

Корисна модель належить до фармації та медицини і може бути використана при комплексному лікуванні інфекційних захворювань.

Боротьба з інфекціями продовжує залишатися одним із пріоритетних задач у галузі біології та охорони здоров'я в усьому світі, і антибактеріальні препарати, які на сьогодні складають одну з найбільш чисельних груп лікарських засобів, посідають провідні позиції у цій боротьбі [1]. На сьогодні антимікробна резистентність є проблемою номер один у всьому світі. Офіційно не опубліковано статистичних даних щодо резистентних штамів бактерій, які були виділені з бойових поранень під час поточного конфлікту в Україні. Однак у період з 2014 по 2020 роки статистика показала, що рівень виявлення мультирезистентних штамів бактерій у бойових пораненнях був значно вищим, ніж у цивільних лікарнях [2]. Крім того, за останніми даними виявлено, що, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* є домінуючими серед усіх виділених збудників. Серед усіх грамнегативних бактерій, 71,3 % були резистентними до антибіотика карбапенему, який є останньою "лінією захисту" проти резистентних штамів [3].

У березні 2022 року Європейський центр профілактики та контролю захворювань повідомив, що українські біженці з травматичними ранами можуть мати резистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* надав рекомендації щодо виділення ізолятів та проведення скринінгових досліджень [4]. У німецькій клініці у Франкфурті-на-Майні співробітники повідомили про лікування травматичних ран у 103 українських пацієнтів у період з березня по червень 2022 року. Серед усіх госпіталізованих пацієнтів у 17 % були резистентні грамнегативні штами бактерій [5]. Таким чином, у світлі даних про швидке поширення резистентних штамів бактерій необхідний пошук нових способів підвищення чутливості резистентних грамнегативних штамів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Кверцетин (3,3,4,5,7-пентагідроксифлавоон) - один із широко поширених вторинних метаболітів у царстві рослин. Кверцетин належить до групи флавонолів і вважається фенольною сполукою, що зустрічається у великій кількості в природі. Кверцетин зазвичай присутній у вигляді глікозидів, тобто він знаходиться кон'югованим із залишками цукру. Механізм протимікробної дії кверцетину на сьогоднішній день до кінця не вивчений. Однак останні дослідження показали, що кверцетин може руйнувати бактеріальну мембрану, впливати на внутрішньоклітинні процеси синтезу необхідних білків та пригнічує дезоксирибонуклеїнову кислоту-гіразу (ДНК-гіразу) [6].

Основною причиною резистентності бактерій полягає в мутаціях, які змінюють дію антибіотика за допомогою одного з таких механізмів:

- модифікації антимікробної мішені (зниження спорідненості до препарату);
- зниження поглинання протимікробних препаратів;
- активація механізмів відтоку видалення антибіотика;
- глобальні зміни у важливих метаболічних шляхах.

Найближчих аналогів не було знайдено.

В основу корисної моделі поставлено задачу одержання композиції кверцетину з антибактеріальними препаратами для зниження резистентності штамів грамнегативних, а саме: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Поставлена задача вирішується в способі одержання композиції кверцетину з доксицикліном, гентамицином, кларитромицином, азитромицином, хлорамфениколом, орнідазолом, цефепимом, меропенемом, флуконазолом, левофлоксацином для зниження резистентності штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, за яким беруть наважки, г: 0,30 - кверцетину, та 0,44 - доксицикліну, 0,47 - гентаміцину, 0,75 - кларитроміцину, 0,75 - азитроміцину, 0,32 - хлорамфениколу, 0,22 - орнідазолу, 0,48 - цефепиму, 0,44 - меропенену, 0,30 - флуконазолу, 0,37 - левофлоксацину, переносять наважки у мірну колбу об'ємом 50,00 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять до мітки тим самим розчинником, готують 0,01 М розчин у молярному співвідношенні кверцетину та антибактеріального препарату як 1:1.

Загалом можна виділити шість основних ферментних структур, які є головними для грамнегативних резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* це ДНК-гіраза, дигідрофолатредуктаза (ДГФР), деацетилаза, ацил-гомосеринал락тонсинтаза (AHS) *LasI*, ацил-гомосеринал락тонсинтаза (AHS) *Rhl*, дигуанілатциклаза. ДНК-гіраза відповідає за реплікацію клітини бактерії, ДГФР важлива за для утворення фолієвої кислоти, деацетилаза - відповідає за утворення мембрани, AHS *LasI* та AHS *Rhl* - ферменти, які ключовими у випадку утворення біоплівки, а, в свою чергу, дигуанілатциклаза - інгібує процес клітинної адгезії бактерії. Для повного пригнічення резистентних штамів бактерії потрібно інгібувати усі перераховані ферменти.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1

Для теоретичної оцінки антибактеріальної активності кверцетину та доксицикліну, гентаміцину, кларитроміцину, азитроміцину, хлорамфениколу, орнідазолу, цефепиму, меропенену, флуконазолу,

левофлоксацину було використано метод молекулярного докінгу. Для проведення цього дослідження було використано комп'ютерну програму Autodock 4.2 MGL Tools. Для дослідження антибактеріальної активності проти грамнегативних штамів було вибрано ферменти: ДНК-гіраза (PDB ID: 1kij), ДГФР (PDB ID: 1rx3), деацетилаза (утворення мембрани) (PDB ID: 3uhm), AHS LasI (PDB ID: 1RO5), AHS Rhl (1KZF), дигуанілатциклаза (3BRE) дані структури ферментів були взяті з банку даних білка (БДБ) [7]. За допомогою Computed Atlas for Surface Topography of Proteins [8] були визначені амінокислоти в активному центрі ферменту, відповідні за його інгібування. Для дослідження було взято доксициклін (CID_54671203), гентаміцин (CID_3467), кларитроміцин (CID_84029), азитроміцин (CID_447043), хлорамфеникол (CID_5959), орнідазол (CID_28061), цефепим (CID_5479537), меропенем (CID_441130), (CID_44144393), флуконазол (CID_3365), левофлоксацин (CID_149096) та кверцетин (CID_5280343), 3D-структура даних сполук були взяті з PubChem [9]. Комп'ютерною програмою Autodock 4.2 MGL Tools була використана для оптимізації структури ферментів шляхом видалення води, зайвих атомів, і додавання водневих груп. Потім AutoGrid визначило нативне розташування ліганду для зв'язування з активним центром ферменту шляхом розташування координати сітки (X, Y і Z). Зв'язування ліганду з ферментом проводили шляхом регулювання параметрів генетичного алгоритму (ГА), використовуючи 10 запусків критеріїв ГА. Для оцінки ефективності рівня зв'язування були використані наступні показники E (Енергія зв'язку, ккал/моль) і IC50, (концентрація речовини, яка інгібує 50 % ферменту, ммоль). У випадку показника E, чим менше значення, тим краще зв'язок між лігандом і ферментом. Для розуміння рівня селективності інгібування досліджуваних речовин до активних центрів бактеріальних ферментів ми застосували таку класифікацію селективності [11]: $IC_{50} < 0,001$ мМ (висока селективність); $0,05 > IC_{50} > 0,01$ (середньоселективний); $IC_{50} > 0,05$ мМ (низька селективність) [10].

Приклад 2

Вивчали антимікробну активність методом дифузії в агар відносно наступних резистентних штамів: *Pseudomonas aeruginosa* 18, *Enterobacter cloacae* 17, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Acinetobacter baumannii* 150. Ізоляти з клінічних зразків, включаючи аспірат трахеї та бронхоальвеолярний лаваж, були надані Інститутом мікробіології та імунології імені Мечникова НАМН України, Харків. Усі штами зберігають та приймають завідувачем музею сортів - О.Г. Перетятко. *Pseudomonas aeruginosa* 18, *Klebsiella pneumoniae* 18, *Enterobacter cloacae* 17, *Acinetobacter baumannii* 150 були прийняті 01 листопада 2022 року.

Метод дифузії препарату в агар проводили "колодязями". Визначення активності антибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використали "голодні" не засіяні середовища (агар-агар, води, солі). Нижній шар є підкладкою з 10 мл "голодного агару", на яку строго горизонтально встановлюють 3-6 тонкостінних циліндри з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і заввишки 10 мм. Навколо циліндрів заливають верхній шар, що складається з поживного агаризованого середовища, розплавленого і охолодженого до 40 °С, у яке вносили відповідний стандарт добової культури тест-штамів. Заздалегідь, верхній шар добре перемішувався до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри стерильним пінцетом витягали і в лунки, що утворилися, поміщали випробовувані препарати. Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хв при кімнатній температурі і ставили в термостат на 18-24 годин.

При оцінці антимікробних та протигрибкових властивостей препаратів застосовували наступні критерії:

- відсутність зон затримки росту штамів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що штами є не чутливими до внесеного в лунку досліджуваного препарату місцевої дії;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість штамів до препарату місцевої дії;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюють, як показник чутливості штамів до препарату місцевої дії;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість штамів до препарату місцевої дії.

Для отримання достовірних даних для здійснення висновку відносно ефективності препаратів було зроблено три незалежних випробовування (число повторів досліджень). Дані випробувань антибактеріальної активності викладені у таблиці 7.

Приклад 3

Взяти наважку 0,30 г кверцетину та 0,44 г доксицикліну, 0,47 г гентаміцину, 0,75 кларитроміцину, 0,75 г азитроміцину, 0,32 г хлорамфеніколу, 0,22 г орнідазолу, 0,48 г цефепиму, 0,44 г меропенему, 0,30 г флуконазолу, 0,37 г левофлоксацину, перенести кожен наважку у мірну колбу об'ємом 50,00 мл, розчинити у воді очищеної або у водно-спиртовому розчині, довести до мітки тим самим розчинником, приготувати 0,01 М розчину у молярному співвідношенні кверцетину та антибактеріального препарату як 1:1.

Таблиця 1

Результати молекулярного докінгу кверцетину та антибактеріальних препаратів зі структурою ДНК-гірази

№	Ліганд	ДНК-гіраза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Кларитроміцин	-11,59	0,00000001087	Високоселективний
2.	Доксициклін	-11,59	0,0000000032	Високоселективний
3.	Азитроміцин	-10,29	0,00000061435	Високоселективний
4.	Левовфлоксацин	-8,69	0,00042853	Високоселективний
5.	Цефепим	-8,27	0,00086	Високоселективний
6.	Флуконазол	-7,61	0,00266	Середньоселективний
7.	Меропенем	-7,13	0,00589	Середньоселективний
8.	Хлорамфенікол	-6,38	0,02114	Середньоселективний
9.	Орнідазол	-5,07	0,19214	Низькоселективний
10.	Кверцетин	-5,00	0,22	Низькоселективний
11.	Гентаміцин	-4,08	1,03	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 2

Результати молекулярного докінгу кверцетину та антибактеріальних препаратів зі структурою ДГФР

№	Ліганд	ДГФР		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Кларитроміцин	-16,78	0,000000000504	Високоселективний
2.	Азитроміцин	-14,50	0,00000002336	Високоселективний
3.	Доксициклін	-11,59	0,00000319	Високоселективний
4.	Флуконазол	-9,08	0,00022169	Високоселективний
5.	Левовфлоксацин	-8,98	0,00026376	Високоселективний
6.	Цефепим	-8,37	0,00072803	Високоселективний
7.	Хлорамфенікол	-7,97	0,00143	Середньоселективний
8.	Меропенем	-7,65	0,00249	Середньоселективний
9.	Гентаміцин	-6,78	0,01073	Середньоселективний
10.	Кверцетин	-6,32	0,02329	Середньоселективний
11.	Орнідазол	-4,95	0,23625	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 3

Результати молекулярного докінгу кверцетин та антибактеріальних препаратів зі структурою деацетилазою

№	Ліганд	Деацетилаза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Азитроміцин	-14,04	0,0000000051	Високоселективний
2.	Кларитроміцин	-13,98	0,0000000057	Високоселективний
3.	Доксициклін	-11,03	0,00000816	Високоселективний
4.	Цефепим	-8,77	0,00037448	Високоселективний
5.	Левовфлоксацин	-8,34	0,00077565	Високоселективний
6.	Гентаміцин	-7,45	0,00346	Середньоселективний
7.	Флуконазол	-7,44	0,00353	Середньоселективний
8.	Хлорамфенікол	-7,19	0,00536	Середньоселективний

9.	Меропенем	-6,37	0,01163	Середньоселективний
10.	Кверцетин	-5,81	0,05541	Низькоселективний
11.	Орнідазол	-5.32	0,12638	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 4

Результати молекулярного докінгу кверцетину та антибактеріальних препаратів зі структурою AHS LasI

№	Ліганд	AHS LasI		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Хлорамфенікол	-10.76	0,00001304	Високоселективний
2.	Флуконазол	-8,12	0,00111	Високоселективний
3.	Кверцетин	-6,70	0,01223	Середньоселективний
4.	Орнідазол	-5,83	0,05331	Низькоселективний
5.	Доксициклін	-4,99	0,22146	Низькоселективний
6.	Левовфлоксацин	-4,11	0,97221	Низькоселективний
7.	Меропенем	-3,90	1,40	Низькоселективний
8.	Гентаміцин	□	□	Неактивний
9.	Кларитроміцин	□	□	Неактивний
10.	Азитроміцин	□	□	Неактивний
11.	Цефепим	□	□	Неактивний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 5

Результати молекулярного докінгу кверцетину та антибактеріальних препаратів зі структурою AHS Rhl

№	Ліганд	AHS Rhl		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Кларитроміцин	-18,54	0,000000000253	Високоселективний
2.	Доксициклін	-10,99	0,00000881	Високоселективний
3.	Азитроміцин	-10,16	0,00003572	Високоселективний
4.	Флуконазол	-8,35	0,00075818	Високоселективний
5.	Левовфлоксацин	-6,62	0,01408	Середньоселективний
6.	Кверцетин	-6,20	0,02877	Середньоселективний
7.	Хлорамфенікол	-5,88	0,04912	Середньоселективний
8.	Орнідазол	-5,20	0,15405	Низькоселективний
9.	Цефепим	-5,05	0,19772	Низькоселективний
10.	Меропенем	-4,80	0,30528	Низькоселективний
11.	Гентаміцин	□	□	Неактивний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 6

Результати молекулярного докінгу кверцетину та антибактеріальних препаратів зі структурою дигуанілатциклазою

№	Ліганд	Дигуанілатциклаза		
		ΔG_{bind}^a (ккал/моль)	K_i^b (ммоль)	Рівень селективності
1.	Доксициклін	-9,14	0,00019913	Високоселективний

2.	Кларитроміцин	-8,03	0,00131	Середньоселективний
3.	Хлорамфенікол	-6,59	0,01488	Середньоселективний
4.	Флуконазол	-6,45	0,01867	Середньоселективний
5.	Меропенем	-6,35	0,02203	Середньоселективний
6.	Левовфлоксацин	-5,32	0,12516	Низькоселективний
7.	Кверцетин	-4,73	0,3420	Низькоселективний
8.	Орнідазол	-4,72	0,34569	Низькоселективний
9.	Гентаміцин	-4,49	0,51373	Низькоселективний
10.	Цефепим	-4,40	0,593	Низькоселективний
11.	Азитроміцин	-2,79	8,97	Низькоселективний

Примітка: а - енергія вільного зв'язку; b - константа інгібування, IC50, ммоль

Таблиця 7

Схематичне поділ кверцетину та антибактеріальних препаратів на дві категорії

№	Речовина	ДНК-гіраза	ДГФР	Деацетилаза	AHS LasI	AHS Rhl	Дигуанілатциклазою
1.	Кверцетин	□	#	□	#	#	□
2.	Гентаміцин	□	#	#	□	□	□
3.	Доксициклін	✓	✓	✓	□	✓	✓
4.	Кларитроміцин	✓	✓	✓	□	✓	
5.	Азитроміцин	✓	✓	✓	□	✓	□
6.	Хлорамфенікол	#	#	#	✓	#	#
7.	Орнідазол	□	□	□	□	□	□
8.	Цефепим	✓	✓	✓	□	□	□
9.	Меропенем	#	#	#	□	□	
10.	Левовфлоксацин	✓	✓	✓	□		□
11.	Флуконазол	#	✓	#	✓	✓	#

Примітка: ✓ - високий рівень селективності; # - середній рівень селективності; -низький або неактивний рівень селективності.

Таблиця 8

Діаметр інгібування (мм), отриманий в результаті скринінгу антимікробного ефекту проти резистентних штамів *P. aeruginosa*, *E. cloacea*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* за допомогою методу дифузії в агарі з кверцетином і антибактеріальних препаратів (X±SD)

Досліджуваний зразок	Концентрація, ммоль	Діаметр затримки росту			
		A. baumannii 150	P. aeruginosa 18	E. cloacea 17	K. pneumoniae 18
Кверцетин	0,003	12,0	12,0±0,3	14,0±0,3	12,0±0,3
Гентаміцин	0,003	Pіст	Pіст	17,0±0,3	17,5±0,3
Кверцетин+Гентаміцин	0,003+0,003	20,0±0,3	21,0±0,3	24,0±0,3	21,0±0,3
Доксициклін	0,003	15,0±0,3	Pіст	16,0±0,3	17,0±0,3
Кверцетин+Доксициклін	0,003+0,003	21,0±0,3	20,0±0,3	22,0±0,2	21,0±0,3
Кларитроміцин	0,003	Pіст	Pіст	Pіст	Pіст
Кверцетин+Кларитроміцин	0,003+0,003	24,0±0,3	22,0±0,3	23,0±0,3	22,0±0,3
Азитроміцин	0,003	Pіст	Pіст	Pіст	Pіст
Кверцетин+Азитроміцин	0,003+0,003	23,0±0,3	24,0±0,2	25,0±0,2	25,0±0,3
Хлорамфенікол	0,003	Pіст	12,5±0,2	19,5±0,2	Pіст
Кверцетин+Хлорамфенікол	0,003+0,003	24,0±0,2	24,0±0,3	23,0±0,2	23,0±0,3
Орнідазол	0,003	Pіст	Pіст	Pіст	10,0±0,2
Кверцетин+Орнідазол	0,003+0,003	23,0±0,2	24,0±0,3	25,0±0,2	25,0±0,3
Цефепим	0,003	Pіст	Pіст	Pіст	Pіст
Кверцетин+Цефепим	0,003+0,003	14,0±0,3	14,0±0,2	17,0±0,3	16,0±0,2

Меропенем	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	16,0±0,2
Кверцетин+ Меропенем	0,003+0,003	26,0±0,3	25,0±0,2	25,0±0,2	26,0±0,3
Левовфлоксацин	0,003	Ріст	Ріст	23,5±0,2	20,5±0,2
Кверцетин+Левовфлоксацин	0,003+0,003	28,0±0,2	27,0±0,3	25,0±0,2	28,0±0,2
Флуконазол	0,003	Ріст	Ріст	Ріст	13,5±0,2
Кверцетин+Флуконазол	0,003+0,003	26,0±0,2	26,0±0,2	25,0±0,2	27,0±0,3

За результатами дослідженнями отриманими у таблиці 1, 2, 3, 4, 5, 6 було встановлено, що кверцетин є середньоселективним інгібітором ДГФР, AHS LasI, AHS Rhl, У таблиці 7 відображено схематичний поділ кверцетину та антибактеріальних препаратів на три категорії: перша категорія - це інгібітори, які є високоселективними, друга категорія - це інгібітори, які є середньоселективними, та третя категорія - низькоселективними. Відповідно, до даної схеми можна зробити висновок, що не існує ідеального антибактеріального препарату. В даному випадку кверцетин є інгібітором по механізму AHS LasI і AHS Rhl (механізми, які відповідають за утворення біоплівки), при цьому антибактеріальні засоби є низькоселективними або неактивними інгібіторами.

У таблиці 8 показано результати антибактеріальної дії кверцетину, антибактеріальних препаратів та комбінації кверцетину та антибактеріальних препаратів у молярному співвідношенні 1:1. Результати дослідження показали, що кверцетин пригнічує ріст резистентних штамів бактерій. У свою чергу, при комбінації кверцетину і антибактеріальних препаратів було показано зняття резистентності та підвищення антибактеріальних властивостей. Також, було встановлено, що навіть флуконазол у комбінації з кверцетином почав активно пригнічувати резистентні штами.

Встановлено, що комбінація кверцетину та антибактеріальної дії у молярному співвідношенні 1:1 є оптимальним.

Таким чином, при комбінації двох речовин, які мають різні механізми дії, антибактеріальна дія антибактеріальних препаратів підвищилась, також при цьому резистентні штами стали чутливими до дії антибактеріальних препаратів.

Запропонований спосіб одержання композиції кверцетину з антибактеріальними препаратами для зниження резистентності штамів *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. cloacea* і *K. pneumoniae* має ряд суттєвих переваг:

1) простота та можливість проведення на стандартному обладнанні у промислових умовах України;

2) кверцетин є нетоксичним, на території України є сировина база для його одержання;

3) наявність вираженої антибактеріальної дії, одержаного за запропонованим способом;

4) перспективність використання даної композиції у створенні нових та модифікації вже відомих лікарських засобів.

Джерело інформації

1. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative / K. Mende et al. Military Medicine. 2022. Vol. 187, Supplement_2. P. 42–51. DOI: <https://doi.org/10.1093/milmed/usab131> (date of access: 24.07.2024).

2. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020 / V. Kondratiuk et al. Journal of Hospital Infection. 2021. Vol. 112. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.03.020> (date of access: 24.07.2024).

3. Petrosillo N., Petersen E., Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. The Lancet Infectious Diseases. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00264-5) (date of access: 24.07.2024).

4. WHO Regional Office for Europe (WHO/Europe)/European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO/Europe; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>

5. Molecular surveillance of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Ukrainian patients, Germany, March to June 2022 / T. Schultze et al. Eurosurveillance. 2023. Vol. 28, no. 1. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.1.2200850> (date of access: 24.07.2024).

6. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. Molecules. 2022. Vol. 27, no. 8. P. 2498. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27082498> (date of access: 05.05.2025).

7. RCSB PDB: Homepage. RCSB PDB: Homepage. Access at: <https://www.rcsb.org/>.

8. PubChem. Access at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

9. CASTp 3.0: Computed Atlas of Surface Topography of proteins. Access at: <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?2011>

10. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 Inhibitors In Vitro. Biomedicines. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 644. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644> (date of access: 24.07.2024).