

## Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе

Д. А. ПОПОВ, Н. М. АНУЧИНА, А. А. ТЕРЕНТЬЕВ, Г. В. КОСТЮК, Л. А. БЛАТУН, Е. В. РУСАНОВА,  
И. А. АЛЕКСАНДРОВА, Т. Я. ПХАКАДЗЕ, Н. С. БОГОМОЛОВА, Л. П. ТЕРЕХОВА

Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва

### Dioxidin: Antimicrobial Activity and Prospects of Its Clinical Use at Present

D. A. POPOV, N. M. ANUCHINA, A. A. TERYTYEV, G. V. KOSTYUK, L. A. BLATUN, E. V. RUSANOVA,  
I. A. ALEKSANDROVA, T. YA. PKHAKADZE, N. S. BOGOMOLOVA, L. P. TEREKHOVA

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

Цель — определить *in vitro* активность диоксидина в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций, а также его цитотоксичность. *Материал и методы.* Исследовано 300 штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с нозокомиальными инфекциями. МПК диоксидина определялись методом серийных разведений в бульоне. Цитотоксичность диоксидина изучали с помощью МТТ-метода определения жизнеспособности клеточных культур. *Результаты.* Диоксидин в концентрациях от 2 до 1024 мкг/мл был активен в отношении 279/300 (93%) исследованных штаммов. Препарат подавлял рост всех грамотрицательных бактерий, наибольшая активность отмечена в отношении энтеробактерий по сравнению с неферментирующими грамотрицательными бактериями: медиана, минимум и максимум МПК диоксидина составили 12 (4—32) и 32 (16—64) мкг/мл соответственно. Менее активен диоксидин был в отношении грамположительных бактерий и грибов. При этом для 7/70 (10%) протестированных стафилококков, 9/28 (32%) энтерококков и всех исследованных штаммов грибов рода *Candida* МПК диоксидина была >1024 мкг/мл. IC<sub>50</sub> диоксидина составила 2,4±0,3 мМ (низкая цитотоксичность). *Выводы.* Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования диоксидина в качестве антимикробного препарата для местного лечения грамотрицательных бактериальных инфекций при условии обеспечения адекватных тканевых концентраций.

*Ключевые слова:* нозокомиальные инфекции, антимикробная терапия, диоксидин.

*In vitro* activity of dioxidin against pathogens of nosocomial infections and its cytotoxicity were estimated. The study involved 300 isolates from patients with nosocomial infections. The MICs of dioxidin were determined with the method of serial dilutions in broth. The dioxidin cytotoxicity was investigated with the MTT assay to assign the cell culture viability. In concentrations of 2 to 1024 mcg/ml dioxidin was active against 279/300 (93%) strains. The drug inhibited the growth of all the gramnegative isolates. The highest activity was observed against Enterobacteriaceae vs. nonfermenting gramnegative bacteria: the median, minimum and maximum MICs of dioxidin were 12 (4—32) and 32 (16—64) mcg/ml respectively. The dioxidin activity against gramnegative bacteria and fungi was lower. The MIC of dioxidin for 7/70 (10%) staphylococcal isolates, 9/28 (32%) enterococcal isolates and all the *Candida* isolates was > 1024 mcg/ml. The IC<sub>50</sub> of dioxidin was 2.4±0.3 mM (low cytotoxicity). The results showed that the use of dioxidin as an antimicrobial for local application was advisable in the treatment of gramnegative bacterial infections provided adequate tissue concentrations were attained.

*Key words:* nosocomial infections, antimicrobial therapy, dioxidin.

Памяти профессора Е. Н. Падейской посвящается.  
Диоксидин — это значительная часть сердца  
Елены Николаевны! Многие многие тысячи спасённых  
больных от сепсиса, от тяжёлых последствий  
раневых инфекций — результат использования диоксидина

### Введение

Несмотря на строгое соблюдение правил асептики и антисептики, совершенствование хирургической техники и послеоперационного ухода, а также на внедрение новых антимикробных препаратов, инфекции остаются важной проблемой современных стационаров. Гнойно-септические осложнения приводят к существенному уве-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 117997 Москва, Б. Серпуховская, 27.  
Институт хирургии им. А. В. Вишневского



личению длительности госпитализации и резкому возрастанию затрат на лечение, препятствуют снижению показателей летальности.

В последние годы в этиологической структуре нозокомиальных инфекций практически повсеместно наблюдаются неблагоприятные тенденции к значимому возрастанию доли полирезистентных штаммов микроорганизмов [1, 2]. Особую проблему при этом представляют грамтрицательные мультирезистентные бактерии, в частности штаммы *Acinetobacter baumannii*, характеризующиеся резистентностью к карбапенемам и сульбактаму [3], а также энтеробактерии — продуценты карбапенемаз [4]. При этом крайне тревожной является тенденция по выявлению фенотипов резистентности, характерных для госпитальных возбудителей, во внебольничной среде [5].

Лечение инфекций, вызванных неферментирующими грамтрицательными бактериями (НФГБ) и энтеробактериями, обладающими механизмами быстрого формирования резистентности, в настоящее время представляет собой существенные трудности в плане выбора эффективных схем антибактериальной терапии. Крайне ограниченный и прогрессивно сужающийся арсенал средств, сохранивших эффективность при инфекциях указанной этиологии, обуславливает возрастание интереса к препаратам, имевшим широкое применение в недалеком прошлом, но практически оставленным в связи с появлением новых препаратов. Речь идет о диоксидине — отечественном синтетическом препарате широкого спектра действия, производном ди-N-окси хиноксалина.

Диоксидин был разработан в конце 60-х годов прошлого века во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. Серго Орджоникидзе (г. Москва) [6]. Большой вклад в доклинические и клинические стадии изучения диоксидина, а также в обобщение опыта его применения в медицинской практике был сделан проф. Е. Н. Падейской. Препарат разрешён для использования в клинической практике с 1976 г., в настоящее время производится на территории Российской Федерации и доступен в виде водных растворов для внутривенного и внутримышечного введения, а также в виде различных лекарственных форм для наружного применения.

Диоксидин, по результатам исследований *in vitro*, проведённых в 80-х годах прошлого века, характеризовался высокой бактерицидной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая анаэробные [7, 8]. Наибольшая активность диоксидина была выявлена в отношении энтеробактерий, менее чувствительными оказались НФГБ, стафилококки и стрептококки. Механизм антибактериального действия диокси-

дина связан с повреждением бактериальных клеток за счёт активации свободнорадикальных механизмов, приводящих, в частности, к необратимым изменениям структуры нуклеоида, причём уже при воздействии субингибирующих концентраций. В анаэробных условиях было отмечено возрастание антибактериальной активности препарата в 8—128 раз в зависимости от вида возбудителя [7,8]. Перекрёстная резистентность с другими антимикробными препаратами отсутствует. При местном применении диоксидин не обладает раздражающими свойствами, причём, наряду с антибактериальным действием, он способствует более быстрому течению репаративных процессов и эпителизации раны [8].

Многолетний разноплановый опыт широкого практического использования диоксидина свидетельствует о высокой эффективности данного препарата, как при местном (в виде раствора, мази, импрегнированных перевязочных средств и шовного материала), так и при системном его применении. Описаны успешные результаты его применения у больных при инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, тяжёлой пневмонии, эмпиеме плевры, у пациентов абдоминального и урологического профиля, а также в оториноларингологии [8]. В течение многих лет диоксидин, наряду с традиционными антибиотиками рутинно, применялся для периоперационной профилактики, в том числе при операциях на сердце и магистральных сосудах [9]. Недавно был предложен способ использования данного препарата в качестве стерилизующего агента, применяемого при производстве и предимплантационном хранении имплантируемых материалов (заплат, клапанов сердца) из ксеногенной и аллогенной ткани [10]. Следует также отметить разработки мыла с антимикробными свойствами, содержащего липосомальный диоксидин [11].

В связи с отсутствием удовлетворяющих современным требованиям доказательных данных по безопасности парентерального введения диоксидина, системное применение данного препарата может быть показано только в качестве средства крайнего резерва. При местном и внутримышечном использовании диоксидина следует учитывать возможность резорбтивного эффекта, особенно при обширном характере поражения. Несмотря на устоявшуюся практику, в настоящее время не рекомендуется использование любых лекарственных форм диоксидина в детском возрасте.

В связи с тем, что с момента последних публикаций по результатам исследований антимикробной активности диоксидина прошло более 20 лет, назрела необходимость оценки чувствительности к данному препарату современных нозокомиальных патогенов, а также уточнение данных по его

токсичности с «прицелом» на местное применение. Поиск ответов на эти вопросы явился целью настоящего исследования.

## Материал и методы

В рамках многоцентрового исследования *in vitro* определена чувствительность 300 штаммов микроорганизмов: грамотрицательных бактерий — 197, из них энтеробактерий — 102, НФГБ — 95, грамположительных — 98 бактерий, из них стафилококков — 70, энтерококков — 28, а также дрожжеподобных грибов — 5, выделенных от взрослых больных с инфекционными очагами различной локализации. Среди последних основные виды — послеоперационные, посттравматические гнойные раны кожи и мягких тканей, синдром диабетической стопы, обширные трофические язвы, медиастинит, эмпиема плевры, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, нозокомиальная пневмония. В исследовании приняли участие 5 крупных хирургических стационарах различного профиля г. Москвы.

При изучении анамнеза заболевания и анализе проводившегося лечения было установлено, что все больные, от которых были выделены исследованные штаммы, получали антимикробную терапию, в том числе с применением препаратов из групп карбапенемов, фторхинолонов, цефалоспоринов III-IV поколений, включая защищенные (цефоперазон/сульбактам). Это во многом обусловило то обстоятельство, что все выделенные микроорганизмы обладали выраженной устойчивостью к антимикробным препаратам: метициллинорезистентные стафилококки, полирезистентные НФГБ, энтеробактерии — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра.

Источники выделения исследованных штаммов указаны в табл. 1.

Видовой состав микроорганизмов, включённых в исследование, приведен в табл. 2.

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) диоксида в отношении исследованных штаммов осуществлялось методом серийных разведений в бульоне с использованием стерильных 96-луночных полистироловых планшетов по стандартной методике (Методические указания МУК 4.2. 1890-04 — определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам). При этом в каждую лунку планшета вносили по 0,1 мл триптиказо-соевого бульона (ТСБ). Количество лунок определялось необходимым диапазоном разведений диоксида, последняя лунка использовалась для постановки контроля инокулюма.

Приготовление серийных разведений производили путём титрования исходного рабочего раствора диоксида, приготовленного с использованием 1% раствора диоксида и ТСБ и содержащего 4096 мкг/мл препарата. Рабочий раствор в количестве 0,1 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносили в первую лунку, содержащую 0,1 мл бульона. Тщательно перемешивали смесь и переносили 0,1 мл смеси во вторую лунку, содержащую первоначально 0,1 мл бульона. Процедуру повторяли до приготовления ряда разведений от 2048 до 1 мкг/мл.

Для инокуляции использовали микробную взвесь тестируемых микроорганизмов в концентрации  $10^6$  КОЕ/мл, приготовленную на питательном бульоне. По 0,1 мл инокулюма вносили в лунку, содержащую по 0,1 мл соответствующего разведения диоксида, а также в последнюю лунку с питательным бульоном без диоксида (контроль инокулюма).

**Таблица 1. Источники выделения исследованных штаммов**

Материал для исследования	Количество выделенных штаммов
Отделяемое нижних дыхательных путей	86
Раневое отделяемое	63
Кровь	47
Отделяемое по дренажу	39
Моча	23
Биоптат	19
Жёлчь	7
Сосудистый катетер	4
Ликвор	3
Прочее	9
Всего	300

**Таблица 2. Состав исследованных микроорганизмов**

Микроорганизм	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	47	15,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	15,7
<i>Staphylococcus</i> spp., коагулазоотрицательный	43	14,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41	13,7
<i>Escherichia coli</i>	27	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	9
<i>Enterococcus</i> spp.	23	7,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	16	5,3
<i>Proteus mirabilis</i>	8	2,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1,7
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	1
<i>Pseudomonas putida</i>	2	0,7
<i>Candida albicans</i>	2	0,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,7
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,7
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,3
Всего	300	100

При этом с учётом разведения инокуломом диапазон конечных концентраций диоксида составил от 1024 до 0,5 мкг/мл. Планшеты, закрытые стерильной плёнкой, инкубировали в аэробных условиях при температуре 35°C в течение 16–20 ч. Учёт результатов проводили визуально путём просмотра планшетов в проходящем свете. Рост культуры в присутствии диоксида сравнивали с ростом культуры в референтной ячейке без диоксида (контроль инокулома). При этом определяли наименьшую концентрацию диоксида, полностью подавляющую рост тестируемого микроорганизма. В рамках контроля качества приготовленная суспензия тестируемых микроорганизмов проверялась на чистоту путём высева на плотные питательные среды, а также контролировался рост культуры в бульоне без диоксида.

Цитотоксичность диоксида, т. е. свойство данного вещества вызывать патологические изменения в клетках, изучали с помощью МТТ-метода определения жизнеспособности клеточных культур. Эксперименты проводили на клетках аденокарциномы шейки матки человека (HeLa) которые выращивались при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в среде DMEM, содержащей 10% сыворотку новорождённых телят.

Суть МТТ-теста заключается в способности живых клеток превращать растворимый жёлтый бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-тетразолия (МТТ) в нерастворимые пурпурно-синие внутриклеточные кристаллы МТТ-формазана. Нежизнеспособные мёртвые клетки такой способностью не обладают. Эксперимент проводился по методике, описанной М. Niks и М. Otto [12] с небольшими модификациями. Клетки рассеивали в культуральные планшеты, через 24 ч в среду добавляли исследуемый препарат в разных концентрациях. Через 24 ч после внесения препарата в среду добавляли МТТ до конечной концентрации 0,5 мг/мл, и клетки инкубировали далее в течение 4 ч. Затем клетки лизировали, образование кристаллов формазана в живых клетках определяли измерением оптической плотности полученных клеточных лизатов при 570 нм при фоновой длине волны 650 нм.

Для эксперимента использовали различные конечные концентрации водного раствора диоксида, максимальная из которых была 4,5 млМ. Было проведено 5 серий экспериментов, по результатам которых определено значение дозы IC<sub>50</sub> (концентрация препарата, вызывающая снижение МТТ-окрашивания на 50%).

## Результаты исследований

Существенных различий в чувствительности *in vitro* к диоксиду микроорганизмов одного вида, выделенных из различных биоматериалов в различных исследовательских центрах, выявлено не было, поэтому данные приведены в объединённом виде (табл. 3 и 4, рис. 1).

В связи с отсутствием активности препарата в концентрациях <2 мкг/мл результаты представлены, начиная с концентрации 2 мкг/мл.

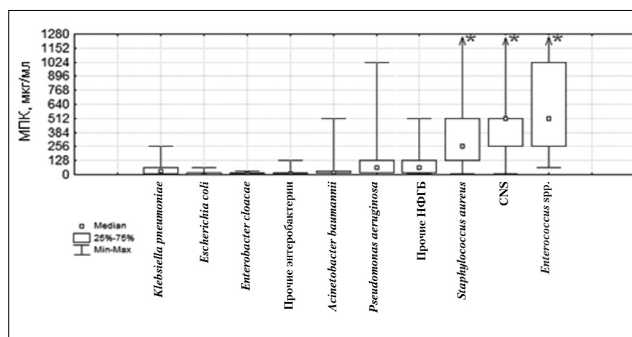


Рис. 1. Распределение исследованных штаммов по величине МПК диоксида, (медиана, интерквартильный размах, минимум и максимум).

\* — максимальные значения МПК для данных микроорганизмов превышают верхний предел исследованных концентраций.

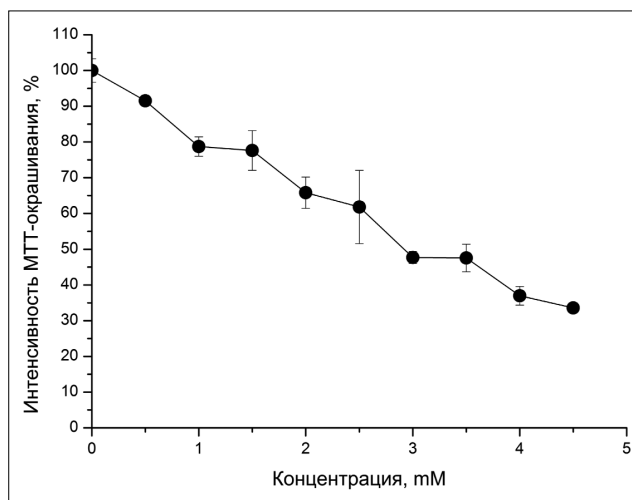


Рис. 2. Изменение МТТ-окрашивания клеток HeLa при действии диоксида.

Из представленных данных следует, что диоксид в концентрациях от 2 до 1024 мкг/мл был активен в отношении 279/300 (93%) исследованных штаммов госпитальных микроорганизмов. В указанном диапазоне препарат подавлял рост всех исследованных штаммов грамотрицательных бактерий, при этом в целом отмечена большая активность в отношении энтеробактерий по сравнению с НФГБ. Штаммы *K.pneumoniae* ха-

Таблица 3. Распределение исследованных штаммов по величине МПК диоксида, мкг/мл (%)

Микроорганизм	n	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	>1024
<i>K.pneumoniae</i>	47	4,3	17	8,5	10,6	29,8	21,3	6,4	2,1	0	0	0
<i>E.coli</i>	27	11,1	40,7	22,2	11,1	7,4	7,4	0	0	0	0	0
<i>E.cloacae</i>	16	6,3	12,5	50	25	6,3	0	0	0	0	0	0
Прочие энтеробактерии	12	8,3	8,3	33,3	33,3	8,3	0	8,3	0	0	0	0
<i>A.baumannii</i>	47	0	4,3	8,5	57,4	19,1	2,1	0	4,3	4,3	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	41	0	7,3	4,9	14,6	22	19,5	14,6	9,8	2,4	4,9	0
Прочие НФГБ	7	0	0	14,2	14,2	0	28,6	28,6	0	14,2	0	0
<i>Staphylococcus</i> spp. CN	43	0	0	2,3	2,3	0	0	14	23,3	27,9	18,6	11,6
<i>S.aureus</i>	27	0	0	3,7	0	0	14,8	18,5	14,8	22,2	18,5	7,4
<i>Enterococcus</i> spp.	28	0	0	0	0	0	3,6	10,7	3,6	32,1	17,9	32,1

**Таблица 4. Величина МПК диоксида в отношении исследованных штаммов (минимум и максимум) (в мкг/мл)**

Микроорганизм	<i>n</i>	МПК <sub>мин</sub>	МПК <sub>макс</sub>
<i>K.pneumoniae</i>	47	2	256
<i>E.coli</i>	27	2	64
<i>E.cloacae</i>	16	2	32
Прочие энтеробактерии	12	2	128
<i>A.baumannii</i>	47	4	512
<i>P.aeruginosa</i>	41	4	1024
Прочие НФГБ	7	8	512
<i>Staphylococcus</i> spp. CN	43	8	>1024
<i>S.aureus</i>	27	8	>1024
<i>Enterococcus</i> spp.	28	64	>1024

рактиковалась несколько большей устойчивостью по сравнению с другими протестированными энтеробактериями — медиана и интерквартильный размах МПК диоксида для данного вида микроорганизмов составили 32 (8—64) мкг/мл по сравнению с 4 (4—16) мкг/мл для *E.coli* и 8 (8—16) мкг/мл для *E.cloacae*. Среди НФГБ штаммы *A.baumannii* были более чувствительны по сравнению с *P.aeruginosa* — медиана и интерквартильный размах МПК диоксида составили 16 (16—32) мкг/мл и 64 (16—128) мкг/мл соответственно. Существенно менее активным диоксидин был в отношении грамположительных бактерий и грибов. При этом в отношении 7/70 (10%) протестированных стафилококков, 9/28 (32%) энтерококков и всех исследованных штаммов грибов рода *Candida* МПК диоксида были >1024 мкг/мл. Активность препарата в отношении штаммов коагулазонегативных и золотистого стафилококков значимо не различалась.

Результаты исследования цитотоксичности диоксида МТТ-методом показаны на рис. 2. Значение IC<sub>50</sub> для диоксида по результатам 5 независимых экспериментов составило 2,4±0,3 mM.

## Заключение

Полученные нами результаты определения МПК диоксида в отношении наиболее распространённых возбудителей госпитальных инфекций согласуются с ранее опубликованными данными [7, 8]. При этом за истекшие несколько десятков лет, несмотря на широкое практическое использование данного препарата, его МПК в отношении ряда микроорганизмов не только не возросли, но даже несколько снизились. Так, в соответствии с [8] МПК диоксида в отношении *K.pneumoniae* находились в пределах 4—128 мкг/мл, *E.coli* — 8—250 мкг/мл, *P.aeruginosa* — 31,2—1000 мкг/мл, *Staphylococcus* spp. CN — 65,2—1000 мкг/мл, что превышает нижние пороговые значения МПК, определённые в настоящем исследовании (табл. 4).

Существенных различий в чувствительности к диоксидину микроорганизмов одного вида, выделенных из различных биоматериалов, в различных исследовательских центрах выявлено не бы-

ло, что может свидетельствовать об отсутствии формирования и распространения приобретённой резистентности.

Следует отметить, что, в соответствии с данными литературы и результатами настоящего исследования, МПК диоксида в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов существенно превышают показатели, характерные для используемых на практике антибактериальных препаратов. Поэтому, принимая во внимание узкую широту терапевтического действия и недостаточное количество доказательных данных об эффективности и безопасности системного применения диоксида, с учётом полученных в настоящем исследовании результатов, данный препарат следует рассматривать преимущественно в качестве средства для местного лечения бактериальных инфекций при условии обеспечения адекватных тканевых концентраций, т. е. как антисептик.

Препарат сохранил активность в отношении современных штаммов бактерий, выделенных при микробиологическом исследовании отделяемого из дренажей у пациентов с панкреонекрозом, эмпиемой жёлчного пузыря, перитонитом, гнойных ран в клинике гнойной хирургии и травматологии-ортопедии — традиционных областей применения диоксида.

В связи с большой важностью проблемы зоокомиальных, в том числе ИВЛ-ассоциированных пневмоний, вызванных поли- и панрезистентными грамотрицательными бактериями (*A.baumannii*, *P.aeruginosa*), весьма перспективным представляется топическое ингаляционное применение диоксида в комплексной терапии данных осложнений и, возможно, для их профилактики. На эффективность такого пути введения данного препарата указывают публикации [8, 13]. Как и при любой ингаляционной терапии, при этом следует учитывать риск развития бронхоспастических реакций.

Недавно была показана возможность снижения частоты колонизации нижних дыхательных путей (НДП) путём ингаляционного применения диоксида у 102 взрослых больных, находящихся на продлённой (≥72 ч) искус-

венной вентиляции лёгких после операций на открытом сердце [14]. В качестве контроля проанализированы данные 75 сопоставимых больных, не получавших ингаляционную терапию диоксидином. Колонизация НДП зарегистрирована у 67/102 (66%) пациентов в исследуемой группе и у всех больных в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), видовой состав колонизирующих микроорганизмов был сходным. Время с момента начала ИВЛ до первого положительного результата при микробиологическом исследовании отделяемого НДП в исследуемой группе составило 9 (7–15) суток (от 3 до 20 суток), в контроле — 5 (4–8) суток (от 3 до 14 суток),  $p = 0,03$ . Препарат характеризовался хорошей переносимостью, нежелательных явлений, связанных с проведением ингаляционной терапии зарегистрировано не было. Данный способ позволяет значительно сократить частоту и отсрочить время наступления колонизации НДП у больных на продлённой ИВЛ, что может способствовать снижению риска развития ИВЛ-ассоци-

ированных пневмоний. Последнее нуждается в дальнейшем изучении.

Результаты определения  $IC_{50}$  диоксида в соответствии с принятой классификацией позволяют отнести его к категории веществ, обладающих низкой цитотоксичностью [15].

Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных по антимикробной активности, переносимости и токсичности диоксидин представляется перспективным препаратом для использования в современной клинической практике для местного лечения бактериальных инфекций, а также для профилактики развития инфекций НДП у больных, находящихся на ИВЛ. При использовании диоксида следует иметь в виду его более выраженную активность *in vitro* в отношении грамотрицательных бактерий на фоне меньшей чувствительности стафилококков. Клиническая значимость данного феномена, по-видимому, нивелируется за счёт создания высоких концентраций препарата в инфекционном очаге при его местном применении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Попов Д. А., Вострикова Т. Ю. Микробиологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре — опыт за 10 лет. Бюлл НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2012; 5: 68–76.
2. Lynch J. P. 3rd, Clark N. M., Zhanel G. G. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases). Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 2: 199–210.
3. Mera R. M., Miller L. A., Amrine-Madsen H., Sahm D. F. *Acinetobacter baumannii* 2002–2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. Microb Drug Resist 2010; 16: 3: 209–215.
4. Cantón R., Akóva M., Carmeli Y., Giske C. G., Glupczynski Y., Gniadkowski M., Livermore D. M., Miriagou V., Naas T., Rossolini G. M., Samuelsen Ø., Seifert H., Woodford N., Nordmann P.; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 5: 413–431.
5. Pitout J. D. Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC  $\beta$ -lactamases in the community: the tip of the iceberg? Curr Pharm Des 2013; 19: 2: 257–263.
6. Елина А. С., Цырульникова Л. Г., Магидсон О. Ю. Способ получения 1,4-ди-1-окси-2,3-бис(оксиметил) хиноксалина. А.с. № 207917, Бюлл изобретений 1968; 3: 19.
7. Большаков Л. В. Антибактериальная активность диоксида в условиях аэро- и анаэробноза. Антибиотики и мед биотехнология 1986; 10: 760–764.
8. Падейская Е. Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. Инфекции и антимикроб тер 2001; 5: 150–155.
9. Богомолова Н. С., Орешикина Т. Д., Большаков Л. В. Профилактика и лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с использованием цефуроксима. Антибиотики и химиотер 1999; 6: 27–32.
10. Костова В. Т., Бакулева Н. П., Лютова И. Г., Анучина Н. М., Кондратенко Ж. Е., Зеливская М. В., Терещенкова И. А. Способ стерилизации и предимплантационного хранения биологических протезов из ксеногенной и аллогенной ткани для сердечно-сосудистой хирургии. Патент России № 2457867, 05.05.2011.
11. Барбинов В. В., Самцов А. В., Бабкин А. В., Атаманчук В. Н., Грашин Р. А., Лизунов Ю. В., Макаров П. П. Влияние нового антибактериального мыла с липосомами на бактерицидность и аутомикрофлору кожи. Что может стать альтернативой триклозану? Журн дерматовенерол косметол 2002; 1: 12–16.
12. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay. J Immunol Methods 1990; 130: 1: 149–151.
13. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. Смоленск, изд-во НИИИХ СГМА, 2002; 586.
14. Попов Д. А., Вострикова Т. Ю., Анучина Н. М. Способ снижения частоты колонизации нижних дыхательных путей в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных на продлённой искусственной вентиляции лёгких. Сбор тезисов XVII Ежегодной сессии НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва, 19–21 мая 2013 г.
15. Reichling J., Schnitzler P., Suschke U., Saller R. Essential oils of aromatic plants with antibacterial, antifungal, antiviral, and cytotoxic properties — an overview. Forsch Komplement med 2009; 16: 2: 79–90.