

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iaacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
Гены вирулентности у *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями
- 14 Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.
Биопленки при микобактериальной инфекции
- 21 Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С.
Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19

Антимикробные препараты

- 31 Карпова Е.В., Колчанова Н.Э., Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
Микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и образуемых ими биопленок
- 40 Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.
Цефтаролина фосамил – цефалоспорины V поколения с анти-MRSA активностью в лечении тяжелых инфекций в педиатрической практике

Антибиотикорезистентность

- 59 Чеботарь И.В., Кулешов К.В.
Между антибиотикорезистентностью и вирулентностью: диалектика бактериального фитнеса
- 67 Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Азизов И.С., Шек Е.А., Романов А.В., Трушин И.С., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования
- 79 Вербенко Д.А., Соломка В.С., Дерябин Д.Г., Левичева Ю.Ю., Карамова А.Э., Кубанов А.А.
Определение генетических детерминант устойчивости штаммов *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам методом минисеквенирования

Опыт работы

- 87 Бонцевич Р.А., Тихойванова А.А., Анненков Н.В., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Богданова В.О., Лучинина Е.В.
Определение выбора режима антибактериальной терапии старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 98 Лихачев И.В., Кафтырева Л.А., Самойлова А.А., Краева Л.А., Михайлов Н.В.
Разработка E-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Описание клинических случаев

- 104 Рачина С.А., Федина Л.В., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Зайналабидова Х.Г., Коваль А.А., Бурмистрова Е.Н., Савочкина Ю.А., Сычев И.Н., Кулешов В.Г., Ларин Е.С.
Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения
- 113 Довгань Е.В., Андреев В.А., Боровой В.Н., Кузьмина Е.В., Андреева И.В., Коваленко Т.Н., Овчинников Т.Г., Козырев О.А.
Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с COVID-19: описание случаев и лечение в условиях областного стационара

Разработка E-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Лихачев И.В., Кафтырева Л.А., Самойлова А.А., Краева Л.А., Михайлов Н.В.

ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Иван Владимирович Лихачев
Эл. почта: liv-dnt@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, минимальная подавляющая концентрация, E-тест, лекарственный синергизм.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Разработать тест-полоски с веществами, способными потенцировать действие антимикробных препаратов при лечении заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*.

Материалы и методы. Для оценки комбинированного действия с антибиотиками использовали азидотимидин и байкалин. Определение чувствительности к комбинациям антибиотиков (гентамицин, цефотаксим, ципрофлоксацин и хлорамфеникол) с азидотимидином и байкалином проводили модифицированным градиентно-диффузионным методом (cross-test). Использовали тест-полоски, изготовленные в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Исследовали штаммы *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам (n = 20). Результат совместного действия двух соединений оценивали путем расчета фракционных подавляющих концентраций ΣФПК.

Результаты. Значения МПК снижались в восемь раз при сочетании азидотимидина с гентамицином и в два раза в комбинации с ципрофлоксацином. Значения МПК не снижались в комбинации азидотимидина с цефотаксимом или с хлорамфениколом. Установлено, что азидотимидин обладает антибактериальной активностью в отношении штаммов *K. pneumoniae*: МПК₅₀ = 1 мкг/мл и МПК₉₀ = 2 мкг/мл. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ для байкалина составляли > 256 мкг/мл. Выявлен синергидный антибактериальный эффект при сочетании азидотимидина с гентамицином (диапазон ΣФПК 0,33–0,50). Аддитивный эффект (ΣФПК 0,65–0,84) выявлен при сочетании азидотимидина с ципрофлоксацином. Байкалин в два раза снижал значение МПК цефотаксима, значения МПК₅₀ для гентамицина также снизились в два раза. Байкалин не влиял на чувствительность полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* к ципрофлоксацину и хлорамфениколу. Синергизм был выявлен в комбинации байкалин-цефотаксим (ΣФПК 0,52–0,75 – аддитивный эффект).

Выводы. Разработка тест-полосок, на которые нанесены азидотимидин и байкалин, позволяет упростить способы оценки комбинированного действия сочетаний данных веществ с антибиотиками и избежать трудоемких подготовительных этапов. Наше исследование продемонстрировало, что азидотимидин проявляет синергидную активность в сочетании с гентамицином и ципрофлоксацином, а байкалин – в сочетании с цефотаксимом. Дальнейшие исследования в этой области могут иметь большие перспективы для практического здравоохранения.

Original Article

Development of gradient diffusion strips to identify the potentiating effect of antimicrobial compounds against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains

Likhachev I.V., Kaftyreva L.A., Samoiloa A.A., Kraeva L.A., Mikhailov N.V.

Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:
Ivan V. Likhachev
E-mail: liv-dnt@mail.ru

Key words: antibiotic resistance, minimum inhibitory concentrations, gradient diffusion strips, drug synergism.

Objective. The aim of the study was to develop gradient diffusion strips with substances capable of potentiating the action of antibiotics for the treatment of infections caused by multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae*.

Materials and methods. The substances azidothymidine and baicalin were used to evaluate the joint action of combinations of antibiotics with substances that potentiate their action. Determination of susceptibility to combinations of antibiotics (gentamicin, cefotaxime, ciprofloxacin and chloramphenicol) with the listed substances was carried out by a modified gradient-diffusion method (cross-test). We used

Лихачев И.В. и соавт.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

gradient diffusion strips, which was made in the Saint-Petersburg Pasteur Institute. We investigated clinical multidrug-resistant *K. pneumoniae* strains ($n = 20$). The result of the joint action of a combination of two compounds was assessed by calculating the fractional inhibitory concentrations Σ FIC.

Results. The values of MIC decreased eightfold when azidothymidine was combined with gentamicin and two times when combined with ciprofloxacin. MIC values were not reduced by the combination of azidothymidine with cefotaxime or chloramphenicol. It has been established that azidothymidine has antibacterial activity against strains of *K. pneumoniae*: $MIC_{50} - 1 \mu\text{g/ml}$ and $MIC_{90} - 2 \mu\text{g/ml}$. The MIC_{50} and MIC_{90} values for baicalin were $> 256 \mu\text{g/ml}$. A synergistic antibacterial effect was detected when azidothymidine was combined with gentamicin (Σ FIC 0.33–0.50). An additive effect (Σ FIC 0.65–0.84) was detected when azidothymidine was combined with ciprofloxacin. Baicalin reduced the MIC value of cefotaxime by half, and the MIC_{50} values for gentamicin also decreased by half. Baicalin did not affect the susceptibility of multidrug-resistant *K. pneumoniae* strains to ciprofloxacin and chloramphenicol. Synergism was detected in the combination of baicalin and cefotaxime (Σ FIC 0.52 – 0.75 – additive effect).

Conclusions. The development of gradient diffusion strips with azidothymidine and baicalin makes it possible to simplify methods for assessing the joint action of combinations of these substances with antibiotics and to avoid time-consuming preparatory steps. Our study demonstrated that azidothymidine exhibits synergistic activity in combination with gentamicin and ciprofloxacin and baicalin – in combination with cefotaxime. Further studies are needed to evaluate the potential use of these combinations in practical healthcare.

Введение

Грамотрицательные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью являются важной причиной заболеваемости и летальности у госпитализированных пациентов, в основном из-за ограниченного количества доступных вариантов лечения и сопутствующих заболеваний [1, 2]. В настоящее время число новых антимикробных препаратов (АМП), ежегодно поступающих на рынок, не соответствует развитию устойчивости бактерий к антибиотикам [3, 4]. Сам процесс разработки лекарственных средств трудоемкий и дорогостоящий, и практически невозможно за короткий период времени разработать новые препараты, эффективные по отношению к антибиотикорезистентным штаммам [5, 6]. В настоящее время для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, используется комбинированная антимикробная терапия [7]. Одним из направлений данной терапии является использование комбинаций антибиотиков с растительными экстрактами, которые могут уменьшать значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) [8]. Изучение веществ, не являющихся антибиотиками, но потенцирующих действие АМП, способствует увеличению возможностей лечения заболеваний [9].

Методы определения чувствительности бактерий к комбинациям веществ направлены на выявление характера совместного действия препаратов на бактериальную клетку (индифферентный, аддитивный, синергидный или антагонистический) [10, 11].

Для оценки сочетанного действия комбинаций АМП на микроорганизм используют следующие методы: ме-

тод шахматной доски (checkerboard method) [12], метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (multiple combination bactericidal testing, MCBT) [13], метод оценки кривых гибели бактерий (Time-kill assay, ТКА) [14] и кросс-тест (модифицированный метод градиентной диффузии, выполняемый при помощи МПК тест-полосок) [15].

Кросс-тест является наиболее удобным для применения в лабораторной практике методом из вышеперечисленных. Оценка совместного действия веществ, потенцирующих действие антибиотиков, с АМП при помощи других методов на практике сопряжена с методическими трудностями – сложностью приготовления рабочих растворов веществ, строгого соблюдения режимов их хранения и др. Разработка тест-полосок, импрегнированных данными веществами, позволит получить достоверные результаты и избежать трудоемких подготовительных этапов.

Цель исследования – разработать тест-полоски с веществами, способными потенцировать действие АМП при лечении заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*.

Материалы и методы

В работе использовали тест-полоски, изготовленные в отделе новых технологий Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера. На лицевую сторону тест-полоски, выполненной из пористого материала, было нанесено типографское изображение шкалы со значениями

Таблица 1. Значения МПК антибиотиков и их комбинаций с исследуемыми веществами для изолятов *K. pneumoniae*

АМП	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀ АМП + азидотимидин	МПК ₉₀ АМП + азидотимидин	МПК ₅₀ АМП + байкалин	МПК ₉₀ АМП + байкалин
Гентамицин	128	128	16	16	64	128
Цефотаксим	64	128	64	128	32	64
Ципрофлоксацин	8	16	4	8	8	16
Хлорамфеникол	32	32	32	32	32	32

АМП – антимикробный препарат; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

концентрации антибиотика (или тестируемого вещества). Противоположная сторона полоски была пропитана 16-ю концентрациями испытуемого вещества (азидотимидин или байкалин) или антибиотика (гентамицин, цефотаксим, ципрофлоксацин и хлорамфеникол).

Контроль качества выпускаемых тест-полосок осуществляли с использованием референтных штаммов *Escherichia coli* ATCC®25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC®29213. Допустимые и целевые диапазоны значений МПК для контрольных штаммов оценивали согласно данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) («Regular and extended internal quality control for determining MIC and disk diffusion according to EUCAST recommendations») и рекомендаций Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2021-01).

В исследовании использовали штаммы *K. pneumoniae* (n = 20) с множественной лекарственной устойчивостью, выделенные от пациентов различных стационаров Санкт-Петербурга. Штаммы были устойчивы ко всем исследуемым антибиотикам (гентамицин, цефотаксим, ципрофлоксацин, хлорамфеникол).

Азидотимидин (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и байкалин (ООО «Камелия-ЛТ», Россия) использовали для оценки эффективности комбинированного действия с антибиотиками. Байкалин экстрагировали из сухого измельченного сырья (шлемник байкальский, *Scutellaria baicalensis*). Для получения экстракта в колбу добавляли 30 г растительного сырья и 100 мл 95% этилового спирта, устанавливали на магнитную мешалку и перемешивали в течение 8 ч. Далее суспензию фильтровали через бумажный фильтр под вакуумом. Фильтрат хранили при – 20°C в течение 12 ч. Выпавший после замораживания мелкокристаллический порошок отделяли центрифугированием от жидкости и растворяли в объеме диметилсульфоксида (ДМСО), необходимом для получения требуемой концентрации.

Определение чувствительности к комбинациям исследуемых АМП с перечисленными веществами проводили модифицированным методом градиентной диффузии (cross-test). МПК₅₀ и МПК₉₀ определяли как concentra-

ции АМП, которые ингибируют рост 50% и 90% исследуемых штаммов микроорганизмов соответственно.

Результаты

На первом этапе исследования разработанные тест-полоски были протестированы на референтных штаммах микроорганизмов. Каждый антибиотик тестировали трижды для оценки воспроизводимости результатов. Полученные значения МПК находились в допустимых пределах стандартов EUCAST (v.12.0) и Клинических рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2021-01).

На втором этапе работы методом градиентной диффузии определяли значения МПК₅₀ и МПК₉₀ для гентамицина, цефотаксима, ципрофлоксацина и хлорамфеникола в отношении полирезистентных изолятов *K. pneumoniae*. Был исследован потенциальный синергизм антимикробных препаратов с азидотимидином и байкалином. Результаты определения значений МПК₅₀ и МПК₉₀ для вышеперечисленных антибиотиков, а также их комбинаций с тестируемыми веществами для изолятов *K. pneumoniae* представлены в Таблице 1.

На третьем этапе оценивали результат комбинированного действия двух препаратов. Для каждого штамма *K. pneumoniae* рассчитывали индекс фракционной подавляющей концентрации (ΣФПК) (fractional inhibitory concentrations, ΣFIC) в соответствии с формулой (1). При ΣФПК ≤ 0,5 эффект комбинации оценивали как синергидный, при 0,5 < ΣФПК ≤ 1,0 как аддитивный, при 1,0 < ΣФПК ≤ 4,0 как нейтральный и при ΣФПК > 4,0 – как антагонистический [16].

$$\Sigma\text{ФПК} = \text{МПК}_{\text{АБ}} / \text{МПК}_{\text{А}} + \text{МПК}_{\text{БА}} / \text{МПК}_{\text{Б}} \quad (1),$$

где МПК_А – МПК антибиотика А;

МПК_Б – МПК вещества Б;

МПК_{АБ} – МПК антибиотика А в присутствии вещества Б;

МПК_{БА} – МПК вещества Б в присутствии антибиотика А;

ΣФПК – индекс фракционной подавляющей концентрации.

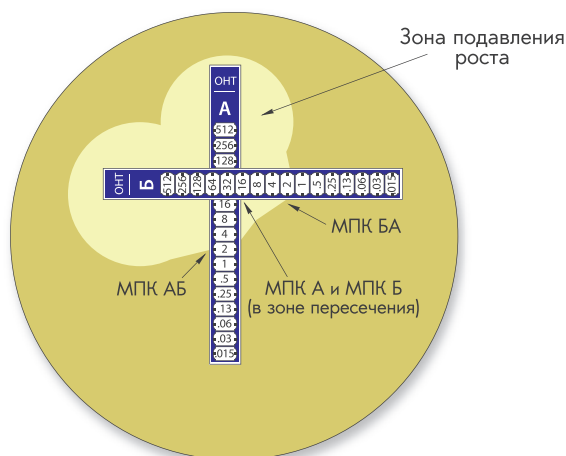


Рисунок 1. Схема постановки и учета результатов кросс-теста

Схема постановки и учета результатов кросс-теста представлена на Рисунок 1.

Обсуждение

Азидотимидин и байкалин использовали для оценки комбинированного действия с антибиотиками. Азидотимидин (3-азидо-3-дезокситимидин, зидовудин) представляет собой аналог тимидина, принимаемый перорально или внутривенно для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [17]. В исследованиях *in vitro* было показано, что азидотимидин обладает антибактериальной активностью против представителей порядка Enterobacterales, включая *K. pneumoniae*, из-за его включения в бактериальный геном и последующего обрыва цепи ДНК [18–20]. Помимо антимикробной активности, исследования *in vitro* показали, по меньшей мере, аддитивный эффект азидотимидина в сочетании с несколькими антибиотиками, такими как колистин и триметоприм, в отношении некоторых грамотрицательных бактерий [21, 22].

Байкалин – это соединение класса флавоноидов из корней шлемника байкальского *Scutellaria baicalensis* и шлемника обыкновенного *Scutellaria lateriflora*, которые являются одними из наиболее часто используемых для лечения бактериальных заболеваний растений в тради-

ционной китайской медицине [23, 24]. Байкалин проявляет синергидную активность в сочетании с цефотаксимом против некоторых штаммов *K. pneumoniae*, ингибируя экспрессию мРНК СТХ-М-1 [7].

По результатам исследования было установлено, что азидотимидин обладает антибактериальной активностью в отношении штаммов *K. pneumoniae*: $MPC_{50} = 1$ мкг/мл и $MPC_{90} = 2$ мкг/мл. Значения MPC_{50} и MPC_{90} для байкалина составляли > 256 мкг/мл.

В ходе работы были исследованы 20 изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью. Как показано в Таблице 1, значения MPC_{50} и MPC_{90} снижались в восемь раз при сочетании азидотимидина с гентамицином и в два раза в комбинации с цiproфлоксацином. Значения МПК не снижались в комбинации азидотимидина с цефотаксимом или с хлорамфениколом. Выявлен синергидный антибактериальный эффект при сочетании азидотимидина с гентамицином (диапазон $\Sigma ФПК$ 0,33–0,50). Аддитивный эффект ($\Sigma ФПК$ 0,65–0,84) выявлен при сочетании азидотимидина с цiproфлоксацином.

Байкалин в два раза снижал значение МПК цефотаксима, значения MPC_{50} гентамицина также снизились в два раза. Байкалин не влиял на уровень чувствительности исследуемых штаммов к цiproфлоксацину и хлорамфениколу (Таблица 1). Синергизм был выявлен в комбинации байкалин-цефотаксим ($\Sigma ФПК$ 0,52–0,75 – аддитивный эффект).

Заключение

Определение синергизма антибиотиков с веществами, потенцирующими их действие, методом градиентной диффузии показало разнообразный характер взаимодействия. Азидотимидин проявлял синергидный эффект в комбинации с гентамицином, а также с цiproфлоксацином в отношении исследуемых изолятов *K. pneumoniae*. Байкалин проявлял синергидную активность в сочетании с цефотаксимом.

Потенциальный синергидный эффект комбинации антибиотиков и других веществ (азидотимидин, байкалин) может быть эффективным в отношении полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий. Для оценки возможности использования этих комбинаций в клинической практике необходимы дальнейшие исследования.

Литература

- Karakonstantis S., Kritsotakis E.I., Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):271-282. DOI: 10.1093/jac/dkz401
- Vena A., Giacobbe D.R., Castaldo N., Cattelan A., Musini C., et al. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant Enterobacterales. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(2):71. DOI: 10.3390/antibiotics9020071
- Coates A.R., Halls G., Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol.* 2011;163:184-194. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01250.x
- Blanquart F. Evolutionary epidemiology models to predict the dynamics of antibiotic resistance. *Evol Appl.* 2019;12(3):365-383. DOI: 10.1111/eva.12753
- Årdal C., Balasegaram M., Laxminarayan R., McAdams D., Outtersson K., Rex J.H., et al. Antibiotic development – economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(5):267-274. DOI: 10.1038/s41579-019-0293-3
- Hu Y., Liu Y., Coates A. Azidothymidine produces synergistic activity in combination with colistin against antibiotic-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01630-18. DOI: 10.1128/AAC.01630-18
- Savoldi A., Carrara E., Piddock L.J.V., Franceschi F., Ellis S., Chiamenti M., et al. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infect Dis.* 2021;21:545. DOI: 10.1186/s12879-021-06253-x
- 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*. *Int J Appl Sciences Biotechnol.* 2017;5(4):486-497. DOI: 10.3126/ijasbt.v5i4.18620
- Doléans-Jordheim A., Bergeron E., Berezziat F., Benlarbi S., Dumitrescu O., Mazoyer M.A., et al. Zidovudine (AZT) has a bactericidal effect on Enterobacteria and induces genetic modifications in resistant strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(10):1249-1256. DOI: 10.1007/s10096-011-1220-3
- Polyak M.S. The role of bacteriological service in providing the effective antibiotic therapy today. *Medicinskij alfavit. Sovremennaya laboratoriya № 2.* 2014;12(228):27-31. Russian. (Поляк М.С. Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе. Медицинский алфавит. Современная лаборатория № 2. 2014;12(228):27-31.)
- Schwalbe R., Steele-Moore L., Goodwin A.C. Antimicrobial susceptibility testing protocol. CRC Press; 2007. P. 280-382.
- Laishram S., Pragasam A.K., Bakthavatchalam Y.D., Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(4):445-468. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_17_189
- Brennan-Krohn T., Kirby J.E. When one drug is not enough. Context, methodology, and future prospects in antibacterial synergy testing. *Clin Lab Med.* 2019;39:345-358. DOI: 10.1016/j.cll.2019.04.002
- Brennan-Krohn T., Kirby J.E. Antimicrobial synergy testing by the inkjet printer-assisted automated checkerboard array and the manual time-kill method. *J Vis Exp.* 2019;(146):e58636. DOI: 10.3791/58636
- Tapalski D.V., Lagun L.V. Methods for determining the susceptibility to antibiotic combinations of gram-negative bacteria with extreme and complete antibiotic resistance. RB: Ministry of Health of the Republic of Belarus; 2017. Russian. (Тапальский Д.В., Лагун Л.В. Методы определения чувствительности к комбинациям антибиотиков грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью. РБ: Министерство здравоохранения республики Беларусь; 2017.)
- Tapalski D.V., Petrovskaya T.A., Kozlova A.I., Edelstein M.V. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug- and extensively drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapija.* 2020;22(2):128-136. Russian. (Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(2):128-136.) DOI: 10.36488/cmasc.2020.2
- Mitsuya H., Broder S. Strategies for antiviral therapy in AIDS. *Nature.* 1987;325:773-778.
- Monno R., Marcuccio L., Valenza M.A., Leone E., Bitetto C., Larocca A., et al. *In vitro* antimicrobial properties of azidothymidine (AZT). *Acta Microbiol Immunol Hung.* 1997;44:165-171. PMID: 9330665.
- Mascellino M.T., Iona E., legri F., De Gregoris P., Farinelli S. *In vitro* activity of zidovudine alone and in combination with ciprofloxacin against *Salmonella* and *Escherichia coli*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1993;7:23-28. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1993.tb00377.x
- Elwell L.P., Ferone R., Freeman G.A., Fyfe J.A., Hill J.A., Ray P.H., et al. Antibacterial activity and mechanism of action of 3'-azido-3'-deoxythymidine (BW A509U). *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:274-280. DOI: 10.1128/AAC.31.2.274
- Falagas M.E., Voulgaris G.L., Tryfinopoulou K., Giakoupi P., Kyriakidou M., Vatopoulos A., et al. Synergistic activity of colistin with azidothymidine against colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates collected

- from inpatients in Greek hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(6):855-858. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.021
22. Wambaugh M.A., Shakya V.P.S., Lewis A.J., Mulvey M.A., Brown J.C.S. High-through-put identification and rational design of synergistic small-molecule pairs for combating and bypassing antibiotic resistance. *PLoS Biol*. 2017;15:e2001644. DOI: 10.1371/journal.pbio.2001644
23. Gao X., Guo M., Li Q., Peng L., Liu H., Zhang L., et al. Plasma metabolomic profiling to reveal antipyretic mechanism of Shuang-huang-lian injection on yeast-induced pyrexia rats. *PLoS One*. 2014;9(6):100017. DOI: 10.1371/journal.pone.0100017
24. Liao H., Ye J., Gao L., Liu Y. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: a comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110917. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110917
25. Cai W., Fu Y., Zhang W., Chen X., Zhao J., Song W., et al. Synergistic effects of baicalein with cefotaxime against *Klebsiella pneumoniae* through inhibiting CTX-M-1 gene expression. *BMC Microbiol*. 2016;16:181. DOI: 10.1186/s12866-016-0797-1