

## МИКРОБИОЛОГИЯ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Григорьевская З.В.<sup>1</sup>, Петухова И.Н.<sup>1</sup>, Багирова Н.С.<sup>1,2</sup>, Агинова В.В.<sup>1</sup>, Халилова А.М.<sup>1</sup>, Терещенко И.В.<sup>1</sup>, Халилова Т.М.<sup>1</sup>, Ключникова И.А.<sup>1</sup>

### СИНЕРГИЗМ АНТИБИОТИКОВ *IN VITRO*. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ГРАДИЕНТНОЙ ДИФФУЗИИ АНТИБИОТИКОВ (КРОСС-ТЕСТ)

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, кафедра медицинской микробиологии, 123242, Москва, Россия

**Цель исследования:** изучить лекарственные взаимодействия комбинаций антибиотиков *in vitro*.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 17 мульти- и экстремальнорезистентных штаммах грамотрицательных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, выделенных из биоматериалов от пациентов, находившихся в стационаре НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ в 2019-2024 гг. Использован метод E-тестов по типу кросс-теста. Изучено взаимодействие 13 комбинаций антибиотиков, включая имипенем, фосфомицин, полимиксин В, тигециклин и др. Общее количество постановок теста - 39. Для оценки возможного синергизма рассчитан индекс фракционной подавляющей концентрации (иФПК).

**Результаты.** Суммарно синергизм наблюдался в 6 случаях (15,4%), аддитивный эффект - в 9 случаях (23,1%) и индифферентный результат - в 24 случаях (61,5%). Антагонизма антибиотиков не зарегистрировано. Комбинация фосфомицина и имипенема, исследованная на изолятах *K. pneumoniae*, синергидна в 28,6% и давала аддитивный эффект в 14,3% случаев. У изолятов *P. aeruginosa* синергидный эффект отмечен при использовании фосфомицина с имипенемом (33,3%), при этом дополнительно наблюдался аддитивный эффект (66,7%). В отношении *A. baumannii* синергидный эффект *in vitro* наблюдался в 100% случаев при использовании комбинации цефтазидима-авибактама и сульбактама. При сравнении эффективности этих и других комбинаций антибиотиков между собой различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Рутинное использование *in vitro* обнаружения лекарственных взаимодействий мало выполнимо и плохо воспроизводимо. Оно возможно лишь в рамках исследований с целью сбора данных и дальнейшего сопоставления с результатами лечения.

**Ключевые слова:** E-тест; кросс-тест; *in vitro* синергизм; иФПК; комбинации антибиотиков; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*

**Для цитирования:** Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Агинова В.В., Халилова А.М., Терещенко И.В., Халилова Т.М., Ключникова И.А. Синергизм антибиотиков *in vitro*. Пилотное исследование с использованием метода градиентной диффузии (кросс-тест). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (12): 677-685.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-12-677-685>

EDN: BPRPVF

**Для корреспонденции:** Петухова Ирина Николаевна, д-р мед. наук, проф. кафедры последипломного образования врачей, вед. науч. сотр. бактериологической лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: [irinapet@list.ru](mailto:irinapet@list.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава Российской Федерации в рамках НИР по теме 123021600103-5.

Поступила 13.08.2024

Принята к печати 24.10.2024

Опубликовано 20.11.2024

Grigoryevskaya Z.V.<sup>1</sup>, Petukhova I.N.<sup>1</sup>, Bagirova N.S.<sup>1,2</sup>, Aginova V.V.<sup>1</sup>, Khalilova A.M.<sup>1</sup>, Tereshchenko I.V.<sup>1</sup>, Khalilova T.M.<sup>1</sup>, Klyuchnikova I.A.<sup>1</sup>

### SYNERGISM OF ANTIMICROBIALS *IN VITRO*. PILOT STUDY USING THE METHOD OF GRADIENT DIFFUSION OF ANTIMICROBIALS (CROSS-TEST)

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Medical Microbiology, Moscow, Russia

**The aim of the study** was to examine the drug interactions of antimicrobial combinations *in vitro*.

**Material and methods.** The study was conducted on 17 multi- and extremely resistant strains of gram-negative microorganisms: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* isolated from biomaterials from in-patients treated "N.N.

*Blokhin National Research Medical Center of Oncology*” in 2019-2024. E-tests (cross-test method) was used. The interactions of 13 combinations of antimicrobials, including imipenem, fosfomycin, polymyxin B, tigecycline, etc., has been studied. The total number of tests was 39. To assess the possible synergy, the fractional inhibitory concentration index (FICI) was calculated.

**Results.** In total, synergism was observed in 6 cases (15.4%), an additive effect in 9 cases (23.1%) and an indifferent result in 24 cases (61.5%). No antibiotic antagonism has been reported. The combination of fosfomycin and imipenem, studied on *K. pneumoniae* isolates, was synergistic in 28.6% and gave an additive effect in 14.3% of cases. In *P.aeruginosa* isolates, a synergistic effect was also observed with the use of fosfomycin plus imipenem (33.3%), with an additive effect in 66.7% of tests. In relation to *A. baumannii*, a synergistic effect *in vitro* was observed in 100% of cases when using a combination of ceftazidime-avibactam and sulbactam. When comparing the effectiveness of these and other antimicrobial combinations, the difference was statistically insignificant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** To date, routine *in vitro* use of drug interaction testing is poorly feasible and poorly reproducible. It is possible only within the framework of research in order to collect data and further compare it with the results of treatment.

**Key words:** E-test; cross-test; *in vitro* synergism; FICI; combinations of antimicrobials; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii*

**For citation:** Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Aginova V.V., Khalilova A.M., Tereshchenko I.V., Khalilova T.M., Klyuchnikova I.A. Synergism of antimicrobials *in vitro*. pilot study using the method of gradient diffusion of antimicrobials (cross-test). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (12): 677-685 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-12-677-685>

EDN: BPRPVF

**For correspondence:** Petukhova Irina Nikolaevna, MD PhD, DMSci, Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors, Leading researcher at the Bacteriological Laboratory of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: [irinapet@list.ru](mailto:irinapet@list.ru)

#### Information about authors:

Grigoryevskaya Z.V., <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>;

Petukhova I.N., <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>;

Bagirova N.S., <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>;

Aginova V.V., <https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>;

Khalilova A.M., <https://orcid.org/0009-0000-3006-357X>;

Tereshchenko I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5052-7391>;

Khalilova T.M., <https://orcid.org/0009-0004-8044-7749>;

Klyuchnikova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-3833-4351>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of research on the topic 123021600103-5.

Received 13.08.2024

Accepted 24.10.2024

Published 20.11.2024

**Введение.** Рост числа инфекций, вызванных мультирезистентными, экстремально резистентными и панрезистентными грамотрицательными микроорганизмами способствовал тому, что чаще стала использоваться назначаемая эмпирически комбинированная антибактериальная терапия, основанная на имеющихся результатах микробиологических исследований или данных литературы [1-5].

Согласно современным клиническим рекомендациям, использование комбинаций антимикробных препаратов (АМП) целесообразно при среднетяжёлых и тяжёлых инфекциях, вызванных наиболее распространёнными госпитальными возбудителями - карбапенем-резистентными *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [6-9].

Существуют несколько вариантов оценки эффективности лечения при комбинированном использовании АМП:

Синергетический, или синергидный эффект, отражает потенцирование лекарственного действия и характеризуется тем, что результат совместного применения комбинации превышает суммарный эффект входящих в неё АМП;

Аддитивный эффект отражает суммацию действий препаратов, когда комбинация АМП даёт эффект, рав-

ный сумме действия каждого из них в отдельности;

Индифферентный эффект устанавливается в случае, если эффективность комбинации равна активности одного из входящих в комбинацию АМП;

Антагонистический эффект (антагонизм) наблюдается, когда эффективность использованных в комбинации АМП ниже таковой при применении наиболее активного из них в отдельности.

Наиболее привлекательным при комбинировании лекарственных средств, конечно, является синергидный эффект.

Существует ряд методов исследования синергизма АМП *in vitro* [10,11]. Наиболее часто используемыми являются:

Анализ «времени эрадикации» (англ. – «time-kill» method);

Метод «шахматной доски» (англ. - «checkerboard assay»);

Исследования с использованием Е-тестов (эпсилонметрических тестов).

Одним из вариантов последнего является «кросс-тест», при котором полоски Е-тестов располагают на чашке Петри перпендикулярно друг другу, при этом местом пересечения служат определённые заранее минимальные подавляющие концентрации (МПК) АМП (рис. 1).

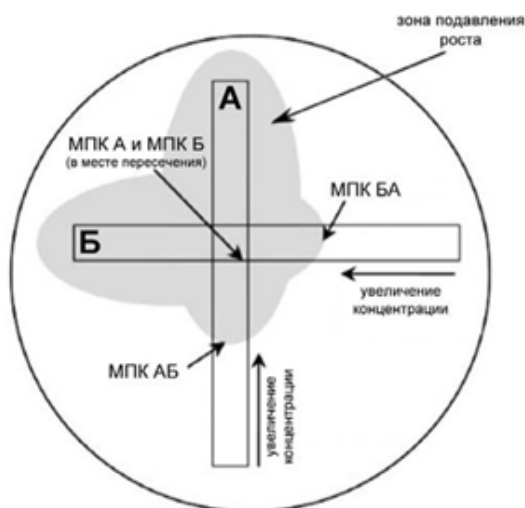


Рис.1. Схема постановки и учета результатов кросс-теста. МПК – минимальная подавляющая концентрация; МПК АБ – МПК антибиотика А в присутствии антибиотика Б; МПК БА – МПК антибиотика Б в присутствии антибиотика А.

В отличие от анализа «времени эрадикации» исследование синергизма с помощью Е-тестов (как и методом «шахматной доски») позволяет определить МПК в фиксированной временной точке.

**Материал и методы.** Определяли синергидное действие АМП *in vitro* методом градиентной диффузии с использованием кросс-теста, методика которого изложена в учебно-методическом пособии Е.Ю. Тризна [11].

Интерпретация результатов определения МПК каждого АМП и их комбинаций на чашках Петри проведена в соответствии графическим руководством Liofilchem® MIC Test Strip Reading Guide © Liofilchem®; 2015.

Решение о характере взаимодействия принято по результатам трёх независимых постановок теста.

После регистрации МПК каждого АМП в отдельности и в присутствии другого АМП рассчитан индекс фракционной подавляющей концентрации (иФПК) (*англ.* - fractional inhibitory concentration index, FICI).

иФПК рассчитывали по формуле:

$$\text{иФПК} = \frac{\text{МПК препарата А в комбинации В}}{\text{МПК препарата А}} + \frac{\text{МПК препарата В в комбинации А}}{\text{МПК препарата В}}$$

Полученные результаты иФПК интерпретировали в соответствии с рекомендациями R.L. White и соавт. [12] и Е.Ю. Тризна [11].

Таблица 1

Интерпретация результатов лекарственного взаимодействия комбинации двух АМП *in vitro* [11-12]

Индекс	Интерпретация
≤0,5	Синергизм
>0,5-≤1,0	Аддитивный эффект
>1,0-≤4,0	Индифферентный эффект
>4,0	Антагонизм

Исследование проведено на 17 мульти- и экстремальнорезистентных штаммах грамотрицательных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* (n=7), *Pseudomonas aeruginosa* (n=6), *Acinetobacter baumannii* (n=4), выделенных из биоматериалов от пациентов, находившихся в стационаре НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ в 2019-2024 годах.

Вышеуказанные штаммы выделены из биоматериалов, полученных от 16 онкологических больных, включая 12 взрослых (средний возраст - 60,75 лет, 35-86 лет) и 4 детей (средний возраст 8,0 лет, 3-16 лет). 12 больных - мужского пола, 14 больных - женского пола.

Взрослые пациенты находились в хирургических отделениях, где проводятся операции в области печени и поджелудочной железы (n=5) и операции по поводу опухолей головы и шеи (n=1), в отделении реанимации (n=3), в отделении рентгенохирургических методов лечения (n=2), в отделении гематологии (n=1).

Пациенты детского возраста находились в отделении детской гематологии (n=3), в отделении детей раннего возраста (n=1).

Микроорганизмы (n=17) выделены из следующих биоматериалов (n=16): желчь - 6, кровь - 3, отделяемое по дренажам - 2, бронхоальвеолярный лаваж - 2, моча - 1, мазок из раны - 1, ректальный мазок - 1. В одном случае из желчи от одного больного выделена ассоциация *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

Статистическая обработка результатов осуществлена вручную с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты.** По данным исследования доля изолятов с мультирезистентностью (MDR), экстремальной резистентностью (XDR) и резистентностью к карбапенемам (Car-R) составила 52,9%, 47,1% и 88,2%, соответственно (табл. 2).

У всех карбапенем-резистентных штаммов МПК меропенема и имипенема составила >8 мкг/мл.

Во всех случаях выделения карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* (6 изолятов) тест на продукцию карбапенемазы (*англ.* - carbapenemase inactivation method, CIM) положительный. Единственный штамм *K. pneumoniae*, чувствительный к карбапенемам, продуцировал β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС).

У всех 5 штаммов карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* продукция карбапенемазы методом CIM-теста не выявлена. По-видимому, имели место другие механизмы резистентности.

На предмет синергизма исследовано 13 различных комбинаций АМП (табл. 3).

При исследовании лекарственных взаимодействий методом кросс-теста во всех 39 случаях не зарегистрировано антагонизма.

Суммарно синергизм наблюдался в 6 случаях (15,4%), аддитивный эффект - в 9 случаях (23,1%) и индифферентный результат - в 24 случаях (61,5%). Полученные данные МПК и иФПК представлены в табл. 4.

Пример выполнения кросс-теста и обнаружения синергизма комбинации цефтазидима-авибактама и сульбактама в отношении изолята *A. baumannii* представлен на рис. 2 и 3.

Полученные результаты проанализированы в зависимости от вида микроорганизма и использованных комбинаций АМП (табл. 5). При сравнении эффектив-

Таблица 2

Абсолютное и относительное (%) количество мультирезистентных (MDR), экстремальнорезистентных (XDR) и карбапенем-резистентных (Car-R) штаммов среди исследованных изолятов

Штаммы	Всего изолятов	MDR	XDR	Car-R
		n (%)	n (%)	n (%)
<i>K. pneumoniae</i>	7	5 (71,4%)	2 (28,6%)	6 (85,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	5 (83,3%)
<i>A. baumannii</i>	4	-	4 (100%)	4 (100%)
Всего	17	9 (52,9%)	8 (47,1%)	15 (88,2%)

Таблица 3

Исследованные комбинации АМП

Микроорганизмы	Комбинация АМП	Число исследований
<i>K. pneumoniae</i>	Фосфомицин+имипенем	7
	Тигециклин+имипенем	6
<i>P. aeruginosa</i>	Полимиксин В+имипенем	5
	Фосфомицин+имипенем	3
	Цефтазидим-авибактам+полимиксин В	3
	Цефтазидим-авибактам+имипенем	2
<i>A. baumannii</i>	Тигециклин+сульбактам	3
	Цефтазидим-авибактам+сульбактам	3
	Тигециклин+имипенем	2
	Полимиксин В+имипенем	2
	Тигециклин+полимиксин В	1
	Полимиксин В+сульбактам	1
	Имипенем+сульбактам	1
Всего		39

ности комбинаций АМП между собой различия статистически недостоверны ( $p>0,05$ ).

Исследование носило ретроспективный характер, поэтому сравнить полученные данные с результатами лечения больных не представляется возможным.

**Обсуждение.** Несмотря на обилие исследований лекарственного взаимодействия АМП *in vitro*, следует иметь в виду, что они выполнялись с помощью различных методов, чаще всего метода «шахматной доски», реже посредством анализа «времени эрадикации» и ещё реже - методом Е-тестов. Ниже обсудим данные изучения синергизма АМП *in vitro*, как без учёта метода исследования, так и выполненных методом кросс-теста отдельно.

В исследовании на штаммах *K. pneumoniae* наилучшим эффектом при изучении комбинации тигециклина и имипенема был аддитивный эффект в 33,3% случаев, в то же время комбинация фосфомицина и имипенема синергидна в 28,6% и давала аддитивный эффект в 14,3% случаев. По данным литературы, синергидное действие имипенема и тигециклина *in vitro* наблюдалось в 35-69,2% случаев [13,14]. В отличие от имипенема с тигециклином, комбинации меропенема и тигециклина проявляли синергидное действие лишь у 0-10% исследуемых изолятов [15-17].

Не изучался синергизм комбинаций с включением полимиксина, однако по данным литературы синергидный эффект при их использовании достаточно высок и составляет 30-100% при комбинации имипенема с полимиксином [14, 18], тигециклина с полимиксином - в 62,5% - 65% случаев [14, 19].

Комбинация имипенема и фосфомицина по нашим

данным синергидна в 28,6% случаев, и в 14,3% наблюдался аддитивный эффект. По данным G. Samonis и соавт. [20] данная комбинация, исследованная методом Е-тестов, синергидна в 74% случаев.

По сводным данным комбинация меропенема и фосфомицина синергидна в 20% -70%, фосфомицина с полимиксином - в 47,1% случаев, фосфомицина с тигециклином - в 30% случаев [15, 20-22].

В исследовании Е. Dobreva и соавт. [23], в котором синергизм определялся с помощью кросс-теста, как и в нашем исследовании, исследовано синергидное действие у штаммов, продуцирующих различные карбапенемазы. Показано, что у изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих металло-бета-лактамазы NDM, частота синергидного эффекта составляла 85,7% комбинаций меропенема и гентамицина, меропенема и рифампицина и меропенема и колистина (для каждой из них) и 71,4% для комбинации колистина и рифампицина. У штаммов клебсиелл, вырабатывающих карбапенемазы КРС, синергизм наблюдался в 80% случаев при комбинации меропенема и гентамицина и 100% случаев при комбинации колистина и рифампицина [23].

В нашем исследовании 85,7% штаммов *K. pneumoniae* продуцировали карбапенемазы по данным СИМ-теста, однако тип карбапенемаз не определён и изучение синергизма комбинаций при продукции различных карбапенемаз не проводилось.

Что касается исследований синергизма комбинаций АМП для изолятов *P. aeruginosa*, то по нашим данным синергидный эффект отмечен только в 1 случае (1/3 изолятов, 33,3%) при исследовании комбинации фосфомицина и имипенема, при этом в остальных 2 случа-

МПК и результаты расчёта иФПК для исследованных штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*

Штаммы	АМП (А/В)	МПК (мкг/мл)		иФПК	Результат
		По отдельности (А/В)	Вместе (АВ/ВА)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>					
№ 9565	Цеф-ави/Суль	48/64	8/16	0,42	Синергизм
№ 9565	Ими/Суль	32/32	16/24	1,25	Индиферентный
№ 74734	Тиге/Поли	0,75/1,5	0,75/1,5	2,0	Индиферентный
№ 74734	Тиге/Суль	0,5/48	0,19/8	0,55	Аддитивный
№ 74734	Поли/Суль	1,5/24	0,75/12	1,0	Аддитивный
№ 30000	Тиге/Ими	0,38/32	0,38/32	2,0	Индиферентный
№ 30000	Цеф-ави/Суль	256/256	48/48	0,375	Синергизм
№ 30000	Поли/Ими	1/32	1/32	2,0	Индиферентный
№ 30000	Тиге/Суль	0,38/256	0,19/48	0,69	Аддитивный
№ 33826	Тиге/Ими	0,38/32	0,38/32	2,0	Индиферентный
№ 33826	Цеф-ави/Суль	256/32	32/12	0,5	Синергизм
№ 33826	Поли/Ими	1/32	1/32	2,0	Индиферентный
№ 33826	Тиге/Суль	0,38/32	0,19/24	1,25	Индиферентный
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
№ 1792	Фосфо/Ими	128/32	64/16	1,0	Аддитивный
№ 1792	Поли/Ими	1,5/32	1,5/32	2,0	Индиферентный
№ 71704	Поли/Ими	1,5/2,0	1,5/2,0	2,0	Индиферентный
№ 71704	Цеф-ави/Поли	1,0/1,5	1,0/1,5	2,0	Индиферентный
№ 74330	Поли/Ими	1/12	1/4	1,33	Индиферентный
№ 74330	Цеф-ави/Поли	1,5/1,5	1,5/1,5	1,33	Индиферентный
№ 64555	Цеф-ави/Поли	256/2,0	256/2,0	2,0	Индиферентный
№ 34065	Фосфо/Ими	256/32	96/8	0,625	Аддитивный
№ 34065	Поли/Ими	1,0/32	1,0/32	2,0	Индиферентный
№ 34065	Цеф-ави/Ими	3,0/32	2,0/16	1,17	Индиферентный
№ 30744	Фосфо/Ими	1024/32	96/6	0,28	Синергизм
№ 30744	Поли/Ими	1,5/32	1,5/32	2,0	Индиферентный
№ 30744	Цеф-ави/Ими	2,0/32	1,0/12	0,875	Аддитивный
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					
№ 23553	Тиге/Ими	2,0/16	1,5/12	1,5	Индиферентный
№ 23553	Фосфо/Ими	1024/16	256/8	0,75	Аддитивный
№ 65629	Фосфо/Ими	32/32	32/32	2,0	Индиферентный
№ 34065	Фосфо/Ими	1024/32	1024/32	2,0	Индиферентный
№ 34065	Тиге/Ими	1,0/32	0,75/24	1,5	Индиферентный
№ 29564	Фосфо/Ими	1024/32	96/12	0,47	Синергизм
№ 29564	Тиге/Ими	0,38/32	0,19/16	1,0	Аддитивный
№ 33831	Фосфо/Ими	1024/32	1024/32	2,0	Индиферентный
№ 33831	Тиге/Ими	0,75/32	0,50/12	1,05	Индиферентный
№ 29854	Фосфо/Ими	1024/32	1024/32	2,0	Индиферентный
№ 29854	Тиге/Ими	0,38/32	0,38/12	1,375	Индиферентный
№ 29957	Фосфо/Ими	64/32	12/6	0,375	Синергизм
№ 29957	Тиге/Ими	0,25/32	0,19/6	0,95	Аддитивный

Примечание. Цеф-ави – цефтазидим-авибактам; Суль – сульбактам; Ими – имипенем; Тиге – тигециклин; Поли – полимиксин; Фосфо – фосфомицин.

ях (66,7%) наблюдался аддитивный эффект.

По данным литературы синергидное действие при использовании данной комбинации при исследовании методом «шахматной доски» колеблется в пределах от 46,7% до 57% [20, 24, 25].

Прочие исследованные в отношении *P. aeruginosa* комбинации АМП (полмиксин+ имипенем, цефтазидим-авибактам + имипенем, цефтазидим-авибактам + полимиксин) не обладают синергизмом. Предполагаем, что количество изолятов, на которых проведено исследование, недостаточно.

Не найдено данных литературы по исследованию синергизма комбинации полимиксина с имипенемом

для изолятов *P. aeruginosa*. Комбинации полимиксина с дорипенемом и имипенема с колистином синергидны в 3,3% случаев каждая [26]. Комбинация меропенема с колистином синергидна в 43% случаев [27].

В исследовании при комбинациях цефтазидима-авибактама с имипенемом и цефтазидима-авибактама с полимиксином синергидного действия не отмечено. У 1 из 2 штаммов *P. aeruginosa*, исследованных на предмет синергизма цефтазидима-авибактама и имипенема, отмечен аддитивный эффект.

Найдены единичные исследования синергизма цефтазидима-авибактама с другими АМП в отношении изолятов *P. aeruginosa*. В работе М. Palombo и соавт.

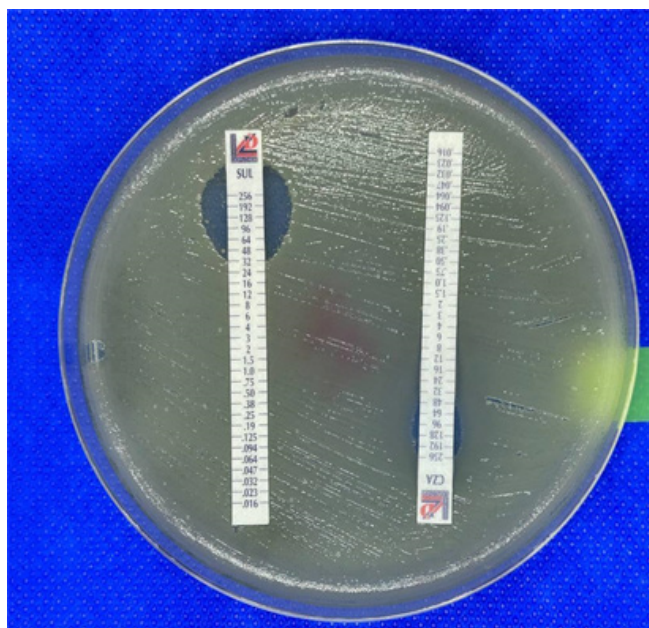


Рис. 2. Определение МПК антибиотиков (цефтазида-авибактама и сульбактама) методом Е-тестов на чашке, инокулированной *A. baumannii*.

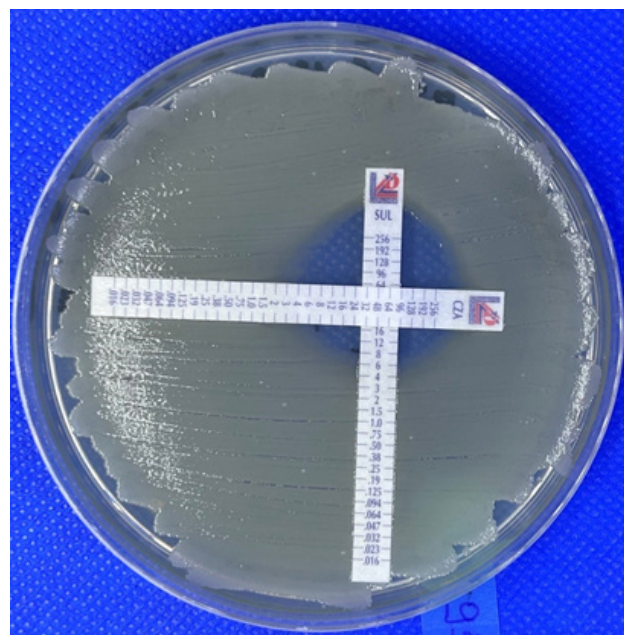


Рис.3. Синергидный эффект цефтазида-авибактама и сульбактама по данным кросс-теста в отношении штамма *A. baumannii*.

Таблица 5

**Лекарственное взаимодействие комбинаций АМП в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa***

Комбинация	Число исследований	Результат		
		Синергизм	Аддитивный	Индиферентный
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>				
Имипенем+сульбактам	1	-	-	1/1 (100%)
Полимиксин+сульбактам	1	-	1/1 (100%)	
Цеф-ави+сульбактам	3	3/3 (100%)	-	-
Тигециклин+сульбактам	3	-	2/3 (66,7%)	1/3 (33,3%)
Тигециклин+полимиксин	1	-	-	1/1 (100%)
Тигециклин+имипенем	2	-	-	2/2 (100%)
Полимиксин+имипенем	2	-	-	2/2 (100%)
Всего	13	3/13 (23,1%)	3/13 (23,1%)	7/13 (53,8%)
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>				
Тигециклин+ имипенем	6	-	2/6 (33,3%)	4/6 (66,7%)
Фосфомицин + имипенем	7	2/7 (28,6%)	1/7 (14,3%)	4/7 (57,1%)
Всего	13	2/13 (15,4%)	3/13 (23,1%)	8/13 (61,5%)
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>				
Фосфомицин + имипенем	3	1/3 (33,3%)	2/3 (66,7%)	-
Полимиксин + имипенем	5	-	-	5/5 (100%)
Цеф-ави + имипенем	2	-	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)
Цеф-ави + полимиксин	3	-	-	3/3 (100%)
Всего	13	1/13 (7,7%)	3/13 (23,1%)	9/13 (69,2%)

Примечание. Цеф-ави – Цефтазидим-авибактам.

[18] при исследовании методом кросс-теста у 1 из 2-х изолятов выявлен синергизм цефтазида-авибактама и цефидерокола, у 1 из 2-х изолятов при использовании комбинации цефтазида-авибактама и сульбактама отмечался аддитивный эффект.

Согласно полученным данным, наилучшей комбинацией в отношении *A. baumannii* была комбинация цефтазида-авибактама и сульбактама, при которой наблюдалось синергидное действие в 3/3 (100%) случаев. При комбинации тигециклина и сульбактама на-

блюдался аддитивный эффект в 66,7% случаев.

Цефтазидим-авибактам, в отличие от сульбактама, не активен в отношении *A. baumannii*. Соответственно, подобная комбинация не применяется *in vivo*. Появились работы, свидетельствующие об *in vitro* синергизме комбинации авибактама и сульбактама за счёт высвобождения активности сульбактама, в результате чего подобная комбинация кажется перспективной [29].

Прочие исследованные комбинации АМП (имипенем+сульбактам, полимиксин+сульбактам,

тигециклин+полимиксин, тигециклин+имипенем, полимиксин+имипенем) не обладают синергизмом.

По данным литературы, комбинации имипенема с сульбактамом и сульбактам-содержащими препаратами (ампициллин-сульбактам, цефоперазон-сульбактам) синергидны в 45-88,2% случаев [30, 31]. Синергидное действие полимиксина и сульбактама отмечено в 30-82,4% случаев [32-34].

Тигециклин-содержащие комбинации в отношении штаммов *A. baumannii* синергидны в 0%-73,9% (тигециклин-сульбактам, [35, 36]); в 10%-41,2% (тигециклин и полимиксин, [32, 33]); 0%-82% (тигециклин +имипенем, [32, 37, 38]), комбинация имипенема и полимиксина синергидна в 38,2%-50% случаев [31, 33].

Возможно, отсутствие синергидного эффекта в отношении большинства комбинаций, исследованных на изолятах *A. baumannii*, связано с малым количеством штаммов.

При наличии достаточно большого числа публикаций, посвящённых синергизму *in vitro*, количества работ, посвящённых той или иной комбинации, мало, поэтому все они имеют значение, независимо от времени опубликования.

Мало работ, в которых бы оценивался клинический эффект комбинаций АМП в сочетании с данными о синергизме этих комбинаций *in vitro*. Выполнение подобных исследований важно, так как для назначения правильной комбинации АМП пациенту, необходимо экспериментальное обоснование её синергидного действия *in vitro* [11, 39, 40].

Значительной проблемой является определение наилучшего метода исследования синергизма, поскольку результаты, полученные разными методами, часто не сопоставимы между собой.

Исследования синергизма *in vitro* не применяются рутинно в лабораториях, поскольку они время- и трудозатратны. Суммарная длительность исследования методом кросс-теста с определением ИФПК максимально составляет 48 часов от момента постановки Е-тестов, при этом весь период тестирования занимает до 72 часов после получения чистой культуры и соответственно не менее 96 часов после поступления биоматериала в лабораторию.

К недостаткам кросс-тестирования лекарственного взаимодействия относится существенное влияние человеческого фактора при постановке теста, поскольку малейшие погрешности влияют на результат, что способствует плохой воспроизводимости результатов.

Существует запрос клиницистов на предмет оценки возможной эффективности комбинаций АМП *in vitro* с целью выбора наиболее эффективной, синергидной комбинации, позволяющей получить эффект лечения при меньшей токсичности и меньшем риске селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В большинстве лабораторий страны в настоящее время Е-тесты (в виду их высокой стоимости) малодоступны, поэтому выполнение исследований синергизма с их помощью в рутинной практике («у постели больного») невыполнимо. Оно возможно лишь в рамках исследований с целью сбора данных и дальнейшего сопоставления с результатами лечения.

## ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1, 2, 7-9, 12-33, 35-38 СМ. REFERENCES)

- Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В., Терещенко И.В. Проблемы устойчивости к противомикробным препаратам в онкологическом стационаре: диагностика продукции карбапенемаз, генотипы нозокомиальных штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. *Злокачественные опухоли*. 2020; 10(3s1): 39-48. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-39-48.
- Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями? *Злокачественные опухоли*. 2022; 12(3s1): 76-87. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87.
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (5-6): 41-69. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69.
- Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022). Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(2): 84-114. DOI: 10.21292-5658-2022-19-2-84-114.
- Артюх Т.В. Изучение синергии антибактериальных препаратов с использованием метода «шахматной доски» и анализа «времени уничтожения». *Вест. Нац. Акад. Наук Беларуси*. Сер. Бял.наук. 2022; 67(3): 332-42. DOI: 10.29235/1029-8940-2022-67-3-332-342.
- Тризна Е.Ю., Яруллина Д.Р., Каюмов А.Р. Практикум по генетическим основам устойчивости к антибактериальным препаратам. Учебно-методическое пособие. Казань: Казанский федеральный университет; 2020.
- Тапальский Д.В. Экстремально-антибиотикорезистентные грамотрицательные бактерии: распространение и стратегии антимикробного воздействия. Дисс. ...д-ра мед. наук. Минск; 2019.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Гурьев А.С., Маянский Н.А. Стратегии выживания бактерий в условиях контакта с антибиотиками. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (2): 116-21. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121.
- Тапальский Д.В. Микробная эффективность комбинаций из двух карбапенемов в отношении антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 66 (5): 304-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309.

## REFERENCES

- Andria N., Henig O., Kotler O., Domchenko A., Oren I., Zuckerman T., et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70: 3146-53. DOI: 10/1093/jac/dkv218.
- Weiner-Lastinger J.M., Abner S., Edwards J.R., Kallen J.R., Karlsson M., Magill S.S. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Health Safety Network, 2015-2017. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2020; 41: 1-18. DOI: 10.1017/ice.2019.296.
- Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Dmitrieva N.V., Tereshchenko I.V. Problems of antimicrobial resistance in an oncology hospital: diagnostics of carbapenemase production, genotypes of nosocomial strains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. *Zlokachestvennye opukholi*. 2020. 10 (3s1): 39-48. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-39-48. (in Russian)
- Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Sytov A.V., Bagirova N.S., Aginova V.V., Kononets P.V. Sepsis, septic shock. Infectious agent: is there a difference in approaches? What to do with carbapenem-resistant pathogens? *Zlokachestvennye opukholi*. 2022; 12 (3s1): 76-87. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87. (in Russian)

5. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology, clinical significance and opportunities for optimizing antibacterial therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020; 65(5-6): 41-69. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69. (in Russian)
6. Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A. et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains microorganisms (update 2022). Methodological recommendations of the Russian non-profit public organization "Association of Anesthesiologists-Resuscitators", Interregional public organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (MACMAC), public organization "Russian Sepsis Forum". *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022; 19(2): 84-114. (in Russian)
7. Paul M., Carrara E., Retamar P., Tangden T., Bitterman T., Bonomo R.A., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin. Microbiol. Infection*. 2022; 28: 521-47. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
8. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance. *CID*. 2021; 72: e169-83. DOI: 10.1093/cid/ciaa1478.
9. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *CID*. 2022; 74: 2089-2114. DOI: 10.1093/cid/ciab1013.
10. Artyukh T.V. Studying the synergy of antibacterial drugs using the "checkerboard" method and "kill time" analysis. *Vesti Natsyynal'noi akademii nauk Belarusi. Seryya bialagichnykh nauk*. 2022; 67 (3): 332-42. DOI: 10.29235/1029-8940-2022-67-3-332-342. (in Russian)
11. Trizna E.Yu., Yarullina D.R., Kayumov A.R. Workshop on the genetic basis of resistance to antibacterial drugs. Educational and methodological manual [Praktikum po geneticheskim osnovam ustoychivosti k antibakterial'nykh preparatam. Uchebno-metodicheskoe posobie]. Kazan': Kazanskiy federal'nyi universitet; 2020. (in Russian)
12. 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. *AAC*. 1996; 40 (8): 1914-8.
13. Yim H., Woo H., Song W., Park M.-J., Kim H.S., Lee K.M. et al. Time-kill synergy tests of tigecycline combined with imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against clinical isolates of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Ann. Clin. Lab. Science*. 2011; 41 (1): 39-43.
14. Sun L., Sun J., Ding S. *In vitro* research of combination therapy for multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *J. Intern. Med. Res*. 2022; 50(6):1-8. DOI: 10.1177/03000605221106705.
15. Papoutsaki V., Galani I., Papadimitriou E., Karantani I., Karaiskos I., Giamarellou H. Evaluation of *in vitro* methods for testing tigecycline combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J. Global. Antimicrob. Resistance*. 2020; 20: 98-104. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.07.028.
16. Liu E., Jia P., Li X., Zhou M., Kudinha T., Wu T. et al. *In vitro* and *in vivo* effect of antimicrobial agent combinations against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with different resistance mechanisms in China. *Infection and Drug Resistance*. 2021; 14: 917-28. DOI: 10.2147/IDR.S292431.
17. Zhou C., Wang Q., Jin L., Wang R., Yin Y., Sun S. et al. *In vitro* synergistic activity of antimicrobial combinations against blaKPC and blaNDM-producing Enterobacterales with blaIMP or mcr genes. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 533209. DOI: 10.3389/fmicb.2020.533209.
18. Elemam A., Rahimian J., Doymaz M. *In vitro* evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (10): 3558-62. DOI: 10.1128/JCM.01106-10
19. Kuai J., Zhang Y., Lu B., Chen H., Zhang Y., Li H. et al. *In vitro* synergistic activity of ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam or meropenem against clinical enterobacterales producing bla<sub>KPC</sub> or bla<sub>NDM</sub>. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16: 3171-82. DOI: 10.2147/IDR.S408228.
20. Samonis G., Maraki S., Karageorgopoulos D.E., Voloumanou E.K., Falagas M.E. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2012; 31: 695-701. DOI: 10.1007/s10096-011-1360-5.
21. Baktavatchalam Y.D., Shankar A., Sethuvel D. P.M., Asokan K., Kanthan K., Veeraghavan B. Synergistic activity of fosfomycin-meropenem and fosfomycin-colistin against carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: an *in vitro* evidence. *Future. Sci. OA*. 2020; 6(4): ESO461. DOI: 10.2144/foa-2019-0074.
22. Ribeiro A.C.d.S., Chikhani Y.C.d.S.A., Valiatti T.B., Valencio A., Kurihara M.N.L., Santos F.F. et al. *In vitro* and *in vivo* synergism of fosfomycin in combination with meropenem or polymyxin B against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Antibiotics*. 2023; 12: 237. DOI: 10.3390/antibiotics12020237.
23. Dobrova E., Ivanov I., Donchev D., Ivanova K., Hristova R., Dobrinov V. et al. *In vitro* investigation of antibiotic combinations against multi- and extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2022; 10 (B): 1308-14. DOI: 10.3889/oamjms.2022.8934.
24. Memar M.Y., Adibkia K., Farajnia S., Kafil H.S., Khalili Y., Azargun R., Ghotaslou R. *In vitro* effect of imipenem, fosfomycin, colistin, and gentamicin combination against carbapenem-resistant and biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients. *Iranian. J. Pharmaceut. Res*. 2021; 20(2): 286-96. DOI: 10.22037/ijpr.2020.111824.13380.
25. Lima D.A.F.d.S., Passeri do Nascimento M.M., Vitali L.H., Martinez R. *In vitro* activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2013; 46(3): 299-303. DOI: 10.1590/0037-9682-0012-2013.
26. Sanal L., Sen S., Cesur S., Yilmaz N. *In vitro* synergistic efficacy of various antibiotic combinations against multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in intensive care units. *Acta Medica Mediterranea*. 2016; 32: 1041. DOI: 10.19193/0393-6384\_2016\_4\_129.
27. Leite G.C., Neto L.V.P., Gaudereto J.J., de Maio Carrilho C.M.D., Rossi F., Levin A.S., Costa S.F. Effect of antibiotics combination and comparison of methods for detection of synergism in multiresistant gram-negative bacteria. *J. Infect. Dis. Ther.* 2015; 3 (2):1000207. DOI: 10.4172/2332-0877.1000207.
28. Palombo M., Bovo F., Amadesi S., Gaibani P. Synergistic activity of cefiderocol in combination with piperacillin-tazobactam, fosfomycin, ampicillin-sulbactam, imipenem-relebactam and ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics*. 2023; 12: 858. DOI: 10.3390/antibiotics12050858.
29. Pasteran F., Cedano J., Baez M., Albornoz E., Rapoport M., Osteria J. et al. A new twist: the combination of sulbactam/avibactam enhances sulbactam activity against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) isolates. *Antibiotics*. 2021. 10: 577. DOI: 10.3390/antibiotics10050577.
30. Dagi H.T., Kus H., Arslan U., Tuncer I. *In vitro* synergistic activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem and cefoperazone against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyol. Bul.* 2014; 48(2): 311-5. DOI: 10.5578/mb.7104.
31. Ozseven A.G., Cetin E.S., Aridogan B.C., Ozseven L. *In vitro* synergistic activity of carbapenems in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *African. J. Microbiol. Res*. 2012; 6(12): 2985-92. DOI: 10.5897/AJMR12.038.
32. Qu J., Yu R., Wang Q., Feng C., Lv X. Synergistic antibacterial activity of combined antimicrobials and the clinical outcome of patients with carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* infection. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 541423. DOI: 10.3389/fmicb.2020.541423.
33. Zhang H., Zhu Y., Yang N., Kong Q., Zheng Y. Lv N. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of combinations of polymyxin B with other antimicrobials against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Drug Resistance*. 2021; 14: 4657-66. DOI: 10.2147/IDR.S334200.



34. Tapalsky D.V. Extremely antibiotic-resistant gram-negative bacteria: distribution and antimicrobial strategies. Diss.... Minsk; 2019. (in Russian)
35. Yavas S., Yetkin M.A., Kayaaslan B., Bastug A., Aslaner H., But A. et al Investigating the *in vitro* synergistic activities of several antibiotic combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Turk. J. Med. Sci.* 2016; 46: 892-96. DOI: 10.3906/sag-1408-14.
36. Temocin F., Erdinc F.S., Tulek N., Demirelli M., Ertem G., Kinikli S., Koksal E. Synergistic effects of sulbactam in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Brazil J. Microbiol.* 2015; 46 (4): 1119-24. DOI: 10.1590/S1517-838246420140101.
37. Zia A., Saleem S., Imran M., Arshad M.U., Ghazal A. In vitro efficacy of imipenem with tigecycline and amikacin against extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *PJMHS.* 2019;13 (1): 60-3.
38. Ranu Soni, Varsha Gupta, Satinder Gombar, Jagdish Chander, Priya Datta. Comparative evaluation of *in vitro* synergy testing methods in carbapenem-resistant *Acinetobacter* species. *J. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 9 (1): 23-33. DOI: 10.5799/jmid.537162.
39. Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Gur'ev A.S., Mayansky N.A. Bacteria survival strategies in contact with antibiotics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65 (2): 116-21. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121. (in Russian)
40. Tapalsky D.V., Timoshkova E.V., Petrovskaya T.A., Osipkina O.V., Karpov I.A. Microbiological efficiency of the combinations of two carbapenems against antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2021; 66 (5): 304-9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309. (in Russian)