

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет хімії та фармації
Кафедра загальної хімії та полімерів

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: «Синтез, будова та фармакологічні властивості
різнометальних комплексів стануму(IV) та 3d-металів з
лимонною кислотою»

« Synthesis, structure and properties of various metal complexes of tin(IV) and 3d-metals with
citric acid »

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 102 Хімія

Іщенко Ольга Василівна

Керівник д. х. н., проф. Марцинко О. Е. _____
(підпис)

Рецензент: к. х. н., доц. Кіосе Т.О.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ___ від ___ грудня 2019 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № ___
протокол № ___ від « ___ » _____ 2019 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри
_____ д. х. н., проф. Сейфулліна І.Й.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О. М.
(підпис)

Одеса – 2019

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі загальної хімії та полімерів в рамках наукової тематики кафедри «Структурно-функціональні принципи генерації нових матеріалів для технічного та біомедичного використання на основі металокомплексів органічних хелантів» (№ держреєстрації 0116U001493).

Мета роботи – синтез та ідентифікація різнометальних комплексів Sn(IV) та Mn(II) (Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) з лимонною кислотою, вивчення їх антистафілокової активності.

Розроблено методики синтезу різнометальних біс(цитрато)станатів 3d-металів з використанням в якості вихідного реагенту тетрахлориду стануму, комплекси виділено в твердому стані, встановлено їх склад та будову сукупністю методів елементного та рентгеноструктурного аналізу, термогравіметрії, ІЧ-спектроскопії, спектроскопії дифузного відбиття.

Можлива галузь застосування: синтез нових субстанцій лікарських засобів з антистафілоковою дією.

Ключові слова: станум, лимонна кислота, комплексоутворення, координаційні сполуки, стафілокок.

Дипломна робота викладена на 55 сторінках, містить 7 таблиці, 26 рисунків. Використано 66 літературних джерел.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Стафілококові інфекції та методи їх лікування.....	6
1.2. Антибіотикорезистентність <i>Staphylococcus aureus</i>	9
1.3. Біологічна активність сполук стануму(IV)	13
Розділ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	22
2.1. Вихідні речовини і їх характеристика	22
2.2. Методика проведення експерименту.....	23
2.2.1. Синтез гетероядерних біс(цитрато)станатних комплексів з 3d-металами	23
2.2.2. Фізико-хімічні методи дослідження	24
2.3. Результати та їх обговорення	26
2.3.1. Склад та термічна стійкість синтезованих сполук	26
2.3.2. Дослідження сполук методами ІЧ-спектроскопії та спектроскопії дифузного відбиття	29
2.3.2. Рентгеноструктурний аналіз біс(цитрато)станатів кобальту(II) та нікелю(II)	32
2.3.3. Вплив біс(цитрато)станату кобальту(II) на ріст різних штамів <i>Staphylococcus aureus</i>	40
ВИСНОВКИ.....	47
ЛІТЕРАТУРА	48

ВСТУП

Золотистий стафілокок давно визнаний найпоширенішим збудником багатьох хвороб людини, стафілококові інфекції регулярно виникають у госпіталізованих пацієнтів і мають важкі наслідки, незважаючи на антибіотикотерапію [1, 2]. Саме тому пошук нових антистафілококових засобів серед нових сполук є актуальною задачею хіміків і фармакологів.

В наш час увага вчених прикута до вивчення властивостей координаційних сполук різних металів з метою встановлення їх біологічної активності та фармакологічних властивостей, перспективних для створення нових лікарських засобів. Так, деякі комплекси металів мають фармакологічну активність щодо різноманітних бактерій [3, 4].

Відомо, що введення в організм біометалів у вигляді координаційних сполук (екзогенних комплексів), тобто у формі, найбільш наближеній до тієї, в якій метали знаходяться в біологічних системах, призводить до виконання цими сполуками функцій біокоординаційних сполук природного походження (ендогенних комплексів). Такі екзогенні комплекси металів завжди менш токсичні, ніж неорганічні і органічні сполуки, їх введення дозволяє ефективно регулювати концентрацію біометалів в органах в необхідній організму формі, транспортувати лікарський засіб до джерела хвороби [3-5].

Станум можна віднести до мікроелементів, його дефіцит в організмі супроводжується уповільненням росту, порушенням мінерального складу внутрішніх органів, погіршенням слуху. Станум входить до складу шлункового ферменту гастрину, впливає на активність флавинових ферментів, виконує функцію каталізатора редокс-реакцій, здатний прискорювати процеси росту. Препарати стануму мають бактерицидну і фунгіцидну дію, їх застосовують при епілепсії, захворюванні очей [6-8].

Особливо ефективними є координаційні сполуки біометалів з біологічно активними органічними лігандами - природними метаболітами людського організму. До них відноситься лимонна кислота, яка є

безпосереднім учасником циклу трикарбонних кислот (циклу Кребса), сприяє прискоренню метаболізму, поліпшує енергетичний обмін, нормалізує діяльність психо-, нейро-, ендокринної та імунної систем [9]. На кафедрі загальної хімії та полімерів досьгодні було синтезовано широкий ряд комплексів германію(IV) різного типу з лимонною кислотою [10-16].

Мета роботи: синтез та ідентифікація різнометальних комплексів Sn(IV) та Mn(II) (Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) з лимонною кислотою, вивчення їх антистафілокової активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- синтезувати та виділити в твердому стані комплекси стануму(IV) та 3d-металів з лимонною кислотою;
- визначити склад та структуру комплексів сукупністю фізико-хімічних методів дослідження, в тому числі рентгеноструктурного аналізу;
- встановити вплив найбільш перспективної сполуки на ріст культури стафілококу штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 2781 та *Staphylococcus aureus* Кунда.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено методики синтезу різнометальних біс(цитрато)станатів 3d-металів з використанням в якості вихідного реагенту тетрахлориду стануму, встановлено їх склад та будову: $[M(H_2O)_6][Sn(HCit)_2] \cdot nH_2O$ (M=Mn (1), Fe(2), Co(3), Ni(4), Cu(5), Zn(6); n = 2-4).
2. Визначено термічну стійкість і гідратний склад всіх отриманих сполук. Встановлено, що досліджені комплекси відносяться до числа досить термічно стійких, до 270 °C не відбувається розриву зв'язків ліганду зі станумом.
3. Порівняльним аналізом ІЧ-спектрів комплексів і ліганду отримана інформація щодо складу координаційної сфери стануму та інших металів, а також способу координації ліганду.
4. Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено, що комплекси побудовані з центросиметричних октаедричних катіонів $[M(H_2O)_6]^{2+}$, аніонів $[Sn(HCit)_2]^{2-}$ і кристалізаційних молекул води.
5. Дослідження антибактеріальної активності показали, що комплексна сполука **3** не впливає на ріст чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923, пригнічує ріст помірно стійкого до антибіотиків штаму *Staphylococcus aureus* 2781 на 72,4 (в концентрації 700 мкг/мл) та стійкого до дії антибіотиків штаму *Staphylococcus aureus* Кунда на 42,86% (в концентрації 800 мкг/мл).
6. Показано, що подвійна субстанція комплекс **3** (800,0 мкг/мл) - бензилпеніцилін-натрію (10,0 мкг/мл) пригнічують ріст штаму *Staphylococcus aureus* Кунда на 76,43%.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kluytmans J. Nasal carriage of *staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks / J. Kluytmans, A. Van Belkum, H. Verbrugh // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1997. – Vol. 10, No 3. – P. 505-520.
2. Белобородов В.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инвазивной стафилококковой инфекции: бактериемия и эндокардит / В.Б. Белобородов // *Consilium Medicum*. – 2013. – Vol. 12. – P. 24-28
3. Фармакологічні властивості органічних і координаційних сполук германію – сучасні уявлення / В.Д. Лук'яничук, І.Й. Сейфулліна, Д.Ф. Літвиненко, О.Е. Марцинко / *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2016. – № 1(47). – С. 3-13.
4. Акбаров А. Б. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав-строение-специфическая активность биоккомплексов / А. Б. Акбаров, Ю. Я. Харитонов, М. Н. Исламов // *Журнал неорганической химии*. – 1993. – Т.38, №2. – С. 312-327.
5. Улахович Н. А. Комплексы металлов в живых организмах / Н. А. Улахович // *Химия, биохимия*. – 1997. – №8. – С.26-31.
6. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : Мир, 2004. – 216 с.
7. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков, М. Г. Скальная, О. А. Громова. – М. : КМК, 2000. – 537 с.
8. Ленский А.С. Биофизическая и бионеорганическая химия / А. С. Ленский, И. Ю. Белавин, С. Ю. Быликин. М. : МИА, 2008. – 408 с.
9. Біохімія / Кучеренко М.Є., Бабенюк Ю.Д., Васильєв О.М. та ін. – Київ: ВГЦ „Київський університет”, 2002. – 480 с.
10. Seifullina I.I. Design and synthesis of new homo- and heterometal coordination compounds of germanium(IV) for preparation of low toxic drugs with a wide therapeutic action / I.I. Seifullina, E.E. Martsinko, E.V. Afanasenko // *Odessa National University Herald. Chemistry*. - 2015. - V.20, №4. – С. 6-17.

11. Марцинко О.Е. Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію(IV) з широким спектром фармакологічної дії / О.Е. Марцинко, І.Й. Сейфулліна. Одеса : «ОНУ імені І.І. Мечникова», 2018. – 144 с.
12. Синтез, структура и перспективы применения новых координационных соединений германия (IV) с гидроксокарбоновыми кислотами / И.И. Сейфуллина, Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева [и др.] // Укр. хим. журнал. – 2009. – Т. 75, № 1. – С. 3-9.
13. Бисцитратогерманатные комплексы с органическими катионами. Кристаллическая структура $(\text{HNic})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ / И. И. Сейфуллина, А. Г. Песарогло, Е. Э. Марцинко [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2006. – Т. 51, №12. – С. 2010-2017.
14. Синтез, свойства и кристаллическая структура гидрата бис(цитрато)германата дифенилгуанидиния $(\text{HDphg})_2[\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 1.08\text{H}_2\text{O}$ / И. И. Сейфуллина, А. Г. Песарогло, Е. Э. Марцинко [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 550-555.
15. The Coordination Polymer Triaquabarium- μ -bis(citrato)germanate Trihydrate: Synthesis, Properties, Molecular and Crystal Structure of $\{[\text{Ge}(\mu\text{-HCit})_2\text{Ba}(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}\}_n$ / A.G. Pesaroglo, E.E. Martsinko, I.I. Seifullina [et al.] // Russian J. of Inorg. Chem. – 2010. – Vol. 55, No.9. – P. 1366-1372.
16. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / Е. Э. Марцинко, А. Г. Песарогло, Сейфуллина И. И. [и др.] // Журн. неорган. химии. – 2011. – Т. 56, № 8. – С. 1247-1253.
17. Сидоренко С.В. Резистентные стафилококки: проблемы антибиотикотерапии / С.В. Сидоренко // Consilium Medicum. – 2008. . – №1. – С. 32-36. http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2008/rezistentnye_stafilokokki_problemy_antibiotikoterapii/

18. Ванкомицин в лечении стафилококковых инфекций у хирургических больных / Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковский, Е.Б. Гельфанд, Т.В. Попов [и др.] // Consilium Medicum. Хирургия. – 2006. . – №1. – С. 10-15. http://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01-2006/vankomitsin_v_lechenii_stafilokokkovykh_infektsiy_u_khirurgicheskikh_bo_lnykh/
19. <http://www.bacterio.net/-allnamesz.html>
20. Predicting the Staphylococcus aureus nasal carrier state: derivation and validation of a «culture rule» / J.L. Nouwen, A. Ott, M.F. Kluytmans-Vandenberg [et al.] // Clin Infect Dis. – 2004. – Vol. 39 (6). – P. 806-811.
21. National Nosocomial Infection Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1990 - May 1999, issued June 1999 // Am J Infect Control. – 1999. – Vol. 27. – P. 520-532.
22. Попов Т.В. Нозокомиальные инфекции в отделении интенсивной терапии хирургического профиля / Т.В. Попов // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
23. <https://presnyavmo.ru/stafilokokk-simptomy-lechenie-prichiny-simptomy-stepeni-i-lechenie.html>
24. Rossolini G.M. Redesigning beta-lactams to combat resistance: summary and conclusions / G.M. Rossolini // Clin Microbiol Infect. –2007. – Vol. 13. – P. 30-33.
25. Livermore D.M. Epidemiology of antibiotic resistance / D.M. Livermore // Intensive Care Medicine. – 2000. – Vol. 26. – P. S14, 21-26.
26. Public Health Laboratory Service. Staphylococcus aureus bacteraemia: England and Wales January to December 2000 // Communicable Disease Report Weekly. – 2001. – Vol. 11. – P. 3-5.

27. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization // S.L. Bronzwaer, W. Goettsch, B. Olsson-Liljequist [et al.] // *Euro Surveill.* – 1999. – Vol. 4. – P. 41-44.
28. Epidemiology and Susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* Isolates from 25 University Hospitals Participating in the European SENTRY Study / A.C. Fluit, C.L.C. Wielders, J. Verhoef, F-J. Schmitz // *J. Clin Microbiol.* – 2001. – Vol. 39 (10). – P. 3727-3732.
29. *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* from blood stream infections: frequency and occurrence, antimicrobial susceptibility, and molecular (*mecA*) characterization of oxacillin resistance in the SCOPE program / S.A. Marshall, W.W. Wilke, M.A. Pfaller, R.N. Jones // *Diagn Microbial Infect Dis.* – 1998. – Vol. 30. – P. 205-214.
30. A survey of *Staphylococcus aureus* for typing and drug-resistance in various areas of Japan during 1992 and 1993 / H. Hashimoto, M. Inoue, I. Hayashi // *Jpn. J. Antibiot.* – 1994. – Vol. 47. – P. 618-26.
31. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents – the use of metals in medicine / E. R. Tiekink, M. Gielen. – John Wiley & Sons Ltd, 2005. – 644 p.
32. Aqueous solution chemistry of alkyltin (IV) compounds for speciation studies in biological fluids and natural waters / A. Gianguzz, O. Giuffre, D. Piazzese [et.al.] // *Coordinat. Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 256. – P. 222-239.
33. Interaction of dipropyltin (IV) with amino acids, peptides, dicarboxylic acids and DNA constitutes / A. A. Al-Najjar, M. M. A. Mohamed, M. M. Shoukry [et.al.] // *J. Coordinat. Chem.* – 2006. – Vol. 59, Is.2. – P. 193-206.
34. Thermodynamic and spectroscopic study of the binding of dimethyltin(IV) by citrate at 25°C P. Cardiano, O. Giuffre, L. Pellerito [et. al.] // *Appl. Organometal. Chem.* – 2006. – Vol. 20. – P. 425–435.
35. Equilibrium and spectroscopic studies of diethyltin(IV) complexes formed with hydroxymono- and di-carboxylic acids and their thioanalogues / K. Gajda-Schrantz, L. Nagy, T. Fiore [et al.] // *J. Chem. Soc.* – 2002. – P. 152–158.

36. Ma Chun-Lin Chiral self-assembly of triorganotin complexes: Syntheses, characterization, crystal structures and antitumor activity of organotin(IV) complexes containing (R)-(+)-methylsuccinic acid, (S)-(+)-methylglutaric acid and L-(-)-malic acid ligands / C. L. Ma, S. L. Zhang, R. F. Zhang // *Polyhedron*. – 2012. – Vol. 31. – P. 478–485.
37. Zhang P. L. Gleevec (STI-571) inhibits lung cancer cell growth (A549) and potentiates the cisplatin effect in vitro / P. L. Zhang, W. Y. Gao, S. Turner // *Mol. Cancer*. – 2003. – Vol.2. – P. 40-48.
38. [Coordination sphere symmetry of di-*n*-butyltin\(IV\) complexes containing ligands with {O,O} donor atoms](#) / K. Gajda-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann [et al.] // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 1998. – Vol. 232, № 1-2. – P.151-158.
39. Interaction of alkyltin (IV) compounds with ligands of interest in the speciation of natural fluids: carboxylate and hydrocarboxylate complexes of monomethyltin (IV) trichloride // C. Foti, A. Gianguzza, S. Sammartano // *Soc. Chim. Italiana*. – 2002. – Vol. 92, № 7-8. – P. 705-715.
40. Equilibrium, Structural and Biological Activity Studies on [Organotin(IV)]ⁿ⁺ Complexes / L. Nagy, L. Pellerito, T. Fiore [et al.] // *Advances in Organometallic Chem.* – 2008. – Vol. 57. – P. 353-447.
41. Pellerito L. Organotin(IV)ⁿ⁺ complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects / L. Pellerito, L. Nagy // *Coordinat. Chem. Rev.* – 2002. – Vol. 224. – P. 111–150.
42. Dealkylation of Organotin Compounds by Biological Dithiols: Toward the Chemistry of Organotin Toxicity / B. Buck, A. Mascioni, L. Que [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125, № 44. – P. 9-15.
43. Saxena A. K. Organotin compounds and cancer chemotherapy / A. K. Saxena, L. Miller, F. Huber // *Appl. Organometal. Chem.* – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 781–787.

44. Gielen M. Organotin compounds: from kinetics to stereochemistry and antitumour activities / M. Gielen, M. Biesemans, R. Willem // *Appl. Organometal. Chem.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 440–450.
45. Gielen M. Tin-based antitumour drugs / M. Gielen // *Appl. Organometal. Polym.* – 2005. – Vol. 19. – P.440-447.
46. Aqueous solution chemistry of alkyltin(IV) compounds for speciation studies in biological fluids and natural waters / **A. Gianguzza**, O. Giuffre, D. Piazzese [et al.] // *Coordinat. Chem. Rev.* – 2012. – Vol. 256. – P. 222-239.
47. Syntheses and Characterization of 2D and 3D Organotin Polymer with Phenylsuccinic Acid and Trimethyltin Chloride Under Different Conditions / Rufen Zhang, Yun Ren, Qingfeng Wang [et al.] // *J. Inorgan. Organometal. Polym.* – 2010. – Vol. 20. – P. 399–404.
48. Formation and Stability Constants of Dimethyltin(IV) Complexes Tripolyphosphate, and Nitrilotriacetate in Aqueous Solution / G. Arena, A. Contino, S. Musumeci [et al.] // *J. Chem. Soc.* – 1990. – P. 3383-3387.
49. Interaction of methyltin(IV) compounds with carboxylate ligands. Part 1: formation and stability of methyltin(IV)–carboxylate complexes and their relevance in speciation studies of natural waters / A. De Robertis, A. Gianguzza, O. Giuffre [et al.] // *Appl. Organometal. Chem.* – 2006. – Vol. 20. – P. 89–98.
50. Interaction of methyltin(IV) compounds with carboxylate ligands. Part 2: formation thermodynamic parameters, predictive relationships and sequestering ability / C. De Stefano, A. Gianguzza, O. Giuffr`ea [et al.] // *Appl. Organometal. Chem.* – 2008. – Vol. 22. – P. 30–38.
51. Deacon P. R. Synthesis and characterization of tin (II) and tin (IV) citrates / P. R. Deacon, M. F. Mahon, P. C. Waterflood // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1997. – P. 3705-3712.
52. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами; [пер. с англ. В.М. Акимова и др.]. – Москва : ИЛ, 1963. – 590 с.

53. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / К. Накамото; [пер. с англ. Л.В. Христенко]. – Москва : Мир, 1991. – 505 с.
54. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси; [пер. с англ. Н.Б. Куплетской]. – Москва : Мир, 1965. – 51 с.
55. Григорьев А. И. Введение в колебательную спектроскопию неорганических соединений / А. И. Григорьев. – Москва : Наука, 1977. – 85с.
56. Синтез, свойства и кристаллическая структура комплекса олова(IV) с N-(2-гидроксиэтил)этилендиаминтриуксусной кислотой $[\text{Sn}(\mu\text{-Hedtra})(\mu\text{-OH})\text{SnCl}_3(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ / Е.Э. Марцинко, А.Б. Илюхин, И.И. Сейфуллина, Е.А. Чебаненко [и др.] // Коорд. химия. – 2013. – Т. 39, № 7. – С. 405-409.
57. Синтез и физико-химическая характеристика ксиларатного пористого Sn-Cu координационного полимера. Структура $[\text{Sn}_4\text{Cu}_{8.5}(\text{HL})_2(\text{L})_4\text{O}_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_{12.5}]\cdot 17.2\text{H}_2\text{O}$ / В.С. Сергиенко, Е.А. Чебаненко, Е.Э. Марцинко, А.Б. Илюхин [и др.] // Кристаллография. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 246-252.
58. Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений / Э. Ливер; [пер. с англ.]. – Москва : Мир, 1987. – Т. 2. – 443 с.
59. Sheldrick G. M. SADABS, Program for Scaling and Correction of Area Detector Data / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
60. Sheldrick G. M. SHELXS-97. Program for the Solution of Crystal Structure / G. M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany, 1997.
61. Sheldrick G.M. [Crystal structure refinement with SHELXL](#)/ G. M. Sheldrick // Acta Cryst. C. – 2015. – Vol. 71. – P. 3-8.
62. Paharik A.E. The staphylococcal biofilm: adhesins, regulation, and host response / A.E. Paharik, A.R. Horswill // Microbiology Spectrum. – 2016. – Vol. 4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0022-2015

63. Becker K. Coagulase-negative staphylococci / K. Becker, C. Heilmann, G. Peters // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2014. – Vol. 27(4). – P. 870–926. doi: 10.1128/cmr.00109-13
64. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* pathogenesis / M. Otto // *Methods in Molecular Biology*. – 2013. – Vol. 1106. – P. 17–31. doi: 10.1007/978-1-62703-736-5_2
65. Coagulase-negative staphylococci species affect biofilm formation of other coagulase-negative and coagulasepositive staphylococci / C. Goetz, Y. Tremblay, D. Lamarche [et al.] // *Journal of Dairy Science*. – 2017. – Vol. 100(8). – P. 6454–6464. doi: 10.3168/jds.2017-12629
66. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167/2007 // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – №18(225).