ბაქტერიოსტატიკური მოქმედების ანტიბიოტიკია, რომელიც გამოიყენება სასუნთქი გზებისა და შარდ–გამომყოფი სისტემების ინფექციების, განსაკუთრებით საშიში ციმბირის წყლულის, ტულარემიისა და ბრუცელოზის სამკურნალოდ.

ამინოგლიკოზიდები ძლიერი ტოქსიკური ბუნების ანტიბიოტიკებია, რომლებიც მძიმე ინფექციათა სამკურნალდ გამოიყენება.

ანტიმიკრობული მოქმედების სპექტრის მიხედვით პრეპარატები, რომლებიც უპირატესად გრამდადებით და გრამუარყოფით კოკებზე (სტაფილოკოკები, სტრეპტოკოკები, მენინგოკოკები, გონოკოკები) და გრამდადებით მიკრობებზე (კორინებაქტერიები, კლოსტრიდია) მოქმედებენ. ასეთებია: ბენზილპენიცილინი, ბიცილინები, ფენოქსიმეთილპენიცილინი, ოქსაცილინი, პირველი თაობის ცეფალოსპორინები, მაკროლიდები, ვანკომიცინი, ლინკომიცინი.

ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკები, რომლებიც აქტიური არიან როგორც გრამდადებითი, ისე გრამუარყოფითი ჩხირების მიმართ: ქლორამფენიკოლი (ლევომიცეტინი), ბიოსინთეზური ტეტრაციკლინი (ქლორტეტრაციკლინი, ოქსიტეტრაციკლინი), ნახევრად სინთეზური ტეტრაციკლინები (მეტიციკლინი, დოქსიციკლინი, მონოციკლინი), ამინოგლიკოზიდები (სტრეპტომიცინი, კანამიცინი, გენტამიცინი, ტობრამიცინი), ნახევრად სინთეზური მოქმედების ფართო სპექტრის პენიცილინები: ამპიცილინი, აზლოცილინი, კარბენიცილინი; მეორე თაობის ცეფალოსპორინები. უპირატესად გრამუარყოფითი ჩხირებისადმი არიან აქტიური: პოლიმიქსინები, მესამე თაობის ცეფალოსპორინები.

ვიწრო სპექტრის ანტიბიოტიკები, რომლებიც აქტიური არიან გრამდადებითი ორგანიზმებისადმი – პენიცილინისა და ცეფალოსპორინების ჯგუფი.

მჟავაგამძლე სტაფილოკოკებისადმი აქტიური ანტიბიოტიკები: პროპიცილინი, ფენეტიცილინი, ოქსაცილინი, კლოქსაცილინი, დიკლოქსაცილინი, ალბომიცინი, ვანკომიცინი და სხვა.

მაკროლიდები: ერითრომიცინი, ოლეანდომიცინი, კარბომიცინი, სპორამიცინი, ლეიკომიცინი, ფუზიდინი.

ანტიტუბერკულოზური ანტიბიოტიკები: სტრეპტომიცინი, რიფამპიცინი, ფლორიმიცინი, კანამიცინი, ბიომიცინი, ციკლოსერინი.

სოკოს საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკები: ნისტატინი, გრიზეოფულვინი, ამფოტერიცინი B, კეტოკონაზოლი, კანდიცინი, ტრიქოტეცინი, ანკოტილი, დიფლუკანი.

ანტისიმსივნური ანტიბიოტიკები: ანტინომიცინ C, ოლივომიცინი, ბრუნეომიცინი, რეუმიცინი, ადრიამიცინი (დოქსორუბიცინი), დაუნომიცინი, რუბომიცინი.

ანტიამებური ანტიბიოტიკი – ფუმაგილინი.

სწორედ ამ ნიშნების მიხედვით ხდება ანტიბიოტიკების შერჩევა, რომლის დროსაც აუცილებელია პრეპარატის ფარმაკოდინამიკისა და პაციენტის ინდივიდუალური თავისებურებების: ასაკის, იმუნიტეტის მდგომარეობისა და თანმხლები დაავადებების გათვალისწინება.

1.3. *S. aureus* – ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობა

ადამიანის ბაქტერიულ პათოგენებში ანტიბიოტიკებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობა სისტემატურად იზრდება და სერიოზულად ამცირებს ამ ინფექციების მკურნალობის შესაძლებლობას (C. Walsh, 2000; Alekshun M.N., Levy S.B., 2007).

S. aureus ადამიანის პათოგენებს შორის ყველაზე საუკეთესო მაგალითია იმისა, თუ რა სწრაფად ხდება ანტიბიოტიკების ერაში გამომწვევის ადაპტაციური ევოლუცია, რადგანაც მან მოახდინა დემონსტრირება უნიკალური უნარისა, სწრაფად მოახდინოს რეაგირება ყოველ ახალ ანტიბიოტიკზე გამძლეობის მექანიზმის განვითარებით, დაწყებული პენიცილინიდან და მეტიცილინიდან, ლინეზოლიდის და დაპტომიცინის ჩათვლით [136].

წამლისმიერი პრეპარატებისადმი მიკროორგანიზმების რეზისტენტობის ფართო გავრცელებამ განაპირობა სხვადასხვა ინფექციურ დაავადებათა რიცხვის მკვეთრი ზრდა. აღმძვრელებში წამლისადმი გამძლეობის დაგვიანებით გამოვლენამ, ანტიმიკრობული პრეპარატების არასწორმა გამოყენებამ ადამიანების, ცხოველების მკურნალობის და სოფლის მეურნეობის სხვადასხვა სფეროში, გამოიწვია მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისადმი გამძლეობის მატება და ამ პრეპარატების ეფექტიანობის შემცირება [53]. ყოველივე ეს კი მიუთითებს შესაბამისი სამედიცინო

სამსახურების გულმოდგინე, თანმიმდევრული მუშაობის აუცილებლობაზე არა მარტო ცალკეულ ტერიტორიებზე ან ცალკეულ სახელმწიფოებში, არამედ საერთაშორისო მასშტაბითაც.

ამჟამად ზოგიერთი მექანიზმის მიხედვით განასხვავებენ რეზისტენტობის რამდენიმე ტიპს. რეზისტენტობის ყველაზე მეტად გავრცელებული მექანიზმია ანტიბიოტიკების ფერმენტული ინაქტივაცია. ფერმენტებს, რომლებიც განაპირობებენ რეზისტენტობას, შეუძლიათ დაშალონ პრეპარატის აქტიური ცენტრი (β–ლაქტამაზები), ან გამოიწვიონ მათი მოდიფიკაცია, რაც იწვევს ბიოლოგიური აქტიურობის დაკარგვას (ასეთნაირად ინაქტივირდებიან ამინოგლიკოზიდები, მაკროლიდები, ლევომიცეტინი, კლინდამიცინი). რეზისტენტობის მეორე მნიშვნელოვანი მექანიზმია სამიზნისადმი ანტიბიოტიკის მგრძნობელობის სტრუქტურის შეცვლა. ბაქტერიული სტრუქტურის შეცვლა მუტაციის შედეგად განაპირობებს რეზისტენტობას ქინოლონებისადმი, რნმ–სინთეტაზა – რეზისტენტობას რიფამპიცინისადმი, პენიცილინისადმი დამაკავშირებელი ცილების რეზისტენტობას – ბეტალაქტამებისადმი, რიბოსომების – ამინოგლიკოზიდებისა და მაკროლიდებისადმი. ამ მექანიზმთან ახლოსაა მეტაბოლიზმის ფორმირების „შემოვლითი“ გზა მიკროორგანიზმების მიერ ფერმენტის სინთეზისა [1,33], რომლებიც არამგრძნობიარეა ინჰიბიციისადმი (სულფანილამიდებისადმი რეზისტენტობა).

ზოგიერთი სახის რეზისტენტობა ტეტრაციკლინისადმი დაკავშირებულია ბაქტერიული უჯრედიდან ამ ანტიბიოტიკის აქტიურ გამოყოფასთან. რეზისტენტობის ნაკლებად სპეციფიკურ მექანიზმს წარმოადგენს მიკრობული კედლის გამტარუნარიანობის შემცირება. სწორედ ეს ეფექტი შეიძლება ჩაითვალოს მულტირეზისტენტული შტამების ფორმირების ერთ–ერთ მიზეზად.

ცნობილია, რომ რადგანაც წამლისმიერი რეზისტენტობის მექანიზმი დამოკიდებულია მიკრობების მიერ ფერმენტების პროდუცირებაზე (რომლებიც იწვევენ ანტიბიოტიკების ინაქტივაციას), ამიტომ რეზისტენტობის დონე ვარირებს და იზრდება ბაქტერიული პოპულაციების ზომის გადიდებასთან ერთად.

ამგვარად, ერთ–ერთს იმ ფაქტორთაგან, რომელიც განსაზღვრავს ბაქტერიების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის ფორმების გამოვლენას, წარმოადგენს ზოგიერთი მათგანის თვისება, გამოყოს ნივთიერება, რომელიც შედის ანტიბიოტიკში. ასეთ ნივთიერებებს მიეკუთვნება სტაფილოკოკების, სტრეპტოკოკებისა და სხვა მიკრობების მიერ გამოყოფილი ფერმენტი პენიცილინაზა, რომელიც შლის ბუნებრივ პენიცილინებს და ზოგიერთ სხვა ანტიბიოტიკს. კერძოდ, ამ სახეობის ზოგიერთ შტამს შეუძლია გახსნას პენიცილინის β–ლაქტამური რგოლი და წარმოქმნას პენიცილინის მჟავა, რომელიც ფიქსირებულია მგრძნობიარე ბაქტერიაზე და არა აქვს ანტიბაქტერიული თვისებები. ასეთი ფერმენტის არსებობით ბაქტერიულ უჯრედში შეძლეს აეხსნათ ნაწლავის ჩხირის მგრძნობელობა პენიცილინისადმი [8, 31].

ბეტალაქტამური ნაერთები წარმოადგენენ ანტიბიოტიკების ყველაზე ფართო ჯგუფს, რომელიც შეიცავს პენიცილინებს, ცეფალოსპორინებს და სხვა მონათესავე ნივთიერებებს. მსოფლიო მასშტაბით მიმდინარეობს იმ ნივთიერებათა ძიება, რომლებიც დაიცავს აღნიშნული ჯგუფების ანტიბიოტიკებს ფერმენტ პენიცილინაზას მოქმედებისაგან და შეუნარჩუნებენ მათ ბაქტერიოციდულ თვისებებს [17, 30]. ასეთ ნივთიერებას წარმოადგენს კლავულანის მჟავა. მკვლევართა მონაცემებით, აღნიშნული ნივთიერების სხვა ანტიბიოტიკებთან კომპლექსური გამოყენება იცავს მათ ფერმენტ პენიცილინაზას ზემოქმედებისაგან [13, 16,32].

მიკროორგანიზმების წამლისმიერი გამძლეობის შესახებ მონაცემების შეგროვება და ანალიზი წარმოადგენს სამკურნალო და ორგანიზაციულ ღონისძიებათა ეპიდემიოლოგიურ საფუძველს [61], რომელიც მიმართულია ანტიბიოტიკორეზისტენტული ბაქტერიების თავიდან აცილებასა და მათ მიერ გამოწვეულ ინფექციურ დაავადებათა პრევენციაზე.

უკანასკნელი მონაცემებით, ჩირქოვანი ინფექციების ეტიოლოგიაში გრამ–უარყოფითი ბაქტერიების ხვედრითი წონის ზრდის მიუხედავად, სტაფილოკოკები კვლავ რჩებიან ერთ–ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან პათოგენად.

სტაფილოკოკური ინფექციის მკურნალობა თანამედროვე ეტაპზე წარმოადგენს მეტად სერიოზულ პრობლემას, რომლის გადალახვის სიძნელეები დაკავშირებულია ამ

მიკრობების ანტიბიოტიკებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობის განმსაზღვრელი მექანიზმების გამოვლენასთან. პირველ რიგში, აუცილებელია იმ პრეპარატების ტესტირება, რომელსაც აქვს ძირითადი კლინიკური მნიშვნელობა. ესენია: ბეტალაქტამები, მაკროლიდები, ფტორქინოლები, ამინოგლიკოზიდები და ვანკომიცინი.

სტაფილოკოკის ჰოსპიტალური შტამები, რომლებიც სწრაფად იძენენ რეზისტენტობას და სელექციური მოქმედების შედეგად წარმოიქმნებიან, ავლენენ მაღალ კონკურენტუნარიანობას სხვა შტამების მიმართ.

ჩირქოვანი ინფექციების მიკრობული ასოციაციები ხასიათდებიან მაღალი გამძლეობით „პირველი თაობის“ ანტიბიოტიკებისადმი, ხოლო მგრძნობელობით – ამინოგლიკოზიდებისა და ცეფალოსპორინებისადმი [29].

ამჟამად სტაფილოკოკის მგრძნობელობა პირველი თაობის ანტიბიოტიკებისადმი მკვეთრად შემცირებულია. მაგალითად, ბენზილპენიცილინის, სტრეპტომიცინის, ტეტრაციკლინისადმი მგრძნობელობას ავლენს შესწავლილი კულტურების 20 – 40 %. იმ დროს, როდესაც პოლისინთეზური პენიცილინის (ოქსაცილინის) და ცეფალორიდინის მიმართ მგრძნობიარე შტამების რიცხვი შესაბმისად 81,6% და 85,8%–ია. „რეზერვის“ ანტიბიოტიკების (ერითრომიცინი, ოლეანდომიცინი, რისტომიცინი) მიმართ მგრძნობელობას ამჟღავნებს სტაფილოკოკების 50–70%. შესწავლილი კულტურების ყველაზე დიდი რიცხვი (90%) მგრძნობელობას ამჟღავნებდა ამინოგლიკოზიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკებიდან გენტამიცინისადმი [29]. თითქმის ასეთ სურათს იძლევა სხვა ლიტერატურული წყაროებიც [15,146]. ავტორის მიერ სტანდარტული დისკების საშუალებითგანისაზღვრა 100 ავადმყოფის მიკროფლორის მგრძნობელობა 12 ანტიბიოტიკისადმი – ამპიცილინის, პენიცილინის, მეტიცილინის, ოქსაცილინის, გენტამიცინის, ტეტრაციკლინის, კარბენიცილინის, სტრეპტომიცინის, პოლიმიქსინის, კანამიცინის, ერითრომიცინისადმი (სულ 11-ია!!). დადგინდა, რომ უმრავლეს შემთხვევაში (90 – 95%) ამოთესილი სტაფილოკოკი მგრძნობიარე იყო მეტიცილინის, ოქსაცილინის, ტეტრაციკლინისადმი; ნაკლებად მგრძნობიარე – ლინკომიცინის, ამპიცილინის, სტრეპტომიცინისადმი, ხოლო პენიცილინის, ერითრომიცინის,

კანამიცინის და პოლიმიქსინისადმი კი შტამების უმრავლესობა რეზისტენტული აღმოჩნდა.

ამას ადასტურებს სხვა ლიტერატურული წყაროებიც. კერძოდ, ყველაზე მცირე მგრძნობელობით ხასიათდებოდნენ სეფსისის დროს ჩირქოვანი ჭრილობიდან გამოყოფილი სტაფილოკოკები. რასაკვირველია, ეს არ არის შემთხვევითი, რადგანაც ამ ავადმყოფების უმრავლესობა ხანგრძლივად იღებდა სხვადასხვა ანტიბიოტიკს. მაგალითად, ცეპორინისადმი მგრძნობიარე სტაფილოკოკების რიცხვი, გამოყოფილი სეფსისის დროს, შეადგენდა 72%-ს, ხოლო ტრავმული ჩირქოვანი ჭრილობების და სხვა მწვავე ჩირქოვანი დაავადებებისას, როცა პაციენტები არ იღებდნენ ამ პრეპარატს, მგრძნობიარე კულტურების რიცხვი 85 – 90% იყო [29].

დამწვრობით გამოწვეული სეფსისების ანტიბიოტიკებით პროფილაქტიკა შეისწავლეს ავტორებმა და იმსჯელეს ანტიბიოტიკების გამოყენების ხანგრძლივობის შემცირების გზებზე [92].

საჭიროა აღინიშნოს, რომ თანდათან იზრდება იმ პრეპარატების რაოდენობა მგრძნობიარე სტაფილოკოკის მიმართ, რომელთა გამოყენება რამდენადმე შეზღუდულია.

მაღალია ჩირქოვან ჭრილობათა ფლორის გამძლეობა კანამიცინისა და გენტამიცინისადმი (დაკვირვებათა რიცხვი - 50%). როგორც წესი, ავადმყოფთა უმრავლესობა მიუთითებდა, რომ ისინი ანტიბიოტიკებს ადრეც იღებდნენ. პრაქტიკულად ყველა მიკრობი მონოკულტურის სახით აღმოჩნდა მაღალმგრძნობიარე პენიცილინის რიგის ნახევრად სინთეზური და სინთეზური პრეპარატებისა და ლევომიცეტინისადმი [23].

ძირითადი ანტიბიოტიკებიდან, რომლებსაც იყენებდნენ ჩირქოვანი ანთებითი დაავადებების მკურნალობისას, ყველაზე დიდ ყურადღებას იმსახურებენ: ბენზილპენიცილინი – ბუნებრივი ანტიბიოტიკი, აგრეთვე პოლისინთეზური პენიცილინები, ცეფალოსპორინები, ამინოგლიკოზიდები, ტეტრაციკლინები[1].

რბილი ქსოვილების სტაფილოკოკური ინფექციებისას ეფექტურია ოქსაცილინი, პოლისინთეზური პენიცილინები, რისტომიცინი; შერეული ინფექციებისას ყველაზე

უფრო ეფექტურია ამინოგლიკოზიდები, ანტიბიოტიკების ერთობლივი გამოყენება გახანგრძლივებული მოქმედების სულფანილამიდებთან და ნიტროფურანებთან.

უკანასკნელი გამოკვლევებით დამტკიცდა, რომ ის შედეგები, რაც ანტიბიოტიკებით მიიღწევა, შესაძლოა გაკეთდეს ანტისეპტიკებითაც, რაც ძალზე ეფექტურია, მაგრამ, სადეზინფექციო საშუალებების შერჩევა უნდა მოხდეს მკაცრი დიფერენცირებული მიდგომით; კერძოდ, რომელი ანტისეპტიკი შეიძლება გამოვიყენოთ განსაზღვრული მიკრობის საწინააღმდეგოდ.

ჭრილობათა ინფექციებით დაავადებულთა მკურნალობის საკითხი უცხოელ ავტორთა მიერ განხილულ იქნა სხვა თვალსაზრისითაც. გამოკვლეულია სტაფილოკოკებით გამოწვეული ჭრილობათა ინფექციების მკურნალობისთვის აცრების გამოყენება [144]. შესწავლილი იქნა დასხივებულ თაგვებში ჭრილობათა ინფექციების შეხვედრის სიხშირე [75], ნეირონპროტეინის ველებით დასხივებულ თაგვებში მკურნალობისა და ტრავმული ჭრილობების დაინფიცირების საკითხი [107], ჭრილობათა ინფექციების კლინიკა და ბაქტერიული ფლორის ცვალებადობა [54]. ჭრილობათა ინფექციების ბაქტერიოლოგიას და კლინიკას მიეძღვნა უცხოელ ავტორთა სხვა შრომებიც [50, 54].

ამ ბაქტერიის ბიოფილმები ნაწილობრივ რეზისტენტულია ანტიობიოტიკოთერაპიისადმი [64]. ბოლო წლებში, საკითხის აქტუალობიდან გამომდინარე, მკვლევრები ეძებენ ახალ გზებს რეზისტენტობის შესამცირებლად, მაგ. *S. aureus-ის* ვირულენტობის ფაქტორებზე ისეთი ზემოქმედების შესაძლებლობას, როგორიცაა ბიოფილმების ფორმაციის ინჰიბიცია [118].

1.4. მეტიცილინ–რეზისტენტული *S. aureus* (MRSA)

უკანასკნელ წლებში ფართო შესწავლის საგანი გახდა სტაფილოკოკების მეტიცილინისადმი რეზისტენტობისა და ჰოსპიტალური ინფექციის გამოწვევაში მათი როლის დადგენის საკითხი. 1961 წელს ინგლისში პირველი β–ლაქტამაზა რეზისტენტული პენიცილინის - მეტიცილინის შექმნიდან ცოტა ხანში

იდენტიფიცირებული იქნა მეტიცილინისადმი რეზისტენტული *S. aureus*–ის შტამები(MRSA) (Jevons, M. P. 1961). ამჟამად შესწავლილია *S. aureus*–ის ვანკომიცინისადმი რეზისტენტობის განმაპირობებელი *mecA* გენი [44].

MRSA ბაქტერია იწვევს ისეთ რთულად მიმდინარე დაავადებებს, როგორიცაა სეფსისი და პნევმონია. მას ასევე უწოდებენ: ოქროსფერ სტაფილოკოკს წამლებისადმი მრავალრიცხოვანი მდგრადობით ან ოქსაცილინრეზისტენტულ ოქროსფერ სტაფილოკოკს. მისი ნებისმიერი შტამი რეზისტენტულია ანტიბიოტიკების ჯგუფთან – ბეტა–ლაქტამებთან (შეიცავს პენიცილინებს და ცეფალოსპორინებს).

ცნობილია, რომ MRSA შტამების გამოვლენა გამოიწვია შემდეგმა გარემოებამ: β–ლაქტამური ანტიბიოტიკის საბოლოო სამიზნესთან – ბაქტერიის უჯრედის გარსის ფერმენტთან მუტაციის შემდეგ ეს უკანასკნელი განიცდის ტრანსფორმაციას, რის გამოც ირღვევა მსგავსება ანტიბიოტიკსა და ფერმენტს შორის, ამიტომ ბაქტერია იძენს რეზისტენტობას.

MRSA მკვლევართა მიერ განსაკუთრებით საშიშად იქნა აღიარებული, რადგანაც ამ ტიპის შტამები ყველა სახის ბეტა–ლაქტამური ანტიბიოტიკებისა და მათი დერივატებისადმი მდგრადობით ხასიათდება. უფრო მეტიც, MRSA შტამები დაბალი მგრძნობელობით ხასიათდება გლიკოპეპტიდების მიმართაც. მეტაციკლინისადმი რეზისტენტულობა განპირობებულია *mecA* გენის შეცვლით, რომელიც აკოდირებს ახალ, დაბალი აფინურობის მქონე პენიცილინ–დამაკავშირებელ პროტეინს; გლიკოპეპტიდებისადმი მდგრადობა კი გლიკოპეპტიდებით თერაპიისას მუტანტების წარმოშობის შედეგია.

MRSA შტამებმა განიცადა ადაპტაცია მეტიცილინის, დიკლოკსაცილისა და ოქსაცილინის მიმართ და გახდა რეზისტენტული. ყველაზე ხშირად ყოველთვის მასთანაა დაკავშირებული საავადმყოფოს შიდა ინფექციები. ავადმყოფები ღია ჭრილობებითა და დასუსტებული იმუნიტეტით ინფიცირების უფრო დიდ რისკს ექვემდებარებიან, ვიდრე სხვა პაციენტები. მაგალითად, ონკოლოგიური და ორგანოების ტრანსპლანტაციის მქონე პაციენტები, შიდსით, ასთმის მძიმე ფორმით, თირკმლის ქრონიკული უკმარისობით, დიაბეტით დაავადებულები, საინექციო ნარკოტიკების

მომხმარებლები; ქინოლონის ჯგუფის ანტიბიოტიკების მომხმარებელი პაციენტები, ბავშვები, ხანდაზმულები, საერთო საცხოვრებელში მცხოვრები სტუდენტები, სამედიცინო პერსონალი, პლაჟებისა და სანაპიროების ზონის მცხოვრებლები, ჩაკეტილ შენობაში ხანგრძლივად მომუშავე ადამიანები (სპორტსმენები, ჯარისკაცები, მსჯავრდებულები).

MRSA შტამები ერითრომიცინრეზისტენტულ შტამებთან ერთად გახდა პრობლემა კლინიცისტებისათვის. მდგომარეობას განსაკუთრებით ართულებს ის გარემოებაც, რომ ასეთი შტამები ხასიათდებიან მრავალმხრივი გამძლეობით სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებისადმი.

MRSA ცნობილია, როგორც ფართოდ გავრცელებული ბაქტერია, რომლისგანაც გამოწვეული მძიმე დაავადებები სიცოცხლისთვის საშიშ პრობლემას და ზოგი ქვეყნისთვის ეპიდემიის საფრთხეს შეიცავს. ავტორთა მონაცემებით, 1999–2006 წლებში აშშ-ში 7-ჯერ გაიზარდა MRSA შეხვედრის სიხშირე და იგი ყოველწლიურად 20 000 ადამიანის სიკვდილის მიზეზად სახელდება. აშშ–ს დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, აშშ–ში 2006 წელს MRSA შტამებმა სიკვდილიანობის 18 964 შემთხვევა გამოიწვია (CDC. MRSA - Emerging Infections Program Network, 2008, vol 18). დანიაში ბოლო 10 წლის განმავლობაში ინფექციის შეხვედრის სიხშირე თითქმის 10-ჯერ გაიზარდა. ზრდა შეინიშნება იმ ქვეყნებშიც კი, სადაც იგი იშვიათია (მაგ. შვედეთში – 5%–ზე ნაკლები). რამდენიმე წლის წინანდელი მონაცემებით, MRSA-ს ანტიბიოტიკორეზისტენტობა უახლოვდებოდა ეპიდემიის დონეს [81, 102, 141].

MRSA პირველად აღმოჩენილ იქნა 1961 წელს ინგლისში. აშშ–ში იგი პირველად 1981 წელს იქნა გამოვლენილი ნარკომანებს შორის, რომლებიც იყენებდნენ საინექციო ნარკოტიკებს. 1997 წელს აღინიშნა ბავშვთა სიკვდილიანობის ოთხი შემთხვევა. სტატისტიკური მონაცემები მოწმობენ მზარდ ეპიდემიას, რომელიც გამოვიდა კონტროლიდან. ძნელია განისაზღვროს ამ ინფექციით გამოწვეული ავადობისა და სიკვდილიანობის ხარისხი. ავადობის პოპულაციურმა კვლევამ სან–ფრანცისკოში 2004 – 2005 წ. აჩვენა, რომ დაახლოებით 1300 მცხოვრები ინფიცირდება ყოველწლიურად აღნიშნული ინფექციით და იგი შეერთებულ შტატებში 3 - ჯერ გაიზარდა.

ზოგიერთი ავტორის მიერ [149] MRSA შტამების მიერ გამოწვეული ნოზოლოგიური ინფექციები მრავალი ჰოსპიტლის პრობლემაა. ნაშრომში აღწერილია MRSA მიერ გამოწვეული აფეთქებები 550 საწოლიან საავადმყოფოში. კერძოდ, 1990–1993 წლებში აღინიშნა MRSA შტამებით გამოწვეული 273 შემთხვევა, აქედან 172 შემთხვევას ადგილი ჰქონდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, 101-ს - ჰოსპიტლის ტერიტორიაზე.

MRSA შტამების მიერ გამოწვეულ დაავადებას საავადმყოფოში და ინფექციურ აფეთქებებს ეხება უცხოელ ავტორთა სხვა შრომა (Arpin C., Lagrange I. et al., 1996). მათ მიერ, კერძოდ, აღწერილია საფრანგეთის ერთ-ერთ საავადმყოფოში MRSA შტამების რიცხვის ზრდა, რომლებიც რეზისტენტული იყვნენ ლინკომიცინისა და სტრეპტომიცინისადმი. აფეთქებიდან გამოყვეს 27 იზოლატი: 17 - პლასტიკური ქირურგიის განყოფილებიდან, 10 საკონტროლო შტამი იყო. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ჰოსპიტალური ინფექციის აფეთქება დაიწყო პლასტიკური ქირურგიის განყოფილებაში და შემდგომ ეპიდემიური შტამები გავრცელდნენ მთელ საავადმყოფოში.

ავტორების მიერ აღწერილია 2 ფატალური შემთხვევა [146]. საავადმყოფოში და ინფექციური აფეთქების დროს ორი პაციენტი დაავადდა ინფექციური ენდოკარდიტით, რომელიც გამოწვეული იყო *S. aureus*–ის მეტიცილინის, ამინოგლიკოზიდებისა და რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული შტამების მიერ. ორივე პაციენტმა გადაიტანა ქვედა კიდურების ქირურგიული ოპერაციები. მიკროორგანიზმები შეიჭრნენ ქირურგიული ჭრილობის დაინფიცირების გზით, ბაქტერიემიით.

MRSA შტამების გამოვლენას ეხება უცხოელ ავტორთა სხვა შრომაც [151]. მაგალითად, ავსტრალიის ჩრდილო ნაწილში მცხოვრებ პაციენტთაგან გამოყოფილი იქნა ექვსი *S. aureus*–ის შტამი, რომლებიც რეზისტენტული იყვნენ მეტიცილინის, ტეტრაციკლინის და სხვა ანტიბიოტიკისადმი.

საინტერესოა მონაცემები MRSA შტამების შესახებ დამწვრობითი და ტრავმული შემთხვევების დროს (Phillips LG, et al -1989, Strock LL et al - 1990).

MRSA შტამით გამოწვეული სეფსისი 5-ჯერ უფრო მეტად ზრდის სიკვდილიანობას, ვიდრე *S. aureus*–ის სხვა შტამები. ამერიკელი მკვლევრების მიერ მათ ქვეყანაში გამოყოფილი MRSA USA600 შტამი გამორჩეულია თავისი თვისებებით და დაკავშირებულია სიკვდილიანობის მაღალ დონესთან (10–20%–ით ზრდა). გამოვლენილია ამ შტამის ახალი ვარიანტები, რომლებიც გვხვდება ჯანმრთელ პირებში (სკოლებში, საბავშვო ბაღებში, ქარხანა–ფაბრიკებში, სხვა საჯარო ადგილებში).

MRSA შტამებიდან ყველაზე პათოგენურს ეწოდა MW2. მისი დნმ იწვევს ისეთი გენების გამოჩენას, რომლებიც ახდენენ სამი ენდოტოქსინის კოდირებას. ერთ-ერთი მათგანი - პანტონ–ვალენტაინის ლეიკოციდინი (PVL) – პასუხისმგებელია პაციენტებში დაავადების კლინიკურ გამოვლენაზე. მას აქვს კავშირი როგორც კანის ინფექციების პათოფიზიოლოგიასთან, ასევე ნეკროტული პნევმონიის განვითარებასთან. ენდოტოქსინი გადაეცემა უშუალო კონტაქტის საშუალებით, ასევე გამოვლინდება კანზე მცირე ზომის წყლულოვანი გამონაყარის სახით, რომელიც გავს მწერების ნაკბენს.

დღეისათვის ჩვენ არ გვაქვს ზუსტი მონაცემები MRSA–ს გავრცელების შესახებ, ასევე სწრაფი ტესტები ადამიანის ორგანიზმში PVL–ის დონის განსაზღვრისათვის (ტესტებს, რომლებიც გამოავლენს მსგავს ტოქსინებს ადამიანის ორგანიზმში, ესაჭიროება 2 კვირა).

სტაფილოკოკის PVL ენდოტოქსინი მდგრადია ყველაზე გავრცელებული ანტიბიოტიკების მიმართ, შესაძლებელია მისი ნეიტრალიზაცია სხვა პრეპარატებით. განსაკუთრებით, თუ დაავადების დიაგნოსტირება ხდება კლინიკური გამოვლინების ადრეულ სტადიებზე. რამდენიმე წლის წინათ ბრიტანელმა მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ MRSA ემორჩილება მხოლოდ ერთი ანტიბიოტიკის – ვანკომიცინის ზემოქმედებას, მაგრამ მის მიმართაც სწრაფად ვითარდება შეჩვევა.

MRSA შტამების საწინააღმდეგოდ ამ ბოლო ხანებში წარმატებით გამოიყენება მუპორიცინი, მის ხშირ გამოყენებას მოჰყვა MRSA შტამების რეზისტენტობის შემცირება, რამაც გამოიწვია ინფექციურ აფეთქებათა კლება [76].

დადგენილია MRSA შტამების მიერ ადამიანთა ჯანმრთელობისთვის საფრთხის შექმნის მოსალოდნელზე მაღალი დონე, ვიდრე ამას აქამდე ვარაუდობდნენ.

გამოვლენილი იქნა მისი ადვილად გავრცელება ჰოსპიტალურ ქსელში. მსოფლიოს 75 ქვეყანაში გამოკვლეულ ინტენსიურ პალატებში მყოფ MRSA შტამებით ინფიცირებულ პაციენტებში სიკვდილიანობის დონე 50%–ით მაღალია და მათგან ყოველი მეორე შტამი რეზისტენტულია პენიცილინების მიმართ.

დაავადებათა კონტროლისა და პროფილაქტიკის ცენტრის ექსპერტების აზრით, მეტიცილინისადმი მდგრადი ოქროსფერი სტაფილოკოკი უფრო მეტად გავრცელებულია არაჰოსპიტალური შტამების სახით. დღემდე MRSA შტამი ითვლებოდა შიდაჰოსპიტალურ ინფექციად, რომელიც სახიფათო იყო ძირითადად ხანდაზმულებისა და დასუსტებული იმუნიტეტის მქონე პაციენტებისათვის. ჰოსპიტალებში ტარდებოდა კვლევები, რომელთა დახმარებითაც საკმარისად იოლად ხორციელდებოდა დაავადებათა კონტროლი, თუმცა რაღაც მომენტში სიტუაცია „ხელიდან დაუსხლტათ“ და დღეისათვის მიკროორგანიზმი გავიდა სამკურნალო დაწესებულებების ფარგლებს გარეთ და ხდება უმძიმესი ინფექციური დაავადებების განვითარების მიზეზი სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში. უფრო მეტიც, ბაქტერიების ფართო გავრცელება იწვევს ახალი შტამებისა და კლინიკური სინდრომების გამოჩენას. დღეისათვის MRSA შტამებით ინფიცირების 12% მოდის მიკროორგანიზმების არაჰოსპიტალურ შტამებზე.

ეს ახალი არაჰოსპიტალური MRSA შტამები საკმაოდ დიდ საფრთხეს წარმოადგენს. მიუხედავად იმისა, რომ ჯერჯერობით ახალი შტამი უფრო მეტად მგრძნობიარეა ანტიბიოტიკებისადმი, ვიდრე ჰოსპიტალური MRSA შტამი, იგი უფრო ვირულენტურია, უფრო სწრაფად მრავლდება და ადვილად ვრცელდება. ახალი შტამი ასევე ბევრად უფრო მძიმედ აზიანებს კანს და სასუნთქ გზებს, ვიდრე ჰოსპიტალური. პაციენტებს უვითარდებათ მძიმე ინვაზიური ინფექციები, როგორიცაა სეპტიცემია და პნევმონიის ლეტალური ფორმა, რაც იწვევს ფილტვის ქსოვილის დაშლას ლეიკოციტების დამშლელი PVL ტოქსინით, რაც გახდა 60%–ზე მეტი ჯანმრთელი ახალგაზრდის სიკვდილის მიზეზი.

პრობლემას ემატება ისიც, რომ MRSA შტამი რეზისტენტულია β–ლაქტამური ანტიბიოტიკების მიმართ (პენიცილინები – ბიოსინთეზური, ნახევრად სინთეზური, ცეფალოსპორინები, მონობაქტამები და კარბაპენემები). არაჰოსპიტალური MRSA მულ-

ტირეზისტენტულია სხვა მრავალი ანტიბიოტიკის მიმართაც, როგორიცაა მაკ-როლიდები და აზალიდები (ერითრომიცინი, კლინდამიცინი, როქსიტრომიცინი და ა.შ.), ტეტრაციკლინი. შეინიშნება შტამების მგრძნობელობის შემცირება ან არარსებობა ვანკომიცინისადმი. აღნიშნულია, რომ მგრძნობიარე რჩება მხოლოდ რამდენიმე ძვირადღირებული ანტიბიოტიკისადმი, რომელიც საკმაოდ მძიმე გვერდით მოვლენებს იწვევს.

სხვადასხვა ქვეყანაში MRSA შტამების სიხშირის შედარება ძნელია მისი სხვადასხვა მეთოდით გამოვლინების და რეპორტირების გამო. ამ მხრივ, 2004 წლის შედეგებით, საშუალო და მაღალი განვითარების ქვეყნებიდან ინფექციის უმდაბლესი დონე გამოვლინდა ისლანდიაში, ხოლო უმაღლესი - რუმინეთში - 70%-ზე მეტი [59].

აღნიშნულიდან გამომდინარე, MRSA წარმოადგენს მნიშვნელოვან საფრთხეს არა მარტო მედპერსონალისა და პაციენტებისათვის, არამედ მთლიანად საზოგადოებისათვის. თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურაში მას ხატოვნად “Superbug”-ს უწოდეს. (Princeton University, WordNet 2003 – 2011).

1.5. ბაქტერიების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკური მექანიზმები

თანამედროვე სამეცნიერო სამედიცინო კვლევებში უმნიშვნელოვანესი ადგილი უკავია მიკროორგანიზმების სხვადასხვა თვისების კვლევას, რადგანაც კარგად არის ცნობილი მათი ფენოტიპური და გენოტიპური მრავალფეროვნება, რომელიც ცვალებადობას განიცდის არა მარტო რეგიონების მიხედვით, არამედ ეს თვისებები იცვლება წლების განმავლობაშიც.

ამიტომ მსოფლიოს წამყვანი კვლევითი ორგანიზაციების რეკომენდაციებით, აუცილებელია მათი სხვადასხვა თვისებების კვლევა და სისტემური მონიტორინგი. ასევე აქტუალურია ადამიანებსა და პათოგენების პოპულაციებში ანტიმიკრობული რეზისტენტობის გენების არსებობისა და გავრცელების, მექანიზმზე მოქმედი

ეფექტური ანტიბაქტერიული ფარმაკოთერაპიული სამკურნალწამლო საშუალებების (ან მათი კომბინაციების) ძიება.

დღეისათვის საკმაო რაოდენობის ლიტერატურული და ექსპერიმენტული მონაცემებია დაგროვილი, რომლებიც აღნიშნავენ ანტიბიოტიკების ინტენსიური გამოყენების უარყოფით თვისებებს. პირველ რიგში აღსანიშნავია დაავადების გამომწვევი მიკროორგანიზმების მუტაციის მაღალი სიხშირე და ანტიბიოტიკების სელექციური უნარი – მიკრობთა პოპულაციიდან გამოყონ მდგრადი ფორმები, რაც თავის მხრივ ახალი ანტიბიოტიკების წარმოების აუცილებლობას განაპირობებს. გარდა ამისა, ანტიბიოტიკების არარაციონალური გამოყენება იწვევს სხვადასხვა სახის ალერგიულ გართულებას და დისბაქტერიოზს (განსაკუთრებით ბავშვთა ასაკში).

პენიცილინის მიღებიდან მოყოლებული ადამიანებმა დაიწყეს ანტიბიოტიკების მასობრივი წარმოება და გამოყენება. პენიცილინს მოჰყვა უამრავი ახალი ანტიბიოტიკის შექმნა, მაგრამ ასევე ძალიან მალე მოხდა იმის შეცნობაც, რომ დროთა განმავლობაში ის ანტიბიოტიკები, რომლებიც ბაქტერიების წინააღმდეგ უნივერსალურ საშუალებად ითვლებოდნენ, კარგავდნენ არსებულ ძალას და აღარ მოქმედებდნენ მიკროორგანიზმების მთელ რიგ ჯგუფებზე.

ანტიბიოტიკები სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედებენ ბაქტერიებზე, ანადგურებენ მათ დამცავ საფარველს, უჯრედის კედელს, ხელს უშლიან ბაქტერიების მიერ ცილის წარმოებას და ა.შ. შესაბამისად, ასეთი მექანიზმის წყალობით ანტიბიოტიკები იწვევენ ბაქტერიების სიკვდილს ან გამრავლების შეჩერებას. მაგრამ დედამიწაზე არსებული ყველა ორგანიზმი, და მათ შორის ბაქტერიებიც, აქტიურად იბრძვის თვითგადარჩენისთვის. დროთა განმავლობაში ისინი განიცდიან გენეტიკურ ცვლილებას ანუ მუტაციას. ეს სპონტანური მოვლენაა, თუმცა ანტიბიოტიკების ჭარბი და არასწორი გამოყენება ხელს უწყობს ამ მოვლენის დაჩქარებას.

როდესაც პაციენტი ანტიბაქტერიულ პრეპარატს იღებს, პათოგენური მიკრობი კვდება, მაგარამ ერთეულ შემთხვევაში ზოგიერთი მიკრობი გადარჩება და განიცდის სხვადასხვა სახის მოდიფიცირებას ანუ მუტირებს და ხდება მდგრადი, რეზისტენტული აღნიშნული ანტიბიოტიკის შემდგომი გამოყენებისას. ეს პროცესი განსაკუთრებით აქტიურად ვითარდება, როდესაც ავადმყოფი არასწორად დანიშნულ მედიკამენტს ან

არასწორ დოზას იღებს. ამასთანავე, თითოეული ანტიბიოტიკი მგრძნობიარეა მხოლოდ გარკვეული ბაქტერიული დაავადების მიმართ, ხოლო სხვა შემთხვევაში ის ნაკლებად ეფექტურია.

მეორე თვისება, რომელიც ბაქტერიებს გააჩნიათ, არის სწრაფი გამრავლების და რეზისტენტობის გენების სხვა ბაქტერიებისადმი გადაცემის უნარი. ერთ ბაქტერიას შეუძლია 24 საათში ასჯერ გამრავლდეს, შესაბამისად რეზისტენტული ბაქტერიის შთამომავალი ბაქტერიებიც მდგრადია სწორედ იმ ანტიბიოტიკისადმი, რომლის მიმართაც მისი წინაპარი იყო რეზისტენტული. სხვა ბაქტერიებზე მდგრადობის გადაცემა ხდება დნმ–ის რეკომბინაციების სხვადასხვა გზით. ამ მექანიზმის წყალობით ბაქტერიებს შეუძლიათ სწრაფი, აქტიური გამრავლება და რეზისტენტობის გავრცელებაც.

რეზისტენტობა არის მიკროორგანიზმის უნარი გაუძლოს პრეპარატის მნიშვნელოვნად მეტ კონცენტრაციას, ვიდრე მოცემული სახეობის სხვა დანარჩენი შტამები.

მიკროორგანიზმების რეზისტენტული შტამები ჩნდებიან ბაქტერიული გენომის ცვლილებისას – სპონტანური მუტაციების შედეგად. ეს უკანასკნელი დაკავშირებული არ არის ანტიბაქტერიული პრეპარატების ბაქტერიის დნმ–ზე ზემოქმედებასთან და თამაშობს სელექციური აგენტის როლს. ქიმიოპრეპარატების ზემოქმედებით სელექციის პროცესში იღუპებიან მგრძნობიარე მიკროორგანიზმები, რეზისტენტულები კი ნარჩუნდებიან, მრავლდებიან და ვრცელდებიან გარემოში. შეძენილი იმუნიტეტი მტკიცდება და შემდგომი გენერაციით გადაეცემა თაობებს.

რეზისტენტობის ხარისხი და გადაცემის სიჩქარე დამოკიდებულია აღმძვრელის სახეობასა და შტამზეც კი. ყველაზე სწრაფად და ხშირად ანტიბაქტერიული პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობა აღიძვრება სტაფილოკოკებში, ეშერიხიებში, მიკოპლაზმებში, პროტეუსსა და ლურჯ–მწვანე ჩირქის ჩხირში. რეზისტენტობის საფუძველს ყველაზე ხშირად წარმოადგენს სამკურნალო საშუალებებისადმი მდგრადობის არაქრომოსომული ფაქტორი – პლაზმიდები და ტრანსპოზონები.

ბაქტერიულ პლაზმიდებს, რომლებითაც ხდება წამლისმიერი მდგრადობის მარკერების გადატანა უჯრედების კონიუგაციის პროცესში, ეწოდა R – ფაქტორი. R –

პლაზმიდები (კონიუგირებული) შედგება ორი კომპონენტისაგან – მდგრადობის გადამტანი ფაქტორის RTF–ისა (გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემის განმახორციელებლები) და ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობაზე პასუხისმგებელ R–ფაქტორისაგან. ცალკეულ შემთხვევებში არაკონიუგირებული პლაზმიდები, R–ფაქტორი ბაქტერიულ უჯრედში არსებობს დამოუკიდებლად. ამ R–ფაქტორების გადატანა ბაქტერიებს შორის შეიძლება განხორციელდეს მათი მობილიზაციითა და კოინტეგრაციით კონიუგირებადი პლაზმიდების საშუალებით. R–ფაქტორი შეიძლება ერთდროულად ფლობდეს 1–10 და მეტ მდგრადობის დეტერმინანტს სხვადასხვა ანტიბაქტერიული საშუალების მიმართ [139, 145].

ტრანსპოზონური ელემენტები არის დნმ–ის ფრაგმენტი, რომელიც თავისუფლად გადაადგილდება ერთი რეპლიკონიდან მეორეზე. ისინი განსაზღვრავენ ბაქტერიული უჯრედის სხვადასხვა ფენოტიპურ ნიშანს, კერძოდ, ანტიბიოტიკორეზისტენტობას და განსაზღვრავენ ანტიბიოციდებისადმი მდგრადობის დეტერმინანტის გადატანას პლაზმიდებითა და ფაგებით ქრომოსომაში. ისინი ექვემდებარებიან უჯრედის rec-სისტემას, რომლებიც ზღუდავენ მონათესავე სახეობებში ქრომოსომული მარკერების გადაცემას. ტრანსპოზონებში შემავალი გენები გარშემორტყმულია განსაკუთრებული ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობით, რომელიც განაპირობებს არაჰომოლოგიურ გენომში მათ ჩართვას. მდგრადობის დეტერმინანტის ტრანსპოზონების შემადგენლობაში ჩართვამ ანტიმიკრობული პრეპარატების სელექციური შერჩევის მუდმივი ზეწოლის წარმოებით ბაქტერიულ პოპულაციაზე შეიძლება გამოიწვიოს ჰიბრიდული პლაზმიდების წარმოქმნა, რაც განაპირობებს ქიმიოთერაპიული პრეპარატებისადმი მდგრადობის ახალ კომბინაციებს.

უჯრედიდან უჯრედზე R–პლაზმიდების კონიუგაციის ან ტრანსდუქციის გზით გადაცემის უნარით აიხსნება მათი სწრაფი გავრცელება მიკრობულ პოპულაციაში. არც თუ ისე იშვიათად ავტონომიური რეპლიკაციის შედეგად ერთ უჯრედში არსებობს პლაზმიდის ათობით ასლი, რაც არაქრომოსომული რეზისტენტობის სწრაფ განვითარებას იწვევს.

ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის გენეტიკასა და ეპიდემიოლოგიას ეხება უცხოელ ავტორთა შრომები [14, 91,66, 67, 110, 123, 119]. ასევე მნიშვნელოვანია

ქართველ მკვლევართა ცალკეული შრომებიც (Revazishvili T., Bakanidze L. et al., 2006), რომლებშიც აღწერილია საქართველოში გამოყოფილი *S. aureus*–ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობა და გენეტიკური პროფილი.

გენეტიკის თვალსაზრისით რეზისტენტობა შეიძლება იყოს მემკვიდრული ან შეძენილი.

მემკვიდრული რეზისტენტობა, შეძენილთან შედარებით, კლინიკისთვის უმნიშვნელოა, რადგანც ეტიოლოგიური აგენტის იდენტიფიკაცია შესაძლებლობას იძლევა ავტომატურად უარი ვთქვათ წინა წლების უკვე არაეფექტურ ან მცირედ ეფექტურ ანტიბიოტიკზე. მაგალითად, დიზენტერიისას უეფექტოა პენიცილინის, ხოლო ანაერობული ინფექციისას – ამინოგლიკოზიდების გამოყენება. შეძენილი რეზისტენტობის შემთხვევაში აუცილებელია ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობელობაზე გამოიკვლიონ თითოეული კონკრეტული შტამი.

აღიარებულია, რომ მიკრობთა გამძლეობა ანტიბიოტიკისადმი წარმოიშობა მიკ-როორგანიზმების გენეტიკურ აპარატში ცვლილებების შედეგად. გამოყოფენ ბაქტერი-ების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკური მექანიზმის ორ ტიპს: 1) ქრომო-სომულს, რომელიც განპირობებულია ბაქტერიული უჯრედის ქრომოსომულ აპარატში ცვლილებით; 2) არაქრომოსომულს, რომელიც კოდირებულია პლაზმიდებით, კერძოდ R–პლაზმიდებით, რომლებიც განლაგებული არიან ბაქტერიის ციტოპლაზმაში.

პლაზმიდას უწოდებენ გენეტიკურ არაქრომოსომულ ელემენტს, რომელიც ავტონომიურად არსებობს სტაბილური ფორმით [108]. ეპისომას კი უწოდებენ, პლაზმიდას, რომელიც გაერთიანებულია ქრომოსომასთან [92]. გენების უმრავლესობა, რომლებიც განსაზღვრავენ პათოგენობას, განლაგებული არიან ქრომოსომაზე, რაც შეეხება პლაზმიდებს, ისინი მთელი გენების 1%-ს წარმოადგენენ, მაგრამ მიუხედავად ამისა, პასუხისმგებელნი არიან ვირულენტობასთან დაკავშირებულ მრავალრიცხოვან გენეტიკურ ინფორმაციაზე [96]. რაც დრო გადის, მით უფრო მეტი ინფორმაცია გვხვდება ლიტერატურულ წყაროებში ახალი პლაზმიდების აღმოჩენის შესახებ [37,133,132,68].

პლაზმიდების გამრავლების სიჩქარე არ უნდა აღემატებოდეს უჯრედი–მასპინძლის გამრავლებას, როგორც ამას ადგილი აქვს ვირუსებში, მაგრამ არ უნდა იყოს

ძალზე დაბალიც, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს პლაზმიდების განზავება პოპულაციის ზრდის შესაბამისად [9].

პლაზმიდების ნათესაობის განსაზღვრისათვის ყველაზე მოსახერხებელ კრიტერიუმს წარმოადგენს მათი ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობათა ერთგვაროვნება, რომლის გარკვევისთვისაც იყენებენ მოლეკულური ჰიბრიდიზაციის მეთოდს [19].

პლაზმიდების აღმოჩენამ ბაქტერიოლოგიაში განაპირობა ახალი მიმართულების – პლაზმიდოლოგიის შექმნა. ბაქტერიოლოგიას, როგორც ცნობილია, უაღრესად პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს და გასაკვირი არ არის, რომ პლაზმიდებმა დაიჭირეს ცენტრალური ადგილი მედიცინასა და ვეტერინარიაში [74, 77, 148].

მთელს მსოფლიოში ნაწლავის მიკროფლორაში R–ფაქტორის ფართო გავრცელება გამოწვეულია ქიმიოთერაპიული პრეპარატების ფართო გამოყენებით, რომლებიც სელექციურ ზეწოლას ახდენენ ადამიანებისა და ცხოველების მკურნალობასა და პროფილაქტიკაზე.

დადგენილია, რომ R–ფაქტორი გადაეცემა კონიუგაციით უჯრედიდან უჯრედზე ზედაპირული სტრუქტურების – პილის ანუ წამწამების დახმარებით.

ცნობილია, რომ R–ფაქტორი რეპლიცირდება მნიშვნელოვნად მაღალი სიჩქარით, ვიდრე ბაქტერიული ქრომოსომა. მთავარი განსხვავება ქრომოსომებსა და პლაზმიდებს შორის მათ ზომებში მდგომარეობს, რომელიც, თავის მხრივ, განაპირობებს სხვა განსხვავებებსაც. ჯერ ერთი, რამდენადაც ქრომოსომა უფრო დიდია (50–100-ჯერ მეტია პლაზმიდაზე), მან შესაბამისად უნდა ატაროს გენეტიკური ინფორმაციულობის დიდი რაოდენობა. პრაქტიკულად მთელ ინფორმაციას უჯრედისთვის ფუნქციების განხორციელებისთვის ატარებს ქრომოსომა. ეს ნიშნავს, რომ ქრომოსომის ასლის გადასვლის ნებისმიერი დარღვევა შვილეულ ბაქტერიულ უჯრედში გაყოფისას ლეტალურია. პლაზმიდებზე ეს კანონზომიერება არ ვრცელდება [100]. ბაქტერიების ქრომოსომის რეპლიკაციის ინჰიბირება შეიძლება ქლორამფენიკოლით. ამის შედეგად ამფლიფიკაცია ნაჩვენები იყო მრავალი პლაზმიდის შესწავლისას [89].

ამგვარად, წამლებისადმი გამძლეობის პლაზმიდური გადაცემა მიკროორგანიზმზე არის ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის წარმოშობის ყველაზე

მეტად მნიშვნელოვანი მექანიზმი. ეს ეხება მიკროორგანიზმების თითქმის ყველა ოჯახს, განსაკუთრებით კი სტაფილოკოკებს.

დიდი ხანია და ამჟამადაც მიმდინარეობს ინტენსიური კვლევა ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის სხვადასხვა მექანიზმის და, კერძოდ, R–პლაზმიდის გავრცელების შემაფერხებელი ახალი ფაქტორების მოძიების შესახებ – მიკროორგანიზმების მთელი რიგი სახეობებისა და კერძოდ *S. aureus*–ის შტამებისადმი.

1.6. *S. aureus* – ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობის გენეტიკა

თანამედროვე ქიმიოთერაპიის ერთ–ერთი აქტუალური პრობლემაა სტაფილოკოკების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა. სამედიცინო პრაქტიკაში პენიცილინის დანერგვის შემდეგ იგი იყო ყველაზე ეფექტური საშუალება ამ მიკროორგანიზმებით გამოწვეული ინფექციების წინააღმდეგ. მაგრამ ამჟამად ავადმყოფთა პოპულაციაში ცირკულირებული სტაფილოკოკის შტამების 80% რეზისტენტულია და შეიცავენ პლაზმიდებს [22, 33, 80, 106]. დიდი მნიშვნელობა აქვს ადამიანებში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული სეფსისის გამომწვევ სტაფილოკოკებში პლაზმიდებს და იმ ფაქტორებს, რომლებიც ახდენენ სამკურნალწამლო პრეპარატებისადმი გამძლეობის დეტერმინაციას [134, 135, 143, 155].

ლიტერატურული წყაროებიდან ჩანს, რომ *S. aureus*–ის გამძლეობა მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია მასში არსებული პლაზმიდების თვისებებზე. პლაზმიდები, 20MD მოლეკულური მასით, თითოეულ ბაქტერიულ უჯრედში დაახლოებით ორია. უფრო მცირე მოლეკულური მასით (2,5 MD) ახდენენ გამძლეობის კოდირებას პენიცილინისა და ლევომიცეტინისადმი, ისინი უფრო მრავალრიცხოვანი არიან, სტაფილოკოკის თითოეულ უჯრედში მათი რიცხვი 30–ია.

ცნობილია, რომ სტაფილოკოკის წამლებისადმი მრავალმხრივი გამძლეობა განპირობებულია ქრომოსომული და არაქრომოსომული გენებით. ქრომოსომული

რეზისტენტობის კონტროლი ხდება მუტაციის შედეგად, რომლის სიხშირე მერყეობს $1\cdot1^{9}$ - $1\cdot10^{11}$ საზღვრებში. ასეთი გამძლეობა, როგორც წესი, ხასიათდება მაღალი დონით და სტაბილურობით. ამისაგან განსხვავებით სტაფილოკოკის მიერ ექსტრაქრომოსომული გამძლეობის შეძენა ხდება კომბინაციული პროცესების – ტრანსდუქციისა და ტრანსფორმაციის შედეგად [38]. ამასვე ადასტურებს სხვა ლიტერატურული წყაროც [25]. კერძოდ, 80-იან წლებში დაგროვდა მასალა იმის შესახებ, რომ სტაფილოკოკებში გამოვლინდა ჭეშმარიტად კონიუგაციური პლაზმიდები, რომლებიც შეიცავენ გენტამიცინისა და სხვა ამინოგლიკოზიდებისადმი გამძლეობის გენებს. ამ პლაზმიდების მოლეკულური მასები იყო 20MD. აღმოჩნდა აგრეთვე, რომ ეს პლაზმიდები გადაეცემა ლიზოგენურ რეციპიენტებს უფრო მაღალი სიხშირით [21].

სერიოზული პრობლემაა ჰოსპიტალური ინფექციების მიმდინარეობაში MRSA შტამები. რეზისტენტობა ამ შემთხვევაში დაკავშირებულია პდც 2a-სთან (პენიცილინ-დაკავშირებული ცილები), რომელთაც ახასიათებთ დაბალი ეფექტურობა პენიცილინისა და ცეფალოსპორინებისადმი [33]. პრობლემა უფრო დიდ სიღრმეს იძენს იმით, რომ MRSA შტამებს ხშირად ახასიათებთ გამძლეობა სხვა ანტიბიოტიკების მიმართაც (ერითრომიცინის, ამინოგლიკოზიდების, ტეტრაციკლინების, კლინდამიცინებისადმი). პრაქტიკულად ერთადერთ ეფექტურ პრეპარატს ასეთ შემთხვევაში წარმოადგენს ვანკომიცინი.

MRSA საკითხს მიეძღვნა უცხოელ ავტორთა მრავალი შრომა. კერძოდ, ნ. სოპენასა და თანაავტორების სტატიაში [149] აღწერილია MRSA შტამით გამოწვეული ნოზოკომიალური ინფექციების აფეთქება 550 საწოლიან უნივერსიტეტის საავადმყოფოში. მოლეკულურ დონეზე შეისწავლეს MRSA შტამის 76 შტამი, მათში პლაზმიდების არსებობა და ქრომოსომული დნმ–ის ანალიზი ელექტროფორეზით გულზე. აღმოჩნდა, რომ 1990 წლის დეკემბრიდან 1993 წლის დეკემბრამდე აღნიშნული იყო MRSA–ის შტამების გამოყოფის 273 შემთხვევა, აქედან 172 იყო ინტენსიური თერაპიის განყოფილებიდან, დანარჩენი – სხვა განყოფილებებიდან. MRSA შტამის იზოლატების მოლეკულურმა შესწავლამ აჩვენა, რომ ისინი შეიცავენ ორ სხვადასხვა პლაზმიდას, რომლებთანაც მსგავსებაში იყო ორი ქრომოსომული ნიმუში. საკონტროლო

ღონისძიებების მიუხედავად, MRSA შტამებით საავადმყოფოს შიდა ინფექციები ინყებოდა ჯერ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში და შემდეგ ვრცელდებოდა სხვა განყოფილებებში, დადგინდა აგრეთვე, რომ ეპიდემიას განაპირობებდა ერთი კლონი, ხოლო სპორადული შემთხვევების უმრავლესობა ავტოკლონური იყო, რასაც იწვევდა დადგენილი ნორმების შეუსრულებლობა.

სტაფილოკოკების მეტიცილინრეზისტენტულობის პლაზმიდურ ბუნებაზე მიუთითებს სხვა ლიტერატურული წყაროც [115].

სტაფილოკოკებში პლაზმიდური პროფილის შესწავლას მიეძღვნა Olukoya D. K. და სხვათა შრომა (1995 წ.), რომელშიც აღწერილია ნიგერიაში გამოყოფილ *S. aureus*–ის 100 იზოლატში პლაზმიდების შემცველობა. გამოყოფილი პლაზმიდები აღმოჩნდნენ განსხვავებული ბუნების, ხოლო შტამები იყო ძლიერ რეზისტენტული ფართოდ გამოყენებული ანტიბიოტიკებისადმი.

გენეტიკური უბანი, რომელიც პასუხისმგებელია სტაფილოკოკებში პენიცილინაზას სინთეზზე, წარმოდგენილია გენომით, რომელიც განსაზღვრავს თვით პენიცილინაზას მოლეკულურ შედგენილობას და თანმიმდევრობას. ეს გენომი განაპირობებს სტაფილოკოკური პენიცილინაზას ინდუციბელურობას. პლაზმიდები უმთავრესად კოდირებენ პენიცილინაზებს. პენიცილინაზა–წარმომშობი სტაფილოკოკებისადმი მაღალაქტიურები არიან პოლისინთეზური პენიცილინები.

ანტიბიოტიკი მუპორიცინი გახდა ერთ–ერთი საუკეთესო საშუალება MRSA–შტამების საწინააღმდეგოდ [76], მაგრამ ამ ანტიბიოტიკის ინტენსიურ გამოყენებას მოჰყვა MRSA–ის დაბალი და მაღალი რეზისტენტობის შტამებით გამოწვეული აფეთქებები. მაღალი ხარისხის რეზისტენტობა გამოწვეული იყო პლაზმიდებით. სხვა უცხოელი ავტორების შრომებში მოცემულია მუპორიცინისადმი *S. aureus*–ის იზოლატების დაბალი მგრძნობელობა [88]. კულტურებს ჰქონდათ ერთნაირი შეფერილობა და ფაგოტიპი, მაგრამ პლაზმიდური პროფილები, რომლებთანაც დაკავშირებული იყო ანტიბიოტიკორეზისტენტობა, აშკარად განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან.

ამრიგად, *S. aureus*–ის ანტიბიოტიკორეზისტული და განსაკუთრებით კი MRSA შტამები, მათთვის დამახასიათებელი უკიდურესი აგრესიულობის გამო, წარმოადგენენ განსაკუთრებით საშიშ ფაქტორს ინფექციური პროცესების აღძვრის თვალსაზრისით და დღის წესრიგში მთელი სიმწვავით დგას მათ საწინააღმდეგო ახალი სამკურნალწამლო საშუალებების და მიდგომების ძიება.

II. მასალები და მეთოდები

კვლევას დაექვემდებარა *S. aureus*–ის 557 კლინიკური იზოლატი, რომელთა იდენტიფიკაცია ხდებოდა შესაბამისი მეთოდებით [6, 26, 27, 48 49]. გამოყენებული იყო ამ მეთოდებით გათვალისწინებული ნიადაგები და რეაქტივები. კერძოდ, გამოკვლევა წარმოებდა მორფოლოგიური, ტინქტორიული, კულტურალური და ბიოქიმიური ნიშნების მიხედვით.

შტამების შესწავლა ხდებოდა მორფოლოგიური (კოლონიები), მიკროსკოპული (უჯრედი), ტინქტორიული (გრამის მეთოდი) ნიშნების მიხედვით.

კულტურალული თვისებების შესწავლისთვის გამოყენებული იყო ხორც-პეპტონიანი აგარი, ხორც–პეპტონიანი ბულიონი, 5%-იანი სისხლიანი, კვერცხისგულიან-მარილიანი, ეიკმანის რძიან–მარილიანი აგარი; აგრეთვე ვიკვლევდით შტამების კულტივირების უნარს დაბალ – 15°C და მაღალ – 45°C ტემპერატურებზე ზრდის უნარის მიხედვით.

ბიოქიმიური თვისებების კვლევა ხდებოდა კაროტინოიდული პიგმენტის წარმოქმნით, აერობულ და ანაერობულ პირობებში ნახშირწყლების ფერმენტაციით, ურეაზული, კატალაზური, ჰემოლიზური, კოაგულაზური, პროტეოლიზური, ლეციტინაზური აქტივობითა და ნოვობიოცინის მიმართ მგრძნობელობის განსაზღვრით.

შტამების მიერ კაროტინოიდული პიგმენტის წარმოქმნისთვის კულტურის დაყოვნება ხდებოდა 37 °C 24 საათით რძე–მარილიან აგარზე.

ჰემოლიზური აქტივობის განსაზღვრისთვის გამოყენებული იყო 5%-იანი სისხლიანი აგარი. კოლონიის ირგვლივ ჰემოლიზის ზონა მიუთითებდა დადებით რეაქციაზე.

ლეციტინაზური აქტივობა ისაზღვრებოდა კვერცხისგულიან მარილიან ნიადაგზე. კოლონიის ირგვლივ ნიადაგის შემღვრევა პერიფერიისაკენ ცისარტყელის მსგავსი გვირგვინით ფერმენტ ლეციტინაზას აქტივობის მაჩვენებელი იყო.

ბულიონში ზრდის თავისებურება შესწავლილი იქნა ხორც–პეპტონიან ბულიონში ინკუბაციით. ბულიონის თანაბარი შემღვრევა მიუთითებდა შტამის ტიპურობაზე.

საკვლევი შტამების ზრდა ხორც–პეპტონიან აგარზე 15°C და 45°C ტემპერატურებზე მიუთითებდა სტაფილოკოკების დამახასიათებელ თვისებაზე.

ანაერობულ პირობებში ნახშირწყლების ფერმენტაციისათვის გამოყენებული იყო ჰიუ–ლეიფსონის 0,3%–იანი ნახევრადთხიერი ნიადაგი 1% გლუკოზის შემცველობით. მზა ნიადაგი 5-5 მლ რაოდენობით თავსდებოდა სინჯარებში წილადური სტერილიზაციისათვის. დათესვის წინ სინჯარები ნიადაგით 15 წუთით თავსდებოდა მდუღარე წყლის აბაზანაში ჟანგბადის მოცილების მიზნით. შემდეგ მასალა ცივდებოდა ყინულის აბაზანაში. 24 საათიანი კულტურა ბაქტერიოლოგიური მარყუჟით ჩხვლეტით ითესებოდა სვეტში, ხოლო ზემოდან ესხმებოდა 1,5 მლ სტერილური ვაზელინის ზეთი. ნათესების ინკუბაცია ხდებოდა 37°C-ზე 5 დღე–ღამე ანაერობულ პირობებში. ნიადაგს ინკუბაციამდე ლურჯი ფერი ჰქონდა. ინკუბაციის შემდეგ ნიადაგის ყვითელი ფერი მიუთითებდა დადებით შედეგზე. აერობულ პირობებში ნახშირწყლების ფერმენტაციის უნარის განსაზღვრისათვის მზადდებოდა 1%-იან პეპტონიანი წყალი 2 მლ ანდრედეს რეაქტივით. ნიადაგი ნაწილდებოდა 4 კოლბაში. პირველ კოლბას ემატებოდა 0,5 გრამის ოდენობით გლუკოზა, მეორეს – მანიტი, მესამეს – საქაროზა და მეოთხეს – ლაქტოზა. ბაქტერიული მარყუჟით ნიადაგებში ითესებოდა 24 საათიანი საკვლევი კულტურები. 37°C-ზე 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ ნიადაგის წითელი შეფერადება მიუთითებდა ნახშირწყლების ფერმენტაციაზე.

შტამების ურეაზული აქტივობის განსაზღვრა ხდებოდა რეაქტივით (შარდოვანას 2% ხსნარი 0,01 M ფოსფატურ ბუფერში + ფენოლწითელი და ნატრიუმის აზიდი) საკვლევი მასალის შეტანით. 1, 2, 4 და 24 საათიანი დაკვირვებისას ღია ფარდისფერის შეცვლა ჟოლოსფრად აჩვენებდა შარდოვანას ფერმენტაციას.

წყალბადის ზეჟანგის 3%–იანი ხსნარის დაშლა მასში კულტურის შეტანისას მიუთითებდა ფერმენტ კატალაზას არსებობაზე.

პლაზმოკოაგულაციის განსაზღვრისთვის გამოყენებული იყო სწრაფი მეთოდი. კერძოდ, სასაგნე მინაზე სტერილური წყლის წვეთში მზადდებოდა შტამის სუსპენზია,

რომელსაც ემატებოდა 1:5 განზავებული სისხლის პლაზმის ერთი წვეთი. დადებით შემთხვევაში ხდებოდა პლაზმის შედედება 15 – 60 წამში.

პროტეოლიზური აქტიურობის განსაზღვრისათვის 2% პეპტონის ხსნარში ბაქტერიული მარყუჟით თავსდებოდა საკვლევი ბაქტერიული კულტურა. 37°C–ზე 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ სინჯარაში ჩაკიდებული ტყვიის აცეტატში შესველებული საინდიკატორო ქაღალდის გაშავება, ტყვიის სულფიდის წარმოქმნის გამო, მიუთითებდა ცილის ფერმენტაციაზე.

S. aureus–ის იდენტიფიკაციის დამატებითი ტესტი იყო ნოვობიოცინისადმი მგრძნობელობის განსაზღვრა. მბკ შეესაბამებოდა 2 მკგ/მლ.

ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესწავლისთვის გამოყენებული იყო ორი მეთოდი: დისკო–დიფუზური [26] და VITEK2 ტიპის Biomerieux ანალიზატორი. ეს უკანასკნელი გამოყენებული იყო კვლევის გარკვეულ ნაწილში, რომლის საშუალებითაც ავტომატურ რეჟიმში მიიღებოდა ინფორმაცია როგორც *S. aureus*–ის იდენტიფიკაციის, ისე მისი ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესახებ. დისკო–დიფუზური მეთოდის დროს გამოყენებული იყო ბრიტანული წარმოების სტანდარტული დისკები.

იდენტიფიცირებული შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის განსაზღვრისა-თვის გამოყენებული იყო როგორც ძველი, ისე ახალი თაობის სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკები:

ბეტა–ლაქტამიდები: ბენზილპენიცილინი, ამპიცილინი, ოქსაცილინი, ცეფოქსიტინი, იმიპენემი;

ამინოგლიკოზიდები: კანამიცინი, ტობრამიცინი, გენტამიცინი, სტრეპტომიცინი, ამიკაცინი;

ქინოლები: ციპროფლოქსაცინი, აველოქსი (მოქსიფლოქსაცინი), ნორფლოქსაცინი;

ტეტრაციკლინები: ტეტრაციკლინი, დოქსიციკლინი;

მაკროლიდები: ერითრომიცინი, კლარითრომიცინი, აზიტრომიცინი;

ლინკოზამიდი: კლინდამიცინი;

გლიკოპეპტიდი: ვანკომიცინი;

სხვა პრეპარატები: რიფამპიცინი, ფუზიდინი, ქლორამფენიკოლი, ლინეზოლიდი (სულ 24 ანტიბიოტიკი)

მულტირეზისტენტულად ითვლებოდა შტამი, რომელსაც გააჩნდა გამძლეობა 3 ან მეტი დასახელების მქონე ანტიბიოტიკისადმი.

გამოყოფილ მულტირეზისტენტულ შტამებში R–ფაქტორის არსებობის დადგენისთვის პლაზმიდის ელიმინაციის ფაქტორებიდან – ნარინჯისფერი აკრიდინი, ეთიდიუმბრომიდი, ნატრიუმის დოდეცილსულფატი და სხვა. გამოყენებულ იყო მაღალი ტემპერატურა – 48°C [95]. საკვლევი შტამების ელიმინაციის დადგენისათვის ხდებოდა მათი ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის დადგენა ელიმინაციამდე და ელიმინაციის შემდეგ [122]. პლაზმიდის ელიმინაციად ითვლებოდა შტამის მიერ რეზისტენტობის განმსაზღვრელი ანტიბიოტიკის მიმართ რეზისტენტობის დაკარგვა.

ექსპერიმენტის შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა სტიუდენტის ვარიაციული სისტემის მიხედვით [3], რისთვისაც გამოყენებული იყო ფორმულა:

$Sp = \pm\sqrt{\frac{P(100-P)}{n-1}}$ სადაც Sp – პროცენტის ცდომილებაა, p – პროცენტის მაჩვენებლი, n - დაკვირვებათა რიცხვი.

III. კვლევის შედეგები

3.1. *S. aureus*–ის ბიოლოგიური დახასიათება

ცნობილია *S. aureus*–ის პათოგენობის ფაქტორების დიდი არსენალი, რომლითაც მას შეუძლია გადალახოს ადამიანის ორგანიზმის დამცველობითი ბარიერი, არაეფექტური გახადოს ანტიბაქტერიული პრეპარატები და გამოიწვიოს ფატალური პროცესები. განსაკუთრებით დიდ სიძნელეებს ქმნის *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამები მის მიერ გამოწვეული ინფექციებისა და მკურნალობის საქმეში [43, 85, 109, 111, 113, 123, 152, 153].

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანი იყო *S. aureus*–ის მგრძნობიარე, რეზისტენტული, მულტირეზისტენტული და MRSA შტამების ბიოლოგიური დახასიათების შესწავლა და მიღებული შედეგების ურთიერთშედარება.

S. aureus–ის მგრძნობიარე (I ჯგუფი), რეზისტენტული (II ჯგუფი), მულტირეზისტენტული (III ჯგუფი) და MRSA (IV ჯგუფი) შტამებისაგან მათი ბიოლოგიური თვისებების (მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებები) შედარებითი შესწავლის მიზნით შევქმენით 4 ჯგუფი, თითოეული 50 შტამის რაოდენობით.

ცდის შედეგები ასახულია №1 ცხრილში.

S. aureus–ის მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებები

№	საიდენტიფიკაციო ნიშნები	მგრძნობიარე შტამები (I ჯგუფი) n = 50		რეზისტენტული შტამები (II ჯგუფი) n = 50		მულტირეზის-ტენტული შტამები (III ჯგუფი) n = 50		MRSA (IV ჯგუფი) n = 50	
		აბს	%	აბს	%	აბს	%	აბს	%
1	დამოკიდებულება გრამის მიმართ გრამ+	50	100	50	100	50	100	50	100
2	მორფოლოგიური ნიშნები (ტიპური)	50	100	50	100	50	100	50	100
3	პიგმენტის წარმოქმნა	30	60,00± 6,92	36	72,00± 6,34	43	86,00± 4,90	48	96,00± 2,77
4	ზრდა 15^{0}C	50	100	50	100	50	100	50	100
5	ზრდა 45^{0}C	50	100	50	100	50	100	50	100
6	ზრდა 10% NaCl არეში	50	100	50	100	50	100	50	100
7	მგრძნობელობა ნოვობიოცინის მიმართ	31	62,0± 6,86	37	74,0± 6,20	42	84,0± 5,18	48	96,0± 2,77
8	ზრდა ხორც–პეპტონიან ბულიონში	50	100	50	100	500	100	50	100

ცხრილი №1

როგორც №1 ცხრილიდან ჩანს, ოთხივე ჯგუფის შტამები გრამის, მორფოლოგიური ნიშნების, 15°C და 45°C-ზე კულტივირების, 10% ნატრიუმის ქლორიდის არეში, ხორც-პეპტონიან ბულიონში ზრდის მიხედვით 100% შემთხვევაში ტიპურები არიან. მხოლოდ პიგმენტის წარმოქმნის უნარისა და ნოვობიოცინის მიმართ მგრძნობელობის მიხედვით შტამები შეიძლება განვალაგოთ ასეთი თანმიმდევრობით: I ჯგუფი – 60,0±6,92% და 62,0±6,86%; II ჯგუფი –72,0±6,34% და 74,0±6,20%; III ჯგუფი – 86,0±4,90% და 84,0±5,18%; IV ჯგუფი – 96,0±2,77 –96,0±2,77%.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ *S. aureus*–ის მგრძნობიარე, რეზისტენტული, მულტირეზისტენტული და MRSA შტამები ძირითადად ტიპურია მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებების მიხედვით და ერთნაირ დამოკიდებულებას ამჟღავნებენ შესწავლილი ფაქტორების მიმართ, მხოლოდ პიგმენტის წარმოქმნის უნარისა და ნოვობიოცინისადმი მგრძნობელობის მიხედვით შეინიშნება გარკვეული ცვლილებები.

3.1.2. *S. aureus*–ის პათოგენობის ფაქტორები

ჩვენ მიერ შესწავლილი იქნა მგრძნობიარე (I ჯგუფი), რეზისტენტული (II ჯგუფი), მულტირეზისტენტული (III ჯგუფი) და MRSA (IV ჯგუფი) შტამების პათოგენობის ფაქტორები.

ცდის შედეგები მოცემულია №2 ცხრილში.

S. aureus–ის პათოგენობის ფაქტორები

№	საიდენტიფიკაციო ნიშნები	I ჯგუფი n = 50		II ჯგუფი n = 50		III ჯგუფი n = 50		IV ჯგუფი n = 50	
		აბს	%	აბს	%	აბს	%	აბს	%
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
1	პლაზმოკოაგულაზა – დადებითი	40	80,0± 5,65	41	82,0± 5,43	43	86,0± 4,90	50	100
2	კატალაზა – დადებითი	50	100	50	100	50	100	50	100
3	ურეაზა – დადებითი	30	60,0± 6,92	32	64,0± 6,78	39	78,0± 5,85	48	96,0± 2,77
4	ჰემოლიზური აქტივობა – დადებითი	46	92,0± 3,83	49	98,0± 1,97	50	100	50	100
5	ლეციტინაზური აქტივობა	29	58,0± 7,97	31	62,0± 6,86	41	82,0± 5,43	48	96,0± 2,77
6	პროტეოლიზური აქტივობა (H_2S	36	72,0±	38	76,0±	43	86,0±	47	94,0±

	წარმოქმნა)		6,34		6,10		4,90		3,35
7	მანიტის ფერმენტაცია ანაერობულ პირობებში	33	66,0± 6,69	35	70,0± 6,48	43	86,0± 4,90	46	92,0± 3,83
8	ნახშირწყლების (გლუკოზა, მანიტი, ლაქტოზა, საქაროზა) ფერმენტაცია აერობულ პირობებში	40	80,0± 6,65	41	82,0± 5,43	43	86,0± 4,90	50	100

ცხრილი №2

როგორც №2 ცხრილიდან ჩანს, კატალაზას ფერმენტაციის უნარი ოთხივე ჯგუფისათვის ერთნაირია და ტოლია 100%-ის. პლაზმოკუაგულაზას და ნახშირწყლების (გლუკოზა, მანიტი, ლაქტოზა, საქაროზა) აერობულ პირობებში ფერმენტაცია ოთხივე ჯგუფისთვის ერთნაირია და ტოლია შესაბამისად 80±5,65%, 82±5,43%, 86±4,90% და 100%-ის. ჰემოლიზური აქტივობა I ჯგუფისათვის – 92±3,83%, II ჯგუფისათვის – 98±1,97%, III და IV ჯგუფებისათვის 100%-ია. ლეციტინაზური აქტივობა I ჯგუფისათვის 58,0±7,97%-ია, II ჯგუფისათვის – 62±6,86%, III და IV ჯგუფებისათვის შესაბამისად 82±5,43% და 96±2,77%. ე.ი. მგრძნობიარე, რეზისტენტული შტამები III და IV ჯგუფებთან შედარებით ნაკლები ხარისხით ამჟღავნებენ პათოგენობას. ასევე ნაკლებაქტიური არიან I და II ჯგუფის შტამები კატალაზას, ურეაზას და პროტეაზას ფერმენტაციული უნარის მიხედვით, ვიდრე III და IV ჯგუფის შტამები.

აღსანიშნავია, რომ ჯგუფებიდან პათოგენობის მხრივ ყველა ნიშნის მიხედვით აქტიურობით გამოირჩევა MRSA შტამები.

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი სახის დასკვნები:

1. პათოგენობის ფაქტორების მიხედვით *S. aureus*–ის მგძნობიარე შტამები შედარებით დაბალი აქტივობით ხასიათდება რეზისტენტულ, მულტირეზისტენტულ და MRSA შტამებთან შედარებით.

2. პათოგენობის ნიშნების მიხედვით MRSA შტამები ხასიათდებიან მაღალი აქტივობით.

3.1.3. *S. aureus*–ის ფერმენტები და საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები

ცნობილია, რომ ამჟამად *S. aureus*-ით გამოწვეული მრავალრიცხოვანი და მძიმედ მიმდინარე ინფექციები დიდ სიძნელეებს ქმნიან ამ ბაქტერიით გამოწვეულ დაავადებათა მკურნალობისა და პროფილაქტიკის საქმეში. ამ პრობლემისადმი მიძღვნილია მრავალი შრომა [114,123,129,130], თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ფერმენტული სისტემის შესახებ, რომელზეც ძირითადად დაფუძნებულია მიკროორგანიზმების პათოგენობა და ვირულენტობა, შედარებით მცირე ინფორმაცია არსებობს. მკვლევართა ყურადღება ძირითადად დათმობილი აქვს იმ ფერმენტებს, რომელთა ცხოველმოქმედება შტამის პათოგენობას განაპირობებს. საქართველოში კი ჩვენ მიერ მოძიებულ პერიოდში, თითქმის არ გვხვდება ამ მიმართულებით კვლევები. საკითხი მით უფრო საინტერესოა, რომ, როგორც ცნობილია, ზოგადად, ნებისმიერი მიკროორგანიზმების ერთი უჯრედი 4000-მდე ფერმენტს შეიცავს [27], ზოგჯერ მათ მკვლევრები ფერმენტების „მინი–ფაბრიკასაც“ უწოდებენ [7].

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანი იყო ქ.თბილისის რეგიონში გამოყოფილი *S.aureus*–ის შტამების საიდენტიფიკაციო ფერმენტებისა და სუბსტრატების შესწავლა. კვლევისა და ანალიზისათვის გამოყენებული იყო კლინიკა „ავერსი“–ს მიერ მოწოდებული *S.aureus*–ის 25 კლინიკური იზოლატი.

კვლევა წარმოებდა VITEK-2 ტიპის biomerieux–ის სისტემის ანალიზატორზე 28 ფერმენტისა და 15 საიდენტიფიკაციო სუბსტრატის მიმართ. ეს ფერმენტებია ფოსფატიდილინოზიტოლ ფოსფოლიპაზა C (PIPLC), D–ქსილოზა (dXYL), არგინინ დიჰიდროლაზა (ADHI), β-გალაქტოზიდაზა (BGAL), α-გლუკოზიდაზა (AGLU), პროარილამიდაზა (APPA), ასპირატარილამიდაზა (AspA), β–გალაქტოპირანოზიდაზა (BGAR), α-მანოზიდაზა (AMAN), ფოსფატაზა (PHOS), ლეიცინარილამიდაზა (LeuA), პროპილამიდაზა (ProA), β-გლუკურონიდაზა (BGURr), α–გალაქტოზიდაზა (AGAL), პიროლიდონარილამიდაზა (PyrA), β–გლუკურონიდაზა (BGUR), ალანინარილამიდაზა (AlaA), თიროზინარილამიდაზა (TyrA), ურეაზა (URE), საქაროზა (SAC), D–

ტრეგალოზიდაზა (dTRE), არგინინდეჰიდროლაზა (ADH2s), D–გალაქტოზიდაზა (DGAL), D–რაფინოზიდაზა (dRAF), D–მალტაზა (dMAL), D–მანოზიდაზა (dMNE), D–რიბოზა (dRiB), ლაქტაზა (LAC).

კვლევის საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები და ნიშნებია: D–ამიგდალინი (AMY), ციკლოდექსტრინი (CDEX), D–სორბიტოლი (dSoR), პოლიმიქსინი (POLYB), ბაციტრაცინი (BaCI), ნოვობიოცინი (NOVO), N-აცეტილ D გლუკოზამინი (NAG), L-ლაქტატი (ILACT), D-მანიტი (dMAN), მეთილ β-D გლუკოპირანოზიდი (MBdG), პულურანი (PUL), ვიბრიოსტატი (0129R), სალიცინი (SAL), ოპტოქინი (OPTO).

25 საკვლევ შტამში ზემოაღნიშნული ფერმენტების შეხვედრის სიხშირე მოცემულია №3 ცხრილსა და №1 დიაგრამაზე.

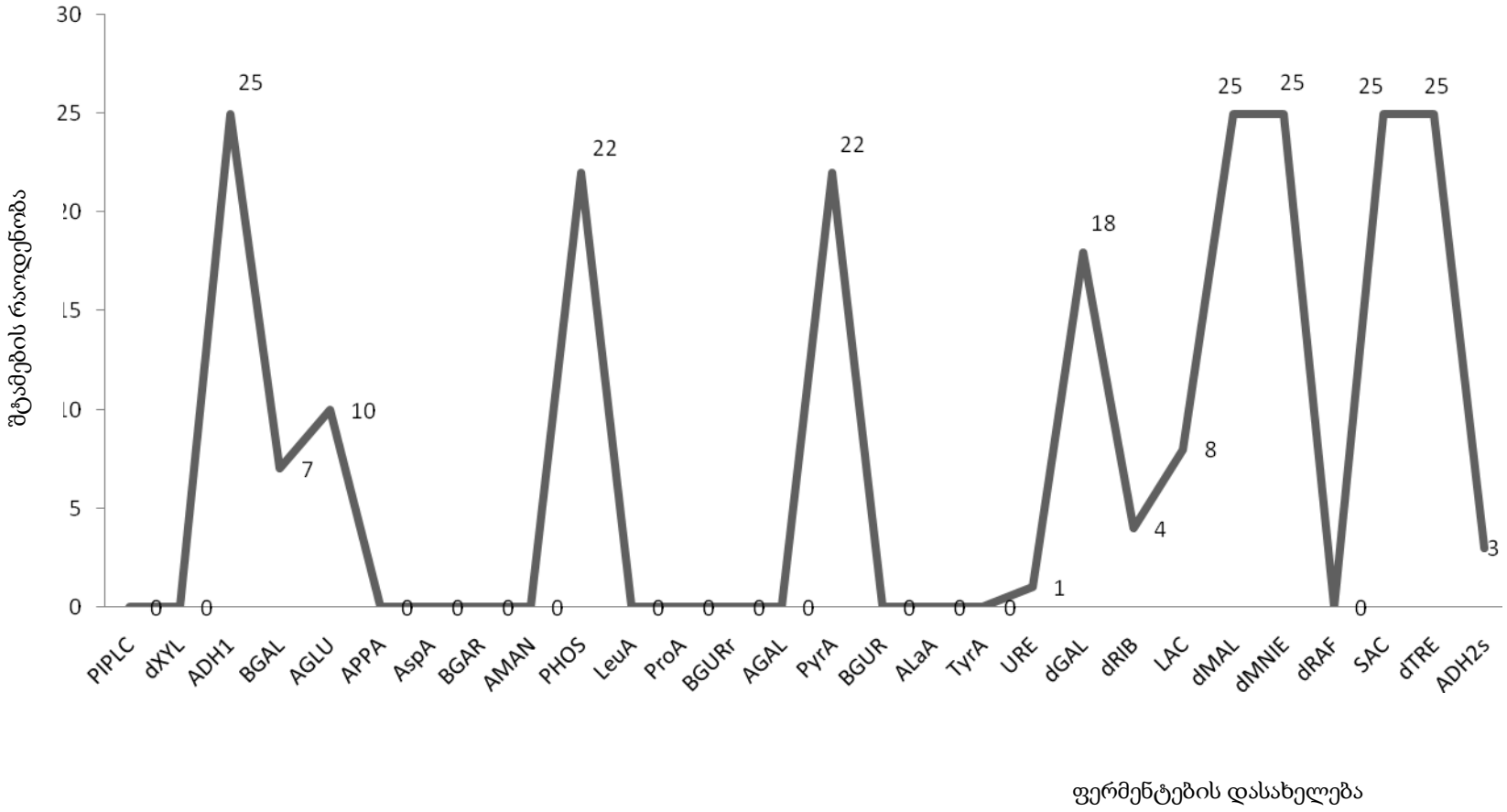
სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით სტანდარტული გადახრის მაჩვენებელი მერყეობს 4,00 – 10,00 ფარგლებში.

როგორც №3 ცხრილიდან და №1 დიაგრამიდან ჩანს, აქტივობის მიხედვით ფერმენტები შეიძლება ასე განვალაგოთ: ყველაზე მაღალი აქტივობით გამოირჩევა 5 ფერმენტი – ADHL, dMAL, dMNE, SAC, dTRE რომლებიც გამოვლინდა *S. aureus* –ის ყველა შტამში; ფერმენტები – PHOS და PyrA-22, dGAL-1–ში, AGLU-10–ში, LAC – 8–ში, BGAL- ში, dRIB-4–ში, ADH2s – 3–ში, URE-1 შტამში; დანარჩენი 14 ფერმენტი – PIPLC, dXYL, APPA, AspA, BGAR, AMAN, LeuA, ProA, BGURr, AGAL, BGUR, ALat, TyrA, dRAF - არც ერთ შემთხვევაში არ ავლენდნენ აქტივობას საკვლევ იზოლატებში.

ფერმენტების შეხვედრის სიხშირე *S. aureus*–ის შტამებში (n=25)

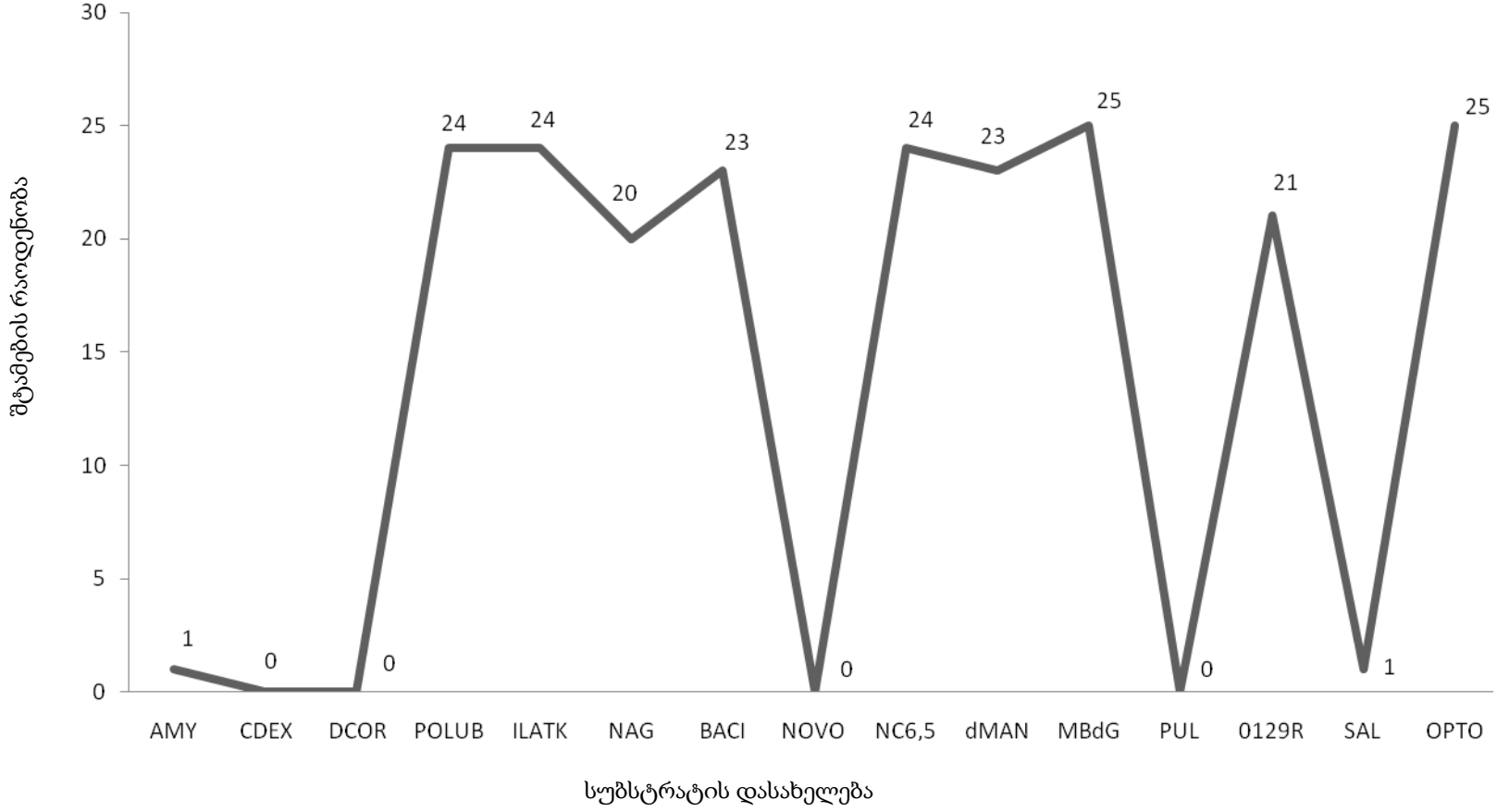
ცხრილი №3

№	ფერმენტების დასახელება	ფერმენტების რაოდენობა	
		აბს.	%
1	PIPLC	0	0
2	dXYL	0	0
3	ADH1	25	100
4	BGAL	7	28,00±9,17
5	AGLU	10	40,00±10,00
6	APPA	0	0
7	AspA	0	0
8	BGAR	0	0
9	AMAN	0	0
10	PHOS	22	88,00±6,63
11	LeuA	0	0
12	ProA	0	0
13	BGURr	0	0
14	AGAL	0	0
15	PyrA	22	88.00±6,63
16	BGUR	0	0
17	AlaA	0	0
18	TyrA	0	0
19	URE	1	4,00±4,00
20	dGAL	18	72,00±9,17
21	dRIB	4	16,00±7,48
22	LAC	8	32,00±9,52
23	dMAL	25	100
24	dMME	25	100
25	dRAF	0	-
26	SAC	25	100
27	dTRE	25	100
28	ADH2s	3	12,00±6,63



დიაგრამა N 1. ფერმენტების შეხვედრის სიხშირე *S. aureus*–ის შტამებში

საიდენტიფიკაციო სუბსტრატების აქტივობის კვლევის შედეგები მოცემულია №4 ცხრილში და №2 დიაგრამაზე, საიდანაც ჩანს, რომ 15 საიდენტიფიკაციო სუბსტრატიდან ყველა შტამის მიმართ დადებითი შედეგი აქვს ორს – MBdG–სა და OPTO–ს. დანარჩენ შემთხვევაში კი მათი აქტივობა შემდეგნაირად აისახა: სუბსტრატები – POLYB, ILATK, NC6.5 აქტიური არის 24 შტამში; BACI da DMAN -23-ში; 0129R და NAG-20–ში, AMY და SAL - თითო–თითო შტამში, ხოლო CDEX, DsoR, NOVO და PUL სუბსტრატები აქტიური არ არის არც ერთ შტამში.



დიაგრამა N2. *S.aureus*-ის აქტივობა სუბსტრატებისადმი

S. aureus -ის აქტივობა ზოგიერთი სუბსტრატის მიმართ n=25

ცხრილი №4

№	სუბსტრატის დასახელება	სუბსტრატების რაოდენობა	
		აბს	%
1	AMX	1	4,00±4,00
2	CDEX	0	-
3	dSOR	0	-
4	POLUB	24	96,00±4,00
5	ILATk	24	96,00±4,00
6	NAG	20	80,00±8,16
7	BACI	23	92,00±5,54
8	NOVO	0	-
9	NC 6.5	24	96,00±4,00
10	DMAN	23	92,00±5,54
11	MBdG	25	100
12	PUL	0	-
13	0129R	20	80,00±8,16
14	SAL	1	4,00±4,00
15	OPTO	25	100

მონაცემების სიტუაციურმა დამუშავებამ აჩვენა, რომ სტანდარტული გადახრის მაჩვენებლები სუბსტრატების კვლევის შემთხვევაში ვარირებს 4,00-დან 8,16-ის ფარგლებში.

№5 ცხრილიდან ჩანს, რომ სუბსტრატების და ფერმენტების შემცველობის მხრივ, ყველაზე მეტი რაოდენობით აღნიშნულ მაჩვენებლებს შეიცავს №2 შტამი (24 ფერმენტი და სუბსტრატი), შედარებით ნაკლებს - 20-20 ფერმენტს და სუბსტრატს შეიცავს №11 და №22 შტამები. მათ ყველაზე მცირე რაოდენობით შეიცავს №4 შტამი (14 ფერმენტი და სუბსტრატი). დანარჩენ შტამებს მათ შორის შუალედური ადგილი უკავიათ.

S. aureus–ის შტამებში ფერმენტებისა და სუბსტრატებისადმი აქტივობა

ცხრილი №5

ფოსოს ნომერი	ფერმენტის დასახელება	შტამის ნომერი																								
		010400062663231-1	150402077763671-2	010402062663031-3	050402022363231-4	030402062763231-5	010402062663031-6	010402022763231-7	070402042763231-8	050002026763231-9	070402066323231-10	050402063763271-11	030402064743031-12	010400066763231-13	050402062763231-14	050402063763231-15	050400062661031-16	010402062763231-17	030402066763231-18	010402022663231-19	050002026763231-20	010402022763231-21	070602066763071-22	030402062763231-23	010400062663231-24	010402062723211-25
4	PIPLC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	DXYL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	ADH1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	BGAL	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
11	AGLU	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
13	APPA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	AspA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	BGAR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	AMAN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	PHOS	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
20	LeuA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	ProA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	BGURr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	AGAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	PyrA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+

27	BGUR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	AlaA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	TyrA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	URE	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	DGAL	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
38	DRIB	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	LAC	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
45	DMAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
53	DMME	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
57	Draf	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	SAC	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62	DTRE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63	ADH2s	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2	AMX	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	CDEX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	dsOR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	POLUB	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
39	ILATK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
44	NAG	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+
46	BACI	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47	NOVO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	NC6.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

52	DMAN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
54	MBdG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
56	PUL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	O129R	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
59	SAL	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	OPTO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

შენიშვნა: + დადებითი; - უარყოფითი

შევისწავლეთ *S. aureus*–ის შტამებში ფერმენტებისა და სუბსტრატების კორელაცია (ცხრილი №6). ყველაზე მაღალი კორელაცია ფერმენტებისა და სუბსტრატების აქტივობისადმი შეინიშნა №2 შტამში (ფერმენტები – 86,67±9,08%, სუბსტრატები – 73,33±11,82%). №4 შტამში კი ეს კორელაცია ყველაზე დაბალია (ფერმენტები – 40,00±13,09%, სუბსტრატები – 53,33±13,33%).

S. aureus-ის შტამებში ფერმენტებისა და სუბსტრატების კორელაცია

n=15

ცხრილი №6

№	*S. aureus*-ის შტამის ბიონომერი	ფერმენტების რაოდენობა		სუბსტრატების რაოდენობა	
		აბს.	%	აბს	%
1	0104000652663231	8	53,33±13,33	8	53,33±13,33
2	150402077763671	13	86,67±9,08	11	73,33±11,82
3	010402062663031	8	53,33±13,33	7	46,66±13,33
4	050402022363231	6	40,00±13,09	8	53,33±13,33
5	030402062763231	9	60,00±13,09	9	60,00±13,09
6	010402022763231	7	46,66±13,33	8	53,33±13,33
7	010402022763231	7	46,66±13,33	9	60,00±13,09
8	070402042763231	10	66,67±12,60	8	53,33±13,33
9	050002026763231	8	53,33±13,33	9	60,00±13,09
10	070402066323231	12	80,00±10,60	7	46,66±13,33
11	050402063763271	11	73,33±11,82	9	60,00±13,09
12	030402064743031	10	66,67±12,60	6	40,00±13,09
13	010400066763231	8	53,33±13,33	9	60,00±13,09
14	050402062763231	9	60,00±13,09	9	60,00±13,09
15	050402063763231	10	66,67±12,60	9	60,00±13,09
16	050400062661031	8	53,33±13,33	7	46,66±13,33
17	010402062763231	8	53,33±13,33	9	60,00±13,09
18	030402066763231	10	66,67±12,60	9	60,00±13,09
19	010402022663231	7	46,66±13,33	8	53,33±13,33
20	05000226763231	8	53,33±13,33	9	60,00±13,09
21	010402022763231	7	46,66±13,33	8	53,33±13,33
22	070602066763071	12	80,00±10,69	8	53,33±13,33
23	030402062763231	9	60,00±13,09	9	60,00±13,09

24	01040006266327	7	46,66±13,33	8	53,33±13,33
25	010402062723211	8	53,33±13,33	8	53,33±13,33

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი სახის დასკვნები:

1. გამოვლენილია ყველაზე აქტიური ხუთი ფერმენტი – ADHI, dMAL, dMNE, SAC, dTRE; 3 ფერმენტი – PHOS, PyrA და dGAL მათ ჩამორჩება, ხოლო UKL ერთ შემთხვევაში ავლენს აქტივობას; არააქტიურია 14 ფერმენტი – PIPLC, dXYL, APPA, AspA, BGAR, AMAN, LeuA, ProA, BCURr, AGAL, BGUR, ALaA, TyrA, dRAF, ხოლო დანარჩენი ფერმენტები – BGAL, AGLU, dRIB, LAC, ADH2s საშუალო აქტივობისაა.

2. საიდენტიფიკაციო სუბსტრატებიდან ყველაზე მეტი აქტიურობით გამოირჩევა MBdG OPTO; აქტიურობის მხრივ მათგან ოდნავ განსხვავებულია POLUB, ITALk, NC6.5 dMAN და NAG, ხოლო cDEX, dSOR, NOVO და PUL სუბსტრატები აქტივობას არ ამჟღავნებენ არც ერთი შტამის მიმართ.

3. S. aureus–ის შტამებში ყველაზე მაღალი კორელაცია ფერმენტებისა და სუბსტრატების აქტივობისადმი შეინიშნა ერთ შტამში (ფერმენტები – 86,67±9,08%, სუბსტრატები – 73,33±11,82%). ასევე ერთ შტამში ეს კორელაცია ყველაზე დაბალი იყო (ფერმენტები – 40,00±13,09%, სუბსტრატები – 53,33±13,33%). შტამებს ამ მხრივ დანარჩენ შემთხვევაში ამ პროცენტულ მაჩვენებლებს შორის შუალედური ადგილი უკავიათ.

3.1.4. ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის პათოგენობის ფაქტორების თავისებურებანი

ცნობილია, რომ ჯანდაცვასთან ასოცირებული დაავადებების რიცხვი ძალზე დიდია ყველა ქვეყანაში, რომელთა შორის ანტიმიკრობული რეზისტენტული შტამებით

გამოწვეულ ინფექციებს წამყვანი ადგილი უჭირავს. აშშ-ში ყოველ წელს ხდება ინფიცირების 2 მლნ-მდე შემთხვევა, რომელთა 40-50% ასეთი შტამებით არის გამოწვეული [120]. განსაკუთრებით საგანგაშოა *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტული შტამებით გამოწვეული საავადმყოფოსშიდა ინფექციები, რომლებსაც მკვლევრები მსოფლიო მასშტაბის გლობალურ პრობლემას უწოდებენ [129, 142].

აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა ონკოლოგიურ პაციენტებში *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორების ცხოველმოქმედება და აქტიურობა.

შედეგები მოცემულია №7 ცხრილში.

როგორც №7 ცხრილიდან ჩანს, ონკოპაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის საკვლევი შტამების ფერმენტული აქტივობა საკონტროლოსთან (არაონკოლოგიური პროფილის პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*) შედარებით გაცილებით მაღალია და მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში არის ერთნაირი. ჰემოლიზინის აქტივობის განსაზღვრისას ცდაში მოცემული 16 შტამიდან ჰემოლიზის ზონის დიამეტრი 2 შტამისთვის არის 5მმ-ზე ნაკლები, ხოლო 14 შტამისთვის - 5მმ-ზე მეტი, მაშინ როდესაც საკონტროლო შტამების იმავე რაოდენობისთვის 13 შტამის ჰემოლიზის ზონის დიამეტრი 5მმ-ზე ნაკლებია, ხოლო სამისთვის - 5მმ-ზე მეტი; პლაზმოკოაგულაზას შემთხვევაში პლაზმის შედედების დრო 15 საკვლევი შტამისთვის 15წთ-ია, მხოლოდ ერთი შტამისთვის არის 60წთ, 11 შტამისთვის კი - 60წთ; ურეაზული აქტივობის მიხედვით ცდაში მოცემული შტამებიდან 1 შტამი შლის შარდოვანას 1 საათის, ხოლო 15 შტამი - 24 საათის შემდეგ. საკონტროლო შტამებიდან კი შარდოვანას შლის 24 საათის შემდეგ 14 შტამი, 2 შტამი კი საერთოდ ვერ შლის; ვინაიდან ფერმენტი კატალაზა იძლევა მყისიერ რეაქციას, ამის გამო განსხვავების დაფიქსირება ცდასა და საკონტროლო შტამებს შორის არ ხერხდება. ამ ფერმენტის აქტივობა ორივე ჯგუფის შტამებისთვის ერთნაირია - 16-16; ფერმენტ პროტეაზას შემთხვევაში საცდელი შტამებიდან 3 იძლევა ღია შავ ფერს, 13 კი - მუქ შავ ფერს, მაშინ როდესაც საკონტროლო შტამებიდან 5 იძლევა ღია შავ ფერს, 4 - მუქ შავ ფერს, 7 შტამი კი საერთოდ არ ამჟღავნებს აქტივობას; ლეციტინაზა სხვა ფერმენტებთან შედარებით საერთოდ სუსტი აქტივობით ხასიათდება

ორივე ჯგუფის შტამებში. საცდელი შტამებიდან 2 იძლევა ღია ყავისფერს, ხოლო 3 - მუქ ყავისფერს, 4 კი საერთოდ არ ამჟღავნებს აქტივობას.

ონკოპაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული შტამების პათოგენობის ფაქტორების ცხოველმოქმედების ინტენსივობა

№	პათოგენობის ფაქტორები	ჰემოლიზის დიამეტრი მმ–ში		პლაზმის შედედების დრო		შარდოვანას დაშლა საათებში		მყისიერი რეაქცია	ფერთა შეცვლის ინტენსივობა							
		5>	>5	15'	60'	4	24	0'	ბაცი შავი	მუქი შავი	ღია ყავისფერი	მუქი ყავისფერი	ღია წითელი	მუქი წითელი	მომწ.მოყვითალო	ყვითელი
	I ფერმენტები															
1	ჰემოლიზინი															
	ცდა	2	14	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	კონტროლი	13	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2	პლაზმოკოაგულაზა															
	ცდა	–	–	15	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	კონტროლი	–	–	5	11	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3	ურეაზა															
	ცდა	–	–	–	–	1	15	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	0	14	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4	კატალაზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–	–	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–	–	–	–
5	პროტეაზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	3	13	–	–	–	–	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	5	4	–	–	–	–	–	–

6	ლეციტინაზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	10	–	–	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4	3	–	–	–	–
	II ნახშირწყლების ფერმენტაცია															
	ა) აერობული															
1	მანიტი															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4	12	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	10	–	–
2	გლუკოზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	14	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	10	–	–
3	საქაროზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3	13	–	–
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4	12	–	–
4	ლაქტოზა															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	14		
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	6	10		
	ბ) ანაერობული															
	მანიტი															
	ცდა	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	4	12
	კონტროლი	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	7	9

ცხრილი №7

ნახშირწყლების ფერმენტაცია აერობულ და ანაერობულ პირობებში ფერმენტების აქტივობასთან შედარებით მეტ-ნაკლებად განსხვავებულ სურათს იძლევა.

აერობულ პირობებში მანიტს სრულად შლის ცდაში მოცემული შტამებიდან 12, ხოლო 4 - არასრულად, რაც გამოიხატება მუქი და ღია წითელი ფერების არსებობით. საკონტროლო შტამებიდან 6 იძლევა ღია წითელ ფერს, 10 კი - მუქ წითელ ფერს; გლუკოზის შემთხვევაში საკვლევი შტამებიდან 2 იძლევა ღია წითელ ფერს, ხოლო 14 - მუქ წითელ ფერს; საქაროზასთან მიმართებაში საცდელი და საკონტროლო შტამების აქტიურობა ერთმანეთისგან განსხვავდება, კერძოდ, საცდელი შტამებიდან 3 გვაძლევს

ღია წითელ ფერს, 13 - მუქ წითელ ფერს, ხოლო საკონტროლო შტამებიდან - 4 შტამი ნაწილობრივ შლის საქაროზას, ხოლო 12 - სრულად; ლაქტოზას მიმართ საცდელი 16 შტამიდან 2 შტამი არასრულად, ხოლო 14 სრულად შლის ლაქტოზას, საკონტროლო შტამებიდან კი 6 შლის არასრულად, 10 კი - სრულად; მანიტის ანაერობული ფერმენტაცია დიდად არ განსხვავდება ნახშირწყლების აერობული ფერმენტაციისგან აქტიურობის მხრივ. საკვლევი შტამებიდან 4 შლის არასრულად, 12 - სრულად (შესაბამისად - მომწვანო-მოყვითალო და ყვითელი ფერები). საკონტროლო შტამებიდან 7 გვაძლევს მომწვანო-მოყვითალო ფერს (არასრული ფერმენტაცია) და 9 - სრულ ფერმენტაციას (ყვითელი ფერი).

განხილული ნახშირწყლებიდან ყველაზე მეტი აქტიურობით ხასიათდება გლუკოზა და ლაქტოზა, რასაც მოწმობს 16 შტამიდან 14-ის მიერ მათი სრული დაშლა. შემდეგ ადგილზეა საქაროზა, რომელიც სრულად დაშალა 16 შტამიდან 13-მა. მანიტი აერობულ და ანაერობულ პირობებში სრულად დაშალა 12 შტამმა.

მიღებული შედეგებიდან შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი დასკვნები:

1. ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორები თავიანთი ცხოველმოქმედებითა და აქტიურობით, აგრესიულობით ბევრად აღემატება არაონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი შტამების პათოგენობას.
2. ფერმენტი კატალაზა მაქსიმალური აქტიურობით ხასიათდება როგორც საცდელ, ისე საკონტროლო შტამებში. თანაბარი აქტიურობით ხასიათდებიან პლაზმოკოაგულაზა და ურეაზა, შემდეგ ადგილებს კი იკავებენ ჰემოლიზინი, პროტეაზა და ლეციტინაზა.
3. *S. aureus*-ის საიდენტიფიკაციო ნახშირწყლების ფერმენტაცია სხვადასხვაგვარია. მეტი აქტიურობით ხასიათდება გლუკოზა და ლაქტოზა, შემდეგ ადგილზეა საქაროზა და მანიტი, რომელიც აერობულ და ანაერობულ პირობებში თანაბარი აქტიურობით ხასიათდება.

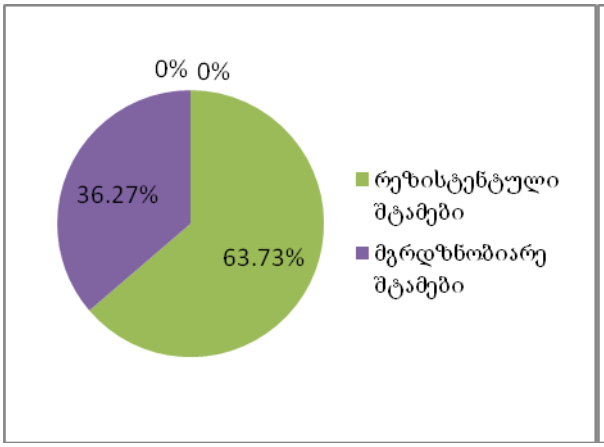
3.2. ქ.თბილისში გამოყოფილი *S. aureus*-ის რეზისტენტობა ანტიბიოტიკებისადმი (2008 – 2012 წლები)

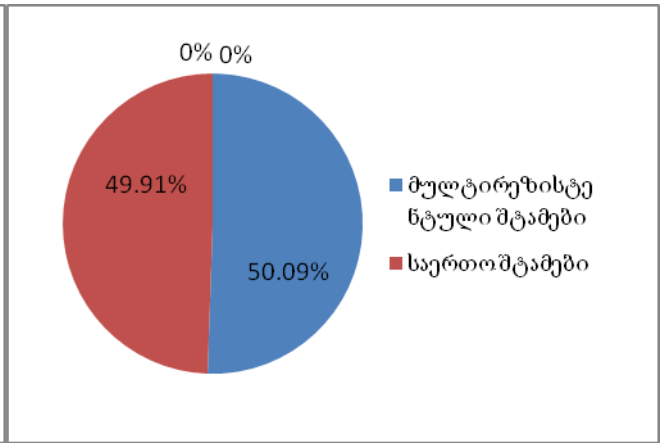
3.2.1. მულტირეზისტენტული *S. aureus*–ის გავრცელება

საქართველოში სტაფილოკოკური ეტიოლოგიის ინფექციებს, მათ თავისებურებებს და ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობელობას მხოლოდ მცირერიცხოვანი შრომები აქვს მიძღვნილი და ისიც არა უახლოეს პერიოდში. ძალზე მცირეა მონაცემები *S. aureus*–ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობისა და მათი სხვა ქვეყნების შესაბამის მონაცემებთან შედარებითი ანალიზის შესაძლებობის შესახებ. ამ მხრივ მხოლოდ ერთეული შრომები გვხვდება. ცხადია, ამ საკითხის შესწავლას როგორც მეცნიერული, ისე პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს სტაფილოკოკური ინფექციების მიკრობიოლოგიური და ეპიდემიოლოგიური შესწავლის, აგრეთვე პროფილაქტიკური და მკურნალობის ღონისძიებათა შემუშავების თვალსაზრისით.

ყოველივე აქედან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანი იყო შეგვესწავლა 2008-2012 წლებში ქ.თბილისში გამოყოფილი *S. aureus*–ის შტამებში რეზისტენტობის გავრცელება, გამოგვევლინა მულტირეზისტენტული შტამები და დაგვედგინა მათი შეხვედრის სიხშირე წლების, ასაკის, სქესისა და გამოყოფის წყაროების მიხედვით.

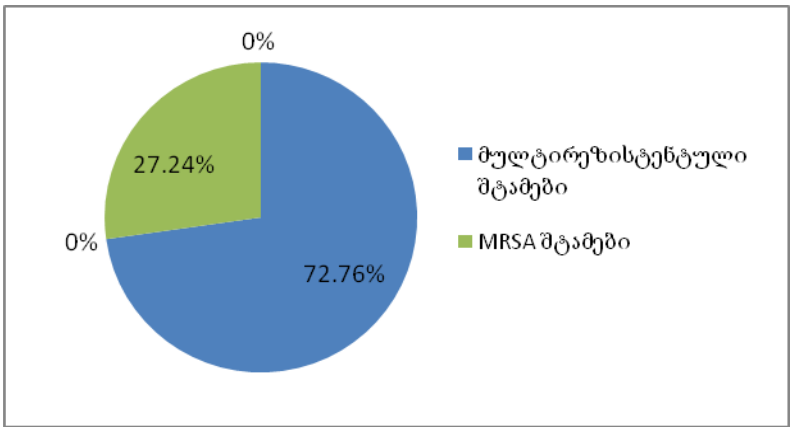
ჩვენ მიერ შესწავლილი *S.aureus*–ის 557 შტამიდან რეზისტენტულია 355, რაც შესწავლილი შტამების 63,73%-ია. 279 შტამი, ე.ი. 50,09% მულტირეზისტენტული აღმოჩნდა, რომელთა შორის 76, ე.ი. 27,24% MRSA შტამია (დიაგრამები №3, №4, №5).





დიაგრამა №3 *S.aureus*–ის რეზისტენტული შტამების რაოდენობა

დიაგრამა №4 *S.aureus*–ის შტამებში მულტირეზისტენტობის გავრცელება



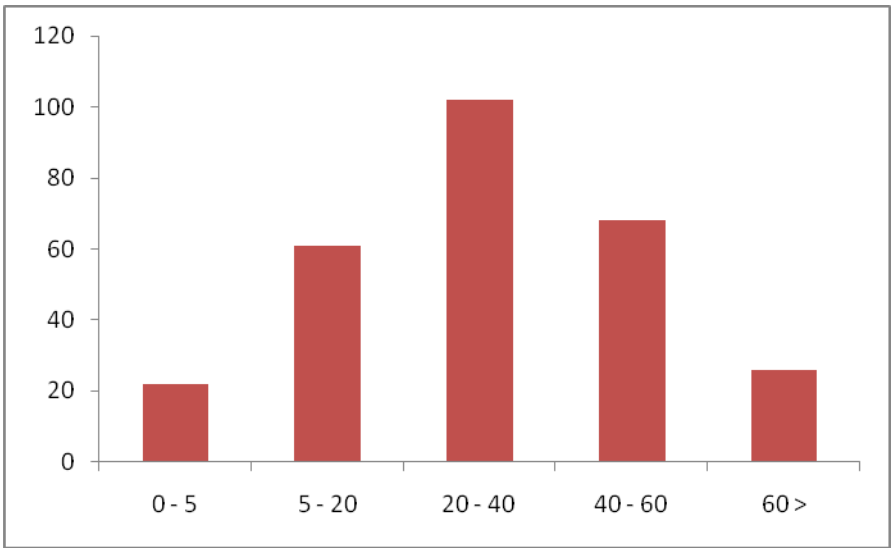
დიაგრამა №5 MRSA შეხვედრის სიხშირე *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტულ შტამებში

მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე მოცემულია №8 ცხრილსა და №4 დიაგრამაზე.

S.aureus–ის მულტირეზისტენტული შტამები წლების, სქესის და ასაკის მიხედვით n=279

ცხრილი №8

№	წლები	შტამების რაოდენობა			სქესი				ასაკობრივი ჯგუფები n=279				
		შტამების საერთო რაოდენობა	მულტირეზის ტენტული შტამები		მდედრ.		მამრობ.						
			აბს	%	აბს	%	აბს	%	D1 - 5	5 - 20	20 - 40	40 - 60	60>
1	2008	85	46	54,11± 2,98	19	41,30± 2,94	27	58,69± 2,94	3	9	15	13	6
2	2009	99	49	49,49± 2,99	19	38,77± 2,92	30	61,22± 2,92	4	6	21	15	3
3	2010	105	36	34,88± 2,85	15	41,66± 2,95	21	58,33± 2,93	2	8	15	8	3
4	2011	109	64	58,71± 2,94	29	45,31± 2,97	35	54,68± 2,97	5	15	25	13	6
5	2012	139	84	60,43± 2,93	35	41,66± 2,95	49	58,33± 2,93	8	23	26	19	8
6	სულ	557	279	50,09± 2,99	117	41,93± 2,94	162	58,06± 2,91	22	61	102	68	26

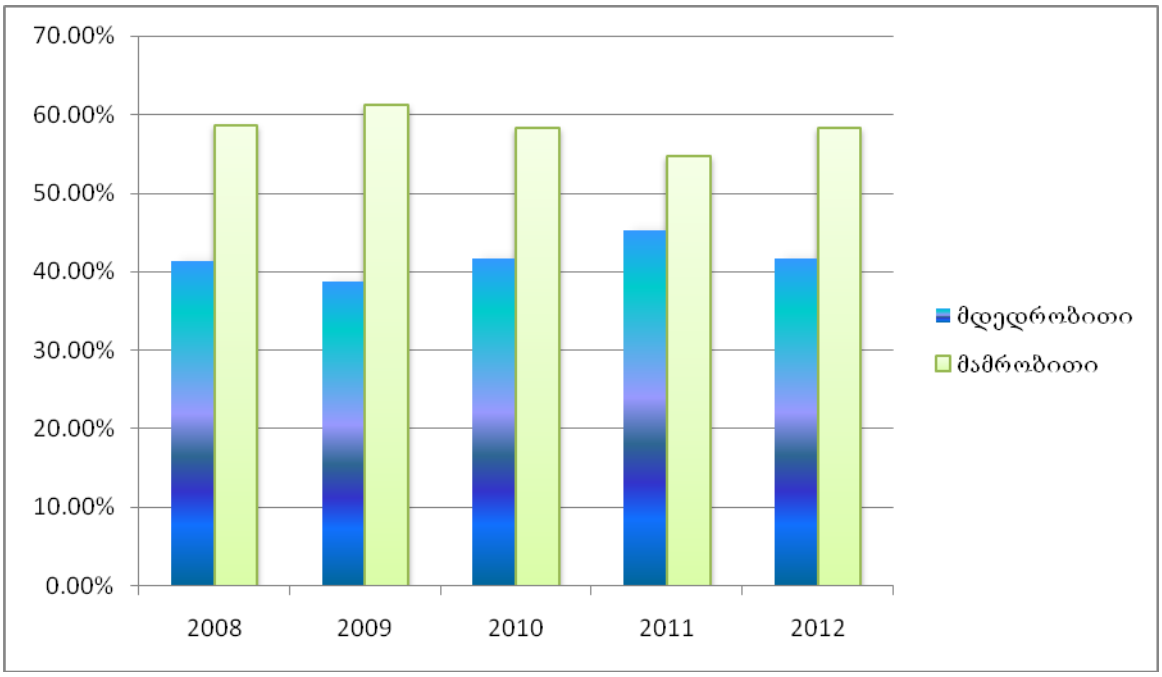


დიაგრამა №6 მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში

როგორც №8 ცხრილიდან ჩანს, 2008-2012 წლებში გამოყოფილი მულტირეზისტენტული *S.aureus*–ის შტამების რაოდენობა მერყეობს 34,88±2,85%–დან 60,43±2,93%–მდე. *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირის მატება შეინიშნება 2011–2012 წლებში შესაბამისად 58,71±2,94% – დან 60,43±2,93% – მდე, ხოლო 2008 წლიდან 2010 წლამდე ეს მაჩვენებელი შემცირებულია 54,11±2,98%-დან 34,88±2,85%–მდე. აღსანიშნავია, რომ 2008 წლის მაჩვენებელი თითქმის უტოლდება 2011–2012 წლების მაჩვენებელს.

ასევე №8 ცხრილიდან და №6 დიაგრამიდან ჩანს, რომ ჩვენ მიერ შესწავლილი ასაკობრივი ჯგუფების მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე მთლიანობაში შეიძლება განვალაგოთ შემდეგი თანმიმდევრობით: 0-5 ასაკობრივი ჯგუფი - 22 შემთხვევა, 60-ზე მეტი ასაკის - 26; 5-20 ასაკის – 61; 40-60 ასაკის - 68; 20-40 ასაკის – 102. ყველაზე მეტი სიხშირითაა 20-40 წლის მქონე პირებში (102 შემთხვევა) და ყველაზე ნაკლები – 0-5 წლის ასაკოვან ჯგუფში (22 შემთხვევა).

№7 დიაგრამიდან და №8 ცხრილიდან ჩანს, რომ სქესის მიხედვით *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე წლების მიხედვით ერთმანეთისგან განსხვავდება. ყოველი შესწავლილი წლის მიხედვით ეს მაჩვენებელი მეტია მამაკაცებში (58,06±2,91%), ვიდრე ქალებში (41,93±2,94%). ქალებში ყველაზე ბევრი შემთხვევა დაფიქსირდა 2011 წელს (45,31±2,97%), ხოლო მამაკაცებში - 2012 წელს (58,33±2,93%).



დიაგრამა №7. *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე წლებისა და სქესის მიხედვით

რაც შეეხება გამოყოფის წყაროებს (ცხრილი№9), ყველაზე მეტი რაოდენობით *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამები გამოიყო პირის ღრუდან – 54 შტამი, ხახიდან და ჭრილობიდან 40–40 შტამი. ხოლო დანარჩენ შემთხვევებში მათი რაოდენობები ერთმანეთისგან მეტ-ნაკლებად განსხვავდება.

S. aureus–ის მულტირეზისტენტული შტამები წლებისა და გამოყოფის წყაროს მიხედვით n=279

ცხრილი №9

№	წლები	იზოლატის გამოყოფის წყარო														
		პირის ღრუ	ხახა	ყური	თვალი	ცხვირი	ტრაქეა	კანი	ტროპიკული წყლული	ჭრილობა	სისხლი	შარდი	ჰერიტონული სითხე	ნახველი	სამი	პროსტატის სეკრეტი
1	2008	10	9	2	3	5	1	3	2	9	-	2	-	-	-	-
2	2009	9	7	1	2	5	2	2	3	7	4	1	1	-	2	3
3	2010	6	4	1	1	3	2	4	2	5	1	3	2	1	-	1

4	2011	11	9	4	3	5	2	3	5	9	3	1	1	1	5	2
5	2012	18	11	3	4	6	4	5	4	10	4	3	2	4	4	2
6	სულ	54	40	11	13	24	11	17	16	40	12	10	6	6	11	8

ჩატარებული კვლევის მიხედვით, შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი სახის დასკვნები:

1. *S.aureus*–ის შტამებში რეზისტენტობა 63,73% შემთხვევაში დადგინდა. მულტირეზისტენტული აღმოჩნდა შტამების 50,09%, რომელთაგან 27,24% MRSA იყო.
2. 2008-2012 წლებში *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე მერყეობს 34,88±2,85%–დან 60,43±2,93%–მდე.
3. შესწავლილ წლებში *S.aureus*–ის შეხვედრის სიხშირე მეტია მამაკაცებში, (58,06±2,91%), ვიდრე ქალებში (41,93±2,94%). ყველაზე მეტი რაოდენობით შტამები გამოიყო პირის ღრუდან, ხახიდან და ჭრილობიდან.
4. ასაკობრივ ჯგუფებში *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების რიცხვი მერყეობს 22 შემთხვევიდან (0-5 ასაკობრივი ჯგუფი) 102 შემთხვევამდე (20-40 ასაკობრივი ჯგუფი).

3.2.2. ქ.თბილისში 2008 – 2012 წლებში გამოყოფილი *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების გამძლეობა ანტიბიოტიკებისადმი

ანტიბიოტიკების არარაციონალურმა გამოყენებამ მიკროორგანიზმების წამლებისადმი რეზისტენტობის ფართო გავრცელება გამოიწვია, რამაც თავის მხრივ განაპირობა სხვადასხვა ინფექციურ დაავადებათა მკვეთრი ზრდა.

უკანასკნელი მონაცემებით ჩირქოვანი ინფექციების ეტიოლოგიაში გრამუარყოფითი ბაქტერიების ხვედრითი წონის გაზრდის მიუხედავად, სტაფილოკოკები, კერძოდ კი *S. aureus* კვლავ რჩება ერთ–ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან პათოგენად.

ამგვარად, *S. aureus*-ის ანტიბიოტიკორეზისტენტობა თანამედროვე ქიმიოთერაპიის ერთ–ერთი აქტუალური პრობლემაა. ყოველივე ეს მიუთითებს შესაბამისი სამედიცინო სამსახურების გულმოდგინე და თანმიმდევრული მუშაობის აუცილებლობაზე არა მარტო ცალკეულ ტერიტორიებზე ან ცალკეულ ქვეყნებში, არამედ საერთაშორისო მასშტაბითაც.

სტაფილოკოკური ინფექციის მკურნალობა თანამედროვე ეტაპზე მეტად სერიოზული პრობლემაა, რომლის გადალახვის სირთულეები დაკავშირებულია ამ მიკრობის ანტიბიოტიკებისადმი მრავლობით რეზისტენტობასთან [1, 3, 4, 5- 43, 123, 129, 153].

აღნიშნულის გამო, შევისწავლეთ *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების გამძლეობა სხვადასხვა ჯგუფისა და თაობის ანტიბიოტიკებისადმი.

ცდის შედეგები მოცემულია №10 ცხრილში, საიდანაც ჩანს, რომ ანტიბიოტიკები მათდამი რეზისტენტული შტამების რაოდენობის მიხედვით შეიძლება განვალაგოთ შემდეგი თანმიმდევრობით: პენიცილინი – 272, ამპიცილინი – 268, სტრეპტომიცინი – 238, ტობრამიცინი – 223, გენტამიცინი და ქლორამფენიკოლი – 218, ცეფოქსიტინი – 210, ამიკაცინი – 207, ერითრომიცინი – 206, კლინდამიცინი – 205, კანამიცინი – 195, ფუზი–დინი – 191, მოქსიფლოქსაცინი და ტეტრაციკლინი – 180, ციპროფლოქსაცინი – 165, აზიტრომიცინი – 162, ნორფლოქსაცინი – 160, კლარითრომიცინი – 157, დოქსიციკლინი – 156, ოქსაცილინი – 151; რიფამპიცინი – 115, იმიპენემი – 96, ვანკომიცინი – 63.

პირობითად შედარების გზით, *S. aureus*–ისადმი ეფექტიანობის მიხედვით ანტიბიოტიკები დავყავით სამ ჯგუფად: 0-დან 100–მდე – ეფექტური ანტიბიოტიკები, 100-დან 200-მდე – საშუალო ეფექტის, ხოლო 200–ის ზემოთ - არაეფექტური. მიღებული მონაცემებით, ყველაზე ეფექტური აღმოჩნდა ვანკომიცინი და იმიპენემი, შესაბამისად - 22,58±2.51% და 34,4±2.85%, საშუალო ეფექტურობისაა: რიფამპიცინი - 41,2±2.95%,

ნორფლოქსაცინი - 53.76±2.99%, ოქსაცილინი - 54,12±2.99%, დოქსიციკლინი - 55.91±2.97%, კლარითრომიცინი - 56.27±2.98%, აზიტრომიცინი - 58.06±2.96%, ციპროფლოქსაცინი – 59,14±2.95%, ტეტრაციკლინი – 64,52±2.87%, მოქსიფლოქსაცინი – 64,52±2.87%, ფუზიდინი – 64,46±2.87%, კანამიცინი – 69,85±2.75%; არაეფექტური – კლინდამიცინი – 73,48±2.64%; ერითრომიცინი – 73,83±2.64%; ამიკაცინი – 74,19±2.62%, ცეფოქსიტინი – 75,27±2.58%, ქლორამფენიკოლი – 78,14±2.47%, გენტამიცინი – 78,14±2.47%, ამპიცილინი – 96,±1.17%, პენიცილინი – 97,5±0.94%, ტობრამიცინი- 79.92±2.40%, სტრეპტომიცინი - 85.30±2.12%.

S. aureus–ის მულტირეზისტული შტამების რაოდენობა სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებისადმი (n = 279)

ცხრილი N10

№	ანტიბიოტიკების დასახელება	რეზისტენტული შტამების რიცხვი	
		აბს	%
	ბეტა-ლაქტამიდები		
1	პენიცილინი	272	97.50±0.94
2	ამპიცილინი	268	96.05±1.17
3	ოქსაცილინი	151	54.12±2.99
4	ცეფოქსიტინი	210	75.27±2.58
5	იმიპენემი	96	34.41±2.85
	ამინოგლიკოზიდები		
6	კანამიცინი	195	69.85±2.75
7	ტობრამიცინი	223	79.92±2.40
8	გენტამიცინი	218	78.14±2.47
9	სტრეპტომიცინი	238	85.30±2.12
10	ამიკაცინი	207	74.19±2.62
	ქინოლები		
11	ციპროფლოქსაცინი	165	59.14±2.95
12	ნორფლოქსაცინი	160	53.76±2.99

13	მოქსიფლოქსაცინი	180	64.52±2.87
14	ტეტრაციკლინები ტეტრაციკლინი	180	64.52±2.87
15	დოქსიციკლინი	156	55.91±2.97
16	მაკროლიდები ერითრომიცინი	206	73.83±2.64
17	კლარითრომიცინი	157	56.27±2.98
18	აზიტრომიცინი	162	58.06±2.96
19	ლინკოზამიდები კლინდამიცინი	205	73.48±2.64
20	გლიკოპეპტიდი ვანკომიცინი	63	22.58±2.51
21	სხვა პრეპარატები რიფამპიცინი	115	41.21±2.95
22	ფუზიდინი	191	64.46±2.87
23	ქლორამფენიკოლი	218	78.14±2.47

შედეგებიდან ჩანს, რომ ეფექტური ანტიბიოტიკებია გლიკოპეპტიდების ჯგუფიდან - ვანკომიცინი და β ლაქტამიდებიდან – იმიპენემი.

საშუალოდ ეფექტური ანტიბიოტიკებია: პენიცილინების ჯგუფიდან – ოქსაცილინი, ამინოგლიკოზიდებიდან – კანამიცინი; ქინოლების ჯგუფიდან – ციპროფლოქსაცინი, ნორფლოქსაცინი, მოქსიფლოქსაცინი (აველოქსი); მაკროლიდებიდან – კლარითრომიცინი, აზიტრომიცინი; ტეტრაციკლინების ჯგუფიდან ტეტრაციკლინი, დოქსიციკლინი, სხვადასხვა პრეპარატებიდან – რიფამპიცინი, ფუზიდინი, ლინეზოლიდი.

არაეფექტური პრეპარატებია: პენიცილინის ჯგუფიდან პენიცილინი, ამპიცილინი, ცეფოქსიცინი; ამინოგლიკოზიდებიდან – ტობრამიცინი, გენტამიცინი, სტრეპტომიცინი, ამიკაცინი; მაკროლიდებიდან – ერითრომიცინი; ლინკოზამიდებიდან – კლინდამიცინი; სხვადასხვა პრეპარატებიდან – ქლორამფენიკოლი.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ შემდეგი:

1. *S. aureus*–ის პოლირეზისტული შტამების მიმართ ანტიბიოტიკების განხილული ჯგუფებიდან ეფექტურია β–ლაქტამიდების წარმომადგენელი იმიპენემი და გლიკოპეპტიდების ჯგუფის წარმომადგენელი ვანკომიცინი.
2. საშუალო ეფექტურობის ანტიბიოტიკები ძირითადად გვხვდებიან ქინოლების, ტეტრაციკლინებისა და მაკროლიდების ჯგუფებში.
3. არაეფექტური ანტიბიოტიკები ყველაზე მეტი რაოდენობით გვხვდება β-ლაქტამებისა და ამინოგლიკოზიდების ჯგუფებში.

3.2.3. მულტირეზისტენტობის განმსაზღვრელი ანტიბიოტიკების რაოდენობები

S.aureus–ის შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესწავლამ 23 ანტიბიოტიკისადმი გვიჩვენა, რომ მულტირეზისტენტობის ამპლიტუდა საკმაოდ მაღალია და მერყეობს 3-დან 23 პრეპარატამდე.

ცდის შედეგები მოცემულია №11 ცხრილში.

S. aureus–ის მულტირეზისტენტობის განმსაზღვრელი ანტიბიოტიკების რაოდენობები n=279

ცხრილი №11

№	ანტიბიოტიკების რაოდენობები	მულტირეზისტენტული S.aureus–ის რაოდენობა	
		აბსოლუტური	%
1	3	28	10,03± 1,79
2	4	35	12,54±1,94
3	5	28	10,03±1,79

4	6	17	6,09±1,42
5	7	20	7,16±1,52
6	8	35	12,54±1,92
7	9	21	7,52±1,52
9	10	19	6,81±1,55
8	11	15	5,37±1,30
10	12	13	6,09±1,42
11	13	10	3,58±1,10
12	14	8	2,86±1.02
13	15	10	3,58±1,10
14	16	6	2,15±0,5
15	17	5	1,79±0,83
16	18	4	1,43±0,72
17	19	2	0,71±1,10
18	21	2	0,71±1,10
19	23	1	0,35±0,32

როგორც №11 ცხრილიდან ჩანს, პროცენტულად ყველაზე დიდი რაოდენობით გვხვდება 8 და 4, 3 და 5 ანტიბიოტიკით განპირობებული მულტირეზისტენტობა (შესაბამისად 12,54±1,94% – 10,03±1,79%). ყველაზე ნაკლებია 21 და 23 ანტიბიოტიკით განსაზღვრული მულტირეზისტენტობა (შესაბამისად - 0,71±1,10%–0,35±0,32%). დანარჩენ შემთხვევებში – (5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,16,17,18) – ანტიბიოტიკისადმი მულტირეზისტენტული შტამების რიცხვი ერთმანეთისაგან მეტ-ნაკლებად განსხვავდება.

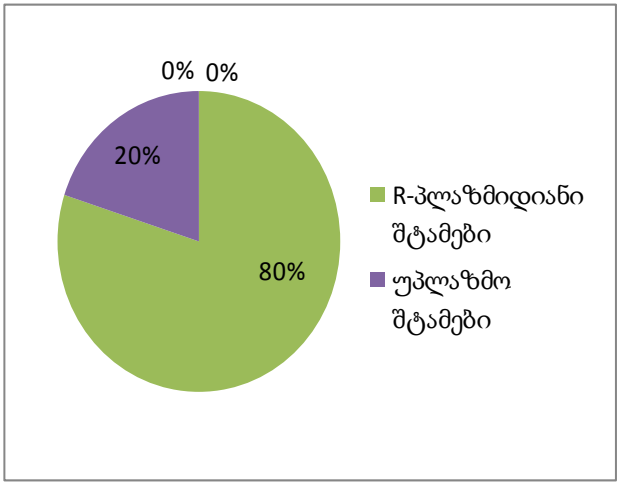
ჩატარებული კვლევის მიხედვით, შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი სახის დასკვნა - მაღალია *S.aureus*–ის შტამების მულტირეზისტენტობის განმსაზღვრელი ანტიბიოტიკების რიცხვი. იგი ვარირებს 3-დან – 23 დასახელების ანტიბიოტიკებამდე.

3.3. *S. aureus*-ის შტამების არაქრომოსომული რეზისტენტობა

3.3.1. R-პლაზმიდების გავრცელება *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში

S. aureus-ის მიკრობიოლოგიური დახასიათებისა და რეზისტენტობის შესწავლის შემდეგ, ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა 45 მულტირეზისტენტული შტამი R-პლაზმიდების შემცველობაზე.

როგორც № 8 დიაგრამიდან ჩანს, გამოკვლეული სტაფილოკოკის შტამებიდან 36 შეიცავს R-პლაზმიდას (ე.ი. 80,0±5,96%).



№10 დიაგრამა: R-პლაზმიდების შემცველობა *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში

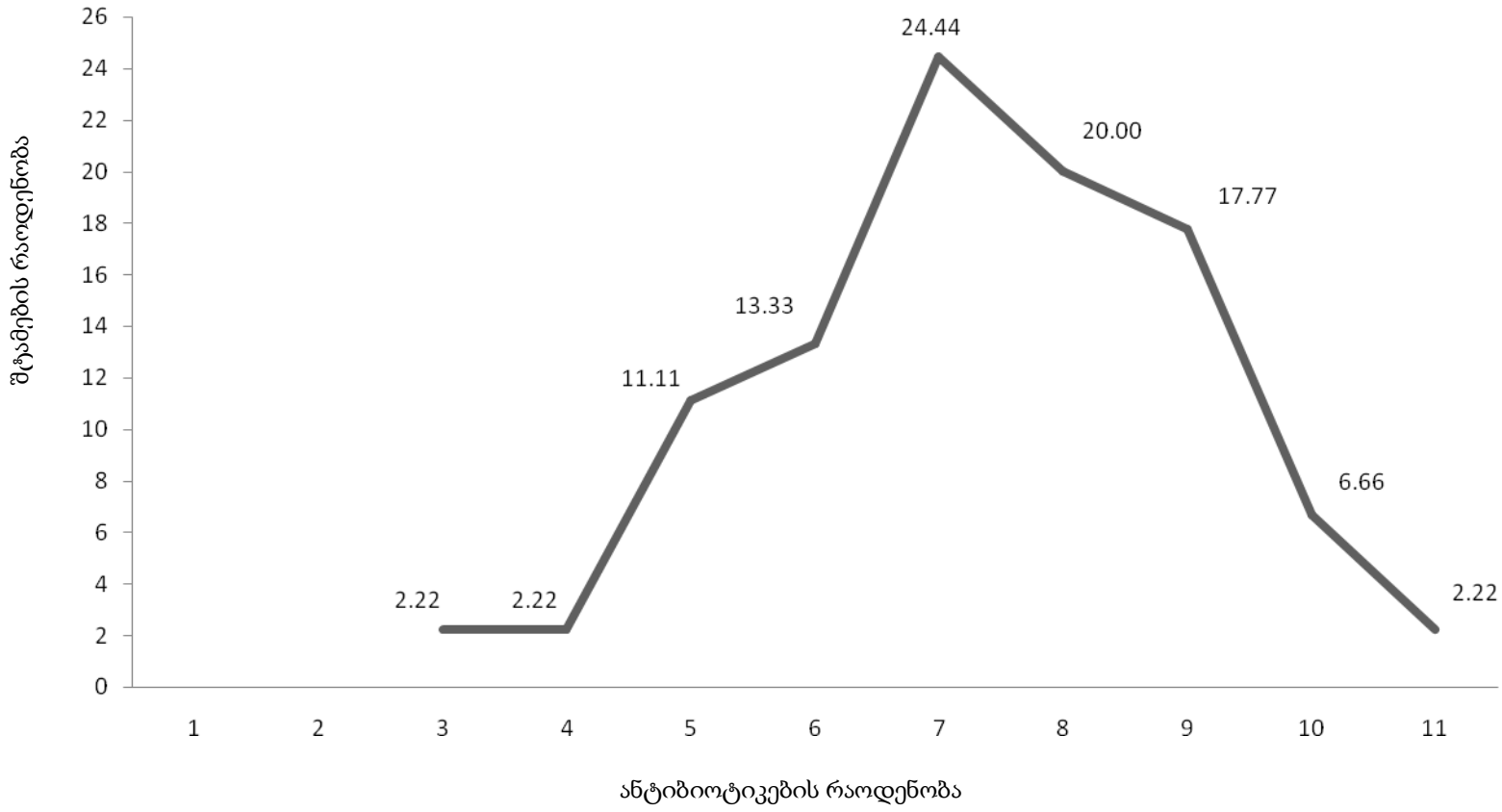
განვსაზღვრეთ R-პლაზმიდების მქონე მულტირეზისტენტულ შტამებში ანტიბიოტიკების ის რიცხვი, რომელიც განაპირობებს მრავლობით რეზისტენტობას. ცდის შედეგები მოცემულია №12 ცხრილში და №10 დიაგრამაზე.

ანტიბიოტიკების რიცხვი, რომელიც განაპირობებს მრავლობით რეზისტენტობას.

R-პლაზმიდების შემცველ მულტირეზისტენტულ შტამებში

ცხრილი №12

N	ანტიბიოტიკებისადმი მულტირეზისტენტობის რიცხვი	შტამების რაოდენობა n=45	
		აბს.	%
1.	3	1	2,22±2,18
2.	4	1	2,22±2,18
3.	5	5	11,11±6,70
4.	6	6	13,33±6,70
5.	7	11	24,44±6,40
6.	8	9	20,0±5,96
7.	9	8	17,77±5,68
8.	10	3	6,66±3,69
9.	11	1	2,22±2,18



დიაგრამა N9 ანტიბიოტიკების რიცხვი, რომელიც განაპირობებს მრავლობით რეზისტენტობას. R-პლაზმიდების შემცველ მულტირეზისტენტულ შტამებში

როგორც №12 ცხრილიდან და №9 დიაგრამიდან ჩანს, *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში R-პლაზმიდების გავრცელების სიხშირის მიხედვით ანტიბიოტიკები შეიძლება განვალაგოთ შემდეგი თანმიმდევრობით: მულტირეზისტენტობა 7 ანტიბიოტიკისადმი 24,44±6,40%, 8 ანტიბიოტიკისადმი - 20,0±5,96%, 9 ანტიბიოტიკისადმი 17,77±5,68%, 6 ანტიბიოტიკისადმი - 13,33±6,70%, 5 ანტიბიოტიკისადმი -11,11±6,70%, 10 ანტიბიოტიკისადმი - 6,66±3,69%, 3, 4 და 11 ანტიბიოტიკისადმი - 2,22±2,18%.

ამ თანმიმდევრობებიდან ჩანს, რომ ყველაზე დიდი სიხშირით R-პლაზმიდები გვხვდება 7 და 8 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი მულტირეზისტენტულ შტამებში, ხოლო ყველაზე ნაკლებად - 3, 4, 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი.

3.3.2. R-პლაზმიდების შემცველი *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტული შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა

შევისწავლეთ R-პლაზმიდაშემცველი მულტირეზისტენტული შტამების ანტიბიოტიკომგრძნობელობა.

ცდის შედეგები მოცემულია №13 ცხრილში, საიდანაც ჩანს, რომ პენიცილინების ჯგუფიდან R-პლაზმიდაშემცველ შტამებს ყველაზე მაღალი რეზისტენტობა ახასიათებთ ბენზილპენიცილინის (16,66±3,78%), ამპიცილინის (11,11±5,23%) მიმართ, ხოლო ცეფოქსიტინის და იმიპენემის მიმართ რეზისტენტული შტამები არ გამოვლინდა.

ცეფალოსპორინებიდან რეზისტენტობა ერთნაირი იყო გენტამიცინის, სტრეპტომიცინის და ამიკაცინისადმი (5,55±3,79%), ხოლო ტობრამიცინისადმი რეზისტენტული შტამები არ შეგვხვდა.

მაკროლიდებს შორის R-პლაზმიდაშემცველი შტამები შედარებით მაღალრეზისტენტულია ერითრომიცინის და აზიტრომიცინის (8,33±4,59%) მიმართ, ხოლო დაბალრეზისტენტული - კლარითრომიცინის (5,55±3,79%) მიმართ.

ფტორქინოლონები შედარებით დაბალრეზისტენტულია: მოქსიფლოქსაცინი - 5,55±3,79%, ციფროფლოქსაცინი და ნორფლოქსაცინი – 2,77±2,70%.

ამინოგლიკოზიდების მიმართაც საკმაოდ დაბალია რეზისტენტობა: სტრეპტომიცინი, გენტამიცინი, ამიკაცინი (5,55±3,79%), კანამიცინი (2,77±2,70%), ხოლო ტობრამიცინისადმი რეზისტენტული შტამი არ გამოვლინდა.

დაბალ რეზისტენტობას ავლენენ შტამები კლინდამიცინის (5,55±3,79%) და ვანკომიცინის (2,77±2,70%) მიმართაც.

რაც შეეხება სხვა ჯგუფის პრეპარატებს, მათ მიმართ შტამებს თანაბარი რეზისტენტობა აქვს რიფამპიცინის და ქლორამფენიკოლისადმი (5,55±3,79%), შედარებით მეტი - ფუზიდის მიმართ (8,33±4,59%).

R-პლაზმიდიანი შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობა n=36

ცხრილი №13

N	ანტიბიოტიკის დასახელება	რეზისტენტული შტამების რიცხვი	
		აბს.	%
1.	ბენზილპენიცილინი	6	16,66±3,78
2.	ამპიცილინი	4	11,11±5,23
3.	ოქსაცილინი	2	5,55±3,79
4.	ცეფოქსიტინი	0	-
5.	იმიპენემი	0	-
6.	კანამიცინი	1	2,77±2,70
7.	ტობრამიცინი	0	-
8.	გენტამიცინი	2	5,55±3,79
9.	სტრეპტომიცინი	2	5,55±3,79
10.	ამიკაცინი	2	5,55±3,79

11.	ციპროფლოქსაცინი	1	2,77±2,70
12.	ნორფლოქსაცინი	1	2,77±2,70
13.	მოქსიფლოქსაცინი	2	5,55±3,79
14.	ტეტრაციკლინი	2	5,55±3,79
15.	დოქსიციკლინი	0	-
16.	ერითრომიცინი	3	8,33±4,59
17.	კლარითრომიცინი	2	5,55±3,79
18.	აზიტრომიცინი	3	8,33±4,59
19.	კლინდამიცინი	2	5,55±3,79
20.	ვანკომიცინი	1	2,77±2,70
21.	რიფამპიცინი	2	5,55±3,79
22.	ფუზიდინი	3	8,33±4,59
23.	ქლორამფენიკოლი	2	5,55±3,79

მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ მულტირეზისტენტულ R-პლაზმიდაშემცველი შტამები შედარებით მაღალრეზისტენტული აღმოჩნდა ბენზილპენიცილინის (16,66±3,78%) და ამპიცილინის (11,11±5,23%) მიმართ, ხოლო დანარჩენი პრეპარატებისადმი საშუალო და დაბალ რეზისტენტობას ამჟღავნებს. საერთოდ არ გამოვლინდა რეზისტენტობა ცეფოქსიტინის, იმიპენემის, ტობრამიცინის, დოქსიციკლინის მიმართ.

3.3.3. *S.aureus* - მულტირეზისტენტულ შტამებში ანტიბიოტიკორეზისტენტობის ელიმინაცია

ცნობილია, რომ მიკროორგანიზმების პოპულაციაში ანტიბიოტიკორეზის–ტენტული შტამების თანდათანობითი სელექციის გამო, ისინი წლების განმავლობაში კარგავენ მგრძნობელობას ანტიმიკრობული პრეპარატებისადმი და განაპირობებენ მულტირეზისტენტული მიკროფლორის დომინირებას ინფექციურ პათოლოგიებში. მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის გავრცელება კლონური, პლაზმიდური და მობილური ელემენტებით ხდება [9].

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის მოთხოვნით აუცილებელია რეგიონების მიხედვით ანტიბიოტიკორეზისტენტული მიკროორგანიზმების შტამების სისტემატური კონტროლი. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტული შტამები, რომელთა მიერ გამოწვეული სხვადასხვა ინფექცია ხშირად ლეტალობით მთავრდება.

კვლევის მიზანი იყო მოგვეხდინა R–ფაქტორის ელიმინაცია *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტულ შტამებიდან. ამისათვის საჭირო იყო შეგვერჩია ელიმინაციის ფაქტორებიდან რომელიმე და გამოგვეცადა იგი *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტულ შტამებზე. ელიმინაციის საერთოდ ცნობილი ფაქტორებიდან – დაბალი და მაღალი ტემპერატურები, ეთიდიუმბრომიდი, ნარინჯისფერი აკრიდინი და სხვა, ჩვენ ყურადღება შევაჩერეთ მაღალ ტემპერატურაზე.

კვლევისთვის გამოყენებული იყო *S. aureus*–ის 35 მულტირეზისტენტული შტამი და 27 ანტიბიოტიკი: ამპიცილინი (AMP), პენიცილინი (PEN), ოქსაცილინი (OXA), კარბენიცილინი (KAR), ამოქსაცილინი (AMO), აუგმენტინი (AUG), მეტიცილინი (MET), სტრეპტომიცინი (STR), კანამიცინი (KAN), გენტამიცინი (GEN), ამიკაცინი (AMI), ტეტრაციკლინი (TET), დოქსაციკლინი (DOC), მოქსიფლოქსაცინი (MOX), ციპროფოქსაცინი (CIPR), ფლოქსანი (FLO), რიფამპიცინი (RIF), ბისეპტოლი (BIS), ვანკომიცინი (VAN), ერითრომიცინი (ERI), ზინატი (ZIN), კლინდამიცინი (CLI), ფორტუმი (FOR), ლევომიცეტინი (LEV), კლაფორანი (KLA), ცეფტრიაქსონი (CTR).

ცდის შედეგები მოცემულია №14 ცხრილში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, შტამები ელიმინაციამდე მრავალი ანტიბიოტიკისადმი გამძლეობის მიხედვით სხვადასხვა სურათს იძლევა. 2,7,8 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულია სამი შტამი (№№386, 40ᵃ და 12ᵃ); 10 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი - 10 შტამი (№№6ᵃ, 7ᵃ, 13ᵃ, 36ᵃ, 41ᵃ, 42ᵃ, 428, 435, 479, R-2); 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 7 შტამი (№№153/1, 423, 424, 434, 477, 480, R-3); 12 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 5 შტამი (№№15ᵃ, 27ᵃ, 425, 447, 484); 9 დასახელების ანტიბიოტიკებისადმი – 4 შტამი (№№2ᵃ, 8ᵃ, 11ᵃ, 433); 13 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 4 შტამი (№№ 14ᵃ, 21ᵃ, 418, R-1); 14 და 15 დასახელების ანტიბიოტიკებისადმი თითო – თითო შტამი (№№151/1 და 419);

ზემოაღნიშნულმა რეზისტენტულმა შტამებმა ელიმინაციის შემდეგ დაკარგეს გამძლეობა შემდეგი რაოდენობის ანტიბიოტიკებისადმი: ორი დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) დაკარგა რეზისტენტობა ორივე ანტიბიოტიკისადმი; 7 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) – შვიდივე ანტიბიოტიკისადმი; 9 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (4 შტამი) სამმა დაკარგა რეზისტენტობა 8 ანტიბიოტიკისადმი, ერთმა – 2 ანტიმბიოტიკისადმი; 10 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (10 შტამი_ – სამმა დაკარგა რეზისტენტობა ათივე ანტიბიოტიკისადმი, სამმა – 9 ანტიბიოტიკისადმი, ორმა – 8 ანტიბიოტიკისადმი, თითო–თითო შტამმა კი 7 და 6 ანტიბიოტიკისადმი; 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (7 შტამი) 3 შტამმა დაკარგა რეზისტენტობა თერთმეტივე ანტიბიოტიკისადმი, თითო–თითო შტამმა კი – 10,9,7 და 3 ანტიბიოტიკებისადმი; 12 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (5 შტამი) ორ–ორმა დაკარგა რეზისტენტობა თორმეტივე და თერთმეტივე ანტიბიოტიკისადმი, ერთმა კი - 9 ანტიბიოტიკისადმი; 13 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (4 შტამი) ორმა დაკარგა რეზისტენტობა ცამეტივე, ხოლო თითო–თითო შტამმა კი – 11 და 10

ანტიბიოტიკისადმი; 14 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (ერთი შტამი) რეზისტენტობა დაკარგა 10 ანტიბიოტიკისადმი; 15 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) რეზისტენტობა დაკარგა 14 ანტიბიოტიკისადმი.

S. aureus-ის მულტირეზისტენტული შტამების არაქრომოსული დნმ–ის ელიმინაცია

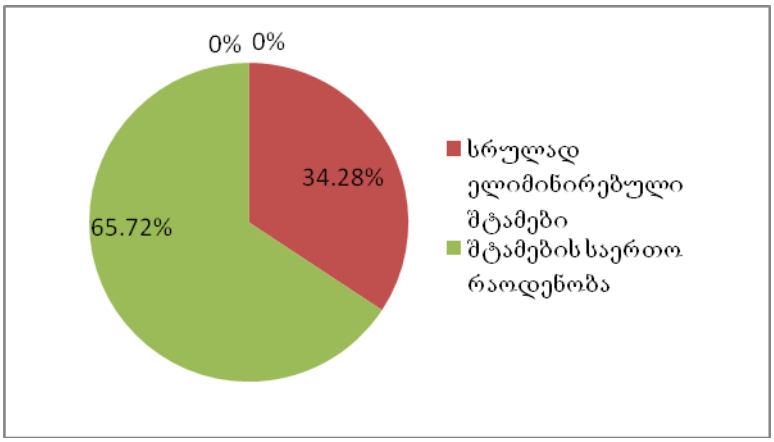
ცხრილი №14

№	შტამის ნომერი	ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტობა			
		ელიმინაციამდე		ელიმინაციის შემდეგ	
		R-ის რაოდ		R-ის რაოდ	
1	2ᵃ	9	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, KAN, ERI, AZI, CIPR	1	AMP
2	6ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, AZI, CIPR	1	KAR
3	7ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, AZI, CIPR	2	AMP, KAR
4	8ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, STR, GEN, VAN, KAN, AZI, CIPR, AMO	1	KAR
5	11ᵃ	9	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, AZI	1	KAR
6	12ᵃ	8	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, KAN, KLI, RIF	1	KAR
7	13ᵃ	11	STR, AMI, KAN, TET, AZI, AMP, PEN, OXA, AMO, KAR, ERI	1	KAR
8	14ᵃ	13	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, KAN, TET, ERI , AZI, CIPR, STR	0	-
9	15ᵃ	12	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, AMI, KAN, TET, AZI, ERI	0	-
10	21ᵃ	13	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, AMI, KAN, TET, ERI, AZI, LEV	0	-
11	27ᵃ	12	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, ERI, LEV, CIPR	3	AMP,KAR, PEN
12	36ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, OXA, STR, AMO,ERI, GEN, KAN, KLI	0	-
13	40ᵃ	7	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, TET, CIPR	0	-
14	41ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, STR, AMO, KAN, TET, KLIN, ERI, AZI	0	-
15	42ᵃ	10	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, KAN, KLIN, ERI, AZI, CIPR	4	AMP,KAR, KAN, KLIN

16	151/1	14	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, AMI, TET, KLIN, ERI, AZI, LEV, RIF, KAN	4	AMP, OXA, AMO, PEN
17	153/1	11	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, KAN, ERI, AZI, RIF	8	RIF,OXA,AZI,ERI,KAR, BIS
18	386	2	PEN, CIPR	0	-
19	418	13	AMO, AUG, AMP, FOR, KAN, GEN, ERI, AZI, DOC, CIPR, FLO, RIF, BIS	3	KAN, AMO, OXA
20	419	15	AMO, AUG, AMP, ZIN, KLA, FOR, KAN, GEN, ERI, AZI, DOC, CIPR, FLO, RIF, BIS	1	AMP
21	423	11	AMO, AUG, AMP, FOR, KAN, GEN, ERI, AZI, DOC, CIPR, FLO	0	-
22	424	11	AMO, AUG, FOR, FRI, AZI, DOC, CIPR, FLO, BIS, RIF, MOX	0	-
23	425	12	AMO, AUG, ZIN, FOR, KAN, GEN, ERI, AZI, CIPR, FLO, BIS, MOX	0	-
24	428	10	AMO, AUG, AMП, KAN, ERI, AZI, DOC, CIPR, FLO, BIS	1	AMP
25	433	9	AMO, AUG, AMП, FOR, KAN,ERI, AZI, DOC, BIS	2	KAR, AMP
26	434	11	AMO, AUG, AMP, KLA, FOR, KAN, ERI, AZI,DOC, RIF, BIS	2	KAR, AMP
27	435	10	AMO, AUG, AMP, ZIN,FOR, KAN, ERI, AZI,DOC, BIS	3	ZIN,AMP, KAN
28	447	11	AMP, PEN, KAR, STR, GEN, KAN, KLI, ERI, AZI,CIPR, LEV	1	AMP
29	477	11	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, KAN, TET, ERI, AZI, RIF	1	KAR
30	479	10	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, LEV, CIPR	0	-
31	480	11	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, ERI, AZI, CIPR	0	-
32	484	12	AMP, PEN, KAR, AMO, STR, GEN, KAN, KLI, ERI, AZI, CIPR, LEV	1	KAR
33	R-1	13	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, KAN, TET, KLI, ERI, AZI, RIF	2	AMP, KAR
34	R-2	10	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, KAN, TET, AZI	2	AMP, KAR
35	R-3	11	AMP, PEN, KAR, OXA, AMO, STR, GEN, TET, ERI, AZI, RIF	4	KAR,KAN,TET, AMO

როგორც ცდის შედეგებმა აჩვენა, 35 შტამიდან სრული ელიმინაცია განიცადა 12 შტამმა (14ა, 15ა, 21ა, 36ა, 40ა, 41ა, 386, 423, 424, 425, 479, 480), 23 შტამმა კი – არასრული ელიმინაცია.

სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, სრულად ელიმინირებული 12 შტამი მოცემული შტამების საერთო რაოდენობასთან (35 შტამი) მიმართებაში 34,28±8,14%-ია (იხ. დიაგრამა №10) .



დიაგრამა №10. *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში R-პლაზმიდების სრული ელიმინაცია

ჩვენ მიერ შესწავლილი იქნა აგრეთვე ზოგიერთი მაღალრეზისტენტული ანტიბიოტიკის შეხვედრის სიხშირე ელიმინაციამდე და ელიმინაციის შემდეგ.

ცდის შედეგები მოცემულია №15 ცხრილში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ელიმინაციამდე ყველაზე მეტი სიხშირით გვხვდება ამპიცილინი და ამოქსაცილინი (94,28±2,36%); თანმიმდევრობის მიხედვით შემდეგ ადგილს იკავებენ: კანამიცინი (80,00±6,76%), პენიცილინი (74,28±7,65%), კარბენიცილინი და აზიტრომიცინი – თითოეული 71,43±7,65%; სტრეპტომიცინი (65,71±8,02%), ერით-რომიცინი (60,00±8,28%), გენტამიცინი (57,14±8,36%), ციპროფლოქსაცინი (51,43±8,44%).

ელიმინაციის შემდეგ შტამების რეზისტენტობის შენარჩუნების მიხედვით ზემოაღნიშნული თანმიმდევრობა იცვლება. ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აქვს კარბენიცილინს (42,85±8,36%), შემდეგია ამპიცილინი (40,00±8,40%), კანამიცინი (14,29±5,98%). პენიცილინსა და ამოქსაცილინს აქვს ერთნაირი მაჩვენებელი (8,57±4,80%);

შემდეგია აზიტრომიცინი (5,71±4,80%), სტრეპტომიცინი (2,85±2,80%), ხოლო გენტამიცინისა და ციპროფლოქსაცინის შემთხვევაში შტამებმა მთლიანად დაკარგეს რეზისტენტობა.

S.aureus - ის შტამებში ზოგიერთი მაღალრეზისტენტული ანტიბიოტიკის შეხვედრის სიხშირე ელიმინაციამდე და ელიმინაციის შემდეგ n=35

ცხრილი №15

№	ანტიბიოტიკის დასახელება	ელიმინაციამდე		ელიმინაციის შემდეგ	
		აბს	%	აბს	%
1	ამპიცილინი	33	94,28±2,36	14	40,00±8,40
2	პენიცილინი	26	74,28±7,39	3	8,57±4,80
3	კარბენიცილინი	25	71,43±7,65	15	42,85±8,36
4	ამოქსაცილინი	33	94,28±2,36	3	8,57±4,80
5	სტრეპტომიცინი	23	65,71±8,02	1	2,85±2,80
6	კანამიცინი	28	80,00±6,76	5	14,29±5,98
7	გენტამიცინი	20	57,14±8,36	0	-
8	ციპროფლოქსაცინი	18	51,43±8,44	0	-
9	ერითრომიცინი	21	60,00±8,28	1	2,85±2,80
10	აზიტრომიცინი	25	71,43±7,65	2	5,71±3,79

ყოველივე ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე *S.aureus*–ის შტამებთან მიმართებაში შეიძლება გამოვიტანოთ შემდეგი სახის დასკვნები:

1. ცდაში მოცემული ყველა ანტიბიოტიკი ემორჩილება ელიმინაციის ფაქტორს – კერძოდ, მაღალ ტემპერატურაზე - 48°C თბურ დამუშავებას;
2. ცდაში მოცემული შტამების 34,28±8,02%–მა განიცადა სრული ელიმინაცია;
3. ყველაზე მეტი სიხშირით ელიმინაციას განიცდის β–ლაქტამიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკების უმრავლესობა.

4. მიღებული შედეგების განსჯა-განხილვა

სტაფილოკოკური ინფექციის მკურნალობა თანამედროვე ეტაპზე წარმოადგენს მეტად სერიოზულ პრობლემას, რომლის გადალახვის სიძნელეები დაკავშირებულია ამ მიკრობების ანტიბიოტიკებისადმი მრავლობითი რეზისტენტობის განმსაზღვრელი მექანიზმების გამოვლენასთან. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციების მიერ მოწოდებულია ანტიბიოტიკორეზისტენტობის სისტემატური მონიტორინგი მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონებში.

აღნიშნულის გათვალისწინებით, შევისწავლეთ *S. aureus*–ის 557 კლინიკური იზოლატი, რომელთა იდენტიფიკაცია წარმოებდა მორფოლოგიური, ტინქტორიული, კულტურალული და ბიოქიმიური ნიშნების მიხედვით. შტამების შესწავლა ხდებოდა მორფოლოგიური (კოლონიები), მიკროსკოპული (უჯრედი), ტინქტორიული (გრამის მეთოდი) ნიშნების მიხედვით.

ჩვენ მიერ შესწავლილი იქნა მგრძნობიარე (I ჯგუფი), რეზისტენტული (II ჯგუფი), მულტირეზისტენტული (III ჯგუფი) და MRSA (IV ჯგუფი) შტამების მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებები.

ოთხივე ჯგუფი შტამები გრამის, მორფოლოგიური ნიშნების, 15°C და 45°C ტემპერატურებზე კულტივირების, 10% ნატრიუმის ქლორიდის არეში, ხორც–პეპტონიან ბულიონში ზრდის მიხედვით 100% შემთხვევაში ტიპურები არიან; ხოლო პიგმენტის წარმოქმნის უნარისა და ნოვობიოცინის მიმართ მგრძნობელობის მიხედვით შტამები შეიძლება განვალაგოთ ასეთი თანმიმდევრობით: I ჯგუფი – 60,0±6,92% და 62,0±6,86%; II ჯგუფი –72,0±6,34% და 74,0±6,20%; III ჯგუფი – 86,0±4,90% და 84,0±5,18%; IV ჯგუფი – 96,0±2,77 – 96,0±2,77%. შედეგებმა აჩვენა, რომ მგრძნობიარე, რეზისტენტული, მულტირეზისტენტული და MRSA შტამები მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებების მიმართ ძირითადად ტიპურია და ერთნაირ დამოკიდებულებას ამჟღავნებენ. გადახრები შეინიშნება პიგმენტის წარმოქმნის უნარსა და ნოვობიოცინისადმი მგრძნობელობის მიმართ.

ცნობილია ამ მიკროორგანიზმის პათოგენობის ფაქტორების დიდი არსენალი, რომლითაც მას შეუძლია გადალახოს ადამიანის ორგანიზმის დამცველობითი ბარიერი, არაეფექტური გახადოს ანტიბაქტერიული აპრეპარატები და გამოიწვიოს ფატალურად მიმდინარე პროცესები.

ზემოაღნიშნული ჯგუფების პათოგენობის ფაქტორების გამოკვლევამ გამოავლინა, რომ პლაზმოკუაგულაზას და ნახშირწყლების (გლუკოზა, მანიტი, ლაქტოზა, საქაროზა) აერობულ პირობებში ფერმენტაცია ოთხივე ჯგუფისთვის ერთნაირია და ტოლია შესაბამისად 80±5,65%, 82±5,43%, 86±4,90% და 100%-ის. ჰემოლიზური აქტივობა I ჯგუფისათვის – 92±3,83%, II ჯგუფისათვის – 98±1,97%, III და IV ჯგუფებისათვის 100%-ია. ლეციტინაზური აქტივობა I ჯგუფისათვის 58,0±7,97%-ია, II ჯგუფისათვის – 62±6,86%, III და IV ჯგუფებისათვის შესაბამისად 82±5,43% და 96±2,77%-ია. ე.ი. მგრძნობიარე, რეზისტენტული შტამები III და IV ჯგუფებთან შედარებით ნაკლები ხარისხით ამჟღავნებენ პათოგენობას. ასევე ნაკლებ აქტიური არიან I და II ჯგუფის შტამები კატალაზას, ურეაზას და პროტეაზას ფერმენტაციული უნარის მიხედვით, ვიდრე III და IV ჯგუფის შტამები. აღსანიშნავია, რომ ჯგუფებიდან პათოგენობის მხრივ ყველა ნიშნის მიხედვით აქტიურობით გამოირჩევა MRSA შტამები. აქედან გამომდინარეობს, რომ პათოგენობის ფაქტორების მიხედვით, მგრძნობიარე შტამები ნაკლები აქტიურობით ხასიათდებიან რეზისტენტული, მულტირეზისტენტულ და MRSA შტამებთან შედარებით; ასევე, პათოგენობის ნიშნების მიხედვით MRSA შტამები ხასიათდებიან ყველაზე მეტი აქტიურობით.

შევისწავლეთ ქ.თბილისის რეგიონში გამოყოფილი *S.aureus*–ის შტამების საიდენტიფიკაციო სუბსტრატები და ფერმენტები. გამოვლენილია ყველაზე აქტიური ხუთი ფერმენტი –ADHI, dMAL, dMNE, SAC, dTRE. 3 ფერმენტი – PHOS, PyrA და dGAL მათ ჩამორჩება, ხოლო UKL ერთ შემთხვევაში ავლენს აქტივობას; არააქტიურია 14 ფერმენტი –PIPLC, dXYL, APPA, AspA, BGAR, AMAN, LeuA, ProA, BCURr, AGAL, BGUR, ALaA, TyrA, dRAF, ხოლო დანარჩენი ფერმენტები – BGAL, AGLU, dRIB, LAC, ADH2s საშუალო აქტივობისაა. საიდენტიფიკაციო სუბსტრატებიდან ყველაზე მეტი აქტიურობით გამოირჩევა MBdG OPTO; აქტიურობის მხრივ მათგან ოდნავ

განსხვავებულია POLUB, ITALk, NC6.5 dMAN და NAG, ხოლო cDEX, dSOR, NOVO და PUL სუბსტრატები აქტივობას არ ამჟღავნებენ არც ერთი შტამის მიმართ. *S. aureus*–ის შტამებში ყველაზე მაღალი კორელაცია ფერმენტებისა და სუბსტრატების აქტივობისადმი შეინიშნა ერთ შტამში (ფერმენტები – 86,67±9,08%, სუბსტრატები – 73,33±11,82%). ასევე ერთ შტამში ეს კორელაცია ყველაზე დაბალი იყო (ფერმენტები – 40,00±13,09%, სუბსტრატები – 53,33±13,33%). შტამებს ამ მხრივ დანარჩენ შემთხვევაში ამ პროცენტულ მაჩვენებლებს შორის შუალედური ადგილი უკავიათ.

ცნობილია, რომ მძიმე, ქრონიკული დაავადებების მქონე პირებში დაქვეითებულია იმუნური სისტემა, რის გამოც ისინი ინფექციების მიმართ ნაკლებ რეზისტენტულნი არიან. მათში ინფექციები უფრო რთულად მიმდინარეობს და ხშირია ლეტალობაც, რომელიც ხშირად სწორედ ამ ინფექციის შედეგია. ამის გამო, გამოვიკვლიეთ ონკოლოგიურ პაციენტებში *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორების ცხოველმოქმედება და აქტიურობა. ონკოპაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის საკვლევი შტამების ფერმენტული აქტივობა საკონტროლოსთან შედარებით გაცილებით მაღალია და მხოლოდ იშვიათ შემთხვევაში არის ერთნაირი. ჰემოლიზინის აქტივობის განსაზღვრისას ცდაში მოცემული 16 შტამიდან ჰემოლიზის ზონის დიამეტრი 2 შტამში იყო 5მმ-ზე ნაკლები, ხოლო 14 შტამისთვის - 5მმ-ზე მეტი. საკონტროლო შტამების იმავე რაოდენობისთვის 13 შტამის ჰემოლიზის ზონის დიამეტრი 5მმ-ზე ნაკლებია, ხოლო სამისთვის - 5მმ-ზე მეტი; პლაზმოკოაგულაზას შემთხვევაში პლაზმის შედედების დრო 15 საკვლევი შტამისთვის 15წთ-ია, ერთი შტამისთვის არის 60წთ, 11 შტამისთვის კი - 60წთ; ურეაზული აქტივობის მიხედვით ცდაში მოცემული შტამებიდან 1 შტამი შლის შარდოვანას 1 საათის, ხოლო 15 შტამი - 24 საათის შემდეგ. საკონტროლო შტამებიდან კი შარდოვანას შლის 24 საათის შემდეგ 14 შტამი, 2 შტამი კი საერთოდ ვერ შლის; ფერმენტი კატალაზა იძლევა მყისიერ რეაქციას, ამიტომ განსხვავების დაფიქსირება ცდასა და საკონტროლო შტამებს შორის არ მოხდა. ამ ფერმენტის აქტივობა ორივე ჯგუფის შტამებისთვის ერთნაირი იყო - 16-16; ფერმენტ პროტეაზას შემთხვევაში საცდელი შტამებიდან 3 იძლევა ღია შავ ფერს, 13 კი - მუქ შავ ფერს, მაშინ, როდესაც საკონტროლო შტამებიდან 5 იძლევა ღია შავ ფერს, 4 - მუქ შავ

ფერს, 7 შტამი კი საერთოდ არ ამჟღავნებს აქტივობას; ლეციტინაზა სხვა ფერმენტებთან შედარებით სუსტი აქტივობით ხასიათდება ორივე ჯგუფის შტამებში. საცდელი შტამებიდან 2 იძლევა ღია ყავისფერს, ხოლო 3 - მუქ ყავისფერს, 4 კი საერთოდ არ ამჟღავნებს აქტივობას. ნახშირწყლებიდან ყველაზე მეტი აქტიურობით ხასიათდება გლუკოზა და ლაქტოზა (16-დან 14-მა შტამმა სრულად დაშალა). შემდეგ ადგილზეა საქაროზა, რომელიც სრულად დაშალა 16 შტამიდან 13-მა. მანიტი აერობულ და ანაერობულ პირობებში სრულად დაშალა 12 შტამმა.

შედეგები აჩვენებს, რომ ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორები თავიანთი ცხოველმოქმედებითა და აქტიურობით, აგრესიულობით ბევრად აღემატება არაონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი შტამების პათოგენობის ფაქტორებს. ფერმენტი კატალაზა მაქსიმალური აქტიურობით ხასიათდება როგორც საცდელ, ისე საკონტროლო შტამებში. თანაბარი აქტიურობით ხასიათდებიან პლაზმოკოაგულაზა და ურეაზა, შემდეგ ადგილებს კი იკავებენ ჰემოლიზინი, პროტეაზა და ლეციტინაზა. *S. aureus*-ის საიდენტიფიკაციო ნახშირწყლების ფერმენტაცია სხვადასხვაგვარია. მეტი აქტიურობით ხასიათდება გლუკოზა და ლაქტოზა, შემდეგ ადგილზეა საქაროზა და მანიტი, რომელიც აერობულ და ანაერობულ პირობებში თანაბარი აქტიურობით ხასიათდება.

მიკროორგანიზმების ანტიბიოტიკორეზისტენტული შტამების ფართო გავრცელებამ დიდი პრობლემების წინაშე დააყენა სამედიცინო საზოგადოება. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს *S. aureus* -ით გამოწვეული მრავალრიცხოვანი და მძიმედ მიმდინარე ინფექციები. ცნობილია ამ მიკროორგანიზმის პათოგენობის ფაქტორების დიდი არსენალი, რომლითაც მას შეუძლია გადალახოს ადამიანის ორგანიზმის დამცველობითი ბარიერი, არაეფექტური გახადოს ანტიბაქტერიული აპრეპარატები და გამოიწვიოს ფატალურად მიმდინარე პროცესები. განსაკუთრებით დიდ სიძნელეებს ქმნის *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტური შტამები, მის მიერ გამოწვეული ინფექციებისა და მკურნალობის საქმეში.

2008-2012 წლებში ქ.თბილისში გამოყოფილი *S. aureus*–ის შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესწავლამ გამოავლინა მულტირეზისტენტული

შტამები. დავადგინეთ მათი შეხვედრის სიხშირე წლების, ასაკის, სქესისა და გამოყოფის წყაროების მიხედვით. ჩვენ მიერ შესწავლილი 557 *S.aureus*–ის შტამიდან რეზისტენტულია 355, რაც შესწავლილი შტამების 63,73%-ია. 279 შტამი, ე.ი. 50,09% მულტირეზისტენტული აღმოჩნდა, რომელთა შორის 76, ე.ი. 27,24% MRSA შტამია. დადგინდა, რომ აღნიშნულ წლებში გამოყოფილი მულტირეზისტენტული *S.aureus*–ის შტამების რაოდენობა მერყეობს 34,88±2,85%–დან 60,43±2,93%–მდე. *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირის მატება შეინიშნება 2011–2012 წლებში, შესაბამისად - 58,71±2,94% – დან 60,43±2,93% – მდე, ხოლო 2008 წლიდან 2010 წლამდე ეს მაჩვენებელი შემცირებულია - 54,11±2,98%-დან 34,88±2,85%–მდე. აღსანიშნავია, რომ 2008 წლის მაჩვენებელი თითქმის უტოლდება 2011–2012 წლების მაჩვენებელს. ჩვენ მიერ შესწავლილი ასაკობრივი ჯგუფების მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე მთლიანობაში შეიძლება განვალაგოთ შემდეგი თანმიმდევრობით: 0-5 ასაკობრივი ჯგუფი - 22 შემთხვევა, 60-ზე მეტი ასაკის - 26; 5-20 ასაკის – 61; 40-60 ასაკის - 68; 20-40 ასაკის – 102. ყველაზე მეტი სიხშირითაა 20-40 წლის მქონე პირებში (102 შემთხვევა) და ყველაზე ნაკლები – 0-5 წლის ასაკოვან ჯგუფში (22 შემთხვევა). სქესის მიხედვით *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე წლების მიხედვით ერთმანეთისგან განსხვავდება. ყოველი შესწავლილი წლის მიხედვით ეს მაჩვენებელი მეტია მამაკაცებში (58,06±2,91%), ვიდრე ქალებში (41,93±2,94%). ქალებში ყველაზე ბევრი შემთხვევა დაფიქსირდა 2011 წელს (45,31±2,97%), ხოლო მამაკაცებში - 2012 წელს (58,33±2,93%). ყველაზე მეტი რაოდენობით *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამები გამოიყო პირის ღრუდან – 54 შტამი, ხახიდან და ჭრილობიდან 40–40 შტამი. ხოლო დანარჩენ შემთხვევებში (სისხლი, შარდი, პერიტონეული სითხე და სხვ.), მათი რაოდენობები ერთმანეთისგან მეტ-ნაკლებად განსხვავდება.

S.aureus–ის შტამების ანტიბიოტიკორეზისტენტობის შესწავლამ 23 ანტიბიოტიკისადმი გვიჩვენა, რომ მულტირეზისტენტობის ამპლიტუდა საკმაოდ მაღალია და მერყეობს 3-დან 23 პრეპარატამდე.

დავადგინეთ *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების გამძლეობა სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებისადმი. ანტიბიოტიკების განხილული ჯგუფებიდან შედარებით ეფექტურია β–ლაქტამიდების წარმომადგენელი იმიპენემი და გლიკოპეპტიდების ჯგუფის წარმომადგენელი ვანკომიცინი. საშუალო ეფექტურობის ანტიბიოტიკები ძირითადად გვხვდებიან ქინოლების, ტეტრაციკლინებისა და მაკროლიდების ჯგუფებში. არაეფექტური ანტიბიოტიკები ყველაზე მეტი რაოდენობით გვხვდება β-ლაქტამებისა და ამინოგლიკოზიდების ჯგუფებში.

მიკროორგანიზმებში ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობა უმრავლეს შემთხვევაში განპირობებულია არაქრომოსომული ელემენტით – R-პლაზმიდით. ამის გამო, შევისწავლეთ *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში R-პლაზმიდების გავრცელების სიხშირე, გამოკვლეული შტამების 80,0±5,96% შეიცავდა R-პლაზმიდას. განვსაზღვრეთ ანტიბიოტიკების ის რიცხვი, რომელმაც მულტირეზისტენტობა განაპირობა, რის მიხედვითაც ანტიბიოტიკები შეიძლება განვალაგოთ შემდეგი თანმიმდევრობით: მულტირეზისტენტობა 7 ანტიბიოტიკისადმი 24,44±6,40%, 8 ანტიბიოტიკისადმი - 20,0±5,90%, 9 ანტიბიოტიკისადმი - 17,77±5,68%, 6 ანტიბიოტიკისადმი - 13,33±6,70%, 5 ანტიბიოტიკისადმი - 11,11±6,79%, 10 ანტიბიოტიკისადმი - 6,66±3,69%, 3, 4 და 11 ანტიბიოტიკისადმი - 6,66±3,69%.

ამ თანმიმდევრობებიდან ყველაზე დიდი სიხშირით გვხვდება 7 და 8 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი მულტირეზისტენტული შტამები, ხოლო ყველაზე ნაკლებად - 3, 4 და 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი.

შევისწავლეთ R-პლაზმიდაშემცველი შტამების ანტიბიოტიკომგრძნობელობა. ისინი შედარებით მაღალრეზისტენტულია ბენზილპენიცილინის (16,66±3,78%), ამპიცილინის (11,11±5,23%) მიმართ, ხოლო დანარჩენი პრეპარატებისადმი საშუალო და დაბალრეზისტენტობას ამჟღავნებს. არ გამოვლენილა რეზისტენტობა ცეფოქსიტინის, იმიპენემის, ტობრამიცინის, დოქსიციკლინის მიმართ.

მოვახდინეთ *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამებიდან R–ფაქტორის ელიმინაცია მაღალი ტემპერატურის გამოყენებით. შტამები ელიმინაციამდე მრავალი ანტიბიოტიკისადმი გამძლეობის მიხედვით სხვადასხვა სურათს იძლევა. 2,7,8

დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულია სამი შტამი (№№386, 40ᵃ და 12ᵃ); 10 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი 10 შტამი (№№6ᵃ, 7ᵃ, 13ᵃ, 36ᵃ, 41ᵃ, 42ᵃ, 428, 435, 479, R-2); 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 7 შტამი (№№153/1, 423, 424, 434, 477, 480, R-3); 12 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 5 შტამი (№№15ᵃ, 27ᵃ, 425, 447, 484); 9 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 4 შტამი (№№2ᵃ, 8ᵃ, 11ᵃ, 433). 13 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი – 4 შტამი (№№ 14ᵃ, 21ᵃ, 418, R-1); 14 და 15 დასახელების ანტიბიოტიკებისადმი თითო – თითო შტამი (№№151/1 და 419);

ზემოაღნიშნულმა რეზისტენტულმა შტამებმა ელიმინაციის შემდეგ დაკარგეს გამძლეობა შემდეგი რაოდენობის ანტიბიოტიკებისადმი: ორი დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) დაკარგა რეზისტენტობა ორივე ანტიბიოტიკისადმი; 7 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) – შვიდივე ანტიბიოტიკისადმი; 9 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (4 შტამი) სამმა დაკარგა რეზისტენტობა 8 ანტიბიოტიკისადმი, ერთმა – 2 ანტიბიოტიკისადმი; 10 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (10 შტამი) – სამმა დაკარგა რეზისტენტობა ათივე ანტიბიოტიკისადმი, სამმა – 9 ანტიბიოტიკისადმი, ორმა – 8 ანტიბიოტიკისადმი, თითო–თითო შტამმა კი 7 და 6 ანტიბიოტიკისადმი; 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (7 შტამი) 3 შტამმა დაკარგა რეზისტენტობა თერთმეტივე ანტიბიოტიკისადმი, თითო–თითო შტამმა კი – 10,9,7 და 3 ანტიბიოტიკებისადმი; 12 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (5 შტამი) ორ–ორმა დაკარგა რეზისტენტობა თორმეტივე და თერთმეტივე ანტიბიოტიკისადმი, ერთმა კი - 9 ანტიბიოტიკისადმი; 13 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტული შტამებიდან (4 შტამი) ორმა დაკარგა რეზისტენტობა ცამეტივე, ხოლო თითო–თითო შტამმა კი – 11 და 10 ანტიბიოტიკისადმი; 14 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (ერთი შტამი) რეზისტენტობა დაკარგა 10 ანტიბიოტიკისადმი; 15 დასახელების

ანტიბიოტიკისადმი რეზისტენტულმა შტამმა (1 შტამი) რეზისტენტობა დაკარგა 14 ანტიბიოტიკისადმი.

შტამები ელიმინაციამდე მრავალი ანტიბიოტიკისადმი გამძლეობის მიხედვით სხვადასხვა სურათს იძლევიან. 35 შტამიდან სრული ელიმინაცია განიცადა 12 შტამმა (ე.ი. 34,28±8,02%), 23 შტამმა კი – არასრული ელიმინაცია. ელიმინაციამდე ყველაზე მეტი სიხშირით გვხვდება ამპიცილინი და ამოქსაცილინი (94,28±2,36%); თანმიმდევრობის მიხედვით შემდეგ ადგილს იკავებენ: კანამიცინი (80,00±6,76%), პენიცილინი (74,28±7,39%), კარბენიცილინი და აზიტრო – თითოეული (71,43±7,65%); სტრეპტომიცინი (65,71±8,02%), ერითრომიცინი (60,00±8,28%), გენტამიცინი (57,14±8,36%), ციპროფლოქსაცინი (51,43±8,44%).

ელიმინაციის შემდეგ შტამების რეზისტენტობის შენარჩუნების მიხედვით ზემოაღნიშნული თანმიმდევრობა იცვლება. ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აქვს კარბენიცილინს (42,85±8,36%), შემდეგია ამპიცილინი (40,00±8,40%), კანამიცინი (14,29±5,98%). პენიცილინსა და ამოქსაცილინს აქვს ერთნაირი მაჩვენებელი (8,57±4,80%); შემდეგია აზიტრო (5,71±3,71%), სტრეპტომიცინი (2,85±2,80%), ხოლო გენტამიცინისა და ციპროფლოქსაცინის შემთხვევაში შტამებმა მთლიანად დაკარგეს რეზისტენტობა. სტატისტიკური დამუშავების მიხედვით, სრულად ელიმინირებული 12 შტამი შტამების საერთო რაოდენობასთან (35 შტამი) მიმართებაში 34,28±8,14%–ია. შედეგებიდან ჩანს, რომ ცდაში მოცემული ყველა ანტიბიოტიკი ემორჩილება ელიმინაციის ფაქტორს – კერძოდ, მაღალ ტემპერატურაზე - 48°C თბურ დამუშავებას; ცდაში მოცემული შტამების34,28±8,14%–მა განიცადა სრული ელიმინაცია; ასევე გამოვლინდა, რომ ყველაზე მეტი სიხშირით ელიმინაციას განიცდიან β–ლაქტამიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკების უმრავლესობა.

დასკვნები

1. *S. aureus*-ის მგრძნობიარე, რეზისტენტული, მულტირეზისტენტული და MRSA შტამები მორფოლოგიური, ტინქტორიული და კულტურალური თვისებების მიხედვით ძირითადად ტიპურია და ერთნაირ დამოკიდებულებას ამჟღავნებენ შესწავლილი ფაქტორების მიმართ.
2. პათოგენობის ფაქტორების მიხედვით, მგრძნობიარე შტამები ნაკლები აქტიურობით ხასიათდებიან რეზისტენტული, მულტირეზისტენტულ და MRSA შტამებთან შედარებით; ასევე, პათოგენობის ნიშნების მიხედვით MRSA–ს შტამები ხასიათდებიან ყველაზე მეტი აქტიურობით.
3. *S. aureus*-ის შტამებში გამოვლინდა ყველაზე აქტიური ხუთი ფერმენტი – ADHI, dMAL, dMNE, SAC, dTRE. საიდენტიფიკაციო სუბსტრატებიდან ყველაზე მეტი აქტიურობით გამოირჩევა MBdG OPTO; ყველაზე მაღალი კორელაცია ფერმენტებისა და სუბსტრატების აქტივობისადმი შეინიშნა ერთ შტამში (ფერმენტები – 86,67±9,08%, სუბსტრატები – 73,33±11,82%). ასევე ერთ შტამში ეს კორელაცია ყველაზე დაბალი იყო (ფერმენტები – 40,00±13,09%, სუბსტრატები – 53,33±13,33%).
4. ონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი *S. aureus*-ის შტამების პათოგენობის ფაქტორები თავიანთი ცხოველმოქმედებითა და აქტივობით ბევრად აღემატება არაონკოლოგიური პაციენტებიდან გამოყოფილი შტამების პათოგენობას.
5. *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირე მეტია მამაკაცებში (58,06±2,91%), ვიდრე ქალებში (41,93±2,94%); ასაკობრივ ჯგუფებში *S. aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების რიცხვი მერყეობს 22 შემთხვევიდან (0-5 ასაკობრივი ჯგუფი) 102 შემთხვევამდე (20-40 ასაკობრივი ჯგუფი); ყველაზე მეტი რაოდენობით *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამები გამოიყო პირის ღრუდან – 54 შტამი, ხახიდან და ჭრილობიდან 40–40 შტამი. დანარჩენ შემთხვევებში (სისხლი,

შარდი, პერიტონეული სითხე და სხვ.) მათი რაოდენობები ერთმანეთისგან მეტ-ნაკლებად განსხვავდება.

6. *S.aureus*–ის ადგილობრივი შტამების 63,73% რეზისტენტულია, ხოლო 50,09% - მულტირეზისტენტული, რომელთა შორის 27,24% MRSA შტამია.
7. 2008-2012 წლებში გამოყოფილი *S.aureus*–ის მულტირეზისტენტული შტამების რაოდენობა მერყეობს 34,88±2,85%–დან 60,43±2,93%–მდე. მულტირეზისტენტული შტამების შეხვედრის სიხშირის მატება შეინიშნება 2011–2012 წლებში, შესაბამისად - 58,71±2,94%–დან 60,43±2,93%–მდე, ხოლო 2008 წლიდან 2010 წლამდე ეს მაჩვენებელი შემცირებულია - 54,11±2,98%-დან 34,88±2,85%–მდე. აღსანიშნავია, რომ 2008 წლის მაჩვენებელი თითქმის უტოლდება 2011–2012 წლების მაჩვენებელს.
8. *S.aureus*–ის ადგილობრივ შტამებში მულტირეზისტენტობის ამპლიტუდა საკმაოდ მაღალია და მერყეობს 3-დან 23 დასახელების პრეპარატამდე. ყველაზე დიდი სიხშირით გვხვდება 4 და 8 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი მულტირეზის-ტენტული შტამები, ხოლო ყველაზე ნაკლებად - 19, 21, 23 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი.
9. *S.aureus*–ის მულტირეზისტული შტამების მიმართ ეფექტურია β–ლაქტამიდების წარმომადგენელი იმიპენემი და გლიკოპეპტიდების ჯგუფის წარმომადგენელი ვანკომიცინი. საშუალო ეფექტურობის ანტიბიოტიკები ძირითადად გვხვდება ქინოლების, ტეტრაციკლინებისა და მაკროლიდების ჯგუფებში. არაეფექტური ანტიბიოტიკები ყველაზე მეტი რაოდენობით გვხვდება β-ლაქტამებისა და ამინოგლიკოზიდების ჯგუფებში.
10. *S. aureus*-ის მულტირეზისტენტულ შტამებში R-პლაზმიდების გავრცელების სიხშირე 80,0±5,96%-ია. ყველაზე დიდი სიხშირით იგი გვხვდება 7 და 8 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი მულტირეზისტენტულ შტამებში, ხოლო ყველაზე ნაკლებად - 3, 4 და 11 დასახელების ანტიბიოტიკისადმი.
11. R-პლაზმიდაშემცველი შტამები შედარებით მაღალრეზისტენტულია ბენზილპენი-ცილინის (16,66±3,78%), ამპიცილინის (11,11±5,23%) მიმართ, ხოლო დანარჩენი პრეპარატებისადმი საშუალო და დაბალრეზისტენტობას ამჟღავნებს. არ გამოვლე-

ნილა რეზისტენტობა ცეფოქსიტინის, იმიპენემის, ტობრამიცინის, დოქსიციკლინის მიმართ.

12. ცდაში მოცემული ყველა ანტიბიოტიკი ემორჩილება მაღალი ტემპერატურით ელიმინაციის ფაქტორს – კერძოდ, მაღალ ტემპერატურაზე - 48ºC თბურ დამუშავებას; სრული ელიმინაცია განიცადა შტამების 34,28±8,14%-მა. ყველაზე მეტი სიხშირით ელიმინაციას განიცდის β–ლაქტამიდების ჯგუფის ანტიბიოტიკების უმრავლესობა.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. გაბისონია ტ.გ. – არაფერმეტული ბაქტერიების (Acinobacteer, Flavobacterium, Moraxella, Paseudonas) ზოგიერთი თავისებურება და მათი როლი ადამიანის და ცხოველის ინფექციურ პათოლოგიაში. სადისერტაციო მაცნე ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი, 1994.
2. ნანუაშვილი ა. – ახალი ანტიბიოტიკები. თბილისი, 1996, გვ. 20.
3. ციბაძე ა., ხუციშვილი ლ. „სამედიცინო ინფორმატიკისა და ბიოსტატისტიკის საფუძვლები“. თბილისი, 2005.
4. Акатов А.К., Зуева В.С. – Стафилококки. М., 1983.
5. Бекбергенов Б.М., Гельфанд Б.Р, Сперанская О.Н. Подачин П.В. // «Антибиотики», 1987, №5, с. 227-230.
6. Берджи - определитель бактерий // М., 1998.
7. Болотовский Г. Дисбактериоз. Санкт-Петербург. 2006.
8. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам // М., 1984.
9. Брода Л. – Плазмиды // Изд. «Мир», Москва, 1982.
10. Бунятова И.М. Изучение чувствительности к антибиотикам патогенных стафилококков, выделенных от хирургических больных в Тбилиси // «Антибиотики», 1964, №2, с. 16-17.
11. Бухарин О.В., Чернова О.Л., Матюшина О.Б. Построение диагностической модели дифференциации резидентной и транзиторной стафилококковой микрофлоры при бактерионосительстве // Журн. Микробиол., 1966, №3, с. 71-74.
12. Бухарин О.В., Фадеев С.Б., Исаичев Б.А. Динамика видового состава, антилизоцимной активности и антибиотикорезистентности возбудителей хирургической инфекции мягких тканей // Журн. Микробиол., 1997, №4, с. 51-54.

13. Васильев М.М., Стоянов В.Б. Эфективность аугментина при лечени гонорейной инфекции // «Антибиотики и химиотерапия», 1992, т,37. с.33.
14. Габисония Т.Г., Чиракадзе И.Т. и др. – Распространение R-плазмид в госпитальных штаммах Proteus//Журн. Серия биологическая, 1990. №5.
15. Гарипов Р.С. Выбор антибиотиков для лечения гнойных ран // Казанский медицинский журнал, 1990, т.71, №13, с. 215 – 217.
16. Дютей И.В. Аугментин: мировой опыт клинического применения // «Антибиотики и химиотерапия», 1992, т.37, сю 16-19
17. Дютей И.В. Изменения резистентности бактерий к антибиотикам – беталактамам и пути по ее преодолению // «Антибиотики и химиотерапия», 1992, т.37, с. 14-16.
18. Ермолаев В.Р., Кусина Е.Т., Климова А.И., Полянский Г.Л., Соболев В.И. – Бактерионосительство среди медицинского персонала хирургической клиники // Тр. Моск. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 1977, 27, 21 – 25.
19. Зенгбуш Л. Молекулярная и клеточная биология // М. 1981, I том, с. 169 – 172.
20. Златанов Зл., Атанасова М., Гиргицова Б., Караиванова Е., Костова К., Панайтова Л., Хлебарова Н., Червенкова Л. Видов Съества и чувствителность към антибактериални препарати на хоспитпльни микроорганизми, изолировани от хтрургично болни. // «Съвр. Мед». 1982, 33, №2, 89 -92.
21. Зуева В.С., Клицупова Н.В., Дмитренко О.А., Нестеренко Л.Н. Коньюгативный перенос плазмид Staphylococcus aureus // Журнал микробиол., 1994, №1, с.16-21.
22. Иванов Н.А., Медведкова Н.А., Пехов А.П. – Плазмидный комплекс в клетках бактерициногенного штамма стафилококка // «Бюлл. Экспер. Биол». 1982, №9, с.83.
23. Конычев А.В., Бегищев О.В. и др. Особенности микрофлоры гнойных ран в большом городе // «Вестник хирургии им. Грекова». 1991 г., т. 146, №4, с. 28-31.
24. Меньшиков Д.Д. Лазарева Е.Г., Васина Т.А. и др. – Микрофлора ран больных в условиях их массового поступления в стационар с огнестрельными повреждениями конечностей // Журн.микробиол. 1996, №2, с. 17-20.
25. Мейнелл Г. Бактериальные плазмиды // М. «Мир», 1976.

26. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания 4б2 1890-04) М. 2004.
27. Покровский В. М. Медицинская микробиология. ГОЭТАР «Медицина». М. 1999 г.
28. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания N535) М., 1985.
29. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей, 2-ое издание под редакцией М.Н. Кузина и Б.М. Косточенок // М. «Медицина», 1990, с.592.
30. Ролинсон Дж.Н. – Развитие бактериальной резистентности и роль клавулановой кислоты // «Антибиотики и химиотерапия», 1992 г., т.37, с. 11-14.
31. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней // 1964, том IV.
32. Савицкая К.И., Нехорошева А.Г., Скала Л.З. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности Аугментин-суспензии при лечении детей с гнойно-воспалительными заболеваниями, вызванными условно-патогенными бактериями // «Антибиотики и химиотерапия» М. 1992, т.37, №9, с. 44-47.
33. Сидоренко С.В. Практические и теоретические аспекты антибиотикорезистентности. Антибиотики и химиотерапия. 1992, т 37, №9 с 44-47.
34. Соловьев П.И., Георгадзе И.А., Бубашвили М.Е., Натидзе М.М., Ригвава С.А., Киладзе Л.В. - Реакция лимес гемолиза и реакция пассивной гемоглютинации (РПГА) в деле борьбы со стафилококковыми заболеваниами человека. В. сб. «Вирусн. и бактер. препараты». Томск. 1980, т.29, с. 168-172.
35. Сухомлинова Г.И., Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., Липник С.А., Дударева В.В. – Эпидемиологическая характеристика послеоперационных раневых инфекций в травматологическом стационаре / Журн. Микробиол., 1988, №5.
36. Стручков В.И. , Гостищев В.К., Стручков И.В. – Хирургическая инфекция // М., «Медицина», 1991.

37. Такаюки Х., Нобору Т., Такаюки И., Хироюки Н. Новая плазмида, несущая ген устойчивости к тетрациклину // Коге гидзюцуин. Заявка 59-46297б Япония, Заявл. 09.09.82. № 57-157366, опубл. 15.03.84.

38. Теофило П.П. – Некоторые аспекты механизма возниконовения и формирования антибиотикорезистентности у стафилококков // Автореф. Дис. Канд. Мед.наук. Калинин, 1973.

39. Трунилина Р.А., Соболев В.Р. – Биологические свойства плазмонегативных стафилококков, выделенных от больных из хирургических отделений // Журн. Микробиол., 1975, №3, с.38-39.

40. Чистович А.Н. – О некоторых инфекционных осложнениях хирургических заболеваний кроветворной системы // Военно-медицинский журнал, 1967, №3, с. 20-23.

41. Янискер Г.Я., Меньшиков Д.Д. Бялик И.Ф., Вершинин В.П. Микрофлора ран у травматологических больных // Журн. микробиол., 1978, 3-№9, 115-119.

42. Acermann HW - Bacteriophages - Encyclopedia of Microbiology. By Acad. Press; Inc. 1992; 1: 203-215.

43. Acidele A.A., Adewuyi I.K. at all Antibiotic gram and beta-lactamase production of staphylococcus aureus isolates from different human clinical specimen in a Tertiary Health Institution in II- ife , Nigeria, American-Eurasian journal of scientific research 5(4):230-233, 2010.

44. Adhikari RP, Kobayashi K, Smith JM, Berger-Bachi B, Cook GM. - Vancomycin-induced deletion of the methicillin resistance gene mecA in *S. aureus* – J. Antimicrob. Chemother. 2004; 54 (2): 360-3.

45. Agarwal A, Singh KP, Jain A (2010) Medical significance and management of staphylococcal biofilm. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 58: 147–160. doi: 10.1038/nrmicro2200

46. Arora S. et al – anaerobic bacterial flora of wound sepsis // J. Indian Med. Assoc. 1990, v.88, #6, p. 154-156.

47. Arseni A. – Bacteriology and control of postoperative wound infection // “Acta orthopaed. Belg”, 1976, 42,#6, 536-538.

48. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. (Методические указания 462 1890-04) М., 2004.
49. Baron, Lance K. and at all - Diagnostic Microbiology - 1994 by Mosby - 4ear book inc.
50. Basak S. et al. – Bacteriology of wound infection: evolution by surface swab and quantitative full thiekness wound biopsy culture // J. Indian Med. Assoc. 1992, v.90, #2, p. 33-34.
51. Berge. Key for determination of bacteria // 1998 (in Russian) ????? წელი?
52. Berger-Bachi B, Entenza JM, Moreillon P, Senn MM, Kormanec J, Dunman PM, Projan S, Bischoff M. - Role of sigma B in the expression of Staphylococcus aureus cell wall adhesins ClfA and FnbA and contribution to infectivity in a rat model of experimental endocarditis - Infect Immun. 2005; 73(2): 990-8.
53. Bergogne- Berezin E - Impact ecologiques de l'antibiotherapie. Plase des micro-organismes de substitution dans le controle des diarrheas et colites associees aux antibiotiques. 1995; 24: 145-156.
54. Blech M.F. et al. – Clinical and bacteriology course wound as a functior of various protocols of Cocal antisepsis // Rex. Chir. Orthop. 1990, v.76 #1, P.55-61
55. Bouvet Anne et al. Staphylococcus aureus. Epidemiological markers for epidemic strain and carrier isolates in a outbreak of nosocomial oxacillinresistant Staphylococcus oureus // J. Clin. Microbiol. 1990, 28, #6, P. 1333-1341.
56. Bowersox, John (27 May 1999). "Experimental Staph Vaccine Broadly Protective in Animal Studies". NIH. Archived from the original on 5 May 2007. R etrieved 28 July 2007.
57. Cimolai N (July 2008). "MRSA and the environment: implications for comprehensive control measures". Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 27 (7): 481–93.
58. Chan KF, Lazarovici P - Staphylococcus aureus alpha-toxin 1. Effect on protein phosphorylisation in myelin - Toxicon. 1987; 25(6): 631-636.
59. CDDEP "MRSA infection rates by country" 2004/
60. Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, Sasaki T, Fukuoka F - Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from Lentinus edodes - Nature. 1969; 222: 687-688.

61. Centre Belge d'Information Pharmacoterapeutique - Repertoire commente des medicaments - Ministry of Public Health, General Inspection of Pharmacy, Brussels, Belgium. 1997. p. 74.

62. Chambers HF, DeLeo FR (2009) Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. Nat. Rev. Microbiol. 7: 629–641. doi: 10.1038/nrmicro 2200/

63. David M. Z., Daum R. S. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23:3, 616/

64. Davies D/ Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. 2003. Nat. Rev. Drug Discov. 2: 114–122.

65. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999)/ Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 284: 1318–1322. doi: 10.1126/science.284.5418.1318

66. Charles I.G. et al – Resistance to Chloramphenicol in Proteus mirabilis by expression of a chromosomal gene for chloramphenicol acetyltransferase // "J. Bacteriol", 1985, 164, #1, 114-122.

67. De la Cruz F., Grinsted J. Genetic and molecular characterization of Tn21, a multiple resistance transposon from R100. I/~J. Bacteriol". 1982, 151, #1, 222-228.

68. Cole A.M.; Tahk S.; Oren A.; Yoshioka D.; Kim Y.H.; Park A.; Ganz T. (November 2001). "Determinants of Staphylococcus aureus nasal carriage". Clin Diagn Lab Immunol 8 (6): 1064–9. doi:10.1128/CDLI.8.6.1064-1069.2001. PMC 96227. PMID 11687441.

69. Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations (Methodical guidelines, 4.2 1980-04). Moscow, 2004 (in Russian).

70. Dinges et al. (January 2000) "Exotoxins of Staphylococcus aureus", Clin Microbiol Rev.; 13(1): 16–34.

71. Donlan RM (2002) Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg. Infect. Dis. 8: 881–890.

72. Donlan RM (2001) Biofilms and device-associated infections. Emerg. Infect. Dis. 7: 277–281. doi: 10.1038/nrmicro 2200.

73. Duprupinar B. et al. – Gram-negative bacteria isolated from wound infections and their susceptibility to various antibiotics // Microbiol. Bull. 1990. v.23, #3, p. 238-245.

74. Egawa R., Hirota Y. Inhibition of fertility by multiple drug-resistance factor in Esherichia coli k 12 // jap. J. genet. 1962, 37, 66-69.

75. Elloitt T.B. and et al.- Quantiative study of wound infection in irabiated mice// inf.j.Radiat. Biol.1900. v. 58, N9, p. 341-350.

76. Eltrigham I. Mupirocin resistance and methiciliin resistant S. aureus . J. of hospital infections 35(1) 1-8, 1997 jan.

77. Falkow S. ed - Symposium on lnfections Multiple Drug Resistance, U.S. Government Printing Office. Washington, 1968.

78. Florey HW, Chein E et al. - Antibiotics/ Oxford University Press. London, NY. Toronto 1949.

79. Fuller R. Probioties: the scientific basis. Chapman and Hill,1999.

80. Fung Daniel Y.C., Lin C.C. et al. Effect of phenolic antioxidants on microbial grouth // " CRC crit. Rev. Microbiol". 1985, 12 N2, 153-183.

81. Grundmann H., Ires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E (2006) Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. Lancet 368: 874–885. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68853-3.

82. Graf W., Monius W.- Staphylokokkenübertragung von nase auf Hand und Brille, ein Hospitalization .// Zbl. Bacteriol.Parasitenk. infectionskrankn und Hyg. 1977, Abt. 1—Orig, B164, N1-2, 127-137.

83. Green M. S. Rubinstein E-estimating the effects of nosocomial infections in the length of hospitalization. J. Infect. Dis 1982, 145, #5, 667-673.

84. Green John W., Wenzel Richard P. – Postoperative wound infection. A controlled study of the increased duration of hospital stay and direct cost of hospitalization. //"Ann. Surg." 1977, 185, N3, 264-268.

85. Hanberger H. et al. increased mortality associated with methicilin-resistant Staphylococus aureus (MRSA) infection in the intensive Care Unit : results from the EPIC II study . International Journal of Antimicrobial, 2011 DoL:10.1016/j. Ijantimicag 2011.05.13.

86. Harris L.G, Foster S.J, Richards S. G. (2002). "An introduction to Staphylococcus aureus, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review". European cells and materials 4: 39–60. PMID 14562246.

87. Heltzel S.M., Ray, L.H., Harrison R., Luntield G., Durmyoli J.M., Townes W., Schaffner Y.Mu and S.K.Frudkin for the Active Bacterial Care Surveillance (ABCs) MRSA Investigators. 2009. ”Characterization of methicillin-resistant Staphylococus aureus isolated collected in 2005 and 2006 with invasive disease: a population based analysis”. J. Clin. Microbiol. 47:1344-1351.

88. Hoble W.S., Hawell S.A., Labile antibiotic resistance in S.aureus // J. of Hospital infection, 31(2):135-41, 1995, Oct.

89. Inoue M., Itoh I., Mitsuhchi S. – pMS76, a plasmid carable of amplification by treatment with chloramphenicol. // Plasmid, vol. 11, 1984, p. 116-129.

90. Iwase, Tadayuki; Uehara, Yoshio; Shinji, Hitomi; Tajima, Akiko; Seo, Hiromi; Takada, Koji; Agata, Toshihiko; Mizunoe, Yoshimitsu (20 May 2010). *"Staphylococcus epidermidis Esp* inhibit*s Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization". *Nature* 465 (7296): 346–9.

91. Jacoby George A. “Genetic and epidemiology of resistance. //”Sci. Basis Antimicrob. Chemother”. 38th Symp. Soc. Gen. Microbiol., Nottingham,Sept., 1985” Gambridge e.a., 1985, 185-218.

92. Jacob F., Wollman E.L. – Les episomes elements genetiques ajoutes c,r, hels Seens // Acad. Sci. Paris, 247, 1958, 154-155.

93. Jones W.G. et al. – Antibiotic prophylaxis diminishes bacterial translocation but not mortality in experimental burn wound sepsis // J. Trauma, 1990, v.30, N6, P. 737-740.

94. Jongerius I., von Köckritz-Blickwede M., Horsburgh M.J., Ruyken M., Nizet V., Rooijakkers S.H. Staphylococcus aureus virulence is enhanced by secreted factors that block innate

immune defenses. J. Innate Immun. 2012;4(3):301-11. doi: 10.1159/000334604. Epub 2012 Feb 7.

95. Kado C. I., Liu S.T., Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. J.Bacteriol. March 1981 vol. 145 no. 3 1365-1373.

96. Kanesaka Akemi – β-lactamase resistanr strains of Pseudomonas aeruginosa to new β-lactamase antibiotics // Nichon kagaky pocho gakkai dzassi, chemotherapy, 1985, 33, N6, 528-536.

97. Kazantseva DI, Zimina MS - Yeast killer strains with broad spectrum of activity: search of collection strain and preliminary identification - Microbiologiya. 1989; 58: 230-235.

98. Kiehn TE, Edvards FF, Armstrong D - The prevalence of yeasts in clinical specimens from cancer patients - Am. J. Clin. Pathol. 1980; 73: 518-521.

99. Klein SM, Elmer GW, McFarland LV, Surawitz CM, Levy RH - Recovery and eliminaton of the biotherapeutic agent, Saccharomyces boularii in healthy human volunteers - Pharmaceutical Research. 1993; 10: 1615-1619.

100. Koch M., Heirmann W.R. et al. – Induction of β - lactamases by amoxicillin, clavulanic acid, anpicillin and sulbavtam // Zbl. Bacteriol. 1990, 273, N1, p.104.

101. Kim H.K., Thammavongsa V., Schneewind O., Missiakas D. Recurrent infections and immune evasion strategies of Staphylococcus aureus. Curr Opin Microbiol. 2012 Feb;15(1):92-9. doi: 10.1016/j.mib.2011.10.012. Epub 2011 Nov 14.

102. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, et al. (2007) Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. JAMA 298: 1763–1771. doi: 10.1001/jama.298.15.1763

103. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H (July 1997). "Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks". Clin. Microbiol. Rev. 10 (3): 505–20. PMC 172932. PMID 9227864.

104. R. Kulkarni, S. Antala, A. Wang, F. E. Amaral, R. Rampersaud, S. J. LaRussa, P. J. Planet, A. J. Ratner. Cigarette Smoke Increases Staphylococcus aureus Biofilm Formation via Oxidative Stress. *Infection and Immunity*, 2012; 80 (11): 3804 DOI: 10.1128/IAI.00689-12.

105. Larsson P., Anderson H.E., Norlen B. – Serotyping in epidemiological tracing of nosomially acquired Proteus mirabilis in a geriatric ward // "Infection" , 1978, N3, 105-110.

106. Leclercy Rolan et al. – Plasimid-mediated resistance to lincomycin by inactivation in Staphylococcus // Antimicrob. Agents and Chemother, 1985, 28, N3, 421-424.

107. Ledney G.O. et al. – Therapy of infections in mace irradiated in mixed neutron / photen fields and infected with wound trauma: a rexiew of current work // Radiat. Res. 1991, b suppl. 18-28.

108. Lederberg J. – Call genetics and hereditary symbiosis // Physiol. Rev. 32, 1952, p. 403-430.

109. Levy I., J.Katz, E.Solter, Z.Samra, B.Vidne, E.Birk, S.Ashkenazi and O.Dargan - 2005. Clorehexidine impregnated dressing for the prevention of colonization of central venous catheters in infants and children. Pediatr. Infect. Dis. J. 24:676-679 Cross-Raft.

110. Levy S.B. – Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem // "Lancet", 1982, 2, N8289, 83-88.

111. Lewis H.C.,K. Molbak, C.Reese, F.L.skov. 2008. "Pigs as a sourse of methicillin-resistant Staphylococus aureus CC298 infection in humans, Denmark, Emerg. Infect. Dis. 14:1383-1389 Cross-Raft.".

112. Lin J.K., S. Yeh, H.T. Liu and J.H Lin - 2009. Staphylococus aureus isolated from park and chicken carcasses in Taiwan; prevalence and antimicrobial susceptibly. J. Food Prot. 72:608:611 II Medline.

113. Lim M.C.C., L. Marshall, and D.Spelman. 2006. "Carrige of multiple subtypes of meticillin-resistant Staphylococcus aureus by intensive cari unit patients. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 27:1063-1067. Cross-Raft.

114. Limborgs B. C., Fosheim V., Schoo nover C.E. Crane; J. Nodle, S. Petit, D. Heltzed, S.M. Ray; L.H. Harrison; R. Lynfield, G Durgmyali; J.A. Townes; W. Schaffer; Y. Mu; and S.K. Fridkin for the Active Bacterial Care Serveillance (ABCs) BRSA investigators. 2009. "Characterization of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates collected in 2005 and 2006 with invasive disease a population-based analysis. J. Clin. Microbial 47;1344-1351 Abstract/Free fuel Text.

115. Lowy, F. D. 1998. *Staphylococcus aureus* infections. N. Engl. J. Med. 339:520-532.

116. Lyszczynsli Tadeusz et al. Ocena statu epidemiologicznego oddzialow chirurgicznego I reanimaci: oraz dzilu operacyjnego.// "Szpitaln. Pol.", 1976, 20, N6, 261-264.

117. Lystad Arve - Sykehusinfeksjonenes epidemiology Infeksjonsregistrering // "Tidsskr. Norske Laegeforen". 1977, 97, N14, 690-691, 737.

118. Ma Y, Xu Y, Yestrepsky BD, Sorenson RJ, Chen M, et al. (2012) Novel Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Virulence Gene Expression and Biofilm Formation. PLoS ONE 7(10): e47255. doi:10.1371/journal.pone.0047255

119. Malke H. – Interaction of chromosomal mutations to erythromycin resistance with plasmid-mediated resistance to erythromycin and lincomycin in streptococcus pyogenes // Z. Allg. Microbiol., 1977,17,N5, 407-411.

120. Materials from "Workshop on Antimicrobial Resisitance (AMR) Developing and anderstanding of Occurrence and Prevention in the changing world of Science and Technology", 2013, Georgia, Tbilisi.

121. Mc Bride Mollie E. at. al – The environment and the microbial ecology of human skin. // Appl. And Environ. Microbiol ., 1977, 33, N3, 603-608.

122. May T.W., Haughton K.H., Perret C - The effect of grouth at elevated temperatures of *Staphylococcus aureus*. J. Gen. Microbiol. 1964, 37. N2. P 157-169.

123. Mc Callum N, Berger - Bachi, M.M. Sonn International Journal of Medical Microbiologg Volume 300, Isseus 2 - 3, February 2012, kegulation of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*.

124. Mc Callum N, Karauzum H., et al - In vivo survival of teicnoplaninresistant S.aureus and fitness cost of teicoplanin resistance. Antimier. agents and chemother. July 2006 vol. 50 N7 2352-2360.

125. Matsuzaki S., Yasuda M, Nishikava H, Kuroda M, Ujihara T, Shuin T - Experimental protection of novel bacteriophage phi MR 11 - J. Infect. Dis. 2003; 15(187): 613-624.

126. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ (2006) The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin. Proc. 81: 1159–1171. doi: 10.1038/nrmicro2200.

127. McCaughey B. “Unacssary death: The human and Financial costs of Hospital infections (2nded) jul 11. 2007.

128. Miling Y; Pamp, Sünje J.; Fukuyama, Julia; Hwang, Peter H.; Cho, Do-Yeon; Holmes, Susan; Relman, David A. (December 2013). "Nasal Microenvironments and Interspecific Interactions Influence Nasal Microbiota Complexity and S. aureus Carriage". *Cell Host & Microbe* **14** (6): 631–640.

129. MRSA may increase mortality rate by 50m per cent, study finds. Science Daily, aug, 24, 2011.

130. MRSA in the Community a new threal to childrens heat th Science Daily, Nov, 27, 2007.

131. MRSA toxin acquitted: Study clears suspected key to Severe Bacterial illness. NIH news release. Nat. institute of Health. 2006-11-06

132. Michel-Briand Y., Stanisich Vilma A., Douvenot M. Pseudomonas aeruginosa strain isolated in France that carries a plasmid determining carbenicillin resistance // Antimicrob. Agents and chemother., 1977, 11, N4, 589-593.

133. Moller J.K., Bak A. et al. – Changig patterns of p lasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy // Antimicrob. Agents and Chemother. 1977, 11, N3, 388-391.

134. Novick R.P. – Penicillinase plasmids of Staphylococcus aureus // Fer. Proc. 1967, 26, 29-38.

135. Novick R.P. Extrachromosomal inheritance in Bacteria. bact. Rev. 1969, 33 p. 210-235

136. Pantosti A., Sanchini A. , Monaco *M.* Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* Review Future Microbiology, June 2007, Vol. 2, No. 3, Pages 323-334.

137. Otto M (2008) Staphylococcal biofilms. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 322: 207–228.

138. Otto M (2009) Looking toward basic science for potential drug discovery targets against community-associated MRSA. Med. Res. Rev.: 1–22.

139. Otto M (2004) Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. Front Biosci 9: 841–863. doi: 10.2741/1295.

140. Orisoni A., Bouvet A. et. al – Epidemiological Markers for epidemic strains and carrier isolates in an outbreak of nosocomial lxacillin – resistant Staphylococcus aureus // J. Clin Microbiol. 1990-28, N6, p. 1338-1341.

141. Richmond M.H. – The plasmids of Staphylococcus aureus and their relation to other extrachromosomal elements in bacteria // Adv. Mocrob. Physiol. 1968, 2, p. 43-88.

142. *S.aureus* bacteriemia 1990-2006, Workshop materials .“S. aureus antimicrobial resistance”. Tbilisi, 2012 y.

143. Salm R. et al. – Primary cutaneons Cryptococcus after microtrauma of the right index finger // Mycoses, 1988, suppl. I., p. 88-92.

144. Sander G. et al. – Staphylococcus wound infection in the pig – Part II. Inocutation, quantification of bacteria and reproducibility // Ann. Plast. Surg. 1989, v.23, N3, p. 219 – 223.

145. Schaberg D.R. – Resistant gram – positive organisms // Department of Medicine, University of Tennessee-Memphis. Annals of Emergency Medicine. 24(3):462-4, 1994, Sep.

146. Serrano R. et al. – Mitral endocarditis caused by Staphylococcus aureus resistant to methicillin, aminoglusides and rifampicin: description of 2 cases with fatal course // Medicina Clinica. 101 (10): 379-82, 1993. Oct.2.

147. Shannon K.P., Phillips Jan. – Gentamicin – resistant staphylococcus aureus // “Lancet”. 1976. n7985, 580-581.

148. Symposium. Problems of drug – resistant pathogenic bacteria // Trabs, N.Y. Acid. Sci. 1970.

149. Sopena N., Sabria M, et al. – Impact of control measures on the course of an autbreak of mathicillin – resistant Staphylococcus aureus // Medicina Clinica 108 (11): 401 – 4, 1997. Mar 22.

150. Thompson P.O. et al. – Susceptibility of Pseudomonas and Staphylococcus wound isolated to tropical antimicrobial agents: 10 – year review and clinical evolution // Burns – 1989, v.15, N3, p.190-192.

151. Udo E.E. et al. – Emergence of high-ltvel mupirocin resistance in methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in Westralia // J. of Hospital Infection. 26 (3): 157-65, 1994 Mar.

152. Waters E., T.Contente–Cuomo, J.Buchhagen. Clinical infectious Diseases Community-Acquired MRSA is spreading. Science Daily Mar. 31.2008 2011;52(10):1:4.

153. WHO, Antimicrobial resistance, Fact sheet #194, Reviewed March 2012.

154. Winkler M. et al. – In vitro virulence of wound infecting Staphylococcal isolates from severery burned patients // Langenbecks Arch. 1989. v.374, N3. p. 181-184.

155. Wolstenholme G.E.W., O'Connor M. – Foundation Symposium on Bacterial Episomes and Plasmids // J. and A. Churchill, Ltd., London, 1969.