



## Потенциал на растителните екстракти като алтернатива на антибиотичното лечение и справяне с АМР

Инфекциозните заболявания са водещата причина за смъртта в световен мащаб и това се превръща в глобален проблем. Широкото използване на антибиотици при лечението на бактериални инфекции е довело до появата и разпространението на резистентни щамове. Дори много ниски концентрации на антибиотици, пуснати в околната среда, могат да „обогатят“ популацията от резистентни бактериални щамове. Налице е неотложна необходимост от разработване на нови терапевтични средства, нови практики и нови антимикуробни стратегии за лечение на инфекциозни заболявания, причинени от мултирезистентни микроорганизми. Това е засилило търсенето на нови терапевтични средства срещу гъбични, паразитни, бактериални и вирусни инфекции. Откриването на нови антибактериални съединения като подходящи заместители на конвенционалните антибиотици може да бъде възможно решение на този проблем.

В продължение на много години различни химически и синтетични съединения се използват като антимикуробни средства в храните, за да се намали честотата на хранителни отравяния и разваляне на храната, както и за контрол на растежа на патогенните микроорганизми. Широко разпространената безразборна употреба на химически консерванти обаче доведе до много екологични и медицински проблеми, включително свръхчувствителност, алергични реакции и потискане на имунната система, което налага търсене на достъпни стратегии, лесни за прилагане и нетоксични. Има два основни начина на откриване на нови лекарствени средства: Първата е чрез използването на химичен синтез за фармацевтични цели, а втората е използването на естествени продукти като основа за откриване на нови терапевтични средства.

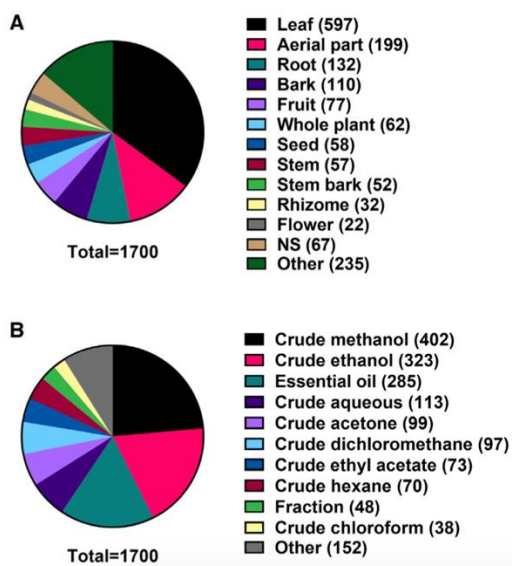
Развитието на бактериална резистентност към много съществуващи антибиотици има сериозни последици. Антибиотиците са предназначени да убиват патогенните бактерии, които след това се адаптират към антибиотиците, което ги прави по-малко ефективни и водещи до антибиотична резистентност чрез редица механизми.

### Антимикуробни средства от растителни източници:

Растителните масла и екстракти са използвани за голямо разнообразие от цели в продължение на много години. Напоследък те предизвикват широко разпространен интерес като източник на естествени антимикуробни съединения. Етеричните масла (EO) и растителните екстракти са от особен интерес, тъй като те са относително безопасни, увеличават срока на годност на храните, и са широко приети от потребителите и имат потенциала да бъдат използвани почти във всяка промишленост.

## Екстракти от растения:

Традиционно хората използват сурови екстракти от различни части на растенията като лечебни агенти. Растителни екстракти също са били използвани за лечение на инфекциозни заболявания, причинени от антибиотик-резистентни микроорганизми. Всъщност билковите лекарства са получили много внимание като източници на полезни съединения, тъй като се счита, че са издържали теста на времето, и са относително безопасни за човешка употреба и са щадящи околната среда. Те също са икономични и лесно достъпни. Не на последно място, природните продукти са с огромно химично разнообразие и биха могли да предоставят възможност за създаване на **нови лекарства**. Те могат да се използват като източник на чисти съединения или като стандартизирани растителни екстракти. Всички части или всяка част от растението, като кора, листа, корени, семена и стъбла, могат да бъдат вложени при създаване на нов фармацевтичен продукт, тъй като повечето притежават антимикробни свойства.



фиг. 1: Разпределение на всички части от растенията, които биха могли да бъдат употребени като лечебни терапевтични средства, съобразно наличната литература

Растенията произвеждат вторични метаболити, които могат да инхибират бактерии, гъби, вируси и вредители. Съществува общ консенсус, че вторичните метаболити в растителните екстракти могат да инхибират Грам-положителните бактерии повече от Грам-отрицателните бактерии, т.е. Грам-положителните бактерии са по-податливи на растителните екстракти. Тази разлика е просто следствие от разликата в структурата на клетъчната стена между тези основни класове бактерии. Клетъчната стена на Грам-отрицателните бактерии е заобиколена от допълнителна липополизахаридна мембрана, която осигурява хидрофилна повърхност и функционира като бариера за пропускливост за много растителни екстракти. Това обаче не винаги е вярно, тъй като някои растителни екстракти инхибират Грам-отрицателните бактерии повече от Грам-положителните бактерии.

## Химични съединения и лекарствени средства от растителен произход:

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136  
<http://corhv.government.bg>, [corhv@mzh.government.bg](mailto:corhv@mzh.government.bg)  
тел. 02/4273056

Въпреки че синтетичните антимикробни агенти вече са широко използвани във всички краища на света, използването на естествени съединения, получени от микробни, животински или растителни източници, привлича вниманието на много изследователи поради постоянно растящия проблем АМР. Тези съединения са показали обещаващи резултати при преодоляването на появата на антибиотична резистентност при бактериални патогени. Сред всички налични възможности, **растителните съединения** са показали **повече потенциални приложения в борбата с бактериалните инфекции**. Растителните химични съединения показва полезни предимства по отношение на антиоксидантните, антибактериалните и противогъбичните свойства. Те могат да „възродят“ клиничното приложение на по-старите генерации антибиотици чрез увеличаване на тяхната потенциална ефективност и в резултат на това да избегнат развитието на резистентност. Някои от растенията и/или растителните компоненти, които проявяват антимикробни свойства и са търговски достъпни за потребителите, са изброени в **таблица 1**.

Въз основа на химическата им структура те могат да бъдат класифицирани в няколко основни групи, които включват алкалоиди, съдържащи сяра съединения, терпеноиди и полифеноли. Най-важните фитосъединения от различни химически класове са изброени по-долу в изложението.

### **Алкалоиди**

Алкалоидите са хетероциклени азотни съединения, които съдържат изключително променливи химични структури. Антибактериалната активност на алкалоидите вече е доказана и много проучвания показват, че тези съединения могат да играят значителна роля по време на лечението на много инфекциозни заболявания. Повечето от алкалоидите действат чрез ЕРІ активност, която е предполагаем механизъм на антимикробна активност.

### **Сяроорганични съединения**

В литературата има голям брой доклади по темата за антибактериалната и противогъбичната активност на съдържащите сяра съединения, които са с растителен произход. Съдържащи сяра съединения като алицин, аджоев, диалкенил и диалкил сулфиди, S-алил цистеин и S-алил меркапто цистеин и изотиоцианати са проявили антибактериално действие срещу Грам-положителни и отрицателни бактерии. Чрез извършените изследвания е разкрито, че растенията с високи концентрации на полисулфиди са способни да проявяват широк спектър на антимикробна активност.

### **Фенолни съединения**

Фенолните съединения включват широк спектър от биоактивни природни съединения, които се използват широко за медицински цели. Тези съединения, като

биоактивни молекули, играят важна роля за повишаване на антибиотичната активност срещу резистентни патогени чрез различни механизми.

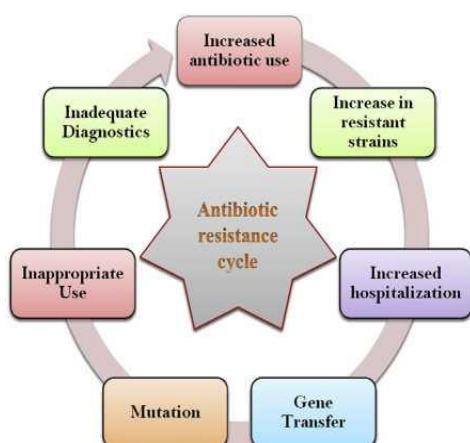
Те намаляват активността на ефлуксните помпи и действат срещу някои от най-важните механизми на резистентността. Тези видове съединения показват обещаваща ЕРІ активност срещу патогенни бактерии.

## Кумарини

Кумарините се произвеждат естествено от много растения и микроорганизми. Досега са съобщени няколко биоактивности на кумарините, включително вазодилататорна, естрогенна, антикоагулантна, аналгетична, противовъзпалителна, седативна и хипнотична, хипотермична, антихелминтна, противоракова, антиоксидантна и дермална фотосенсибилизираща активност.

## Терпени

Терпените или изопреноидите се считат за най-разнообразното семейство природни продукти. Те са широко разпространени в природата, присъстват в почти всички форми на живот и изпълняват множество функции, вариращи от участие в първичната структура на клетките (холестерол и стероиди в клетъчните мембрани) до принос към клетъчните функции (ретинално зрение, каротеноиди във фотосинтезата, хинони в електронния транспорт). Те също така съществуват в изобилие в цветя, плодове и зеленчуци. По-специално, те могат да бъдат намерени с висока концентрация в репродуктивните органи и листата на растенията, през целия жизнен цикъл на растението и веднага след етапа на цъфтеж. Терпените са основните съставки на билковите смоли и отговорни за аромата на различните растения. Доказано е, че няколко вида терпени и техните производни действат като защита срещу тревопасни животни и патогенни микроорганизми.



фиг. 2: цикъл на антибиотичната резистентност

Част от растителните екстракти и растенията, използвани вече като терапевтични средства и посочени в огромен научен труд на тема: *Medicinal Plants as Alternative*

Sources of Therapeutics against Multidrug-Resistant Pathogenic Microorganisms Based on Their Antimicrobial Potential and Synergistic Properties и авторски колектив: Kalpna D. Rakholiya, Mital J. Kaneria, Sumitra V. Chanda са дадени в **таблица 1**:

Plants/isolated compounds	Extract/antibiotic	Microorganism(s)	Methods
<b>ESSENTIAL OILS</b>			
<i>Lycopus lucidus</i> Turcz. var.	EO	CA, EC, ECI, MRSA, PA, SA, SL, SSi	DD, MBC, MIC
<i>Geranium robertianum</i> , <i>G. sanguineum</i> L.	EO	AF, BS, CA, CS, EC, KP, MF, SA, SC, SEn, SLU	GC, GC-MS, MBC, MIC
<i>Citrus × bergamia</i>	EO	MFe, MH, MP	GC, MIC
<i>Achillea millefolium</i>	EO	LI, LM	DD, GC-MS, MBC, MIC
<i>Aegle marmelos</i> L. Corréa	EO	AA, AF, AFL, AND, ANi, ATE, CH, CLU, FO, HOR, TVI	GC-MS, LD <sub>50</sub> , MIC, poison food technique
<b>HUMAN PATHOGENS</b>			
<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	AQ, crude protein, ET, hot AQ, ME	BS, EC, PA, SA, <i>Salmonella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	AW, DD
<i>Eugenia jambolana</i>	AC, AQ, ET	EC, KP, PA, SA	AW, MIC, MIC50, TK, TLCB
<b>ORAL PATHOGENS</b>			
<i>Sorghum bicolor</i> (L.) Moench	ET (70% in water)	SM, SSo	MBC, MIC
<i>Rheum undulatum</i>	Fraction, ME	AN, SM, SO	HPLC, MBC, MIC
<i>Quercus infectoria</i> G.Olivier	AC, ME	FN, PG, SM, SSaI	AW, MBC, MIC
<i>Calotropis gigantea</i> (L.) R. Br. ex Schult.	AQ, CH, EA, HE, ME	AV, LA, LC, SM, SMi	AW, GC-MS, FTIR, MBC, MIC, NMR
<b>ANIMAL PATHOGENS</b>			
Propolis	ET	SA	AFM, MIC, TK
<b>PLANT EXTRACTS</b>			
<i>Euphorbia hirta</i> L., <i>Withania somnifera</i> L.	Alkaloid	AT, BS, EA, KP, RP	DD, MBC, MIC
<i>Phyllanthus muellerianus</i> (Kuntze) Exell	AQ, ME	CA, CS, EC, SA, SM, SP	MBC, MIC
<i>Hippophae rhamnoides</i> L.	AQ, EA, HE	BC, CA, EC, ED, PA, SA	MIC
<i>Cedrus deodara</i>	AQ	BC, BS, EC, PV, SA	DD, HPLC, MBC, MIC, NMR
<i>Clausena excavata</i> Burm.f.	Compound, DCM	AF, ANi, CC, CEr, CGI, CT, FNe, FO, LT, MC, RS, RSt, SSC, TCu	MIC, TLCB
<i>Vaccinium angustifolium</i>	Compound, ME	EC, LM, SA, ST, YE	DD, MBC, MIC
<i>Vitis vinifera</i> L.	AC (50% in water), AQ, ET (50% in water), ME	CA, EA, SA	MIC
	AQ	BT, EC, LI, PA, SA, SEn	MIC
<i>Aralia nudicaulis</i>	ME	MT	MIC
<i>Psoralea corylifolia</i> L.	AQ, DMF, ME	AFi, BM, EA, PMo, SEp	AW
<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels	AC, AQ, EA, PE, TO	BM, BS, CA, CF, CG, CL, CN, CR, EA, KP, PM, SA, SEp, ST	AW
<b>SYNERGISTIC</b>			
Allyl isothiocyanate, carvacrol, cinnamaldehyde, eugenol, thymol	A, B, E, N, P, T	EC, SA, ST	CK, MIC
<i>Syzygium aromaticum</i>	A, EO, G	FN, LM, PG, PI, SAn, SCr, SG, SM, SR, SS	CK, MBC, MIC, TK
<i>Artemisia afra</i> Jacq. ex Willd., <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Osmitopsis asteriscoides</i>	EO	CN, EFa, KP, MOC	FIC, isobologram, MIC
<i>Coriandrum sativum</i> L.	C, CP, CZ, EO, G, PP, T	AB	CK, MIC
<i>Ocimum sanctum</i>	EO, Fe, K	CA, CG, CK, CT	DD, IC
<i>Eucalyptus globulus</i> , aromadendrene, 1,8-cineole, globulol	EO	BS, CA, CG, EC, EFa, KP, PA, SA, SAg, SEp, SP, SSP	CK, isobologram, MBC, MIC
<i>Ocimum sanctum</i> Linn.	C, ET, TR	SEn	DD

<i>Thymus broussonetii</i> , <i>T. maroccanus</i>	CE, CP, EO, G, PR	BC, BS, EC, ECl, KP, MLU, PA, SA, <i>Salmonella</i> sp., VC	CK, DD, MBC, MIC
Tea	Silver ions	CA, PA, SA	CK, MIC, MLC, TK
<i>Torilis anthriscus</i> (L.) C.C. Gmel.	AQ, C, EA, ET (80% in water), S	ACH, AF, AT, BM, BS, ECa, ECl, FO, KP, PF, PGL, PP, PVe, SA, TH, TRo	CK, DD, MIC
<i>Ocimum gratissimum</i> L.	A, CP, K, NS, S, SN	CA, EC, PA, PM, SA	AW, DD
<i>Cymbopogon citrates</i> , <i>Cymbopogon giganteus</i>	EO	EA, EF, LM, PA, SEn, ST	CK, DD, MIC
<i>Cytisus capitatus</i> Scop., <i>Cytisus nigricans</i> L.	AC, CP, EA, ET, G	BS, EC, EF, KP, PA, PM, SA	CK, MIC
<i>Rhus coriaria</i> , <i>Rosa × damascena</i> , <i>Sarcopoterium spinosum</i>	CP, FNE, P, SFM, T	PA	MIC
<i>Vangueria spinosa</i> (Roxb. ex Link) Roxb.	D, ET, OF	EC, KP, PA, SA	CK, MBC, MIC, TK
Berberine, ellagic acid, gallic acid, myricetin, protocatechuic acid, rutin	CEF, CP, PIP POL B, SMX, T, TMP	PA	CK, MIC, TK
$\alpha$ -amyrin, betulinic acid, betulinolaldehyde (pentacyclic triterpenoids)	M, VA	SA	CK, MBC, MIC
Galla Rhois (methyl gallate)	EO, NA	EC, ECl, KO, SD, SENT, SMIN, ST	CK, MIC
<i>Azelia africana</i> Smith.	A, AMO, C, CP, E, ME, P, T	BP, BS, KK, KP, MLU, PV, SA, SEp	AW, MIC, TK
<i>Sasa veitchii</i>	NaOH (3% in water)	MRSA, VRE	MBC, MIC, SEM
<i>Garcinia kola</i>	AC, AMO, CH, E, P, T	SA, SFA, EC, EFa, KP	CK, MIC, TK
<i>Croton zehntneri</i> Pax & K.Hoffm.	EO, G	PA, SA	MID
<i>Momordica charantia</i> L.	AMI, CL, ET, G, KAN, NEO, TOB	SA	MIC
<i>Allium cepa</i> , <i>Allium sativum</i> , <i>Citrus aurantifolia</i> , <i>Coriandrum sativum</i> , <i>Piper nigrum</i> , <i>Zingiber officinale</i>	AM, AQ, C, CC, CP, CTX, E, FOX, K, NA, NEO, NOR, P, S, T	EC	DD

За разтворители и при екстракция на активните вещества обикновено са използвани: **AC**- ацетон; **AQ**- вода; **H**- хлороформ; **DCM**- дихлорметан; **DMF**- диметилформамид; **EA**- етилов ацетат; **EO**- етерично масло; **Et**- етанол; **HE**- хексан; **ME**- метанол; **PE**- петролен етер; **TO**- толуен.

За анализ на ефективността на растителните екстракти и терапевтичните препарати са приложени следните методи: Агар гел дифузионен тест (**AW**); контролна дъска (**CK**); диск дифузионен тест (**DD**); фракционна инхибиторна концентрация (**FIC**); трансформираща инфрачервена спектроскопия по Фурие (**FTIR**); газова хроматография (**GC**); високоефективна течна хроматография (**HPLC**); летална доза 50% (**LD<sub>50</sub>**); минимална бактерицидна концентрация (**MBC**); минимална инхибираща концентрация (**MIC**); минимална инхибираща концентрация с 50% (**MIC<sub>50</sub>**), необходима за инхибиране на растежа на микроорганизмите с 50%; минимална инхибираща доза (**MID**); минимална летална концентрация (**MLC**); маспектроскопия (**MS**); ядрено магнитен резонанс (**NMR**); *time-kill assay* (**TK**); тънкослойна хроматография-био-аутография (**TLCB**); сканираща електронна микроскопия (**SEM**).

Антибиотичните средства, които често се срещат в различни проучвания за сравняване ефективността на растителните екстракти и класическите антибиотични средства и са подложени на изпитване в научните разработки са както следва:

*A*- ампицилин; *AMI*- амикацин; *AMO*- амоксицилин; *B*- бацитрацин; *C*- хлорамфеникол; *CC*- клиндамицин; *CE*- цефиксим; *CEF*- цефтазидим; *CL*- хлоропромазин; *CP*- ципрофлоксацин; *CTX*- цефотаксим; *CZ*- цефоперазон; *D*- доксицилин; *E*- еритромицин; *FOX*- цефокситин; *G*- гентамицин; *K*- кетоконазол; *KAN*- канамицин; *M*- метицилин; *N*- новобиоцин; *NA*- налидиксова киселина; *NEO*- неомицин; *NOR*- норфлоксацин; *NS*- нистатин; *OF*- офлоксацин; *P*- пеницилин G; *PIP*- пиперацилин; *POL B*- полимиксин В; *PP*- пиперацилин; *PR*- пристинамицин; *S*- стрептомицин; *SFM*- сулфадиметоксин; *SMX*- сулфаметоксазол; *SN*- септрин; *T*- тетрацилин; *TMP*- триметоприм; *TOB*- тобрамицин; *TR*- триметоприм; *VA*- ванкомицин.

Микроорганизмите, които често биват изпитвани за чувствителност и върху които е тествана ефективността на различни растителни активни вещества, както и тези, включени в това проучване са: *AA*- *Alternaria alternata*; *AB*- *Acinetobacter baumannii*; *ACh*- *Azotobacter chroococcum*; *AF*- *Aspergillus fumigatus*; *AFi*- *Alcaligenes faecalis*; *AFL*- *Aspergillus flavus*; *AN*- *Actinomyces naeslundii*; *AND*- *Aspergillus nidulans*; *ANi*- *Aspergillus niger*; *AT*- *Agrobacterium tumefaciens*; *ATE*- *Aspergillus terreus*; *AV*- *Actinomyces viscosus*; *BC*- *Bacillus cereus*; *BM*- *Bacillus mycoides*; *BP*- *Bacillus pumilus*; *BS*- *Bacillus subtilis*; *BT*- *Brochothrix thermosphacta*; *CA*- *Candida albicans*; *CC*- *Cryptococcus curvatus*; *CEr*- *Curvularia eragrostidis*; *CF*- *Citrobacter freundii*; *CG*- *Candida glabrata*; *CGI*- *Colletotrichum gloeosporioides*; *CH*- *Cladosporium herbarum*; *CK*- *Candida krusei*; *CL*- *Cryptococcus luteolus*; *CLU*- *Curvularia lunata*; *CN*- *Cryptococcus neoformans*; *CR*- *Corynebacterium rubrum*; *CS*- *Clostridium sporogenes*; *CT*- *Candida tropicalis*; *EA*- *Enterobacter aerogenes*; *EC*- *Escherichia coli*; *ECa*- *Erwinia carotovora*; *ECl*- *Enterobacter cloacae*; *ED*- *Enterococcus durans*; *EF*- *Epidermophyton floccosum*; *EFa*- *Enterococcus faecalis*; *FN*- *Fusobacterium nucleatum*; *FNe*- *Filobasidiella neoformans*; *FO*- *Fusarium oxysporum*; *HOR*- *Helminthosporium oryzae*; *KK*- *Kocuria kristinae*; *KO*- *Klebsiella oxytoca*; *KP*- *Klebsiella pneumoniae*; *LA*- *Lactobacillus acidophilus*; *LC*- *Lactobacillus casei*; *LI*- *Listeria innocua*; *LM*- *Listeria monocytogenes*; *LT*- *Lasiodiplodia theobromae*; *MOC*- *Moraxella catarrhalis*; *MC*- *Mucor circinelloides*; *MF*- *Micrococcus flavus*; *MFe*- *Mycoplasma fermentans*; *MH*- *Mycoplasma hominis*; *MLU*- *Micrococcus luteus*; *MP*- *Mycoplasma pneumoniae*; *MRSA*- *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; *MT*- *Mycobacterium tuberculosis*; *PA*- *Pseudomonas aeruginosa*; *PF*- *Pseudomonas fluorescens*; *PG*- *Porphyromonas gingivalis*; *PGL*- *Pseudomonas glycinea*; *PI*- *Prevotella intermedia*; *PM*- *Proteus mirabilis*; *PMo*- *Proteus morgani*; *PP*- *Pseudomonas phaseolicola*; *PV*- *Proteus vulgaris*; *PVe*- *Penicillium verrucosum*; *RP*- *Raoultella planticola*; *RS*- *Rhizoctonia solani*; *RSSt*- *Rhizopus stolonifer*; *SA*- *Staphylococcus aureus*; *SAg*- *Streptococcus agalactiae*; *SAN*- *Streptococcus anginosus*; *SC*- *Saccharomyces cerevisiae*; *SCr*- *Streptococcus criceti*; *SD*- *Salmonella derby*; *SEn*- *Salmonella enterica*; *SENT*- *Salmonella enteritidis*; *SEp*- *Staphylococcus epidermidis*; *SFA*- *Streptococcus faecalis*; *SG*- *Streptococcus gordonii*; *SL*- *Serratia liquefaciens*; *SLU*- *Sarcina lutea*; *SM*- *Streptococcus mutans*; *SMi*- *Streptococcus mitis*; *SMIN*- *Salmonella minnesota*; *SO*- *Streptococcus oralis*; *SP*- *Streptococcus pyogenes*; *SR*- *Streptococcus ratti*; *SS*- *Streptococcus sanguinis*; *SSal*- *Streptococcus salivarius*; *SSC*- *SSi*, *Staphylococcus simulans*, *Sclerotinia sclerotiorum*; *SSP*- *Staphylococcus saprophyticus*; *SSo*- *Streptococcus sobrinus*; *ST*- *Salmonella enterica serovar Typhimurium*; *TCu*- *Trichosporon cutaneum*; *TH*- *Trichoderma harzianum*; *TRo*- *Trichothecium roseum*; *TVI*-

*Trichoderma viride*; **VC**- *Vibrio cholerae*; **VRE**- *vancomycin-resistant enterococci*; **YE**- *Yersinia enterocolitica*.

## Етерични масла (EO) и волатилни масла

**EO** са сложни смеси от летливи съединения, които произтичат от вторичните метаболитни пътища на растенията. Антимикробните свойства на летливите ароматни масла и средните вериги мастни киселини, получени от годни за консумация растения, се считат за **ценни терапевтични алтернативи за лечение на различни заболявания**, причинени от микроорганизми. EOS са съставени от вторични метаболити, които обикновено са концентрирани в кората, плодовете или листата на ароматните растения. Основните източници на EO включват растения от семейства: морковени (*Apiaceae*), цитрусови (*Rutaceae*), мента (*Lamiaceae*) и мирта (*Myrtaceae*) и други. EOS се използват и като ароматизанти в храни и напитки. Сред голямото разнообразие от EO, **EO от цитрусови плодове и техните основни компоненти са получили одобрение за употреба в хранително-вкусовата промишленост**, тъй като те като цяло са признати за безопасни от Агенцията по храните и лекарствата.

*Palmeira-deOliveira et al.* съобщава, че EO от *Thymbra capitata*, което е богато на карвакрол (75%) растение, показва мощен **антикандиден ефект** (MIC = 0,32 µL/mL). Това EO е в състояние да наруши биомасата и да инхибира метаболитната активност на различни *Candida spp.*

Вътреболничните инфекции са болнични инфекции и следователно лесно предавани, което води до висока степен на заболяемост и смъртност. *Fadli et al.* изследва **синергичното действие на *Thymus maroccanus* и *T. broussonetii* EO и конвенционални антибиотици срещу вътреболнични бактериални инфекции**. Резултатите от това проучване показват, че тези масла имат **висока инхибиторна активност** срещу тестваните бактерии.

*Acinetobacter spp.* наскоро са класифицирани като сериозна заплаха за здравето на хора и животни. *A. baumannii* остава важен и труден за лечение патоген, чиито - модели на резистентност са значително предизвикателство за клиницистите. Това е нозокомиален патоген, който е **устойчив на няколко класове антибиотици**. Най-често се среща **в болничните среди, което увеличава риска от инфекции**. *Duarte et al.* докладва **синергичната активност на маслото от кориандър и конвенционалните антибиотици срещу *A. baumannii***. В допълнение, *Settanni et al.* докладва инхибиране на хранителни патогенни бактерии от EO, извлечени от цитрусови плодове.

## Синергична терапия:

Много организми като метицилин резистентни *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ванкомицин резистентни ентерококи (**VRE**) са устойчиви на антибиотици. Досега природни растителни екстракти и EO са били използвани при лечението на такива устойчиви организми поради техните силно значими и важни антибиотични свойства. Лечението с много синтетични антимикробни лекарства обаче се усложнява от тяхната висока токсичност, ниска поносимост,



неефективност срещу нови или персистиращи микробни инфекции и развитието на резистентни към лекарства щамове при пациенти, подложени на лечение. Ето защо е необходимо по-интензивни изследователски усилия за разработване на нови антимикробни лекарства.

Един от възможните **подходи за подобряване на обхвата на настоящата антимикробна терапия** е използването на **комбинации от антимикробни средства и растителни продукти**. Употребата на комбинирана терапия в клиничната практика е все по-често и се характеризира с не малки предимства пред еднокомпонентното лечение. **Скрининговите проучвания с лекарствени растения с антимикробна активност** с цел идентифициране на синергичните взаимодействия с антимикробните лекарства осигуряват **важен източник на биоактивни съединения**, които могат да бъдат използвани при комбинираните терапии. Такива съединения или активни фракции може да не са непременно със силни антибактериални свойства, но могат да си взаимодействат с класическите антибиотици чрез известни или нови начини.

Тъй като се откриват нови антимикробни съединения, е необходимо да се оцени потенциала им в комбинираните терапии с по-стари антибиотици, които са станали неефективни поради развитието на резистентни щамове, дори когато е очевидно, че такива съединения не са пряко инхибиторни. Използването на **фитоагенти**, които не убиват **патогенни бактерии**, а ги модифицират, за да произвеждат **фенотип, който е податлив на антибиотици**, може да бъде **алтернативен подход** за лечение на инфекциозни заболявания. Лечебният ефект на растителните екстракти в комбинираната терапия се изразява в модифицираща/модулираща резистентността активност. При синергичното взаимодействие на два агента, единият агент увеличава активността на другия и заедно те могат да действат по-ефективно от колкото самостоятелно. Това може да бъде нов подход за решаване на проблема с бактериалната резистентност и намалената чувствителност.

Аквакултурите, рибите и безгръбначните често се явяват огнища на бактериални инфекции. *Mousavi et al.* успешно показва ефикасността на комбинациите от ЕО срещу морски бактерии. Различните нива, на които се наблюдават антимикробни взаимодействия, трябва да бъдат изследвани и идентифицирани. Лекарственият синергизъм между известни антимикробни средства, биоактивни растителни екстракти и ЕО, или растителни екстракти и ЕО е нова концепция за преодоляване на АМР. Някои проучвания заключават, че комбинациите от антибиотици, ЕО, екстракти и фитохимикали имат по-голяма антимикробна активност срещу мултирезистентни микроорганизми, отколкото отделните компоненти. Комбинацията от по-малко активни компоненти с по-силно активни компоненти води до синергизъм и по-ниски стойности на МІС.

**Комбинираната терапия** или синергичната терапия могат да доведат до **подобрена ефикасност** при употребата на единични лекарствени средства, **повишен спектър на антимикробна активност**, **предотвратяване на неуспеха на лечението**, когато се подозира антимикробна резистентност, **предотвратяване на развитие на резистентност**, **намаляване на доза зависимата токсичност**, причинена от необходимостта от използване на по-малко токсично антимикробно средство, **ниски разходи и повишено убиване на микроорганизмите или потискане на растежа** в

сравнение с монотерапията. Лекарствата, използвани в комбинация, могат да имат **различни механизми на действие**, както и да засягат различни места в тялото, но общият ефект на терапевтичната комбинация може да бъде един от следните:

- (1) **Синергизъм:** Буквалното значение е да „работим заедно“. Синергизъм се случва, когато две или повече съединения взаимодействат по начини, които взаимно повишават, усилват или потенцират ефекта на някой от компонентите по-значително от отделното приложение на компонентите.
- (2) **Антагонизъм:** Комбинацията от съединения е антагонистична, ако груповият им ефект е по-слаб от сбора на ефектите на отделните агенти или по-слаб от ефекта на всеки отделен агент.
- (3) **Добавки/адитиви:** Адитивно взаимодействие е ефектът, при който комбинираното действие е равностойно на сумата от дейностите на всяко лекарство, когато се използва самостоятелно.
- (4) **Индиферентност/липса на ефект:** Налице е неутрално взаимодействие между компонентите от терапията, ако груповият им ефект е равен на ефекта на който и да е от отделните агенти.

## Приложения:

### *Хранителна промишленост*

Контролните органи за храните обръщат все по-голямо внимание на регулирането и употребата на така наречените **антимикробни добавки в храните**. Агенцията по храните и лекарствата на САЩ например изисква химическата и биологичната идентификация на антимикробните средства и групата целеви микроорганизми преди одобряването на антимикробната добавка в храните. Болестите, пренасяни чрез храни, са един от основните проблеми както на производителите на храни, така и на потребителите в различните части на света. **Гарантирането на безопасността на храните и дългият срок на годност зависи от свеждане до минимум на първоначалните нива на микробно замърсяване и предотвратяване на растежа на микроорганизмите.** За да отговори на това търсене, хранителната промишленост проявява голям интерес към използването на **естествени антимикробни съединения**. Инфекциите, предизвикани от храни (основно от консумацията на храни, заразени с патогенни бактерии) са от жизненоважно значение за органите на общественото здравеопазване.

В проучване на *Lacombe et al.* се съобщава, че може да се използва **вид боровинка (*Vaccinium angustifolium*) срещу патогени, пренасяни чрез храната**. Проучването може да бъде намерено на следните линкове: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696070/pdf/pone.0067497.pdf> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740002011002437?via%3Dihub> и е със заглавие: *The antimicrobial properties of the lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) fractional components against foodborne pathogens and the conservation of probiotic *Lactobacillus rhamnosus** и авторски колектив: *Alison Lacombe, Vivian C.H. Wu, Jennifer White, Shravaini Tadepalli, Enroe E. Andre.*

Някои **ЕО-базирани консерванти** вече са на разположение на пазара. Натурална база *DMC*, състояща се от 50% ЕО от розмарин, градински чай и цитруси и 50% глицерол и карвон, моноетер, присъстващ в ЕО на *Carum carvi*, се използва широко като безопасна хранителна добавка.

*Salmonella spp.* са една от основните причини за взривове, причинени от храни и пораждаат сериозна заплаха за човешкото и животинското здраве. Хранителните взривове, причинени от салмонела може да засегнат всеки, особено индивиди с отслабена имунна система. Следователно този патоген има голямо социално-икономическо въздействие поради високата заболяемост, медицински разходи, загуба на производителност, увреждане, смърт и съдебни искове поради замърсени продукти. Изключително обстойно проучване на тема: *Inhibitory Effect of Plant Extracts on Salmonella spp.* на *Krittika Norajit and Gi-Hyung Ryu* показва ползите от употребата на различни ЕО. Антибиотици (като ампицилин, хлорамфеникол, стрептомицин, сулфонамиди и тетрациклин) при салмонелоза могат да бъдат предписани само при умерени до тежки случаи на хранително отравяне или при хора които са изложени на риск от усложнения. Нарастващата устойчивост на антибиотици на *Salmonella spp.* (*Breuil et al., 2000*) води в голяма степен до настоящия интерес към растителните антимикробни средства. В същото време все повече потребителското търсене на по-естествени продукти доведе до това хранителната индустрия да обмисли включването на естествен растителен консервант в редица продукти (*Dorman & Deans, 2000; Elgayyar et al., 2001*). От растенията в това проучване са изолирани няколко антимикробни агенти, включително вторични метаболити като етерични масла, терпеноиди, феноли, алкалоиди и флавоноиди (*Kazmi et al., 1994; Cosentino et al., 1999; Omulokoli et al., 1997*).

Комбинацията от етерично масло от риган при 0.6% с низин при 500 IU / g показва по-силна антимикробна активност срещу *S. enteritidis* в мляно овче месо, отколкото ЕО от риган при 0.6%, но по-ниска от комбинацията с низин при 1000 IU/g (*Govariz u др., 2010*). Минималната инхибираща концентрация на екстракта от *Capsicum* за предотвратяване на растежа на *S. typhimurium* в говеждо месо е 1,5 ml/100 g месо; добавянето на 1%, 2%, 3% и 4% w/w натриев хлорид не е имало допълнителен инхибиторен ефект върху *Salmonella* (*Careaga et al., 2003*). *Ravishankar et al.* предполагат, че хранителната промишленост и потребителите могат да използват цинамалдехид или карвакрол, като биофилм за контрол на повърхностното замърсяване от хранителни патогенни микроорганизми, които при 23°C върху пилешки гърди, с биофилм от 3% антимикробни средства показват най-голямо намаление (4.3 до 6.8 log cfu/g) от *S. enterica*, и от *E. coli O157: H7*. Освен това, най-ниската концентрация на транс-цинамалдехид (10 mM) редуцира популациите на *S. enteritidis* с приблизително 6,0 log (10) cfu/mL след 8 h и > 8,0log (10) cfu/mL след 24 h (*Johnny et al., 2010*). Парите на карвакрол са ефективни за предотвратяване на растежа на салмонела върху агар и за значително намаляване на жизнеспособния брой бактерии при сурово пилешко месо при температури в диапазон от 4°C до 37°C. Резултатите от проучване на *Shan et al. (2011)* показва, че петте екстракта от подправки и билки (канелена пръчки, риган, карамфил, кора от нар и гроздови семки) са ефективни срещу *S. enterica* в сирена при стайна

температура (~23°C), което карамфилът показва най-висока антибактериална активност. Това са само някои от цитираните примери в този научен труд.

### ***Козметична промишленост***

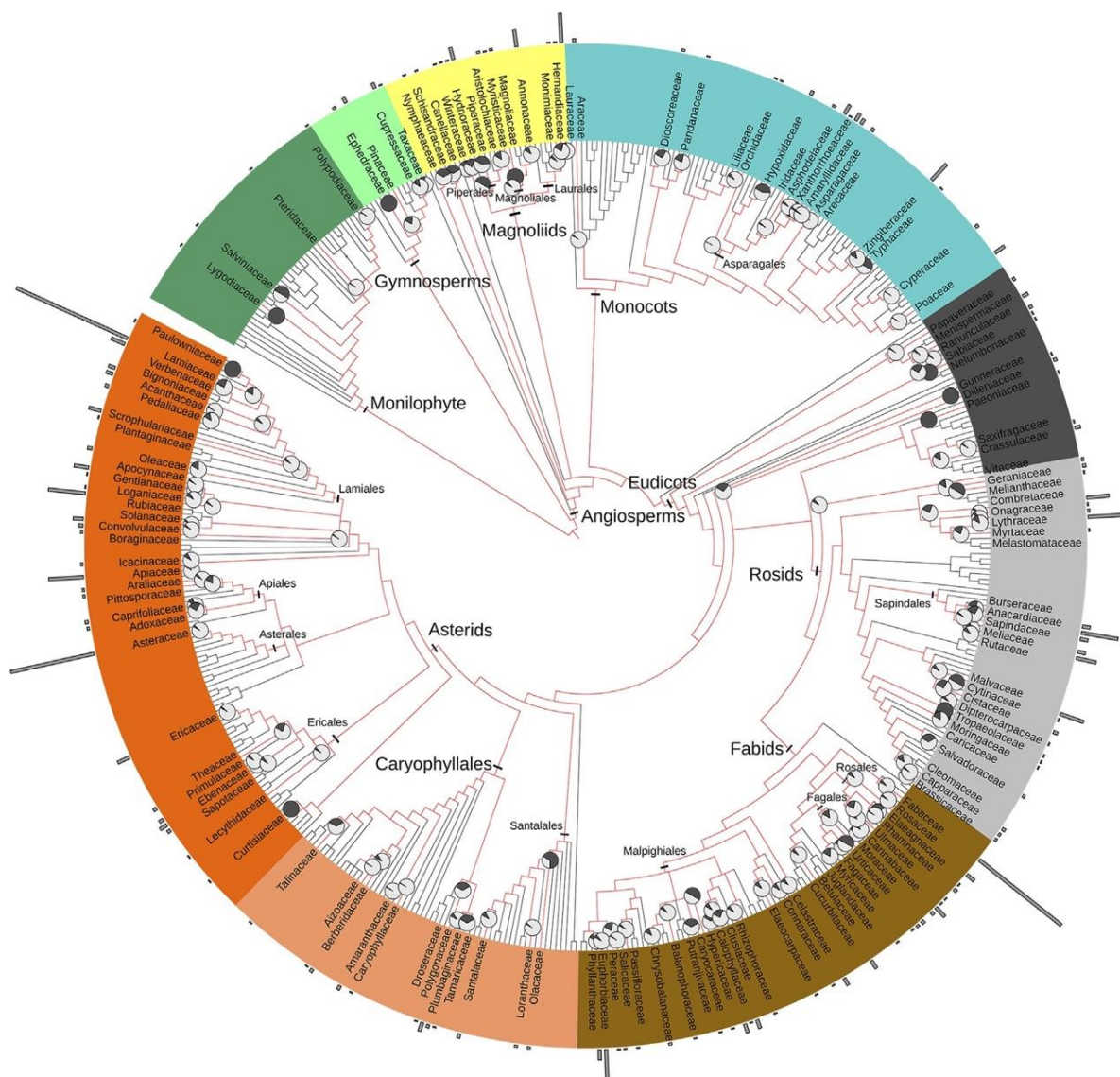
Много козметични продукти съдържат парабени, група консерванти, широко използвани за предотвратяване на контаминация с патогенни микроорганизми. Нарастващ е броят на козметичните продукти без химически съединения. Прилагането на растителни екстракти в козметиката е широко разпространено; те се използват като антиоксиданти, за оцветители, като имуностимуланти, за овлажняване, за основно почистване, като слънцезащитни кремове, за тен, измиване, избелване, както и като консерванти и съестители.

Някои проучвания по темата биха могли да бъдат намерени на следните линкове:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025622/pdf/AJTAM0703-0214.pdf>  
<https://www.mdpi.com/2079-9284/2/2/48>  
<https://ijpsr.com/bft-article/benefits-of-herbal-extracts-in-cosmetics-a-review/?view=fulltext>

### ***Фармацевтична промишленост***

Инфекциозните заболявания остават водещ проблем в развиващите се страни. Големите фармацевтични компании харчат милиони долари в търсене на нови лекарства, които могат да се борят с устойчивите микроорганизми. Антибиотиците, които работят днес, може да не подействат утре. Поради това е **необходимо спешно да се разработят нови лекарства за лечение на множество устойчиви на лекарства микроорганизми. Растенията и техните части се използват много в индустрии, вариращи от козметика до орална хигиена, както и от селското стопанство до хуманната медицина.**

В денталната медицина, кариесите и пародонтитът са най-често срещаните хронични заболявания в света и засягат по-голямата част от по-младата популация. Образуването на кариеси е причинено от колонизацията и натрупването на патогенни микроорганизми. Много антибиотици са на разположение на пазара за лечение на подобни заболявания, но отново се съобщава за повишена резистентност към антибиотичните средства поради прекомерната им употреба. Това може да доведе до нарушение на нормалната микрофлора, причинявайки странични ефекти като повръщане, диария и оцветяване на зъбите. *Ishnava et al.* съобщава, че образуването на кариеси е причинено от колонизацията и натрупването на *Streptococcus mutans*. В проучването си той е доказал, че **естествените продукти от растителен произход осигуряват „лъч надежда“ за предотвратяване на стоматологичните заболявания.**



Фиг. 3: Систематизирана графика на всички изпитвани лечебни растения, групирани по семейства с антибактериални свойства съгласно обстойно проучване: „A Systematic Review of Plants With Antibacterial Activities: A Taxonomic and Phylogenetic Perspective – на авторски колектив François Chassagne, Tharanga Samarakoon, Gina Porras, James T. Lyles, Micah Dettweiler, Lewis Marquez, Akram M. Salam, Sarah Shabih, Darya Raschid Farrokhi and Cassandra L. Quave

В това проучване са докладвани над 958 растения с антибактериална активност, чрез преглед на литературата, публикувана от 2012 до 2019 г., което представлява 66% от цялата литература по този въпрос от 1946 г. насам. Този научен труд и преглед на научната литература е фокусиран да включи установените насоки за ботаническо удостоверяване и биологичен скрининг. **Този брой растения и растителни природни продукти, макар и голям, е малко в сравнение с 374 000 (Christenhusz, Byng, 2016), изчислени общо растителни видове или дори 28 187 лечебни видове растения, използвани от хората (MNPS, 2020).** По този начин лечебните растения и техните природни продукти остават до голяма степен неизползвани като източници на антибактериални съединения. **Eloff и екип дават определени критерии за ефикасност**

на фитопродуктите като те се изразяват в следното: екстракт или фракция се смята, че имат значителна антибактериална активност, ако **MIC** срещу дадения патогенен микроорганизъм е равен или по-малък от **100 µg/mL** (Eloff, 2004), а **Kuete** и екип са определили за съединения имащи значителна антибактериална активност, тези, чиято **MIC** е равна на или по-малка от **10 µg/mL** (Kuete, 2010). Съобразно тези критерии в този обстоен научен преглед са отчетени 358 растителни екстракта, които попадат под границата на Eloff за поне един бактериален вид. **Gibbons et al.** в своето проучване е определил етеричните масла (EO) като имащи значителна антибактериална активност, ако **MIC** е равен или по-малък от **5 µL/ml** (Gibbons, 2004). Тъй като плътността на етеричните масла е по-ниска, но близка до **1 g/mL**, се смята, че стойността на **MIC** на етеричните масла = **< 5 µg/mL** е релевантна и може да служи като референтна граница. Съблюдавайки тези критерии са съобщени 50 етерични масла, които притежават висока антибактериална активност срещу поне един бактериален вид. Такива наблюдения потвърждават, че растенията и техните природни продукти представляват обещаващи източници на антибактериални средства и че продължителното им изследване представлява продуктивна траектория.

### **Минуси и негативи на фитопрепаратите и фитоекстрактите и фитолекарствата**

С растителните екстракти и фитопродуктите има за съжаление и редица изследователски неточности в доста проучвания, които засягат често таксономичната номенклатура, ботаническото удостоверяване, неизяснен произход на ботаническия материал или пък няма депозиране на съответния образец в хербарийна сбирка (Rivera et al., 2014). От химическа гледна точка, трябва да се вземат предвид и ограниченията на методите за екстракция и методите на тънкослойната хроматография, което може да доведе до неверни заключения. Освен това липсата на стандартни методи за оценка на антибактериалната активност на растенията е основен проблем. По-специално, диск дифузионния метод например не е подходящ за количествения анализ на растителни екстракти, тъй като неполярните съединения могат да не дифузират и по този начин да доведат до фалшиви резултати (Tan and Lim, 2015). CLSI (CLSI, 2012) и други протоколи (Eloff, 1998; Andrews, 2001; Sarker et al., 2007; Wiegand et al., 2008) съдържат точна информация за необходимите материали и оборудване, както и плътността на инокулатите, времето на инкубация и положителни контроли, които да се използват при изследване на антибактериална активност на растителни екстракти. Изследователите трябва също да вземат предвид възможната токсичност на фитолекарствата, като използват систематичен скрининг върху човешки клетъчни линии, когато е възможно (Cos et al., 2006).

Освен разширяването и усъвършенстването на изследванията *in vitro*, разгледани по-горе, усилията за откриване на фито антибиотични лекарства биха имали голяма полза за по-нататъшните предклинични изпитвания. Такива проучвания включват изолиране на съединение от биоактивни екстракти, изследвания на механизма на действие, *in vivo* тестове при животински модели на инфекция, структурна модификация на съединенията за подобряване на фармакодинамиката и фармакокинетиката, анализи на връзката структура-активност (SAR) и включване на нововъзникващите тенденции в

традиционния работен процес. Също така, синергичните взаимодействия в растителните екстракти и между растителните съединения и антибиотиците трябва да бъдат допълнително проучени, за да се разкрие механизмът извън антибактериалната активност на тези съединения и след това да се открият множество пътища, към които трябва да се насочи готовия продукт. Като пример, видовете *Berberis*, произвеждащи антибактериалния алкалоид берберин, са в състояние също така да синтезират съединение (5'-метоксихидрокарпин), отговорно за инактивирането на ефлуксните помпи в *P. aeruginosa*, като по този начин усилват антибактериалния ефект на берберина (*Stermitz et al., 2000*). Колaborацията и сътрудничеството между различни институции и научни среди, както и добрата комуникация с бизнес операторите би позволило биоразнообразието да бъде изследвано по-задълбочено, да се обменя и споделя опит, да се осигуряват възможности за обучение и да се правят съвместни проекти и патенти съгласно принципите на Конвенцията на ООН за биологичното разнообразие и Протокола от Нагоя (ООН, 2011г.). Справянето със заплахата от антибиотична резистентност ще изисква различни стратегии, които работят заедно, а етноботаничният подход предлага инструменти за отключване и прилагане на полезната химия на растенията за откриване на антибиотични съединения.

### **Механизъм на действие на етерични масла върху мултирезистентни бактерии**

**Етеричните масла (ЕО)** демонстрират едновременна активност към различни бактериални структури поради техния **мултикомпонентен състав**. Това им дава предимства в сравнение с антибиотиците, тъй като такива сложни механизми на действие правят по-трудно за бактериите да развият резистентност, в сравнение с единична целева терапия.

Много компоненти на ЕО са били проверени за антимикробна активност. ЕО са съставени главно от терпеноиди, по-специално монотерпени и сесквитерпени. Понякога съществуват и дитерпени и редица нискомолекулни алифатни въглеводороди, киселини, алкохоли, алдехиди и ациклични естери, или лактони, кумарини и хомолози на фенилпропаноидите, присъстващи в маслото, в зависимост от това как е приготвено.

**Най-високите антимикробни свойства са установени в терпените, като карвакрол, гераниол, ментол и тимол.** Карвакултът, цитралите, р-цимена и тимол допринасят за повишена пропускливост на мембраната и подуване на клетъчните мембрани. Смята се, че карвакултът и тимолът нарушават външната мембрана на Грам отрицателните бактерии, което води до освобождаването на липополизахариди. Освен това е доказано, че р-цимена позволява притока на карвацитрол поради неговата пермеабилзираща активност, което води до синергична активност, когато и двата компонента присъстват в ЕО. Друг компонент с фенолна структура, евгенол, може да реагира с протеини и по този начин да предотврати активността на ензимите в бактериалните клетки.

Един от **ЕО с най- висока антибактериална активност** е този **от канела** и неговия основен компонент, **цинамалдехид**, показва силни антимикробни ефекти в няколко проучвания. Цинамалдехид също взаимодейства с бактериалната клетъчна мембрана и причинява нейното разрушаване. Заедно с евгенол е доказано, че инхибира

енергийния метаболизъм в няколко Грам-положителни бактерии, като *Listeria monocytogenes* и *Lactobacillus sakei*. Освен това увреждането на клетъчната мембрана, причинено от тези компоненти, може да доведе до загуба на протонната сила и изтичане на йони от клетката. Друг докладван ефект на активността на цинамалдехид и евгенол е инхибирането както на вноса на глюкоза, така и на гликолизата.

Като цяло механизмът на действие на ЕО при бактериални резистентни щамове се счита за същия като при чувствителните към антибиотици бактериални щамове. В същото време, ЕО имат някои допълнителни дейности, които са особено полезни срещу щамове на MDR. Доказано е, че **ЕО проявяват антиплазмидна активност**, която има голям потенциал за ограничаване на трансфера на гени, отговорни за резистентността между MDR и чувствителни бактерии. *Schelz et al.* демонстрира **доста висока антиплазмидна активност на ментово масло** и неговия основен компонент, **ментол**, срещу плазмид на *E. coli* F'lac K12 LE140. Ментовото масло в концентрация от 0,54 mg/mL е причинило елиминирането на 37,5% от плазмидите и 0,25 mg/mL ментол причинява 96% плазмидното елиминиране.

Доказано е, че някои ЕО притежават **обещаваща активност** срещу образуващите **биофилм микроорганизми**. Счита се, че тези бактерии са 50-500 пъти по-резистентни от другите. Доказано е, че *quorum sensing* (QS), което е основно средство за бактериално сътрудничество по време на образуването на биофилми, е нарушено от някои ЕО и техните активни компоненти. **Анти-QS активността** е описана за **карамфилово масло; масло от здравец, лавандула, роза и розмарин**; и в по-малка степен за цитрусовите и евкалиптовите ЕО и тези на някои ендемични колумбийски растения, по-специално *Lippia alba*; както и в някои компоненти на ЕО, като цитрал, карвон и  $\alpha$ -пинен.

Въпреки общата висока активност на много ЕО, **резистентността е неизбежен процес** за всички класове антимикуробни средства, а ЕО не са изключение. Променен отговор на един от най-активните компоненти на ЕО, тимол, е наблюдаван в *E. Coli*. Резултатите от това проучване показват, че случайни транспозони в щамове с относително по-висока чувствителност са открити в *rfaQ* или *qseC* гени, участващи в липополизахаридната биосинтеза и *quorum sensing*, съответно. Мутантните щамове на *E. coli*, които показват по-високи нива на резистентност, имат мутации в гените, чиито продукти участват в разграждането на краткотрайни регулаторни и необичайни протеини, в менахинон биосинтезата (*menA*), и ефлукс помпата на кадаверина и лизина (CADB), *както* и в регион INTERGENE. Тези констатации показват различни механизми на мултирезистентност към ЕО.

Резистентността към антибиотици, а също и към ЕО, може да бъде по-успешно преодоляна чрез комбинираното им приложение. **Комбинираните антибиотични и ЕО лечения могат да увеличат активността и на двата класа антимикуробни вещества и следователно изискват повече внимание като обещаващ терапевтичен подход за справяне с MDR бактерии.**

## **Комбиниране на основни масла, антибиотици и други антибактериални агенти**

### **Комбиниране на етерични масла и антибиотици**



Комбинациите от антимикробни средства осигуряват много ползи, включително повишена активност и намалени токсични ефекти на комбинираните компоненти. Много проучвания са посветени на комбинирането на антибиотици както в рамките на класовете, така и между класовете АМС, но проучванията на комбинации от антибиотици и други класове антимикробни средства, особено с ЕО, са доста оскъдни. **Таблица 2** обобщава проучванията на комбинациите от ЕО-антибиотични вещества, проведени с помощта на различни методи.

Първият доклад за комбинираната дейност на *Origanum vulgare* ЕО с антибиотици срещу MDR щам на  $\beta$ -лактамаза произвеждаща *E. coli*, бе публикувано от *Si et al.* **Повечето комбинации са синергични** (с флуорхинолони, доксициклин, линкомицин и мекиндокс флорфеникол, където фракционните инхибиторни концентрации (FIC) варират от 0,375 до 0,5), като **добавки** (за амоксицилин, линкомицин и полимиксин; FIC = 0,625-0,75), или **неутрални** (за канамицин, с FIC = 1.5); няма антагонистични ефекти.

*Lorensi et al.* разкрива способността на *Helichrysum italicum* ЕО да намали значително мултилекарствената резистентност на *A. baumannii*, ентеробактериите, *E. Coli* и *P. aeruginosa*. Освен това гераниолът, който е основен компонент на *H. italicum* ЕО, значително увеличава активността на няколко антибиотични групи, включително беталактами (амицилин и пеницилин), хинолони (норфлоксацин) и хлорамфениколи. Смята се, че целите на гераниол и фенилаланин-аргинин  $\beta$ -нафтиламид (PabN) са различни, тъй като активността на гераниола е по-силна от тази на PAbN в щам на AcгАВ на *E. aerogenes*.

Активност на инхибиране на ефлуксната помпа също е открита в някои други растителни съединения. Инхибиторната активност срещу ефлуксната помпа на *S. aureus* е описана за **50-метоксихидрокарпин**, изолиран от *Berberis fremontii*. Освен това **екстракт от *Azelia africana*** показва свойства на един широкоспектърен инхибитор на ефлукс помпата. Също така, инхибиторът на ефлукса **феругинол**, който инхибира активността на три устойчиви на хинолони, на тетрациклини и на еритромицин *S. aureus*, е изолиран от *Chamaecyparis lawsoniana*

Essential oil or source of component	Plant family	Antibiotics	Bacteria tested	Effect
<i>Origanum vulgare</i>	Lamiaceae	Amoxicillin, ceftiofur, ceftriaxone, doxycycline, florfenicol, kanamycin, levofloxacin, lincomycin, maquindox, polymyxin, sarafloxacin	ESBL-producing <i>Escherichia coli</i>	Synergy: doxycycline, florfenicol, levofloxacin, maquindox, sarafloxacin; additive effect: amoxicillin, ceftriaxone, ceftiofur, lincomycin, polymyxin; indifference: kanamycin
<i>Helichrysum italicum</i> , geraniol	Asteraceae	Ampicillin, norfloxacin, penicillin	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Enhancement of activity of all antibiotics
<i>Mentha piperita</i>	Lamiaceae	Ciprofloxacin	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Against <i>S. aureus</i> : synergy at five ratios and antagonism at another; against <i>K. pneumoniae</i> : synergy at four ratios, antagonism at another
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiaceae	Ciprofloxacin	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	Against <i>S. aureus</i> : antagonism at all ratios; against <i>K. pneumoniae</i> : synergy at seven ratios, antagonism at another
<i>Thymus vulgaris</i>	Lamiaceae	Ciprofloxacin	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	Against <i>S. aureus</i> : synergy at two ratios, antagonism at another; against <i>K. pneumoniae</i> : synergy at four ratios, antagonism at another
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Myrtaceae	Ciprofloxacin	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	Against <i>K. pneumoniae</i> : synergy at three ratios, antagonism at another; against <i>S. aureus</i> : antagonism at all ratios;
<i>Croton zehntneri</i>	Euphorbiaceae	Gentamicin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Enhancement of antibiotic activity after contact with gaseous components of essential oil
<i>Croton zehntneri</i>	Euphorbiaceae	Norfloxacin	<i>S. aureus</i>	Enhancement of antibiotic activity
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Myrtaceae	Tobramycin	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Synergy against both strains tested
<i>Aniba rosaeodora</i>	Lauraceae	Gentamicin	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>	Synergy
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Myrtaceae	Gentamicin	<i>A. baumannii</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella ser.</i> <i>Typhimurium</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	Mostly indifferent effect
<i>Origanum vulgare</i>	Lamiaceae	Gentamicin	<i>A. baumannii</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella ser.</i> <i>Typhimurium</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	Synergy against <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , and <i>S. aureus</i> .; Indifference against other bacteria
<i>Pelargonium graveolens</i>	Geraniaceae	Gentamicin	<i>A. baumannii</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella ser.</i> <i>Typhimurium</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	Synergy

<i>Zataria multiflora</i>	Lamiaceae	Vancomycin	Clinical isolates of MRSA, MSSA	Synergy with vancomycin.
<i>Thymus maroccanus</i> , <i>Thymus broussonetii</i>	Lamiaceae	Chloramphenicol	<i>E. aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella</i> ser. Typhimurium	Enhancement of chloramphenicol activity against resistant isolates.
<i>Thymus maroccanus</i> , <i>Thymus broussonetii</i> , <i>carvacrol</i>	Lamiaceae	Cefixime, ciprofloxacin, gentamicin, pristinamycin	Gram-positive ( <i>Bacillus cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>S. aureus</i> ) and Gram-negative ( <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Vibrio cholerae</i> ) antibiotic-resistant nosocomial strains	Most combinations were synergistic; several were indifferent
<i>Citrus limon</i>	Rutaceae	Amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem	<i>Acinetobacter</i> spp.	Synergy with amikacin, imipenem and meropenem; indifference with gentamicin
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Lauraceae	Amikacin, gentamicin	<i>Acinetobacter</i> spp.	Synergy with amikacin; indifference with gentamicin

ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

Таблица 2: използвани комбинации етерични масла и растителни екстракти с класически класове антибиотици

В обстойно проучване на тема: *Cranberry Extract for Symptoms of Acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection: A Systematic Review* на авторски колектив: *Oghenekome A. Gbinigie, Elizabeth A. Spencer, Carl J. Heneghan, Joseph J. Lee and Christopher C. Butler* е направен изключително подробен преглед на съществуващите проучвания и клинични изпитвания на ефектите на червената боровинка, етеричните масла от нея както и на метаболитите и при необострени инфекции, причинени от различни бактериални патогени, основно *E.coli*. Цялото проучване би могло да се намери на следният линк: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375566/>.

В проучване на тема: *Grapefruit Seed Extract (GSE) as a Natural Derived Antibacterial Substance against Multidrug-Resistant Bacteria* на авторски колектив *Hee-Won Han, Jin-Hwan Kwak, Tae-Su Jang, Jonathan Campbell Knowles, Hae-Won Kim, Hae-Hyoung Lee and Jung-Hwan Lee*, MDR бактерии се увеличават поради злоупотребата с антибиотици, като вътреболничните инфекции, причинени от MDR бактерии също се увеличават. Целта на това проучване е да идентифицира нови вещества, които могат да се насочат към MDR бактерии като за целта са тествани 12 растителни екстракта, за които е известно, че имат антибактериални ефекти. Чрез скрининг на всички растителни видове, екстракт от семена на грейпфрут (GSE) е избран като **най-ефективен срещу чувствителен към метицилин *Staphylococcus aureus* (MSSA). GSE показва антибактериални ефекти срещу метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA) и резистентен на ванкомицин *S. aureus* (VRSA) при диск дифузионния тест. Дори при най-ниската концентрация GSE е показал антибактериална активност при MIC теста. В резултат на това може да се заключи, че GSE е естествено получено антибактериално средство, което проявява благоприятен антибактериален ефект дори при много ниска концентрация, така че е добър кандидат за естествено антибиотично вещество, което може да се използва за предотвратяване или намаляване на вътреболничните инфекции.**

Има много статии за антибактериалната активност на GSE, като е показана антибактериална активност срещу MDR бактерии като MRSA и VRE. Въпреки това, антибактериалният ефект на GSE върху VRSA е споменат за първи път в тази статия.

### **Ветеринарна медицина**

Повишените проблеми с резистентност към антибиотици през последните години насочиха вниманието към потенциалните механизми, отговорни за това явление. Приносът за бактериалната резистентност срещу много класове терапевтични антибиотици във ветеринарния сектор е свързан със злоупотребата с антибиотици, като тяхната неподходяща и безразборна употреба, използването на антибиотични средства за насърчаване на бързия растеж при продуктивни животни и вкарване на АМС в медикаментозни фуражи и други. Използването на субтерапевтични дози антибиотици за насърчаване на растежа и предотвратяване на болести при домашни птици и продуктивни животни, също е свързано с появата на резистентни щамове патогенни бактерии, които могат да бъдат предадени по хранителната верига и да инвазират хората, както и да предадат гените за резистентност на коменсалната чревна флора. Следвайки принципа на предпазливостта, от 2006г. насам са забранени в рамките на ЕС използването на АМС като стимулатори на растежа. Общественият натиск и в други страни извън ЕС също е довел до по-строг контрол върху употребата на антибиотици в храните за животни, особено по отношение на класовете АМС от критично значение или тези използвани като последна алтернатива в хуманната медицина. От жизненоважно значение е да се защити непрекъснато намаляващия арсенал от ефективни антибиотици, налични в момента за терапевтична употреба. Антибиотиците трябва да се използват само когато други методи на терапия са неуспешни и трябва да се използват като лечение, а не като превантивна мярка.

Повишеният фокус върху АМР и глобалните инициативи като стратегията „Едно здраве“ и Глобалният план за действие срещу антимикробната резистентност доведоха до много нови проучвания и разработки върху ефективни алтернативи, като пребиотици, пробиотици, ензими и **растителни екстракти**. Индустрията и животновъдство изискват надежден начин за подобряване на производителността, като същевременно гарантират безопасността на храните.

Проблемът с развитието на устойчивост към антимикробни средства на бактериални изолати от животновъдството може да бъде заобиколен чрез използването на **сложни смеси от растителни екстракти**. Тези смеси могат да бъдат потенцирани или обогатени, за да се намали броят на неактивните съставки и да се увеличи броят на антимикробните, антиоксидантните, имуностимулиращите, хранителните и други полезни съединения с потенциална синергична или адитивна ефективност срещу често срещани заплахи за здравето на животните. С голямо разнообразие от отделни химически съединения с различни ефекти, съставляващи фуражна добавка, шансовете за развитие на резистентност на патогенните бактерии са далеч по-ниски, отколкото при едно антибиотично съединение. Следователно бактериите, които вече показват мултирезистентност към известни антибиотици, могат да бъдат податливи на сложни растителни смеси, съставени от различни съединения с различна активност, вероятно включващи нови механизми на действие.

Разработването на нови растителни добавки като алтернативи или заместители на АМС изисква строги тестове за ефикасност и безопасност. Информативното и добре планирано лабораторно изследване може да даде индикации за ефективност *in vitro*, например антибактериална активност срещу патогенни, включително резистентни, бактериални щамове с икономическо значение. Дългата история на терапевтична употреба на дадено растение не потвърждава задължително неговата безопасност; необходими са и тестове за токсичност за животните. Клиничните тестове в полевите условия на отглеждане и грижи за животните, ще дадат полезни индикации за ефективност и липса на токсичност. Има и други опасения, които трябва да бъдат разгледани в проучванията, свързани с разработването на алтернативи на АМС. Освен проблемите с безопасността и възможното наличие на остатъци от токсични вещества при животните, хранени с растителните алтернативи на АМС, стимулиращи растежа, взаимодействието на отделните растителни материали един с друг и с терапевтично прилаганите ветеринарномедицински продукти трябва да бъдат проучени.

Различни билкови екстракти са тествани за техния потенциал да подобрят растежа и да намалят появата на бактериални заболявания при продуктивните животни, включително птици, свине и преживни животни. ЕО, получени от ароматни растения, също са обещаващи кандидати за алтернативи на АМС, тъй като те отдавна се използват традиционно като терапии срещу инфекции. Доказано е, че много ЕО имат антимикробни свойства и някои могат да подобрят вкуса и аромата, въпреки че други могат да повлияят отрицателно на вкуса на фуража.

Остава да се свърши много работа по разработването на алтернативи на АГР, получени от растения. Използването на растителни препарати за лечение на домашни животни също става все по-популярно и има много възможности за терапевтично използване на растителни лекарства за лечение на инфекции, особено тези, при които са замесени резистентни бактерии, при всички животни. Възможни насоки за търсене на нови алтернативи на АМС във ветеринарната медицина могат да бъдат получени от обширните списъци с лечебни растения, използвани в традиционната ветеринарна медицина по света.

Проучвания върху антимикробната ефективност на растителните препарати срещу патогенни бактерии, изолирани при животни би могло да се намери в следният подробен материал: „*Use of Plant-Derived Extracts and Essential Oils against Multidrug-Resistant Bacteria Affecting Animal Health and Production*“ на Lyndy McGaw и на следният линк: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123985392000136>

## **Заключение:**

Разработването на **нови антимикробни средства** е изследователска област от **изключително значение**. Продуктите, получени от **растителни екстракти**, могат да **контролират микробния растеж** в различни ситуации при специфични заболявания. Използването на терапевтични комбинации е вероятно да намали минималната ефективна доза от лекарствата, като по този начин минимизира потенциалните токсични странични ефекти и разходите за лечение. Различните методи за оценка на потенциала на различните терапевтични комбинации, могат да бъдат полезни за козметичните,

хранителните и фармацевтичните индустрии. Необходими са обаче допълнителни проучвания за изясняване на механизмите на действие на синергичните комбинации. Механизмът и ролята на растителните екстракти и ЕО върху микробните клетки не са напълно проучени следователно това трябва да бъде важен аспект на бъдещите изследвания. Освен това оценката на механизма за действие на растенията и техните продукти ще увеличи практическите им приложения и ще насърчи по-нататъшни изследвания.

**Растителните екстракти са показали значителни антимикробни активности, сравними с изпитаните в момента съвременни лекарства.** Съответно следващите проучвания за клинични изпитвания за ефикасност, безопасност, токсичност и достъпност трябва да бъдат предприети незабавно, за да се премине към последната стъпка за синтезиране на прекурсорни молекули за нови ефективни антимикробни средства.

Естествените лекарства се използват за укрепване на здравето от незапомнени времена и успехът на съвременната медицинска наука до голяма степен зависи от лекарствата, получени първоначално от природни ресурси. В миналото са открити голям брой антимикробни съединения от синтетични и природни продукти за лечение и контрол на инфекциозни агенти. Само някои от тях обаче са достъпни до нуждаещия се световен пазар. Появата на мултирезистентни бактерии допълнително компрометира достъпността на много предписвани в момента антибиотици по света и забави разработването на нови алтернативи на АМС. В резултат на това намалява ефективността на лечението и се увеличава заболяемостта, смъртността и разходите за здравни грижи. Според доклада на CDC всяка година в Съединените щати най-малко 2 милиона души получават сериозни бактериални инфекции, предизвикани от резистентни щамове бактерии, устойчиви на един или повече класове антибиотици. **Общата икономическа цена на антибиотичната резистентност се оценява на 20 милиарда щатски долара за здравеопазване и 35 милиарда долара загуба на производителността за една година.** Ситуацията се усложнява допълнително в страните с ниски доходи поради липсата на ефективни системи за мониторинг, слаба лабораторна диагностика и липса на достъп до подходящи антимикробни средства поради финансови ограничения. Ако няма успешни усилия по отношение на търсене на нови лекарства, броят на смъртните случаи ще нарасне до десет милиона и ще струва на света до **100 трилиона долара до 2050 г.** За тази цел търсенето на иновативни антибиотици от природни продукти е изключително важен елемент от съвременната медицина за преодоляване на кризата с АМР.

Терапевтичните агенти, получени от растения, „оправдават средствата“ поради нарастването на научните познания за растителните лекарства като важни алтернативи на АМС или допълнително синергично лечение на инфекциозните заболявания. Много изследвания показват, че лечебните растения съдържат **кумарини, флавоноиди, феноли, алкалоиди, терпеноиди, танини, етерични масла, лектин, полипептиди и полиацетилени.** Тези биоактивни съединения се използват като **отправна точка за синтеза на антибиотици за лечение на инфекциозни заболявания.** Суровият екстракт от *Polygonum persicaria*, *Rumex hastatus*, *Rumex dentatus*, *Rumex nepalensis*, *Polygonum plebejum* и *Rheum australe* имат антибактериално и противогъбично действие, инхибират

растежа на *C. frundii*, *E. coli*, *E. aerogenes* и *S. aureus*. Екстрактите n-хексан от *Calotropis gigantean* нямат антибактериални и противогъбични действия срещу патогенни микроби, но етилацетатната фракция има инхибиторен ефект върху някои бактерии и гъбички с изключение на *T. rubrum*. Суровите екстракти от *Calotropis gigantean* показват **обещаваща противогъбична активност** срещу *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus ustus* и *Rizopus oryzae* патогенни гъби в Азия. В друго проучване етанолов екстракт от корен *Plumbago zeylanica* проявява добри **антимикробни действия** срещу *V. cholerae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Curvularia lunata*, *Colletotrichum corchori* и *Fusarium equiseti*. Екстрактът от листа на *Euphorbia hirta*, *Erythrophleum suaveolens* и метанолният екстракт от листа на *Thevetia peruviana* има антибактериален ефект срещу разширен спектър бета-лактамаза (ESBL) продуциращи *E. coli*, *Pseudomonas*, *K. pneumonia*, метицилин резистентни стафилококи (MRSA), *Salmonella spp.* и *Proteus spp.* Някои растения могат да проявяват широк спектър от антимикробни ефекти, които контролират инфекциите, свързани с резистентни на множество лекарства микроорганизми.

В различни проучвания е посочено, че химическият синтез и търсенето на природни продукти от висши растения са основните източници за търсене на нови биоактивни съединения за терапия на инфекциозни болести при човека, като повече от 80% от населението на света разчита на традиционната медицина за своите първични здравни нужди. Доскоро обаче по-малко от 1% от растенията са характеризирани и изследвани за своите вторични метаболити, фитохимични съставки и фармакологично активни съставки. В това отношение традиционните лечебни растения са най-ценният източник на нови биоактивни химически единици поради своето екологично биологично разнообразие и разнообразни химически дадености във всеки вид. По този начин *P. aethiopica*, *E. depauperata*, *C. englerianum*, *L. adoensis*, *C. pustulatus*, *D. penninervium* и *R. abyssinicus* са традиционно признати лечебни растения, използвани за лечение на различни заболявания, причинени от известни инфекциозни агенти. И все пак има ограничени подробни и задълбочени изследвания на тези растения за важната им роля като антимикробни и фитохимични вещества като терапевтични агенти за MDR бактерии и патогенни гъби. Изсушените и прахообразни листа на *P. aethiopica*, *C. englerianum*, *E. depauperata*, *L. adoensis*, *D. penninervium* и корен от *C. pustulatus* и *R. abyssinicus* са показали обещаващи антимикробни ефекти върху *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *C. albicans* и *T. mentagrophytes*.

Потенциалът на растителните екстракти и препарати личи и от таблицата, налична от съвсем новото обстойно проучване (26.03.2021г.) на тема: „*Antimicrobial activities evaluation and phytochemical screening of some selected medicinal plants: A possible alternative in the treatment of multidrug-resistant microbes*“ на *Taye Kebede, Eshetu Gadisa, Abreham Tufo*.

Scientific name	µg/ml	Inhibition zone in diameter (mm)									
		Gram-positive bacteria				Gram-negative bacteria				Fungi	
		MRSA®	MSSAR	S.pyogen®	S.pyogenR	E.coli®	E.coliR	K.pne®	K.pneR	C. aR	T.rR
<i>C. englerianum</i>	30	28(0.8)	28(3.0)	29(1.3)	29(1.5)	22(0.7)	23(0.2)	28(0.8)	28(0.9)	23(0.7)	11(0.3)
	10	17(0.4)	18(0.1)	20(0.9)	19(1.0)	11(0.3)	15(1.4)	18(2.0)	19(0.1)	13(1.1)	-
<i>E. depauperata</i>	30	26(1.0)	27(2.4)	28(0.9)	28(0.5)	15(0.1)	14(0.4)	27(1.2)	27(0.7)	-	25(0.7)
	10	17(0.7)	17(0.6)	18(2.0)	19(0.3)	-	-	19(0.1)	19(0.7)	-	13(0.9)
<i>L. adoensis</i>	30	27(1.8)	27(2.4)	26(0.5)	26(1.5)	25(2.1)	24(0.3)	29(0.1)	29(0.7)	15(0.9)	23(0.1)
	10	19(0.1)	18(1.2)	19(1.1)	18(0.1)	10(0.7)	14(0.2)	20(0.6)	20(0.3)	-	11(0.3)
<i>D. penninervium</i>	30	25(2.0)	25(0.5)	24(0.1)	22(1.0)	27(0.8)	27(0.1)	28(0.7)	29(0.4)	20(0.9)	21(0.4)
	10	16(0.1)	16(0.3)	17(0.4)	17(0.7)	20(0.7)	19(1.0)	18(0.3)	18(0.2)	13(0.3)	9(1.6)
<i>R. abyssinicus</i>	30	23(0.4)	23(0.6)	27(0.4)	27(1.1)	12(0.8)	12(0.1)	24(0.1)	24(0.6)	22(0.5)	26(0.1)
	10	12(0.8)	13(0.9)	15(1.1)	15(1.0)	-	-	14(1.0)	15(0.7)	10(0.2)	14(0.4)
<i>C. pustulatus</i>	30	22(0.8)	22(0.8)	24(0.5)	23(0.8)	23(0.4)	18(0.9)	25(1.0)	24(0.4)	18(0.1)	20(0.8)
	10	13(0.2)	12(1.0)	12(0.8)	15(1.2)	15(0.2)	10(0.8)	15(0.9)	14(0.8)	12(0.8)	11(0.1)
<i>P. aethiopica</i>	30	19(0.1)	19(0.2)	20(0.1)	21(0.1)	-	-	19(0.3)	19(0.4)	-	-
	10	10(0.5)	9(0.2)	12(0.6)	12(0.6)	-	-	12(0.4)	11(0.9)	-	-
Modern drug	-	-	28(0.1)C	NT	NT	-	26(2.1)C	-	32(1.2)c	28(0.3)F	26(1.3)F

Таблица 3

Биомедицинската наука използва растенията като потенциални източници на лекарства за предотвратяване и лечение на човешки заболявания. Световната здравна организация призна антимикробната резистентност като глобална заплаха за здравната сигурност, която изисква действия в правителствения сектор и в обществото като цяло. От таблицата ясно личи, че от почти всички тествани лечебни растения в това проучване, екстрактите от по-голямата част от тях показват „поглед към бъдещи нови лекарствени открития за лечение и контрол на заболявания, причинени от MDR патогенни микроорганизми“. Тези констатации потвърждават и тезите от предишни проучвания, че **терапевтичните агенти, получени от растения, се използват като важно заместително, алтернативно или допълващо лечение на инфекциозни заболявания.**

Настоящото проучване и таблицата по-горе разкри, че всички тествани видове растения са показали антибактериална активност срещу *S. pyogenes*, тъй като тази бактерия е най-податливият вид от всички тествани човешки патогенни бактерии. Освен това повечето екстракти имат забележителен и подчертан инхибиторен ефект върху *MRSA*, до *S. pyogenes*. Освен това е установено, че резистентните към множество лекарства и референтните щамове на *K. pneumoniae* са най-чувствителните Грам-отрицателни бактерии към повечето тествани растителни екстракти. Учудващо, както мултирезистентните, така и референтните щамове на *E. coli* са най-неповлияващият се щам от всички тествани видове бактерии. Това доказва, че Грам-положителните бактерии (*S. aureus* и *S. pyogenes*) са по-чувствителни към тестваните екстракти на терапевтични медицински растения, отколкото Грам-отрицателните (*E. coli* и *K. pneumoniae*). За разлика от този резултат в това проучване, много други изследвания показват пролясък надежда, тъй като лечебните растения са снабдени с много различни биоактивни съединения, които потенциално инхибират растежа на тези човешки бактериални патогени.

Поради огромното многообразие и механизмите на резистентност, търсенето на антибактериална активност на вторичните метаболити от лечебните растения е в центъра на вниманието напоследък. В това отношение откриването на лекарства от лечебни растения е надежда в близко бъдеще за преодоляване на социално-икономически проблеми и дългосрочните негативни въздействия в резултат на



мултирезистентните бактериални инфекции, включително с *MRSA*, *E. coli* и *K. pneumoniae*.

По отношение на патогенните гъбички при хората, наличието на биоактивни съединения в традиционните лечебни растения инхибира растежа на *C. albicans* и *T. mentagrophytes*. Изследване, проведено от *Shumaia Parvin*, съобщава, че екстракт от *C. gigantean* има инхибиторен потенциал върху всички видове човешки патогенни бактерии и гъбички с изключение на *T. rubrum*. Друго проучване, проведено с етанолов екстракт от корен на *P. zeylanica*, също съобщава, че този екстракт показва значителни антимикробни активности срещу *V. cholerae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Curvularia lunata*, *Colletotrichum corchori* и *Fusarium equiseti*.

Като цяло, става ясно от различни проучвания, че патогенните гъбички са относително толерантни към много от тестваните екстракти и противогъбичната активност на лечебните растения се изразява чрез различните вторични метаболити, които потенциално инхибират растежа на патогенните гъби.

Повечето тествани растения съдържат флавоноиди, антрахинони, алкалоиди, танин, фенолни и сапонинови биоактивни съединения и е установено, че наличието на тези биоактивни съединения, извлечени от традиционните лечебни растения, инхибира растежа както на референтни щамове, така и на MDR клинични изолати микроорганизми. Други проучвания също са документирали, че лечебните растения съдържат кумарини, флавоноиди, феноли, алкалоиди, терпеноиди, танини и полиацетилени, които имат бактерициден, бактериостатичен или фунгициден ефект срещу избрани човешки патогени.

Все още е необходима много работа, много клинични и полеви изпитвания, токсикологични анализи, изследвания на фармакодинамика и фармакокинетика на активните растителни вещества и техните вторични метаболити, тестове за ефективност, както и проверка на цитотоксичността на активните растителни екстракти върху различни клетъчни линии, след това върху опитни животни и накрая в клинични проучвания върху пациенти, за да се докаже неопровержимо безопасността на екстрактите.

#### **Изготвил:**

Красимира Захариева

Главен експерт в дирекция ОРХВ, ЦОРХВ

## Използвана литература:

- Use of Plant-Derived Extracts and Essential Oils against Multidrug- Resistant Bacteria Affecting Animal Health and Production - Lyndy McGaw
- ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PLANT EXTRACTS AND PHYTOCHEMICALS ON ANTIBIOTIC- RESISTANT BACTERIA - Gislene G. F. Nascimento; Juliana Locatelli; Paulo C. Freitas; Giuliana L. Silva
- Antimicrobial Mechanism and Identification of the Proteins Mediated by Extracts from *Asphaltum punjabianum* and *Myrtus communis* - Kawther Aabed, Afrah E. Mohammed, Hicham Benabdelkamel, Afshan Masood, Assim A. Alfadda, Ibrahim O. Alanazi, and Eman A. Alnehmi
- Lowbush Wild Blueberries Have the Potential to Modify Gut Microbiota and Xenobiotic Metabolism in the Rat Colon - Alison Lacombe, Robert W. Li, Dorothy Klimis-Zacas, Aleksandra S. Kristo, Shravani Tadepalli, Emily Krauss, Ryan Young, Vivian C. H. Wu
- The antimicrobial properties of the lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) fractional components against foodborne pathogens and the conservation of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* - Alison Lacombe, Vivian C.H. Wu, Jennifer White, Shravaini Tadepalli, Enroe E. Andre
- Antimicrobial activities evaluation and phytochemical screening of some selected medicinal plants: A possible alternative in the treatment of multidrug-resistant microbes - Taye Kebede, Eshetu Gadisa, Abreham Tufa
- Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature - Chhangte Vanlalveni, Samuel Lallianrawna, Ayushi Biswas, Manickam Selvaraj, Bishwajit Changmai and Samuel Lalthazuala Rokhum
- A Systematic Review of Plants With Antibacterial Activities: A Taxonomic and Phylogenetic Perspective - François Chassagne, Tharanga Samarakoon, Gina Porras, James T. Lyles, Micah Dettweiler, Lewis Marquez, Akram M. Salam, Sarah Shabih, Darya Raschid Farrokhi and Cassandra L. Quave
- Antibacterial activity of methanol extracts of the leaves of three medicinal plants against selected bacteria isolated from wounds of lymphoedema patients - Dereje Nigussie , Gail Davey , Belete Adefris Legesse , Abebaw Fekadu and Eyasu Makonnen
- Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint - Bahman Khameneh, Milad Iranshahy, Vahid Soheili and Bibi Sedigheh Fazly Bazzaz
- Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plant Extracts against Multidrug Resistant Bacteria - Majid Masoumian and Mohammad Zandi
- Evaluation of antimicrobial activity of some plant extracts against antibiotic susceptible and resistant bacterial strains causing wound infection - Nagwa M. Atef , Sanaa M. Shanab , Sahar I. Negm and Yasmeen A. Abbas
- In vitro Antibacterial Effect of Medicinal Plants against Multidrug Resistant Gram Negative Bacteria - Bishnu Thapa, Anjana Singh, Reshma Tuladhar
- Development of New Antiherpetic Drugs Based on Plant Compounds - Adil M. Allahverdiyev, Melahat Bagirova, Serkan Yaman, Rabia Cakir Koc, Emrah Sefik Abamor, Sezen Canim Ates, Serap Yesilkir Baydar, Serhat Elcicek, Olga Nehir Oztel

- Perspectives and Key Factors Affecting the Use of Herbal Extracts against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria - Ali Parsaeimehr, Elmira Sargsyan, Amir Reza Jassbi
- Medicinal Plants as Alternative Sources of Therapeutics against Multidrug-Resistant Pathogenic Microorganisms Based on Their Antimicrobial Potential and Synergistic Properties - Kalpna D. Rakholiya, Mital J. Kaneria, Sumitra V. Chanda
- Combining Essential Oils with Antibiotics and other Antimicrobial Agents to Overcome Multidrug-Resistant Bacteria - Kateryna Volodymyrivna Kon, Mahendra Kumar Rai
- Alternative Antimicrobial Approaches to Fighting Multidrug-Resistant Infections - Valerie Edwards-Jones
- Plant-derived antimicrobials to fight against multi-drug-resistant human pathogens - Ramesh Subramani Mathivanan Narayanasamy, Klaus-D. Feussner
- Antimicrobial Activity of Five Herbal Extracts Against Multi Drug Resistant (MDR) Strains of Bacteria and Fungus of Clinical Origin - Rosina Khan, Barira Islam, Mohd Akram, Shazi Shakil, Anis Ahmad, S. Manazir Ali, Mashiatullah Siddiqui and Asad U. Khan
- Cranberry Extract for Symptoms of Acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection: A Systematic Review - Oghenekome A. Gbinigie, Elizabeth A. Spencer, Carl J. Heneghan, Joseph J. Lee and Christopher C. Butler
- Grapefruit Seed Extract as a Natural Derived Antibacterial Substance against Multidrug-Resistant Bacteria - Hee-Won Han, Jin-Hwan Kwak, Tae-Su Jang, Jonathan Campbell Knowles, Hae-Won Kim, Hae-Hyoung Lee and Jung-Hwan Lee

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136  
<http://corhv.government.bg>, [corhv@mzh.government.bg](mailto:corhv@mzh.government.bg)  
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0

