

Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп

В. А. АГЕЕВЕЦ¹, О. С. СУЛЯН^{1,2}, А. А. АВДЕЕВА²,
П. С. ЧУЛКОВА¹, В. В. ГОСТЕВ^{1,3}, И. В. АГЕЕВЕЦ¹, М. В. ГОЛИКОВА⁴,
К. Н. АЛИЕВА⁴, Д. П. ГЛАДИН⁵, *С. В. СИДОРЕНКО^{1,3}

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Comparative Activity of Carbapenem Antibiotics Against Gram-Negative Carbapenemase Producers of Different Groups

VLADIMIR A. AGEEVETS¹, OFELIIA S. SULIAN^{1,2}, ALISA A. AVDEEVA², POLINA S. CHULKOVA¹,
VLADIMIR V. GOSTEV^{1,3}, IRINA V. AGEEVETS¹, MARIA V. GOLIKOVA⁴,
KAMILLA N. ALIEVA⁴, DMITRY P. GLADIN⁵, *SERGEY V. SIDORENKO^{1,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Резюме

Быстрое распространение среди грамотрицательных бактерий устойчивости к карбапенемам, обусловленной продукцией карбапенемаз, требует поиска путей её преодоления. Активность недавно зарегистрированного в России карбапенема биापенема в отношении продуцентов различных карбапенемаз была изучена в сравнении с другими антибиотиками этой группы. Среди продуцентов карбапенемаз NDM-типа клиническую чувствительность к биапенемену проявляли 77,8% изолятов, для меропенема и имипенема этот показатель составил, соответственно, 50,3 и 21,1%. Среди продуцентов карбапенемаз OXA-48-типа чувствительность к биапенемену, имипенемену и меропенемену составила, соответственно, 82,6, 60,9 и 65,2%. Продуценты карбапенемаз KPC-типа в 100% случаев были устойчивы ко всем карбапенемам. Очевидно, что внедрение биапенема позволит существенно расширить возможности терапии тяжёлых инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз.

Ключевые слова: антибиотики; биапенем; карбапенемазы

Для цитирования: Агеевец В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А., Чулкова П. С., Гостев В. В., Агеевец И. В., Голикова М. В., Алиева К. Н., Гладин Д. П., Сидоренко С. В. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 9–15. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15.

Abstract

The rapid spread of gram-negative bacteria resistance to carbapenems due to the production of carbapenemases requires new treatment options. The activity of carbapenem antibiotic biapenem, recently registered in Russia, against producers of various carbapenemases was studied in comparison with other antibiotics of this group. Among NDM-type carbapenemase producers, 77.8% demonstrated clinical susceptibility to biapenem; 50.3% and 21.1% of isolates were susceptible to meropenem and imipenem, respectively. Among the producers of OXA-48-type carbapenemases, 82.6%, 60.9%, and 65.2% of isolates demonstrated susceptibility to biapenem, imipenem, and meropenem, respectively. Producers of KPC-type carbapenemases were 100% resistant to all carbapenems. The introduction of biapenem will significantly expand the possibilities of treating severe infections caused by carbapenemase producers.

Keywords: antibiotics; biapenem; carbapenemase

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022.
E-mail: sidorserg@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 9 Professora Popova st., St. Petersburg, 197022 Russian Federation. E-mail: sidorserg@gmail.com

Введение

Карбапенемные антибиотики представляют собой бициклические бета-лактамы, отличающиеся от других представителей этой группы (пенициллинов и цефалоспоринов) наличием в положении 1-го атома углерода, а не серы. Имипенем (N-формимидоилтиенамицин) был первым карбапенемом, разрешённым к применению в 1987 г., он является производным природного антибиотика тиенамицина. Химическая модификация тиенамицина понадобилась для повышения его стабильности в водной среде. Однако имипенем оказался высокочувствительным к разрушению почечной дигидропептидазой-1, для ингибции этого фермента в состав лекарственной формы включают ингибитор — циластатин. Последующие карбапенемы в значительной степени лишены указанных недостатков [1]. Кроме имипенема, в Российской Федерации зарегистрированы меропенем, эртапенем, дорипенем, а в 2021 г. был зарегистрирован биапенем. В других странах зарегистрированы панипенем, сулопенем, ритипенем и тебипенем, последние два предназначены для орального применения. Клинические испытания проходит бенапенем.

Роль карбапенемных антибиотиков в этиотропной терапии инфекционных болезней трудно переоценить. Благодаря крайне широкому спектру действия, охватывающему практически всех возбудителей инфекционных болезней человека, и способности преодолевать механизмы резистентности бактерий карбапенемы в течение 20 лет оставались наиболее надёжными средствами лечения широкого круга тяжёлых, прежде всего, госпитальных инфекций. Однако начиная с середины 2000-х годов значение этой группы антибиотиков начало постепенно снижаться из-за распространения резистентности, прежде всего, обусловленной продукцией бактериями ферментов карбапенемаз [2, 3]. В зависимости от структуры активного центра бета-лактамазы (в том числе и карбапенемазы) делятся на две группы: сериновые и металло-бета-лактамазы. У первых в активном центре находится аминокислота серин, у вторых — атом цинка. Две группы карбапенемаз различаются по механизму гидролитической активности и по чувствительности к ингибиторам. Кроме этого, в зависимости от аминокислотной последовательности бета-лактамазы де-

лятся на 4 класса [4]. Классы А, С и D относятся к сериновым бета-лактамазам, а класс В — к металло-бета-лактамазам.

Из всего разнообразия карбапенемаз (Beta-Lactamase DataBase (BLDB): Structure and Function) наибольшее значение и распространение имеют три группы. Две из них относятся к сериновым бета-лактамазам: КРС-тип (более 100 вариантов) и ОХА-48-тип (около 60 вариантов), а одна — к металло-бета-лактамазам NDM-тип (более 40 вариантов). Меньшее значение имеют карбапенемазы групп IMI, VIM, SME, IMI, NMC и другие. В Российской Федерации на сегодняшний день доминируют NDM- и ОХА-48-типы карбапенемаз [5].

По уровню природной активности в отношении грамотрицательных патогенов, не продуцирующих карбапенемазы, а также грамположительных патогенов различия между основными карбапенемными антибиотиками незначительны и не имеют существенного клинического значения. Существенных различий в чувствительности продуцентов карбапенемаз к наиболее распространённым карбапенемам — меропенему, имипенему и дорипенему также не выявляют. В то же время показано, что значения МПК биапенема в отношении продуцентов NDM- и ОХА-48-типов карбапенемаз значительно ниже, чем у других карбапенемов [6, 7], что может иметь важное клиническое значение на фоне быстрого распространения карбапенемаз. В приведённых выше работах сравнительная активность карбапенемов была изучена на относительно небольшом количестве генетически охарактеризованных продуцентов карбапенемаз. В этой связи целью настоящей работы была сравнительная оценка активности биапенема, меропенема и имипенема в отношении репрезентативной выборки представителей порядка *Enterobacteriales*, в том числе продуцирующих карбапенемазы, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

До настоящего времени международные организации EUCAST и CLSI не разработали критерии чувствительности бактерий к биапенему. Фармакодинамические расчёты свидетельствуют, что в дозе 300 мг внутривенно, болюсно, 2 раза в день биапенем будет эффективен при инфекциях, вызванных патогенами с МПК до 4,4 мкг/мл [8]. Поскольку в Российской Федерации при тяжёлых инфекциях рекомендованная доза биапенема составляет 600 мг, внутривенно 2 раза в день, в настоящей работе устойчивыми к биапенему при-

Чувствительность микроорганизмов порядка *Enterobacterales* к карбапенемам
Sensitivity of *Enterobacterales* to carbapenems

Бактерии и генотипы	Антибиотики	S, %	I, %	R, %
<i>Enterobacterales</i> , не продуцирующие карбапенемазы (n=133)	Биапенем	92,7	3,1	4,2
	Имипенем	88,5	4,2	7,3
	Меропенем	92,7	3,1	4,2
<i>Enterobacterales</i> , продуцирующие карбапенемазы NDM-типа, в том числе, NDM+OXA и NDM+KPC (n=153)	Биапенем	59,3	18,5	22,2
	Имипенем	9,3	11,8	78,9
	Меропенем	18,3	32,0	49,7
<i>Enterobacterales</i> продуцирующие карбапенемазы OXA-48-типа (n=46)	Биапенем	41,3	41,3	17,4
	Имипенем	34,8	26,1	39,1
	Меропенем	43,6	21,6	34,8
<i>Enterobacterales</i> продуцирующие карбапенемазы KPC-типа (n=11)	Биапенем	0	0	100
	Имипенем	0	0	100
	Меропенем	0	0	100
Неферментирующие (n=82)	Биапенем	50,0	8,5	41,5
	Имипенем	37,8	8,5	53,7
	Меропенем	43,9	12,2	43,9

нято считать штаммы с МПК > 8,0 мкг/мл; чувствительными — при МПК ≤ 2,0 мкг/мл; промежуточными — при МПК 4,0–8,0 мкг/мл.

Материал и методы

В исследование включены 425 изолятов грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных из клинического материала. Изоляты были собраны с 2019 по 2022 гг. из стационаров г. Санкт-Петербурга и Москвы.

Первичный посев изолятов осуществляли на плотной питательной среде «Агар Эндо-ГРМ» (Оболенск, Московская обл.) для получения чистой культуры и дальнейшей идентификации. Идентификацию «чистых» культур проводили с помощью времяпролётного MALDI-TOF масс-спектрометра Microflex LT («Bruker Daltonik», Германия) согласно инструкции производителя. Заключение о таксономической принадлежности микроорганизма осуществляли на основании значения индекса совпадения (параметр score — S). Значение S от 1,7 до 1,99 — идентификация до рода; S > 2 — идентификация до вида. Значение < 1,7 рассматривали как недостаточная идентификация.

Чувствительность изолятов к меропенему, имипенему и биапенему («Molekula», Великобритания) проводили методом серийных микроразведений с определением минимальной подавляющей концентраций (МПК) в бульоне Cation — Adjusted Mueller Hinton (CAMH) II Broth («Bio-Rad», Франция) в соответствии ISO 20776-1 (2006 г.). Перед постановкой реакции готовились бактериальные суспензии из суточных культур по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду (McF) в стерильном физиологическом растворе. Для постановки метода серийных микроразведений использовали 96-луночные планшеты для иммуноферментного анализа («ARTASA S.p.A.», Италия). Один планшет содержал 1 антибиотик (ряды 1–11); ряд 12 соответствовал контролю роста культуры без содержания антибиотика. В каждом планшете было 8 разведений (ряды А–Н). Взвесь клеток по стандарту мутности 0,5 McF разводили в 10 раз бульоном CAMH для инокуляции с субстанциями антибиотиков. За МПК принимали лунку в ряде разведений, где отсутствовал рост при положительном росте в контрольном ряду. Субстанции антибиотиков хранились в соответствии с инструкциями, базовые растворы — при –75° не более 6 мес., а рабочие растворы использовались *ex tempore*.

В качестве референс-штамма для контроля определения чувствительность к АБП использовали штамм *E.coli* ATCC 25922 из музея коллекции типовых культур.

Для выявления генов карбапенемаз NDM, OXA-48 и KPC использовали молекулярно-генетический анализ методом

ПЦР в «Реальном времени». Выделение тотальной бактериальной ДНК проводили с помощью наборов «ДНК-сорб Б» («АмплиСенс», Россия) согласно протоколу производителя. Для ПЦР использовали готовые мастермиксы Thermo Fisher Scientific «DreamTaq HS MM» в конечном объёме 12,5 мкл на реакцию/мультиплекс, объём вносимой ДНК составлял 5 мкл.

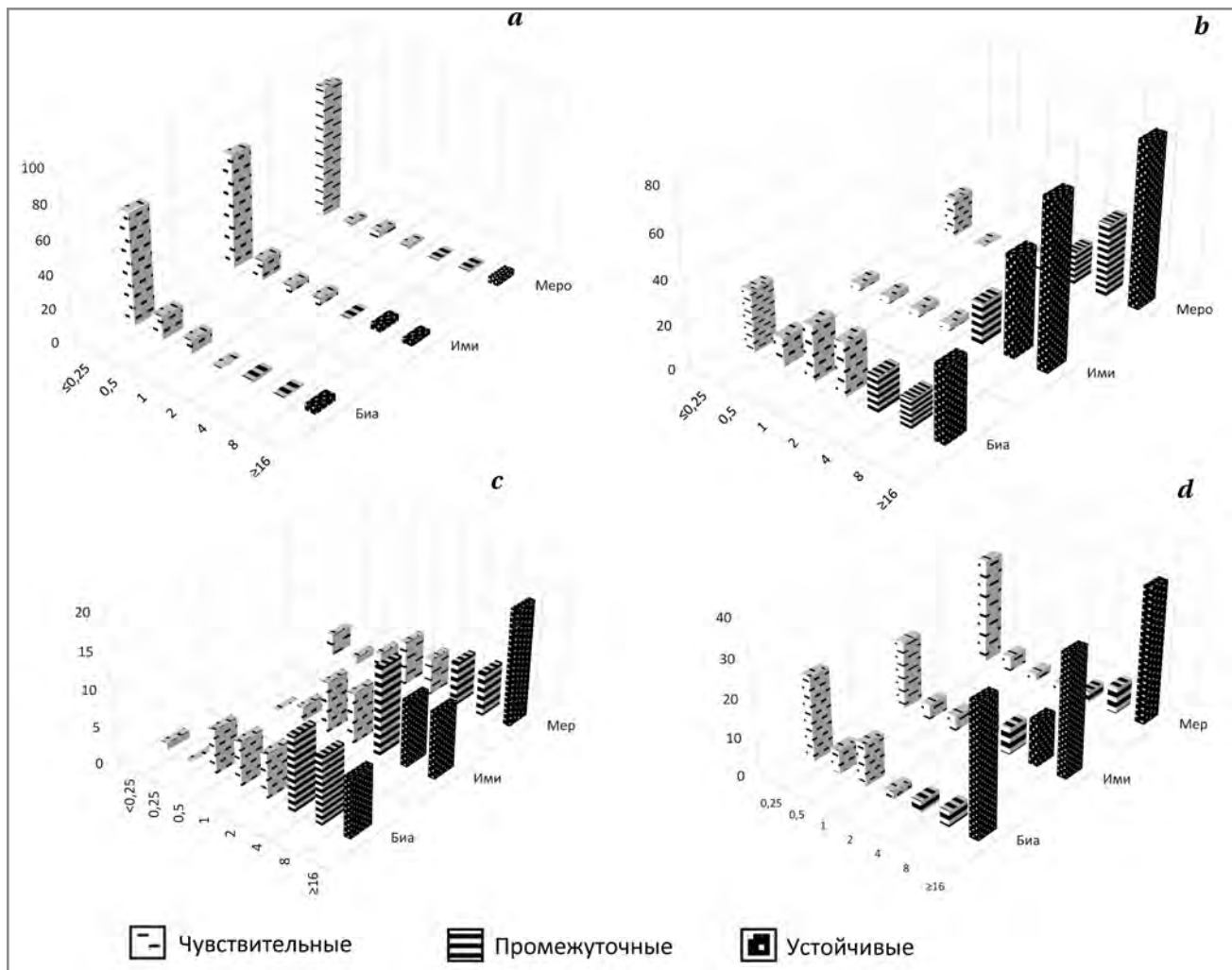
Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Распределение МПК биапенема, имипенема и меропенема в отношении различных групп грамотрицательных бактерий представлено на рис. 1 (a, b, c, d), результаты интерпретации оценки чувствительности суммированы в таблице.

В отношении штаммов, не продуцирующих карбапенемазы, характер распределения МПК изучаемых карбапенемов сходен (рис. 1, a), при этом процент штаммов клинически устойчивых к имипенему несколько выше, чем этот показатель для биапенема и меропенема. В целом полученные результаты совпадают с данными литературы о сопоставимой активности сравниваемых карбапенемов в отношении *Enterobacterales*, не продуцирующих карбапенемазы [9]. В данной работе механизмы устойчивости к карбапенемам альтернативные продукции карбапенемаз не изучали, однако известно, что к ним относятся снижение транспорта антибиотиков внутрь бактериальных клеток в результате нарушения структуры пориновых каналов; активное выведение антибиотиков из клеток и гиперэкспрессия хромосомных бета-лактамаз.

При сопоставлении характера распределения МПК в отношении *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа, между карбапенемами выявляются существенные различия (рис. 1, b). Очевиден сдвиг МПК биапенема в сторону меньших значений по сравнению с МПК меропенема и, особенно, имипенема. Характеру распределения МПК соответствуют результаты интерпретации оценки чувствительности. Ча-



Распределение МПК карбапенемов.

Примечание. По оси абсцисс — МПК, мкг, мл; по оси ординат — количество штаммов. *a* — в отношении *Enterobacteriales*, не продуцирующих карбапенемазы; *b* — в отношении *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы NDM-типа, в том числе, NDM+OXA, NDM+KPC; *c* — *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 типа; *d* — в отношении «неферментирующих» бактерий.

Distribution of MICs of carbapenems.

Note. Abscissa axis — MIC, mcg, ml; ordinate axis — the number of strains. *a* — against non-carbapenemase producing *Enterobacteriales*; *b* — against *Enterobacteriales* producing NDM-type carbapenemases, including NDM+OXA, NDM+KPC; *c* — *Enterobacteriales* producing OXA-48-type carbapenemases; *d* — in relation to «non-fermenting» bacteria.

стота чувствительности к биापенему существенно выше, чем меропенему и имипенему: 77,8 против 50,3 и 21,1% (таблица). Причина описанных различий в настоящее время не известна, скорее всего биापенем более устойчив к гидролизу металло-бета-лактамазами, однако кинетика гидролиза биापенема до настоящего времени не изучена. Выявленный факт имеет крайне важное клиническое значение, поскольку возможности лечения инфекций, вызываемых продуцентами металло-бета-лактамаз, в настоящее время крайне ограничены. Недавно введенные в медицинскую практику новые ингибиторы бета-лактамаз (авибактам, релебактам и ваборбактам) не способны подавлять активность указанных ферментов, соответственно, созданные на их основе

защищенные бета-лактамы (цефтазидим/авибактам [10], имипенем/релебактам [11] и меропенем/ваборбактам [12]) не обладают клинической эффективностью при инфекциях, вызванных продуцентами этих ферментов [13].

Определенные перспективы связаны с разработкой защищенного антибиотика азтреонам/авибактам, находящегося на III фазе клинических испытаний. Выбор указанной комбинации обусловлен своеобразными свойствами азтреонама. Этот антибиотик обладает активностью только в отношении грамотрицательных патогенов, он легко разрушается БЛРС, но устойчив к гидролизу металло-бета-лактамазами [14]. В составе комбинации авибактам защищает азтреонам от гидролиза бета-лактамазами классов A и C, обеспечивая его ак-

тивность. Альтернативой азтреонаму/авибактаму на сегодняшний день может быть применение комбинации цефтазидима/авибактама и азтреонама [15].

В Северной Америке и Европейском Союзе зарегистрирован принципиально новый антибиотик цефидерокол [16, 17]. Соединение представляет гибридную молекулу, состоящую из цефалоспорины, сходного с цефтазидимом и цефепимом, и проявляющего стабильность к сериновым и металло-бета-лактамазам, с боковой цепью катехола. Катехоловый фрагмент способен эффективно связывать ионы железа во внеклеточной среде, образовавшийся комплекс переносится внутрь бактериальной клетки системами активного транспорта железа. Механизм действия получил название стратегии «тройного коня». Однако результаты клинического изучения эффективности цефидерокола оказались не столь впечатляющими как данные *in vitro*, в контролируемых клинических испытаниях антибиотик не превосходил колистин [18].

Характер распределения МПК карбапенемов в отношении продуцентов карбапенемаз ОХА-48-типа также различается, значения МПК биапенема сдвинуто в сторону меньших значений хотя и не так выражено, как в отношении продуцентов карбапенемаз NDM-типа (рис. 1, с). Клинически значимую чувствительность к биапенемену сохраняют 82,6% штаммов, для имипенема и меропенема этот показатель составляет соответственно 60,9 и 65,2% (таблица). Причина различий, как и в случае с продуцентами NDM, не известна и требует изучения кинетики гидролиза карбапенемов.

Наименьшую чувствительность к биапенемену и другим карбапенемам проявили продуценты

карбапенемаз КРС-типа. Диаграмма распределения МПК не представлена, поскольку в отношении всех изученных изолятов все карбапенемы проявляли МПК более 64,0 мкг/мл, что соответствует клинической устойчивости.

В отношении выборки неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Paeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) существенных различий в активности различных карбапенемов выявлено не было (рис. 1, д). Тем не менее, необходимы более детальные исследования по сравнительной активности биапенема и других карбапенемов в отношении *Paeruginosa*, продуцирующих металло-бета-лактамазы VIM-типа сериновые карбапенемазы GES-типа.

Заключение

Новый карбапенемный антибиотик биапенем проявляет клинически значимую активность в отношении большинства *Enterobacterales*, продуцирующих наиболее распространённые в Российской Федерации карбапенемазы NDM- и ОХА-48-типов, значительно превосходящую таковую у карбапенемов сравнения (меропенема и имипенема). При этом биапенем, как и другие карбапенемы, не активен в отношении продуцентов карбапенемаз КРС-типа. Внедрение биапенема в медицинскую практику существенно расширит возможности этиотропной терапии инфекций, вызванных карбапенемоустойчивыми патогенами.

Дополнительная информация

Исследование поддержано грантом РФФИ № 21-74-10090.

Литература/References

- Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlousky J.A. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007; 67: 1027–1052. doi: 10.2165/00003495-200767070-00006.
- Patel G., Bonomo R. «Stormy waters ahead»: global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol*. 2013; 4: 48 doi: 10.3389/fmicb.2013.00048.
- Walsh T.R., Toleman M.A., Poirel L., Nordmann P. Metallo- β -Lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 306–325. doi:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
- Ambler R.P. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980; 289: 321–331. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
- Лазарева И. В., Агеев В. А., Еришова Т. А., Зуева Л. П., Гончаров А. Е., Дарьина М. Г., Светличная Ю. С., Гостев В. В., Сидоренко С. В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (11–12): 28–38. [Lazareva I. V., Ageev V. A., Erishova T. A., Zueva L. P., Goncharov A. E., Dar'ina M. G., Svetlichnaya Yu. S., Jyu Gostev V. V., Sidorenko S. V. Rasprostraneniye i antibakterial'naya rezistentnost' gramotritsatel'nykh bakterij, produtsentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugih regionakh Rossijskoj Federatsii. *Antibiotiki i Khimioter*. 2016; 61 (11–12): 28–38. (in Russian)]
- Livemore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (1): 153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
- Livemore D.M., Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate beta-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapene-

- nem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (8): 1825–1831. doi: 10.1093/jac/dkt118.
- Takata T., Aizawa K., Shimizu A., Sakakibara S., Watabe H., Totsuka K. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother*. 2004; 10 (2): 76–85. doi: 10.1007/s10156-003-0292-0.
- Hoban D.J., Jones R.N., Yamane N., Frei R., Trilla A., Pignatari A.C. In vitro activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 17 (4): 299–305. doi: 10.1016/0732-8893(93)90039-a.
- Zhanel G.G., Lawson C.D., Adam H., Schweizer F., Zelenitsky S., Lagace-Wiens P.R. et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013; 73 (2): 159–177. doi: 10.1007/s40265-013-0013-7.
- Smith J.R., Rybak J.M., Claeys K.C. Imipenem-cilastatin-relebactam: a novel beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Pharmacotherapy*. 2020; 40 (4): 343–356. doi: 10.1002/phar.2378.
- Patel T.S., Pogue J.M., Mills J.P., Kaye K.S. Meropenem-vaborbactam: a new weapon in the war against infections due to resistant Gram-negative bacteria. *Future microbiology*. 2018; 13 (9): 971–983. doi: 10.2217/fmb-2018-0054.
- Lasko M.J., Nicolau D.P. Carbapenem-resistant enterobacterales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving zymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22 (3): 6. doi: 10.1007/s11908-020-0716-3.
- Sader H.S., Carvalhaes C.G., Arends S.J.R., Castanheira M., Mendes R.E. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76 (3): 659–666. doi: 10.1093/jac/dkaa504.

15. *Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullas A., Camara J., Lozano T. et al.* Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73 (4): 1104–1106. doi: 10.1093/jac/dkx496.
16. *Choi J.J., McCarthy M.W.* Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. Expert opinion on investigational drugs. 2018; 27 (2): 193–197. doi: 10.1080/13543784.2018.1426745.
17. *Zhanel G.G., Golden A.R., Zelenitsky S., Wiebe K., Lawrence C.K., Adam H.J. et al.* Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2019; 79 (3): 271–289. doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.
18. *Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R. et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases.* 2021; 21 (2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

Информация об авторах

Агеевец Владимир Андреевич — к. б. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Сулян Офелия Спартаковна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Авдеева Алиса Александровна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID: 57224856824

Чулкова Полина Сергеевна — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-6279-944X. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

Гостев Владимир Валерьевич — к. б. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Агеевец Ирина Владимировна — к. м. н., Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Голикова Мария Владимировна — к. б. н., с. н. с., заведующая лабораторией фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7588-1733. WOS Researcher ID: O-7873-2016. Scopus Author ID: 56497807500

Алиева Камилла Натиговна — м. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация. WOS Researcher ID: AAG-6869-2019. Scopus Author ID: 57197836617

About the authors

Vladimir A. Ageevets — Ph. D. in biology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3963-0144. WOS Researcher ID: F-9282-2017. Scopus Author ID: 55949608900

Ophelia S. Sulian — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3493-0583. WOS Researcher ID: AAB-3314-2021. Scopus Author ID: 57219423522

Alisa A. Avdeeva — St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, St. Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID: 57224856824

Polina S. Chulkova — Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. WOS Researcher ID: AAB-3307-2021. Scopus Author ID: 57210585992

Vladimir V. Gostev — Ph. D. in biology, St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3480-8089. WOS Researcher ID: P-1949-2016. Scopus Author ID: 55614534400

Irina V. Ageevets — Ph. D. in medicine, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3549-3525. WOS Researcher ID: F-8698-2017. Scopus Author ID: 57189621346

Maria V. Golikova — Ph. D. in biology, Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7588-1733. WOS Researcher ID: O-7873-2016. Scopus Author ID: 56497807500

Kamilla N. Alieva — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation. WOS Researcher ID: AAG-6869-2019. Scopus Author ID: 57197836617

Гладин Дмитрий Павлович — к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-4957-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Сидоренко Сергей Владимирович — д. м. н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-3550-7875. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509

Dmitry P. Gladin — Ph. D. in medicine, Associate Professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-4957-7110. Scopus Author ID: 6603374770

Sergey V. Sidorenko — D.Sc. in medicine, Professor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-3550-7875. WOS Researcher ID: 7875 E-5870-2011. Scopus Author ID: 7102484509