

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ С АНТИБИОТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ ЭКСТРЕМАЛЬНО-АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

© *Тапальский Д.В.<sup>1</sup>, Тапальский Ф.Д.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

E-mail: [tapalskiy@gsmu.by](mailto:tapalskiy@gsmu.by)

Определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) водных настоев 17 официальных лекарственных растений в отношении антибиотикочувствительных экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Обнаружена выраженная антибактериальная активность (МПК < 1 мг/мл) водных экстрактов брусники (*Vaccinium vitis-idaea*), эвкалипта (*Eucalyptus viminalis*), дуба (*Quercus robur*), толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*). При сочетанном воздействии на микробную клетку водные растительные экстракты не оказывали значимого влияния на антибактериальную активность аминогликозидов, карбапенемов и фторхинолонов. Выявлен универсальный дозозависимый антагонистический эффект растительных экстрактов на микробиологическую эффективность колистина в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Выявлен синергидный антибактериальный эффект (ΣФПК 0,25-0,50) комбинации водного экстракта эвкалипта и цефтазида в отношении 29,2% экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *A. baumannii*, продуцирующих ОХА-карбапенемазы.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, лекарственные растения, антибиотики, антибактериальная активность, синергизм.

### ANTIBACTERIAL EFFECTS OF HERBAL EXTRACTS AND THEIR COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS IN RELATION TO EXTENSIVELY ANTIBIOTIC-RESISTANT MICROORGANISMS

*Tapalski D.V.<sup>1</sup>, Tapalski F.D.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; <sup>2</sup> Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Minimal inhibitory concentrations (MICs) of 17 officinal aqueous medicinal herbal extracts in regard to antibiotic-sensitive and extensively antibiotic-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates were determined. The expressed antibacterial activity (MIC < 1 mg/mL) was found for aqueous cowberry (*Vaccinium vitis-idaea*), eucalyptus (*Eucalyptus viminalis*), oak (*Quercus robur*), and bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) extracts. Aqueous herbal extracts did not influence significantly the antibacterial activity of aminoglycosides, carbapenems and fluoroquinolones during their combined action on a microbial cell. A universal dose-dependent antagonistic effect of herbal extracts on the colistin microbiological efficacy in relation to *A. baumannii* and *P. aeruginosa* was revealed. A synergistic antibacterial effect (ΣFIC 0.25-0.50) of the combination of aqueous eucalyptus extract with the ceftazidime against 29.2% of OXA-carbapenemase producing *A. baumannii* strains was detected.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, medicinal herbs, antibiotics, antibacterial activity, synergism.

*P. aeruginosa* и *A. baumannii* относятся к наиболее частым возбудителям инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Важной особенностью этих микроорганизмов является способность к быстрому формированию устойчивости к большинству antimicrobных препаратов (АМП) [1, 3] с формированием состояния экстремальной антибиотикорезистентности (XDR – extensively drug resistance, нечувствительность по крайней мере к одному АМП во всех категориях АМП, за исключением 1-2 категорий) и панрезистентности (PDR – pandrug resistance, нечувствительность ко всем АМП во всех категориях) [11]. Важной причиной развития XDR является продукция карбапенемаз (карбапенемазы ОХА-23, ОХА-40, ОХА-56 у *A. baumannii*, металло-β-лактамазы VIM и IMP у *P. aeruginosa*). Продукция карбапенемаз как правило, ассоциирована с

устойчивостью к большинству не β-лактамных АМП, за исключением полимиксинов [2].

Ведется поиск и изучение свойств антибактериальных веществ растительного происхождения, активных в отношении антибиотикорезистентных бактерий, особенно в странах с развитой традиционной медициной [4]. Разработана методология скрининга растительного лекарственного сырья на присутствие микробиологически активных соединений [6]. Изучается возможность использования фитотерапии для лечения инфекций, вызванных XDR-патогенами [7, 16]. Показана бактерицидная активность ряда растительных экстрактов в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* с множественной устойчивостью к АМП [5, 9, 12]. Одним из перспективных направлений является изучение фармакодинамических взаимодействий вторичных метаболитов расте-

ний с антибактериальной активностью и АМП. Описан ряд сочетаний растительных экстрактов и АМП, оказывающих синергидный (взаимно усиливающий) эффект при совместном воздействии на бактериальную клетку [5, 14].

Цель работы – оценить антибактериальную активность официальных лекарственных растений в отношении XDR грамотрицательных бактерий и выявить комбинации АМП и растительных экстрактов, обладающих синергидной активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 17 наименований официальных лекарственных растений в виде сухого измельченного растительного сырья, приобретенных в аптечной сети (таблица 1).

Для приготовления настоев к 10 г растительного сырья добавляли 100 мл дистиллированной воды, флаконы кипятили на водяной бане в течение 10 мин и охлаждали 45 мин при комнатной температуре. Настои фильтровали через марлевый и бумажный фильтры, затем проводили стерилизующую фильтрацию с помощью фильтров Filtrpur S 0,45 (Sarstedt, Германия). До выполнения микробиологических исследований настои хранили при 6°C не более 24 ч. Для определения суммарной концентрации растворенных веществ в полученных настоях проводили выпаривание 10 мл настоя в течение 12 ч при 44°C с последующим взвешиванием полученного сухого водного экстракта на аналитических весах.

В исследование включены контрольные

штаммы микроорганизмов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, а также 2 антибиотикочувствительных и 32 XDR изолята *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК) водных растительных экстрактов проводили методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона. Готовили 11-серийных двукратные разведения в лунках 96-луночных планшетов и вносили стандартизованные по оптической плотности суспензии тестируемых бактериальных культур (конечная концентрация  $10^6$  клеток/мл). Планшеты закрывали крышками, помещали в герметичные полиэтиленовые пакеты и инкубировали 18 ч – 35°C с постоянным орбитальным встряхиванием 90 об/мин (шейкер-инкубатор ES-20, Biosan, Латвия).

Учет МПК выполняли визуально по отсутствию видимого роста микроорганизмов. Для определения МБК делали высев 10 мкл из каждой лунки на сектор плотной питательной среды (ГРМ-агар), чашки инкубировали в течение 16-18 ч при 35°C и оценивали рост на плотной среде. Минимальную концентрацию водного экстракта, подавляющую бактериальный рост на 99,9% (отсутствие роста или рост не более 1 колонии микроорганизмов в секторе), указывали как МБК.

Для растительных экстрактов с выраженной антибактериальной активностью (МПК  $\leq 1$  мг/мл [17]) оценивали эффективность сочетанного воздействия в комбинациях с АМП на XDR штаммы

Таблица 1

Образцы растительного сырья, включенные в исследование

№ п/п	Видовое название	Часть растения	Производитель
1	Багульник болотный ( <i>Ledum palustre</i> )	побеги	ООО «Падис'с», Беларусь
2	Береза белая ( <i>Betula alba</i> )	почки	ООО «НПК Биотест», Беларусь
3	Брусника обыкновенная ( <i>Vaccinium vitis-idaea</i> )	листья	ЗАО «БелАсептика», Беларусь
4	Дуб обыкновенный ( <i>Quercus robur</i> )	кора	ООО «НПК Биотест», Беларусь
5	Душица обыкновенная ( <i>Origanum vulgare</i> )	трава	ООО «Калина», Беларусь
6	Зверобой продырявленный ( <i>Hypericum perforatum</i> )	трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
7	Календула лекарственная ( <i>Calendula officinalis</i> )	цветки	ООО «Калина», Беларусь
8	Можжевельник обыкновенный ( <i>Juniperus communis</i> )	плоды	ООО «НПК Биотест», Беларусь
9	Мята перечная ( <i>Mentha piperita</i> )	листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
10	Подорожник большой ( <i>Plantago major</i> )	листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
11	Ромашка аптечная ( <i>Chamomilla recutita</i> )	цветки	ООО «НПК Биотест», Беларусь
12	Толокнянка обыкновенная ( <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> )	листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
13	Тысячелистник обыкновенный ( <i>Achillea millefolium</i> )	трава	ООО «Падис'с», Беларусь
14	Хвощ полевой ( <i>Equisetum arvense</i> )	трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
15	Чабрец (тимьян ползучий) ( <i>Thymus serpyllum</i> )	трава	ООО «НПК Биотест», Беларусь
16	Шалфей лекарственный ( <i>Salvia officinalis</i> )	листья	ООО «НПК Биотест», Беларусь
17	Эвкалипт прутовидный ( <i>Eucalyptus viminalis</i> )	листья	ООО «Алтайфарм», Россия

*A. baumannii* и *P. aeruginosa*. В расплавленный и остуженный до 45°C агар Мюллера-Хинтона вносили растительные экстракты для обеспечения концентрации 1/4 от МПК и 1/8 от МПК. Полученные среды разливали в полистироловые чашки Петри. В качестве контроля использовали чашки с МХА без добавления растительных экстрактов. Опытные и контрольные чашки инокулировали бактериальными суспензиями (0,5 МакФарланд) и автоматическим диспенсером наносили по 8 дисков с АМП (BD Sensi-Disc Susceptibility Test Discs, Becton Dickinson, США): амикацин 30 мкг, тобрамицин 30 мкг, имипенем 10 мкг, меропенем 10 мкг, цефтазидим 30 мкг, цiproфлоксацин 5 мкг, тигециклин 15 мкг, колистин 10 мкг.

После инкубации 18 ч при 35°C измеряли диаметры зон подавления роста вокруг дисков, сравнивали диаметры на опытных и контрольных чашках. При уменьшении диаметра зоны подавления роста вокруг диска с АМП в присутствии растительного экстракта на 3 мм и более по сравнению с контролем эффект взаимодействия считали антагонистическим, при увеличении на 3 мм и более – синергидным.

Для более точной количественной оценки выявленной синергидной активности проведено определение фракционных подавляющих концентраций (ФПК) АМП в присутствии растительного экстракта методом «шахматной доски» [18] в диапазоне концентраций от 1/16\*МПК до 4\*МПК. Заданные концентрации АМП и растительного экстракта готовились в бульоне Мюллера-Хинтона и в объеме 100 мкл вносились в 64 ячейки (8x8) стерильного полистиролового 96-луночного планшета (общий объем среды в каждой ячейке – 200 мкл), после чего планшет инокулировали суспензией исследуемой культуры (конечная концентрация микробных клеток ≈ 5\*10<sup>5</sup> клеток/мл) и инкубировали в течение 18 часов при 35°C в шейкере-инкубаторе с непрерывным низкоамплитудным встряхиванием. Учет результатов проводили по сравнению с контролем (рост в ячейке со средой, не содержащей АМП). Рассчитывали ФПК для АМП и растительного экстракта в комбинации:

$$\text{ФПК}_A = \text{МПК}_{AЭ} / \text{МПК}_A$$

$$\text{ФПК}_Э = \text{МПК}_{ЭA} / \text{МПК}_Э$$

где МПК<sub>АЭ</sub> – МПК АМП в присутствии растительного экстракта, МПК<sub>А</sub> – МПК АМП без добавления растительного экстракта, МПК<sub>ЭА</sub> – МПК растительного экстракта в присутствии АМП, МПК<sub>Э</sub> – МПК растительного экстракта без добавления АМП.

Индекс ФПК рассчитывался как сумму ФПК:

$$\Sigma\text{ФПК} = \text{ФПК}_A + \text{ФПК}_Э$$

При  $\Sigma\text{ФПК} \leq 0,5$  эффект комбинации оценивался как синергидный, при  $0,5 < \Sigma\text{ФПК} \leq 1$  – как

аддитивный, при  $1 < \Sigma\text{ФПК} \leq 4$  – как нейтральный.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженная антибактериальная активность (МПК ≤ 1 мг/мл) в отношении как XDR, так и антибиотикочувствительных изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* выявлена для водного экстракта брусники обыкновенной (МПК 0,35-0,78 мг/мл). Экстракты эвкалипта прутовидного и дуба обыкновенного проявляли выраженную антибактериальную активность в отношении клинических XDR изолятов *P. aeruginosa* (МПК 0,63-0,75 мг/мл). Водный экстракт толокнянки обыкновенной подавлял рост всех включенных в исследование изолятов *A. baumannii* (МПК 0,38-0,78 мг/мл). Экстракты брусники обыкновенной, эвкалипта прутовидного, дуба обыкновенного, толокнянки обыкновенной также оказывали выраженное антибактериальное действие на контрольную культуру *E. coli* ATCC 25922 (МПК 0,38-0,75 мг/мл). Для остальных экстрактов отмечена меньшая выраженность антибактериальных свойств (МПК > 1 мг/мл). Минимальные бактерицидные концентрации для большинства растительных экстрактов были равны МПК или отличались от нее не более чем на одно разведение.

Исследование сочетанного воздействия в комбинациях с АМП выполнено для 4 растительных экстрактов с выявленной высокой антибактериальной активностью (экстракты брусники обыкновенной, эвкалипта прутовидного, дуба обыкновенного, толокнянки обыкновенной). Данные экстракты в концентрациях 1/4 и 1/8 от МПК не оказывали значимого влияния на активность аминогликозидов (амикацин, тобрамицин), карбапенемов (имипенем, меропенем) и фторхинолонов (ципрофлоксацин). Все водные экстракты оказывали универсальный антагонистический эффект на антибактериальную активность колистина в отношении всех штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, что может объясняться ограничениями диско-диффузионного метода. Большая молекулярная масса полимиксинов (969 для колистина) затрудняет диффузию АМП в питательной среде. Компоненты растительных экстрактов могут оказывать модифицирующее воздействие на структуру входящего в состав среды агар-агара и замедлять диффузию колистина.

В отношении XDR штаммов *A. baumannii* БА-026 и *A. baumannii* БА-032 выявлен синергидный эффект комбинации цефтазидима и водных растительных экстрактов, наиболее выраженный для водного экстракта эвкалипта прутовидного (таблица 2).

Таблица 2

Эффекты сочетанного воздействия экстракта эвкалипта прутовидного и цефтазидима на микроорганизмы

	Диаметр зоны подавления роста, мм			Эффект взаимодействия
	1/4 МПК	1/8 МПК	контроль	
<i>A. baumannii</i> БА-026	16	13	9	С
<i>A. baumannii</i> БА-032	17	15	10	С
<i>P. aeruginosa</i> БП-056	23	25	25	Н
<i>P. aeruginosa</i> БП-074	25	30	27	Н
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	30	30	30	Н

Примечание: Н – нейтральный эффект, С – синергидный эффект.

Таблица 3

Эффекты сочетанного воздействия экстракта эвкалипта прутовидного и цефтазидима на XDR клинические изоляты *A. baumannii*

№ п/п	Микро-организм	Лаб. №	Карба-пенемаза	Цефтазидим, диаметр зон подавления роста (мм)		Характер взаимодействия	ΣФПК
				эвкалипт, 1/8 МПК	контроль		
1	<i>A. baumannii</i>	БА-005	ОХА-40	8	6	Н	
2	<i>A. baumannii</i>	БА-006	ОХА-40	26	22	Н	
3	<i>A. baumannii</i>	БА-007	ОХА-40	14	11	С	0,50
4	<i>A. baumannii</i>	БА-011	ОХА-40	6	6	Н	
5	<i>A. baumannii</i>	БА-012	ОХА-40	6	6	Н	
6	<i>A. baumannii</i>	БА-026	ОХА-40	12	6	С	0,25
7	<i>A. baumannii</i>	БА-029	ОХА-40	6	6	Н	
8	<i>A. baumannii</i>	БА-032	ОХА-40	14	7	С	0,38
9	<i>A. baumannii</i>	А-010	ОХА-40	14	10	С	0,5
10	<i>A. baumannii</i>	А-019	ОХА-40	6	6	Н	
11	<i>A. baumannii</i>	А-034	ОХА-23 + ОХА-40	10	9	Н	
12	<i>A. baumannii</i>	А-036	ОХА-23 + ОХА-40	12	8	С	0,5
13	<i>A. baumannii</i>	А-041	ОХА-23	15	12	С	0,75
14	<i>A. baumannii</i>	А-042	ОХА-40	6	6	Н	
15	<i>A. baumannii</i>	А-047	ОХА-23	6	6	Н	
16	<i>A. baumannii</i>	А-049	ОХА-40	6	6	Н	
17	<i>A. baumannii</i>	А-050	ОХА-40	6	6	Н	
18	<i>A. baumannii</i>	А-053	ОХА-40	6	6	Н	
19	<i>A. baumannii</i>	А-054	ОХА-40	12	9	С	0,75
20	<i>A. baumannii</i>	А-057	ОХА-40	6	6	Н	
21	<i>A. baumannii</i>	А-059	ОХА-40	13	8	С	0,50
22	<i>A. baumannii</i>	А-065	ОХА-40	14	7	С	0,38
23	<i>A. baumannii</i>	А-075	ОХА-40	6	6	Н	
24	<i>A. baumannii</i>	А-076	ОХА-40	6	6	Н	

Примечание: Н – нейтральный эффект, С – синергидный эффект.

Для более детальной оценки эффективности синергидного взаимодействия водного настоя эвкалипта и цефтазидима из рабочей коллекции отобрано 24 штамма *A. baumannii*, устойчивых к большинству β-лактамов АПМ, включая карбапенемы. Все отобранные штаммы являлись

продуцентами ОХА-карбапенемаз (таблица 3). Синергидный эффект был выявлен для 9 из 24 штаммов (37,5%), при этом для 7 из них (29,2%) он подтвержден методом «шахматной доски» (ΣФПК 0,25-0,50).

Выявлен синергидный антибактериальный эффект ( $\Sigma$ ФПК 0,25-0,50) комбинации водного экстракта из эвкалипта прутовидного и цефтазида в отношении 29,2% XDR штаммов *A. baumannii*, продуцирующих ОХА-карбапенемазы. Отсутствие аналогичного влияния на активность карбапенемов позволяет предположить, что механизм обнаруженного эффекта не связан с блокированием ферментативной активности карбапенемаз, а вызван, скорее, восстановлением проницаемости клеточной стенки для АМП или блокированием эффлюксных систем в результате воздействия отдельных компонентов растительного экстракта.

В доступной литературе имеются многочисленные указания на выраженную антибактериальную активность экстрактов и эфирных масел, получаемых из листьев эвкалиптов различных видов [15]. В работе F.M. Reda выявлен синергидный антибактериальный эффект метанолового экстракта из листьев *E. camaldulensis* в сочетании с гентамицином или цефтриаксоном в отношении штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*, антибактериальная активность в отношении *A. baumannii* авторами не исследовалась [14]. Заслуживает внимания выраженная бактерицидная активность дербенника иволистного (*Lythrum salicaria*) в отношении *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, выявленная в работе E. Guclu [8]. Предложено использование экстрактов из *L. salicaria* для местной антисептической терапии при инфекциях кожи и мягких тканей, инфекций ожоговых ран, диабетической стопы, вызванных MDR и XDR грамотрицательными возбудителями. Известно, что *L. salicaria* широко используется в традиционной медицине еще с античных времен, в том числе перорально в виде настоев и отваров, например для лечения диареи, а также местно для лечения трофических язв и инфекционных поражений кожи [10].

В работе Y. Miyasaki скрининг антибактериальной активности 60 различных растений, выполненный методом микроразведений в бульоне, позволил выявить несколько экстрактов, высокоактивных в отношении MDR штаммов *A. baumannii*, в том числе экстракты харитаки (*Terminalia chebula*), шиповника морщинистого (*Rosa rugosa*) и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) [12]. В дальнейшем при хроматографическом разделении веществ, входящих в состав растительных экстрактов, и определении антибактериальной активности каждой из фракций был выделен и идентифицирован норвогонин, МПК и МБК которого для клинически значимых XDR штаммов *A. baumannii* составили соответственно 0,128 мг/мл и 0,256 мг/мл. Норвогонин выделен из экстракта шлемника бай-

кальского – растения, используемого в традиционной медицине, в том числе в качестве местного антисептика [13]. Однако при изучении сочетанного воздействия норвогонина совместно с синтетическими АМП различных классов не обнаружено ни одной комбинации с синергидной антибактериальной активностью на антибиотикорезистентные штаммы *A. baumannii*.

Определенные в настоящем исследовании МПК водных экстрактов из нескольких растений Беларуси сопоставимы с МПК норвогонина для *A. baumannii* (0,128 мг/мл) [13], хотя и превышают ее в 3-6 раз. Так, МПК экстракта брусники обыкновенной и толокнянки обыкновенной составили для карбапенемаза-продуцирующих штаммов *A. baumannii* 0,35-0,78 мг/мл. Поскольку полученные экстракты представляют собой совокупность различных веществ, выделение из их состава вторичных метаболитов, обуславливающих антибактериальную активность, позволит получить антисептические препараты с более низкими значениями МПК для *A. baumannii* и других XDR грамотрицательных микроорганизмов.

Таким образом, МПК водных растительных экстрактов значительно (в десятки и сотни раз) превышают МПК АМП для антибиотикочувствительных штаммов. Однако в случае инфекций, вызванных XDR микроорганизмами с высокими значениями МПК АМП, можно рассматривать возможность проведения фитотерапии в качестве дополнения к проводимой системной антибиотикотерапии. При сочетанном воздействии на микробную клетку водные растительные экстракты не оказывают значимого влияния на антибактериальную активность аминогликозидов, карбапенемов и фторхинолонов. Только для комбинации водного экстракта эвкалипта прутовидного и цефтазида выявлен синергидный антибактериальный эффект в отношении некоторых XDR штаммов *A. baumannii*, продуцирующих ОХА-карбапенемазы.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 42-48. [Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shek E.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MAR-

- ATHON» 2013-2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2017; 19 (1): 42-48. (in Russ.)].
2. *Танальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В.* Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 10-15. [Tanal'ski D.V., Osipov V.A., Zhavoronok S.V. Carbapenemases of gram-negative pathogens: spread and methods of detection. Meditsinskiy zhurnal. 2012; (2): 10-15. (in Russ.)].
  3. *Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Азизов И.С., Козлов Р.С.* Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37-41. [Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., Dekhnich A.V., Azizov I.S., Kozlov R.S. «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2017; 19 (1): 37-41 (in Russ.)].
  4. *Abdallah E.M.* Plants: an alternative source for antimicrobials // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – Vol. 1, N 6. – P. 16-20.
  5. *Adwan G., Abu-Shanab B., Adwan K.* Antibacterial activities of some plant extracts alone and in combination with different antimicrobials against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2010. – Vol. 3, N 4. – P. 266-269. – DOI: 10.1016/S1995-7645(10)60064-8.
  6. *Das K., Tiwari R.K.S., Shrivastava D.K.* Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends // Journal of Medicinal Plants Research. – 2010. – Vol. 4, N 2 – P. 104-111. – DOI: 10.5897/JMPR09.03.
  7. *Djeussi D.E., Noumedem J.A., Seukep J.A., Fankam A.G., Voukeng I.K., Tankeo S.B., Nkuete A.H., Kuete V.* Antibacterial activities of selected edible plants extracts against multidrug-resistant Gram-negative bacteria // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 164. – DOI: 10.1186/1472-6882-13-164.
  8. *Guclu E., Genc H., Zengin M., Karabay O.* Antibacterial activity of *Lythrum salicaria* against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* // Annual Research and Review in Biology – 2014. – Vol. 4, N 7. – P. 1099-1105. – DOI: 10.9734/ARRB/2014/7357.
  9. *Heidary M., Hashemi A., Goudarzi H., Khoshnood S., Roshani M., Azimi H., Goudarzi M.* The antibacterial activity of Iranian plants extracts against metallo beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains // Journal of Paramedical Sciences. – 2016. – Vol 7, N 1. – P. 13-19. – DOI: 10.22037/jps.v7i1.11203.
  10. *Humadi S.S., Istudor V.* *Lythrum salicaria* (purple loosestrife). Medicinal use, extraction and identification of its total phenolic compounds // FARMACIA. – 2009. – Vol. 57, N 2. – P. 192-200.
  11. *Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Pateron D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatoopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clinical Microbiology and Infection. – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 268-281. – DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
  12. *Miyasaki Y., Nichols W.S., Morgan M.A., Kwan J.A., Van Benschoten M.M., Kittell P.E., Hardy W.D.* Screening of herbal extracts against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* // Phytotherapy Research. – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 1202-1206. – DOI: 10.1002/ptr.3113.
  13. *Miyasaki Y., Rabenstein J.D., Rhea J., Crouch M.-L., Mocek U.M., Kittell P.E., Morgan M.A., Nichols W.S., Van Benschoten M. M., Hardy W.D., Liu G.Y.* Isolation and characterization of antimicrobial compounds in plant extracts against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 4. – Art. e61594. – DOI: 10.1371/journal.pone.0061594.
  14. *Reda F.M., El-Zawahry Y.A., Omar A.R.* Synergistic effect of combined antibiotic and methanol extract of *Eucalyptus camaldulensis* leaf against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* // International Journal of Applied Sciences and Biotechnology. – 2017. – Vol 5, N 4. – P. 486-497. – DOI: 10.3126/ijasbt.v5i4.18620.
  15. *Sebei K., Sakouhi F., Herchi W., Khouja M.L., Boukhchina S.* Chemical composition and antibacterial activities of seven *Eucalyptus* species essential oils leaves // Biological Research. – 2015. – Vol. 48, N 1. – P. 7. – DOI: 10.1186/0717-6287-48-7.
  16. *Srivastava J., Chandra H., Nautiya A.R., Kalra S.J.S.* Antimicrobial resistance and plant-derived antimicrobials as an alternative drug line to control infections // 3 Biotech. – 2014. – Vol. 4, N 5 – P. 451-460. – DOI: 10.1007/s13205-013-0180-y.
  17. *Tegos G., Stermitz F.R., Lomovskaya O., Lewis K.* Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2002. – Vol. 46, N 10. – P. 3133-3141. – DOI: 10.1128/AAC.46.10.3133-3141.2002.
  18. *White R.L., Burgess D.S., Manduru M., Bosso J.A.* Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1996. – Vol. 40, N 8. – P. 1914-1918.