

5-бөлім
МИКРОБИОЛОГИЯ

Раздел 5
МИКРОБИОЛОГИЯ

Section 5
MICROBIOLOGY

**Джумагазиева А.Б.¹, Кенешева С.Т.², Бакытов Д.Б.³, Бердібай С.Б.⁴,
Парецкая Н.А.⁵, Датхаев У.М.⁶, Карпенюк Т.А.⁷, Тамазян Р.А.⁸, Ильин А.И.⁹**

¹студент PhD-докторантуры, и.о. заведующего лабораторией микробиологии, e-mail: r_dawa@mail.ru

²студент PhD-докторантуры, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии,
e-mail: silentium_n@bk.ru

³студент PhD-докторантуры, начальник отдела информационных технологий, e-mail: daulet_1988@mail.ru

⁴студент PhD-докторантуры, начальник отдела метрологического обеспечения, e-mail: sniper_8888@mail.ru

⁵кандидат химических наук, заведующий лабораторией физической и биоорганической химии,
e-mail: vojjoва_nat@mail.ru

⁶доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации, e-mail: u_datxaev@mail.ru

⁷доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии, e-mail: Tatyana.Karpenyuk@kaznu.kz

⁸кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией рентгеноструктурных исследований Института тонкой органической химии Национальной Академии Наук Республики Армения,
Армения, г. Ереван, e-mail: rafael.tamazyan@gmail.com

⁹доктор химических наук, академик Казахской Национальной Академии Естественных Наук,
председатель правления, e-mail: ilin_ai@mail.ru

^{1,2,3,4,5,9}АО «Научный центр противомикробных препаратов», Казахстан, г. Алматы

^{1,6}Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

^{2,7}Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

^{3,4}Казахский национальный исследовательский технический университет имени К.И. Сатпаева,
Казахстан, г. Алматы

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИОДА
В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИЙ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Несмотря на увеличение количества новых антибактериальных препаратов на фармацевтическом рынке, возникновение антибиотикорезистентности в настоящее время является глобальной медицинской и социальной проблемой. В связи с этим разработка и создание принципиально новых антимикробных препаратов неантибиотического ряда для лечения инфекционных заболеваний, вызванных множественно устойчивыми микроорганизмами, является актуальной проблемой. Вещества галогенового ряда характеризуются сильным бактерицидным действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также повышают липофильность лекарственных веществ и облегчают их прохождение через биомембраны. Создание комплексов органических соединений (производных углеводов, аминокислот) с галогенами приводит к появлению новых видов биоактивностей или заметному усилению имеющихся. Целью данного исследования являлось изучение антимикробной активности оригинальных координационных соединений в отношении микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью и их скрининг на определение наиболее эффективных антимикробных агентов с целью дальнейшего исследования. Оригинальные соединения, упоминаемые в исследовании, получены путем реакции комплексообразования между ионами лития/калия, иода и органических лигандов. В качестве тест-штаммов использовались мультирезистентные и чувствительные микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Определение минимальной бактерицидной концентрации осуществлялось методом двукратных серийных разведений в жидкой среде. В ходе исследования, несмотря на несомненно высокую антибактериальную активность всех 8 исследуемых образцов, было выделено 3 координационных соединения, обладающих наибольшим антимикробным эффектом в отношении мультирезистентных штаммов. Полученные результаты обуславливают перспективность дальнейшего изучения данных соединений с целью создания в будущем таких антимикробных препаратов, которые не вызывали бы возникновения резистентности микроорганизмов, а также могли бы использоваться в отношении уже существующих мультирезистентных штаммов.

Ключевые слова: координационные соединения иода, антимикробная активность, мультирезистентные микроорганизмы.

Jumagazyiyeva A.B.¹, Kenesheva S.T.², Bakytov D.B.³, Berdibay S.B.⁴,
Paretskaya N.A.⁵, Dathayev U.M.⁶, Karpenyuk T.A.⁷, Tamazyan R.A.⁸, Ilin A.I.⁹

¹PhD-student, head of laboratory of microbiology, e-mail: r_dawa@mail.ru

²PhD-student, junior scientist, e-mail: silentium_n@bk.ru

³PhD student, head of information technology department, e-mail: daulet_1988@mail.ru

⁴PhD student, head of metrological assurance department, e-mail: sniper_8888@mail.ru

⁵candidate of chemical sciences, head of the laboratory of physical and bioorganic chemistry, e-mail: vojjovalat@mail.ru

⁶doctor of pharmaceutical sciences, professor of Pharmaceutics department, e-mail: u_datxaev@mail.ru

⁷doctor of biological sciences, professor of Biotechnology department, e-mail: Tatyana.Karpenyuk@kaznu.kz

⁸candidate of physical and mathematical sciences, head of X-ray structural research laboratory, Institute of Fine Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Armenia, Yerevan, e-mail: rafael.tamazyan@gmail.com

⁹doctor of chemical sciences, academician of the Kazakh National Academy of Natural Sciences, chairman of the board, e-mail: ilin_ai@mail.ru

^{1,2,3,4,5,9}JSC «Scientific Center of anti-infectious drugs», Kazakhstan, Almaty

^{1,6}S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

^{2,7}Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

^{3,4}K.I. Satpayev Kazakh National Research Technical University, Kazakhstan, Almaty

Study of antimicrobial activity of iodine coordination complexes against multidrug resistant bacteria

Nowadays in spite of increasing quantity of antimicrobial drugs in pharmaceutical market antibiotic resistance has become a global social and medical problem. Due to this fact the significance of new antibiotic-free drugs production and development for infectious diseases treatment caused by multiple resistant microorganisms has moved upward. Halogens provide bactericidal properties against Gram-positive and Gram-negative bacteria and also increase the lipophilicity of the drugs which leads to its light passage through biomembranes. The creation of complexes of organic compounds with halogens leads to the appearance of new bioactivities or a noticeable strengthening of the existing ones. The aim of this study was the investigation and screening of antimicrobial activity of original coordination complexes against multidrug resistant microorganisms for determination of the most effective antimicrobial agents. Original coordination compounds were obtained by the complexing reaction between lithium, potassium, iodine ions and organic ligands. As the test strains *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* microorganisms were used in this study. As a part of study, from 8 study samples of complexes it was found 3 coordination compounds that showed the highest antimicrobial effect against multidrug resistant strains. Obtained results provide perspective for further study in future production of antimicrobial drugs which would not cause the resistance of microorganisms and could be used for existing multidrug resistant strains.

Key words: iodine coordination complexes, antimicrobial activity, multidrug resistant microorganisms.

Джумагазиева А.Б.¹, Кенешева С.Т.², Бакытов Д.Б.³, Бердібай С.Б.⁴,
Парецкая Н.А.⁵, Датхаев У.М.⁶, Карпенюк Т.А.⁷, Тамазян Р.А.⁸, Ильин А.И.⁹

¹PhD докторантура студенті, микробиология зертхананың меңгерушінің міндетін атқарушы, e-mail: r_dawa@mail.ru

²PhD докторантура студенті, микробиология зертханасы кіші ғылыми қызметкері, e-mail: silentium_n@bk.ru

³PhD докторантура студенті, ақпараттық технологиялар бөлімінің бастығы, e-mail: daulet_1988@mail.ru

⁴PhD докторантура студенті, метрологиялық қамтамасыз ету бөлімінің бастығы, e-mail: sniper_8888@mail.ru

⁵химия ғылымдарының кандидаты, физикалық және биоорганикалық химия зертханасының меңгерушісі, e-mail: vojjovalat@mail.ru

⁶фармацевтика ғылымдарының докторы, фармация кафедрасының профессоры, e-mail: u_datxaev@mail.ru

⁷биология ғылымдарының докторы, биотехнология кафедрасының профессоры, e-mail: Tatyana.Karpenyuk@kaznu.kz

⁸физика-математика ғылымдарының кандидаты, рентгенқұрылымдық талдаулар зертханасының меңгерушісі, Армения Республикасының Ұлттық Ғылым Академиясының

Жұқа органикалық химия институты, Армения, Ереван қ., e-mail: rafael.tamazyan@gmail.com

⁹химия ғылымдарының докторы, Қазақ ұлттық жаратылыстану ғылымдары Академиясының академигі, басқарма төрағасы, e-mail: ilin_ai@mail.ru

^{1,2,3,4,5,9}АҚ «Инфекцияға қарсы ғылыми орталығы», Қазақстан, Алматы қ.

^{1,6}С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Қазақстан, Алматы қ.

^{2,7}Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

^{3,4}Қ.И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық зерттеу техникалық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

Иодтің координациялық қосылыстардың көптеген дәрілерге тұрақты микробтарға қарсы белсенділігін зерттеу

Қазіргі уақытта фармацевтикалық нарықта жаңа антибактериялық дәрілердің көптігіне қарамастан, бүкіл дүние жүзілік медицинада антибиотикке резистенттілік ең басты мәселе болып отыр. Осыған байланысты көптеген дәріге төзімді микроорганизмдердің ауруға қарсы жаңа антимикробтық дәрінің орнына антибиотикалық емес қатардағы құралдар дайындау осы кездегі

ең басты шаруа болып отыр. Галогенді қатардағы құралдардың характеристикасы бойынша грам оң және грам теріс бактерияға қарсы күшті әсер етеді, сонымен қатар дәрінің липофильді қасиеті биомембранадан жақсы өткізеді. Галогеннің құрамына кейбір органикалық қосылыстардың болуы (көмірсулар, аминқышқылдар), жаңа түрлі биоактивтілігі жақсарған. Зерттеудің мақсаты болып антимикробтық активті органикалық координациялық қосылыстардың, көптеген дәрілерге қарсы микроорганизмдердің скрининг арқылы зерттеу болып табылады. Зерттеу барысында айтылып келген осы қосылыс ион лития/калия, иод және органикалық лигандтармен комплекстілік байланысы бар. Тест-штамдар олар мультрезистенттік микроорганизмдер *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* қолданылды. Жұмыс барысында жоғарғы антибактериялық активтілігін көрсеткен 8 зерттелу үлгісінен, 3 координациялық қосылыс мультрезистенттік штамдарға ең жақсы әсері байқалды. Алынған зерттеу нәтижелерінің қорытындысы бойынша, осыған ұқсас антимикробтық дәрілердің белгілі мультрезистенттік микроорганизмдерге қарсы және төзімділік тудырмайтын құралдардың болашақта өндіру болып табылады.

Түйін сөздер: иодтің координациялық қосылыстары, микробтарға қарсы белсенділігі, көптеген дәрілерге тұрақты микробтар.

Введение

Антибактериальные средства с момента внедрения их в широкую медицинскую практику существенно изменили структуру заболеваемости и достоверно снизили показатель атрибутивной летальности от инфекционных заболеваний (Monne, 2005: 134). В то же время, в последние десятилетия на фоне значимого роста приобретенной бактериальной резистентности в клиническую практику во всем мире поступило крайне ограниченное количество новых антибактериальных препаратов (Cantón, 2012: 1269; Monnet, 2004).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека (WHO virtual press conference, 2017). Данный список как ориентир и стимул для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков, был разработан ВОЗ для решения набирающей глобальный масштаб множественной лекарственной устойчивости возбудителей по отношению к антимикробным препаратам (Magiorakos, 2012: 269; Singh, 2013: 293).

К крайне приоритетной группе, представленной ВОЗ, относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие особенно серьезную опасность для пациентов больниц, лечебно-реабилитационных центров и пациентов, для лечения которых требуются медицинские устройства. В эту группу входят такие роды микроорганизмов, как *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и различные виды

семейства *Enterobacteriaceae* (включая роды *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* и *Proteus*), являющиеся возбудителями тяжелых и часто летальных инфекций, таких как инфекции кровотока, пневмония и т.д. (Iwamoto, 2013: 187; Klevens, 2007: 1763; Mehndiratta, 2010: 738; Gutierrez, 2009: 459; Hotchkiss, 2003: 141; Ludwig, 2012: 59; Feldman, 2012: 239). У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения — наиболее эффективные из имеющихся антибиотиков для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью (Akortha, 2008: 1637; Aminzadeh, 2008: 197; Mehrgan, 2008: 147; Paterson, 2005: 657; Master, 2011: 291).

Социальная значимость антибиотикорезистентности определяется распространением устойчивых штаммов микроорганизмов во внутри- и внебольничной среде, что обуславливает низкую эффективность антибиотикотерапии инфекционных заболеваний, росту заболеваемости (Power, 2006: 25; Gaynes, 2005: 850; Гостев, 2015: 32; Cholley, 2011: 2580). Основным характер выявляемых побочных действий антибактериальных лекарственных средств помимо создания фактора резистентности, – аллергические реакции, кожная сыпь, гипертермия, снижение слуха, нарушение зрения, гепатотоксичность, боль в мышцах и низкая антибактериальная активность (Hirsch, 2010: 445).

Хорошо известно, что за последние 30 лет в медицинскую практику было введено лишь несколько новых групп и новых молекул антибиотиков. В начале 2000-х это были оксазолидинон линезолид (Зивокс; Pfizer, 2000) и цикличес-

ский липопептид даптомицин (Кубицин; Cubist, 2003). В конце 2010-х американское Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило телаванцин (Vibativ; Theravance/Astellas, 2009); ретапамулин (Altabax; GlaxoSmithKline, плеуромитилин, 2008); тигециклин (Tugacil; Pfizer, тетрациклин, 2005) (Bashar, 2009: 675).

Все эти факторы актуализируют проблему создания принципиально новых антимикробных препаратов неантибиотического ряда для борьбы с антибиотикорезистентностью и лечения инфекционных заболеваний.

На сегодняшний день галогены и галогенсодержащие соединения широко распространены в медицине в силу своих антисептических, антигельминтных, противовоспалительных свойств (Taylor, 1982: 321). Одним из ключевых свойств галогенов является способность к повышению липофильности лекарственных веществ, что облегчает их прохождение через биомембраны. Препараты этой группы оказывают быстрое и сильное бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (Bloomfield, 1996: 133). Используемые в данном исследовании оригинальные соединения являются иодными аддуктами, полученными путем реакции комплексообразования между ионами лития/калия, иода и органических лигандов, представленных аминокислотами. Известно, что иод нарушает структуры бактериальных трансмембранных белков и ферментов, не имеющих мембранную защиту. За счет окисления трансмембранных белков происходит нарушение их функций, а окисление фосфолипидов приводит к увеличению подвижности полярных $-N^+-(CH_3)$ -групп, вращению $-C-C-$ связей, что приводит к ускорению латеральной диффузии молекул через мембрану, а значит, увеличивает ее проницаемость (Gouriprasanna, 2006: 2889; Бекешева, 2015: 124).

Создание комплексов органических соединений (производных углеводов, аминокислот) с галогенами приводит к появлению новых видов биоактивностей или заметному усилению уже имеющихся (Калыкова, 2015: 15). Сочетание биологической активности иодсодержащих соединений и токсичности свободного иода делает необходимым точное управление содержанием форм иода в составе органических соединений. Подбор оптимальных условий синтеза с учетом

влияния иодкоординирующего растворителя позволяет прогнозировать образование биологически активных форм с заданной способностью освобождать молекулярный иод, выполняющий ключевую функцию в изменении проницаемости мембраны.

Целью данного исследования являлись скрининг и изучение антимикробных свойств синтезированных координационных соединений иода в отношении микроорганизмов со множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования выступали оригинальные комплексные соединения иода (аддукты иода), синтезированные лабораторией физической и биоорганической химии Научного Центра противоинфекционных препаратов. В 2016-2017 гг. будучи признанными оригинальными соединениями на основе рентгеноструктурного анализа, полученные аддукты были зарегистрированы в Кембриджском банке кристаллографических данных (The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)), их пространственная структура и химический состав представлены в таблице 1.

В исследовании использовались 1%-ные и 0,1%-ные растворы синтезированных соединений, содержание активного вещества в рабочих растворах образцов в пересчете на I_2 представлены в таблице 2.

Тест-штаммы. Используемые в исследовании тест-штаммы были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC – **American Type Culture Collection**). В эксперименте использовались музейные чувствительные, музейные мультирезистентные и один клинический тест-штаммы:

- 1) *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (музейный чувствительный штамм);
- 2) *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39 (музейный мультирезистентный штамм);
- 3) *Escherichia coli* ATCC 8739 (музейный чувствительный штамм);
- 4) *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196 (музейный мультирезистентный штамм);
- 5) *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (музейный чувствительный штамм);
- 6) *Pseudomonas aeruginosa* TA2 (клинический мультирезистентный штамм).

Таблица 1 – Структура и химический состав оригинальных координационных соединений

№ образца	Химическая формула / систематическое название (IUPAC)	Компоненты, входящие в комплекс	Пространственная структура соединения
1	$[C_4H_8O_2]_2[K+][I_3-]_2$ калия триоидид-ди(диэтилендиоксид) CCDC 975392*	Аминокислоты: фенилаланин / глицин / аланин / цистеин; Источник иодида: иона: KI_3 ; Растворитель: диоксан	
2	$[C_4H_8O_2]_5 [K+][I_3-]_2$ калия триоидид-ди(диэтилендиоксид) CCDC 975394*	Аминокислоты: глицин / аспарагиновая к-та; Источник иодида: иона: KI_3 ; Растворитель: диоксан	
3	$[C_6H_{15}N_2O_4]+[I_3-]$ ди(аминопропионат)гидротриоида CCDC 1036607*	Аминокислоты: аланин; Источник иодида: иона: I_2 ; Растворитель: этанол	
4	$2[C_6H_{13}NO_2]_2, 2[C_6H_{14}NO_2]+1 I - 1 H_2O$ иодо-ди(2-амино-3-метилпентановой кислоты гидрат CCDC 1436137*	Аминокислоты: изолейцин; Источник иодида: иона: LiI_3 ; Растворитель: вода	

5	$[C_6H_{14}N_2O_4S_2]^{+2}[I_3^{-1}]_2$ ди-трииодо-3,3'-дитио-бис-2-аминопропионовая кислота CCDC 1436136*	Аминокислоты: цистеин; Источник иодида: иона: LiI_3 ; Растворитель: вода	
6	$[C_{18}H_{23}N_2O_4+1][I-1]$ α,α' -ди-амино- β,β' -дифенилпропионовая кислота моноиодид CCDC 1036670*	Аминокислоты: фенилаланин; Источник иодида: иона: LiI_3 ; Растворитель: ацетон	
7	$6(C_3H_7NO_2)_2 \cdot 2H_2O, Li^+, I_3^-$ гекса(аминопропионат) лития трииодид дигидрат CCDC 1578038*	Аланин Источник иодида: иона: LiI_3 ; Растворитель: вода	
8	$2C_6H_{15}N_2O_2 \cdot 2I_3 \cdot H_2O$ ди(трииоди)-ди-2,6-диаминогексановой кислоты моногидрат CCDC 1036668*	Лизина гидрохлорид Источника иодида: иона: KI ; Растворитель: вода	

Примечание: * – Коды, присвоенные Кембриджским банком кристаллографических данных (The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC))

Таблица 2 – Массовая доля содержания свободного иода в образцах координационных соединений

№ образца координационного соединения	Содержание свободного иода (I ₂) в образцах соединений	
	Массовая доля, %	Концентрация, мкг/мл
1	0,029	293,73
2	0,030	301,30
3	0,013	125,08
4	0,317	3166,50
5	0,027	115,72
6	0,012	272,46
7	7,450	74,51
8	43,340	433,44

Определение антимикробной активности.

Процедуру антимикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (CLSI M100, 2016). Для метода двукратных серийных разведений использовался инокулюм тест-штамма микроорганизма в концентрации $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл. Первичная суспензия тест-штамма готовилась на физиологическом растворе (0,9 % NaCl). Стерильной петлей отобрали аликвоту суточно-культивированного тест-штамма, после чего внесли ее в стерильную пробирку с 5 мл 0,9 %-ного NaCl. Контроль мутности полученного инокулюма осуществлялся путем замера оптической плотности на денситометре DEN-1 (Biosan, Латвия). Плотность первичной суспензии составила 0,5 ед. по МакФарланду, что соответствует $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Далее первичную суспензию в количестве 0,1 мл вносили в пробирку с 9,9 мл изотонического раствора для достижения рабочей концентрации равной $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл.

Процедура тестирования методом серийных разведений

Тестирование проводили на жидкой питательной среде – бульоне Мюллера-Хинтона (Hi-media, Индия).

Для определения антимикробной активности использовали 48-луночный планшет (BIOLOGIX, Китай).

Во все лунки, за исключением 1-й (со 2 по 16), разливали питательный бульон Мюллера-Хинтона (МХБ) в количестве 0,5 мл. Рабочие растворы координационных соединений вносили в объеме 0,5 мл в 1-ю пробирку, в которой отсутствовал МХБ и во вторую с уже имею-

щимся в ней МХБ (0,5 мл). Далее, производили серийные разведения, которые осуществлялись путем забора смеси (МХБ (0,5 мл) + исследуемое соединение (0,5 мл)) из 2-й пробирки в количестве 0,5 мл в 3-ю пробирку, уже содержащую 0,5 мл бульона и т.д. Из последней пробирки 0,5 мл смеси удаляли. Таким образом, были получены следующие разведения: 1:0; 1:1; 1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; 1:256; 1:512; 1:1024; 1:2048; 1:4096; 1:8192; 1:16384, что соответствует пробиркам от 1-й по 16-ю. 17-я по счету пробирка являлась контролем роста культуры.

После проведения серии разведений, во все пробирки добавили по 0,05 мл тест-штамма микроорганизмов в концентрации $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл. Процедуру повторили для всех испытуемых культур.

Все образцы инкубировали в течение 18-24 часов при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. По истечении времени инкубации, проводили высеив на плотную питательную среду – агар Мюллера-Хинтона (Hi-media, Индия) для определения жизнеспособных клеток. После засева чашки помещали в термостат на 18-24 часа, культивирование проводили при температуре равной $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Учет результатов проводили по наличию/отсутствию видимого роста микроорганизмов на поверхности плотной питательной среды. Минимальной бактерицидной концентрацией (МБК) считали наименьшую концентрацию в лунке, которая полностью подавляла рост микроорганизмов.

Все эксперименты проводили в трех повторностях.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами было протестировано 8 образцов координационных соединений. В результатах представлены средние значения полученных МБК.

Для более удобного сравнения величин минимальной бактерицидной концентрации для разных соединений результаты представлены в виде сравнительных таблиц со значениями МБК чувствительных и резистентных штаммов (таблицы 3-5).

Результаты исследования антимикробной активности образца № 1 (калия триодид-ди (диэтилендиоксид)) свидетельствовали о высокой эффективности данного соединения в отношении штаммов *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *S. aureus* ATCC 6538-Р. Минимальная бактерицидная концентрация данного образца в отношении

как чувствительного, так и резистентного штаммов золотистого стафилококка составила 0,77 мкг/мл (таблица 3).

Таблица 3 – Минимальные бактерицидные концентрации координационных соединений иода для штаммов *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *S. aureus* ATCC 6538-Р

№ образца координационного соединения иода	Среднее значение минимальной бактерицидной концентрации (в пересчете на активное вещ-во – I ₂), мкг/мл	
	<i>S. aureus</i> ATCC ВАА-39	<i>S. aureus</i> ATCC 6538-Р
1	0,77	0,77
2	3,14	3,14
3	2,60	2,60
4	2,06	1,03
5	0,60	0,30
6	0,70	0,70
7	3,88	3,88
8	0,71	0,71

Сравнительный анализ показал относительно меньшую бактерицидную активность образца № 1 по отношению к бактериям кишечной группы *E. coli* – ATCC ВАА-196 и *E. coli* ATCC 8739. Значение МБК соответствовали значению 1,54 мкг/мл (таблица 4).

Таблица 4 – Минимальные бактерицидные концентрации координационных соединений иода в отношении тест-штаммов *E. coli* ATCC ВАА-196 и *E. coli* ATCC 8739

№ образца координационного соединения иода	Среднее значение минимальной бактерицидной концентрации (в пересчете на активное вещ-во – I ₂), мкг/мл	
	<i>E. coli</i> ATCC ВАА-196	<i>E. coli</i> ATCC 8739
1	1,54	1,54
2	0,79	1,52
3	2,60	2,60
4	2,06	2,06
5	0,60	0,60
6	0,70	1,39
7	3,88	3,88
8	0,56	0,71

В отношении клинического резистентного штамма *P. aeruginosa* ТА2 образец № 1 был эффективен в концентрации равной 3,07 мкг/мл, в то время как для чувствительного штамма – *P. aeruginosa* ATCC 9027 концентрация, полностью подавляющая его рост составила 1,54 мкг/мл (таблица 5).

Таблица 5 – Минимальные бактерицидные концентрации координационных соединений иода в отношении тест-штаммов *P. aeruginosa* ТА2 и *P. aeruginosa* ATCC 9027

№ образца координационного соединения иода	Среднее значение минимальной бактерицидной концентрации (в пересчете на активное вещ-во – I ₂), мкг/мл	
	<i>P. aeruginosa</i> ТА2	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027
1	3,07	1,54
2	3,14	3,14
3	3,26	1,30
4	2,06	1,03
5	0,60	0,30
6	2,79	2,79
7	1,55	3,88
8	1,41	1,41

Анализ активности образца № 2 (калия трийодид-ди(диэтилендиоксид)) показал, что в концентрации 3,14 мкг/мл обладал бактерицидным действием в отношении как устойчивого *S. aureus* ATCC ВАА-39 так и чувствительного *S. aureus* ATCC 6538-Р. Минимальная бактерицидная концентрация, вызвавшая гибель тест-штаммов *P. aeruginosa* (ТА2 и ATCC 9027) также составила 3,14 мкг/мл. Однако, данный образец являлся более активным в отношении резистентного *E. coli* ATCC ВАА-196 и чувствительной культуры *E. coli* ATCC 8739, для которых значения минимальных бактерицидных концентраций составили 0,79 мкг/мл и 1,52 мкг/мл, соответственно (таблица 3, 4 и 5).

Наряду с высокой антистафилококковой активностью, соединение №3 (ди(аминопропионат) гидротрийодида) также подавляло рост тест-штаммов *E. coli* ATCC ВАА-196 и *E. coli* ATCC 8739, бактерицидная концентрация в отношении данных бактерий составила 2,60 мкг/мл. Для мультирезистентного штамма *P. aeruginosa* соединение проявило меньшую эффективность. Значение МБК для *P. aeruginosa* ТА2 состави-

ло 3,26 мкг/мл, что почти в три раза ниже по сравнению со значением МБК в отношении *P. aeruginosa* ATCC 9027 (1,30 мкг/мл) (таблица 3, 4, 5).

В концентрации равной 2,06 мкг/мл соединение № 4 (иодо-ди(2-амино-3-метилпентановой кислоты гидрат) проявило бактерицидный эффект в отношении тест-штаммов *E. coli* ATCC ВАА-196, *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *P. aeruginosa* ТА2. Тогда как значения минимальных бактерицидных концентраций для чувствительных штаммов *S. aureus* ATCC 6538-Р и *P. aeruginosa* ATCC 9027 не превышали значения, равного 1,03 мкг/мл (таблица 3, 4 и 5).

Образец № 5 (ди-трииодо-3,3'-дителио-бис-2-аминопропионовая кислот) несомненно представляет особый интерес ввиду своей выраженной антимикробной активности. Так, данное соединение оказалось эффективным в отношении *S. aureus* ATCC 6538-Р и *P. aeruginosa* ATCC 9027 в концентрации 0,30 мкг/мл. Соединение № 5 в концентрации 0,60 мкг/мл обладало бактерицидным действием в отношении *E. coli* ATCC ВАА-196, *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *P. aeruginosa* ТА2 (таблица 3, 4 и 5).

Наибольшую активность среди исследуемых соединений, помимо образца № 5, также показал образец № 6 (α, α' -ди-амино- β, β' -дифенилпропионовая кислота моноиодид). Данный образец обладал выраженным антимикробным действием по отношению к штаммам *E. coli* ATCC ВАА-196, *S. aureus* ATCC 6538-Р и *S. aureus* ATCC ВАА-39, значение МБК составило 0,70 мкг/мл. Средние значения МБК для данного соединения соответствовали 1,39 мкг/мл в отношении чувствительного штамма *E. coli* ATCC 8739 и 2,79 мкг/мл как в отношении чувствительного, так и мультирезистентного штаммов *P. aeruginosa*. (таблица 3, 4, 5).

Соединение № 7 (гекса(аминопропионат) лития трииодид дигидрат) продемонстрировало выраженный бактерицидный эффект в отношении клинического резистентного штамма *P. aeruginosa* ТА2, МБК для данной тест-культуры составила 1,55 мкг/мл. Активность данной субстанции наблюдалась также в отношении штаммов *E. coli* ATCC ВАА-196, *E. coli* ATCC 8739, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *S. aureus* ATCC 6538-Р. МБК для них составила 3,88 мкг/мл (таблица 3, 4, 5).

Образец № 8 (ди(трииодидо)-ди-2,6-диаминогексановой кислоты моногидрат) также проявил наибольшую активность среди изученных соединений. Значение МБК данного ком-

плекса не превысило значения 0,56 мкг/мл для тест-штамма *E. coli* ATCC ВАА-196, что указывает на высокий уровень бактерицидной активности. Соединение № 8 в концентрации 0,71 мкг/мл подавляло рост штаммов *E. coli* ATCC 8739, *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *S. aureus* ATCC 6538-Р. Минимальная бактерицидная концентрация данного соединения в отношении *P. aeruginosa* ТА2 и *P. aeruginosa* ATCC 9027 составила 1,41 мкг/мл (таблица 3, 4, 5).

Суммируя полученные результаты можно выделить несколько координационных соединений иода оказавшихся наиболее эффективными в отношении как мультирезистентных, так и чувствительных микроорганизмов.

Так, в отношении резистентного штамма *E. coli* ATCC ВАА-196 наибольшей активностью обладали образцы соединений № 5, 6 и 8, минимальные бактерицидные концентрации которых составили 0,60 мкг/мл, 0,70 мкг/мл и 0,56 мкг/мл, соответственно. Для штамма *E. coli* ATCC 8739 (чувствительный штамм) этими соединениями являлись только образцы № 5 и № 8 в концентрациях 0,60 мкг/мл и 0,71 мкг/мл.

В отношении метициллин-резистентного штамма *S. aureus* ATCC ВАА-39 и *S. aureus* ATCC 6538-Р (чувствительный штамм) наибольшую активность также проявили соединения № 5, 6 и 8. Для обоих штаммов *S. aureus* образцы № 6 и № 8 были эффективны в концентрациях 0,70 мкг/мл и 0,71 мкг/мл, соответственно. В свою очередь, образец № 5 для *S. aureus* ATCC ВАА-39 проявил бактерицидный эффект в концентрации 0,60 мкг/мл, в то время как для *S. aureus* ATCC 6538-Р эта величина составила 0,30 мкг/мл.

Наибольшим бактерицидным эффектом в отношении клинического мультирезистентного штамма *P. aeruginosa* ТА2 обладало соединение № 5 с минимальной бактерицидной концентрацией равной 0,60 мкг/мл, и № 8, для которого МБК составила 1,41 мкг/мл. Для музейного чувствительного штамма *P. aeruginosa* ATCC 9027 этим эффектом обладало соединение № 5 в концентрации 0,30 мкг/мл, соответственно.

Заключение

В настоящем исследовании впервые была изучена антимикробная активность оригинальных координационных соединений иода. Среди 8 синтезированных комплексов, были выявлены 3 наиболее перспективных соединения: образец № 5 (ди-трииодо-3,3'-дителио-бис-2-

аминопропионовая кислот), образец № 6 (α, α' -ди-амино- β, β' -дифенилпропионовая кислота моноиодид) и образец № 8 (ди(трииодидо)-ди-2,6-диаминогексановой кислоты моногидрат), проявившие наибольшую антимикробную активность по отношению как к чувствительным, так мультирезистентным штаммам микроорганизмов. Ввиду высокой антимикробной эффективности данные комплексы могут быть

перспективными в разработке инновационных отечественных противобактериальных препаратов.

Представленные в статье исследования выполнены в рамках программы целевого финансирования «Исследование реверсии антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов» № О.0670 на базе АО «Научный центр противоинфекционных препаратов».

Литература

- Akortha E.E., Ibadin O.K. Incidence and antibiotic susceptibility pattern of Staphylococcus aureus amongst patients with urinary tract infection (UTIS) in UBTH Benin City, Nigeria // African Journal of Biotechnology. – 2008. – Vol. 10, No 11. – P. 1637–1640. doi: 10.5897/AJB08.176.
- Aminzadeh Z., Sadat Kashi M., Shabani M. Bacteriuria by extended-spectrum Beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: isolates in a governmental hospital in South of Tehran, Iran // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2008. – Vol. 2, No 4. – P. 197–200. PMID: 19377237.
- Bashar H. The antibiotics market // Nat Rev Drug Discov. – 2010. – Vol. 9, No 9. – P. 675–676. doi: 10.1038/nrd3267.
- Bloomfield S.F. Chlorine and iodine formulations // Handbook of disinfectants and antiseptics. – P. 133–158.
- Cantón R., Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: surveillance and risk factors for resistance // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2012. – Vol. 10, No 11. – P. 1269–1271. doi: 10.1586/eri.12.120.
- Cholley P., Thouverez M., Hocquet D., van der Mee-Marquet N., Talon D., Bertrand X. Most multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types // J Clin Microbiol. – 2011. – Vol. 49, No 7. – P. 2578–2583. doi: 10.1128/JCM.00102-11.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 26th ed. CLSI supplement M100S (ISBN 1-56238-923-8 [Print]; ISBN 1-56238-924-6 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2016.
- Feldman C., Anderson R. Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired pneumonia // Semin Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 33, No 3. – P. 232–243. doi: 10.1055/s-0032-1315635.
- Gaynes R., Edwards J.R. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, No 6. – P. 848–854. doi: 10.1086/432803.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. – Virtual press conference. – 2017. – (<http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>).
- Gouriprasanna R., Munirathinam N., Muges G. Interaction of anti-thyroid drugs with iodine: the isolation of two unusual ionic compounds derived from Semethimazole // Org. Biomol. Chem. – 2006. – Vol. 4, No 15. – P. 2883–2887. doi: 10.1039/b604060h.
- Gutierrez J., Hossam A., Lazarezc R., et al. Effect of beta blockers on sepsis outcome // Med Sci Monit. – 2009. – Vol. 15, No 10. – P. 499–503. PMID: 19789508.
- Hirsch E.B., Vincent H.T. Impact of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection on patient outcomes // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. – 2010. – Vol. 10, No 4. – P. 441–451. doi: 10.1586/erp.10.49.
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, No 2. – P. 138–150. doi: 10.1056/NEJMr021333.
- Iwamoto M., Mu Y., Lynfield R., Bulens S.N., Nadle J., Aragon D., Petit S., Ray S.M., Harrison L.H., Dumyati G., Townes J.M., Schaffner W., Gorwitz R.J., Lessa F.C. Trends in invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132, No 4. – P. 817–824. doi: 10.1542/peds.2013-1112.
- Klevens R.M., Morrison M.A., Nadle J., Petit S., Gershman K., Ray S., Harrison L.H., Lynfield R., Dumyati G., Townes J.M., Craig A.S., Zell E.R., Fosheim G.E., McDougal L.K., Carey R.B., Fridkin S.K. Active bacterial core surveillance (ABCs) MRSA investigators. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States // Journal of the American Medical Association. – 2007. – Vol. 298, No 15. – P. 1763–1771. doi: 10.1001/jama.298.15.1763.
- Ludwig E., Bonanni P., Rohde G., Sayiner A., Torres A. The remaining challenges of pneumococcal disease in adults // Eur Respir Rev. – 2012. – Vol. 21, No 123. – P. 57–65. doi: 10.1183/09059180.00008911.
- 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., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos 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 // Clin Microbiol Infect. – 2012. – Vol. 18, No 3. – P. 268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Master R.N., Clark R.B., Karlowsky J.A., Ramirez J., Bordon J.M. Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for Pseudomonas aeruginosa isolates from 1997 to 2009 // Int J Antimicrob Agents. – 2011. – Vol. 38, No 4. – P. 291–295. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.022.

Mehndiratta P.L., Gur R., Saini S., et al. Staphylococcus aureus phage types and their correlation to antibiotic resistance // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2010. – Vol. 53, No 4. – P. 738–741. doi: 10.4103/0377-4929.72065.

Mehrgan H., Rahbar M. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2008. – Vol. 31, No 2. – P. 147–151. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.008.

Monnet D.L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry / Monnet D.L. // *The global threat of antibiotic resistance. A multidisciplinary meeting at the Dag Hammarskjöld Foundation*. Uppsala, Sweden. – 2004.

(https://www.dhf.uu.se/antibiotics_participant/new_pdf/Industry.pdf).

Monnet D.L. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry // *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. – 2005. – Vol. 17. – P. 133–145.

Paterson D.L. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2005. – Vol.18, No 4. – P. 657–686. doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.

Power E. Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2006. – Vol. 12. – P. 25–34. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01528.x.

Singh V. Antimicrobial resistance // *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them: Science, Technology and Education*. – 2013. – P. 291–296.

Taylor G.R., Butler M.A. Comparison of the virucidal properties of chlorine, chlorine dioxide, bromine chloride and iodine // *The Journal of Hygiene*. – 1982. – Vol. 89, No 2. – P. 321–328. PMID: 6290566.

Гостев В.В., Сидоренко С.В. Метициллинрезистентные золотистые стафилококки: проблема распространения в мире и России // *Фарматека*. – 2015. – № 6. – С.30-38.

Бекешева К.Б., Курманалиева А.Р., Баринов Д.В., Устенова Г.О. Современное состояние и перспективы применения содержащих препараты // *Медицина*. – 2015. – №12 (162). – С. 123-125.

Калькова А.С. Разработка новых лекарственных средств на основе субстанции ФС-1 и их стандартизация : дис. док. PhD : 6D074800 : защищена 30.11.15 / Калькова Асем Сериковна. – А., 2015. – 164 с. – Библиогр.: с. 12–18. – 615.31.012.07.

References

Akortha E.E., Ibadin O.K. (2008) Incidence and antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* amongst patients with urinary tract infection (UTIS) in UBTH Benin City, Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, vol. 10, no 11, pp. 1637–1640, doi: 10.5897/AJB08.176.

Aminzadeh Z., Sadat Kashi M., Shabani M. (2008) Bacteriuria by extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: isolates in a governmental hospital in South of Tehran, Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, vol. 2, no 4, pp. 197–200, PMID: 19377237

Bashar H. (2010) The antibiotics market. *Nat Rev Drug Discov.*, vol. 9, no 9, pp. 675–676, doi: 10.1038/nrd3267.

Bekesheva K., Kurmanaliyeva A., Barinov D., Ustegenova G. (2015) Sovremennoe sostoyanie i perspektivy primeneniya iod-soderzhaschih preparatov [The contemporary state and prospects of iodine-containing drugs treatment]. *Medicina (Medicine)*, no. 12, pp. 123-125, doi: 615.777.12/453.6:004.14.

Bloomfield S.F. (1996) Chlorine and iodine formulations, In: Ascenzi J M, editor. *Handbook of disinfectants and antiseptics*. (New York, N.Y: Marcel Dekker, Inc., 1996), pp. 133–158.

Cantón R., Bryan J. (2012) Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: surveillance and risk factors for resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 10, no 11, pp. 1269–1271, doi: 10.1586/eri.12.120.

Cholley P., Thouverez M., Hocquet D., van der Mee-Marquet N., Talon D., Bertrand X. (2011) Most multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types. *J Clin Microbiol*, vol. 49, no 7, pp. 2578–2583, doi: 10.1128/JCM.00102-11.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2016) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 26th ed. CLSI supplement M100S (ISBN 1-56238-923-8 [Print]; ISBN 1-56238-924-6 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA.

Feldman C., Anderson R. (2012) Antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.*, vol. 33, no 3, pp. 232–243, doi: 10.1055/s-0032-1315635.

Gaynes R., Edwards J.R. (2005) Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, no 6, pp. 848–854, doi: 10.1086/432803.

«Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics,» Virtual press conference, 27 February 2017, <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.

Гостев В., Сидоренко С. (2015) Метициллинрезистентные золотистые стафилококки: проблема распространения в мире и России [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the problem of expansion in the world and in Russia]. *Pharmateka (Pharmateca)*, no 6, pp. 30-38.

Gouriprasanna R., Munirathinam N., Muges G. (2006) Interaction of anti-thyroid drugs with iodine: the isolation of two unusual ionic compounds derived from Semethimazole. *Org. Biomol. Chem.*, vol. 4, no 15, pp. 2883–2887, doi: 10.1039/b604060h.

Gutierrez J., Hossam A., Lazarezc R., et al. (2009) Effect of beta blockers on sepsis outcome. *Med Sci Monit.*, vol. 15, no 10, pp. 499–503, PMID: 19789508.

Hirsch E.B., Vincent H.T. (2010) Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, vol. 10, no 4, pp. 441–451, doi: 10.1586/erp.10.49.

- Hotchkiss R.S., Karl I.E. (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.*, vol. 348, no 2, pp. 138–150, doi: 10.1056/NEJMra021333.
- Iwamoto M., Mu Y., Lynfield R., Bulens S.N., Nadle J., Aragon D., Petit S., Ray S.M., Harrison L.H., Dumyati G., Townes J.M., Schaffner W., Gorwitz R.J., Lessa F.C. (2013) Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatrics*, vol. 132, no 4, pp. 817–824, doi: 10.1542/peds.2013-1112.
- Kalykova A.S. Development of new pharmaceuticals on the basis of FS-1 substance and their standardization (PhD diss., Kazakh National Medical University, 2015), pp.12-18.
- Klevens R.M., Morrison M.A., Nadle J., Petit S., Gershman K., Ray S., Harrison L.H., Lynfield R., Dumyati G., Townes J.M., Craig A.S., Zell E.R., Fosheim G.E., McDougal L.K., Carey R.B., Fridkin S.K. (2007) Active bacterial core surveillance (ABCs) MRSA investigators. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *Journal of the American Medical Association*, vol. 298, no 15, pp. 1763–1771, doi: 10.1001/jama.298.15.1763.
- Ludwig E., Bonanni P., Rohde G., Sayiner A., Torres A. (2012) The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev.*, vol. 21, no 123, pp. 57-65, doi: 10.1183/09059180.00008911.
- 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., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T, Monnet D.L. (2012) Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, vol. 18, no 3, pp. 268–281, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Master R.N., Clark R.B., Karlowsky J.A., Ramirez J., Bordon J.M. (2011) Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 1997 to 2009. *Int J Antimicrob Agents.*, vol. 38, no 4, pp. 291-295, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.022.
- Mehndiratta P.L., Gur R., Saini S., et al. (2010) *Staphylococcus aureus* phage types and their correlation to antibiotic resistance. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, vol. 53, no 4, pp. 738–741, doi: 10.4103/0377-4929.72065.
- Mehrgan H., Rahbar M. (2008) Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 31, no 2, pp. 147–151, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.09.008.
- Monnet D.L. (2004) Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. The global threat of antibiotic resistance. A multidisciplinary meeting at the Dag Hammarskjöld Foundation. Uppsala, Sweden, https://www.dhf.uu.se/antibiotics_participant/new_pdf/Industry.pdf.
- Monnet D.L. (2005) Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, vol. 17, pp. 133–145.
- Paterson D.L. (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, vol.18, no 4, pp. 657–686, doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
- Power E. (2006) Impact of antibiotic restrictions: the pharmaceutical perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 12, pp. 25-34, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01528.x.
- Singh V. (2013) Antimicrobial resistance. *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them: Science, Technology and Education*, pp. 291–296.
- Taylor G.R., Butler M. (1982) A comparison of the virucidal properties of chlorine, chlorine dioxide, bromine chloride and iodine. *The Journal of Hygiene*, vol. 89, no 2, pp. 321–328, PMID: 6290566.