

Распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций антибиотиков в отношении штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных при муковисцидозе

Р.Р. Галиева[✉], <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

О.В. Кондратенко, <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

О.Н. Гаврилова, <https://orcid.org/0009-0006-9434-4606>, o.n.gavrilova@samsmu.ru

Д.А. Кокорев, <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>, d.a.kokorev@samsmu.ru

П.В. Бочкарева, <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>, p.v.bochkareva@samsmu.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Введение. Муковисцидоз является тяжелым хроническим генетическим заболеванием, важную роль при котором имеет микробиологический статус пациента, ведь именно он будет определять тяжесть респираторной инфекции. В последние годы большую клиническую значимость у пациентов с муковисцидозом приобретают представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб) – *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, а также представители порядка *Flavobacteriales*. Особенностью некоторых представителей НФГОб является формирование резистентности к антибактериальным препаратам ввиду длительной противомикробной терапии. Помимо приобретенной отмечается высокий уровень природной резистентности, в связи с этим возможности применения антибактериальных препаратов существенно ограничиваются.

Цель. Оценить распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном в отношении 100 штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. На сегодняшний день появились новые соединения, обладающие потенциальной активностью в отношении рассматриваемых штаммов-цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном. Нами был выполнен отбор 100 штаммов бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации. Среди них 69 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*. Определение значений МПК было проведено в отношении 3 антимикробных препаратов: цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном.

Результаты и обсуждение. По полученным данным установлено, что большинство штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* имеют высокий уровень чувствительности к цефепиму / сульбактаму, пиперацillin / тазобактаму. Критерии оценки показателей МПК 3 исследуемых препаратов в отношении *Burkholderia cenocepacia* и представителей порядка *Flavobacteriales* не определены, однако стоит отметить, что большинство изолятов продемонстрировали достижимое значение показателей. Это позволяет предположить возможность практического применения испытываемых антимикробных препаратов.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о микробиологической эффективности препаратов цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном относительно НФГОб, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

Ключевые слова: цефепим / сульбактам, пиперацillin / тазобактам, биापеном, резистентность, чувствительность

Для цитирования: Галиева РР, Кондратенко ОВ, Гаврилова ОН, Кокорев ДА, Бочкарева ПВ. Распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций антибиотиков в отношении штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных при муковисцидозе. *Медицинский совет*. 2024;18(20):160–166. <https://doi.org/10.21518/ms2024-508>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Distribution of values of indicators of minimum suppressive concentrations of antibiotics in relation to gram-negative bacterial strains isolated from cystic fibrosis

Regina R. Galieva[✉], <https://orcid.org/0009-0006-1953-7520>, r.r.galieva@samsmu.ru

Olga V. Kondratenko, <https://orcid.org/0000-0002-7750-9468>, o.v.kondratenko@samsmu.ru

Olga N. Gavrilova, <https://orcid.org/0009-0006-9434-4606>, o.n.gavrilova@samsmu.ru

Daniil A. Kokorev, <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>, d.a.kokorev@samsmu.ru

Polina V. Bochkareva, <https://orcid.org/0009-0000-6729-1365>, p.v.bochkareva@samsmu.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Introduction. Cystic fibrosis is a severe chronic genetic disease, in which the microbiological status of the patient plays an important role, because it will determine the severity of the respiratory infection. In recent years, representatives of non-fermenting gram-negative bacteria (NFGNB) – *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*; as well as representatives of the order Flavobacteriales – have become of great clinical importance in patients with cystic fibrosis. A feature of some representatives of NFGNB is the formation of resistance to antibacterial drugs, due to prolonged antimicrobial therapy. In addition to the acquired, there is a high level of natural resistance, and therefore the possibilities of using antibacterial drugs are significantly limited.

Aim. To estimate the distribution of the values of the minimum suppressive concentrations (MSC) of cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem in relation to 100 strains of Gram-negative bacteria isolated from respiratory samples from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. To date, new compounds have appeared with potential activity against the strains under consideration – cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem. We selected 100 bacterial strains isolated from respiratory samples from patients with cystic fibrosis from various regions of the Russian Federation. Among them, 69 strains are *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*. MSC values were determined for 3 antimicrobial drugs: cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem.

Results and discussions. According to the data obtained, it was found that most strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* have a high level of sensitivity to cefepim/sulbactam, piperacillin/tazobactam. The criteria for evaluating the MSC indicators of the studied drugs in relation to *Burkholderia cenocepacia* and representatives of the order *Flavobacteriales* have not been determined, however, it is worth noting that most isolates have demonstrated an achievable value of MSC indicators. This suggests the possibility of practical application of antimicrobial drugs under test.

Conclusions. The data obtained indicate the microbiological efficacy of the drugs: cefepim/sulbactam, piperacillin/tazobactam, biapenem relative to NFGNB isolated from patients with cystic fibrosis.

Keywords: cefepim / sulbactam, piperacillin / tazobactam, biapenem, resistance, sensitivity

For citation: Galieva RR, Kondratenko OV, Gavrilova ON, Kokorev DA, Bochkareva PV. Distribution of values of indicators of minimum suppressive concentrations of antibiotics in relation to gram-negative bacterial strains isolated from cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-508>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз является наиболее частым генетическим заболеванием, продолжительность жизни и прогноз при котором во многом определяются тяжестью респираторной инфекции. Перечень бактериальных патогенов, выделяемых из дыхательных путей пациентов, отличается значительной широтой видового разнообразия [1]. Наибольшую сложность для лечения и дальнейшего прогноза имеют представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб), среди которых следует отметить *P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, доказанно приводящих к снижению легочной функции [2, 3]. В последние годы все чаще отмечаются случаи выделения представителей порядка *Flavobacteriales* у пациентов с муковисцидозом, однако в отношении бактерий данной группы определение чувствительности к антибактериальным препаратам не регламентировано [4].

Пациенты с муковисцидозом имеют длительную многолетнюю колонизацию респираторного тракта, на протяжении многих лет получают антибактериальную терапию, что безусловно приводит к формированию резистентных штаммов [5–7]. Некоторые представители НФГОб помимо приобретенной характеризуются высоким уровнем природной резистентности, что во многом ограничивает возможности применения антибактериальных препаратов [8–10].

Между тем, на рынке российских антибактериальных препаратов появились новые соединения, обладающие

потенциальной активностью в отношении рассматриваемых штаммов. Это такие препараты, как цефепим / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, биапенем.

Биапенем представляет собой новый антибиотик группы карбапенемов. В проводимых ранее исследованиях отмечена более высокая микробиологическая эффективность биапенема по отношению к другим препаратам группы карбапенемов [11]. В 2024 г. препарат вошел в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов), что еще раз подчеркивает его высокий микробиологический и клинический потенциал. Однако в актуальной версии российских нормативных документов по определению чувствительности к антибактериальным препаратам отсутствуют критерии в отношении данного препарата [12, 13].

В то же время препараты цефепим / сульбактам и пиперациллин / тазобактам входят в протоколы лечения респираторных осложнений при муковисцидозе [14]. В отношении ряда микроорганизмов вопрос о критериях ранжирования по категориям чувствительности и резистентности по данным препаратам также не определен [14, 15].

Учитывая вышеизложенное, вопрос определения микробиологической эффективности биапенема, пиперациллина / тазобактама и цефепима / сульбактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом, имеет высокое практическое значение.

Цель – оценить распределение значений показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов цефепим / сульбактам, биапенем,

пиперацillin / тазобактам в отношении 100 штаммов грамотрицательных бактерий (*P.aeruginosa*, *B.cenocepacia*, *A.xylosoxidans*, *Chryseobacterium spp.*), выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен отбор 100 штаммов бактерий, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом из различных регионов Российской Федерации. Среди них 69 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 6 – *Achromobacter xylosoxidans*, 14 – *Burkholderia cenocepacia*, 10 – *Chryseobacterium spp.*, 1 – *Elizabethkingia miricola*.

Идентификация всех выделенных культур проводилась с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии (Bruker, Германия). Определение значений МПК было проведено в отношении 3 антимикробных препаратов: цефепим / сульбактама, пиперацillin / тазобактам, биаленем.

Подготовка культур, инокуляция планшетов, культивирование и оценка результатов исследования проводились в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010¹.

¹ Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. 2012. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200083430>.

● **Рисунок 1.** Распределение показателей минимальных подавляющих концентраций цефепима / сульбактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

● **Figure 1.** Distribution of Cefepim/sulbactam minimum suppressive concentrations indices in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение значений МПК цефепима / сульбактама

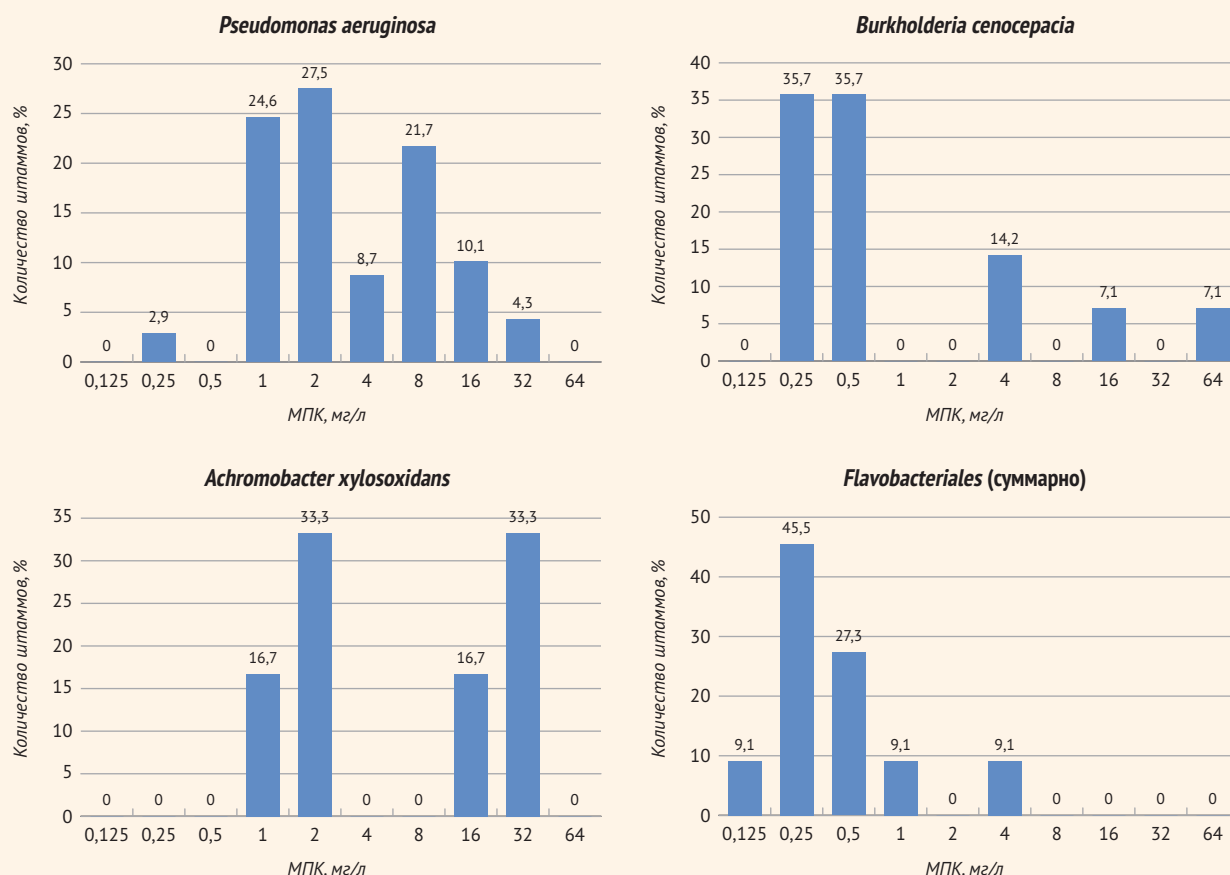
Pseudomonas aeruginosa. Результаты и критерии. Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2024-02) в отношении цефепима / сульбактама не определены пограничные значения. При необходимости определения чувствительности следует определить МПК и оценить результат в соответствии с пограничными значениями для цефепима ($Ч \leq 0,001$, $p > 8$ мг/л). Для определения МПК используется фиксированная концентрация сульбактама 4 мг/л.

Результаты распределения показателей значений МПК цефепима / сульбактама в отношении исследованных штаммов представлены на *рис. 1*.

Среди исследуемых изолятов показатель МПК < 8 мг/л установлен в отношении 59 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* из 69 (85,5%). Данный факт позволяет говорить о высоком уровне чувствительности штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом к цефепиму / сульбактаму.

У 7 (10,2%) штаммов показатель значений МПК составил 16 мг/л, у 3 (4,4%) – 32 мг/л.

Burkholderia cenocepacia. Результаты и критерии. В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных



значений в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов по 5 (35,7%) имели показатели МПК 0,25 и 0,5 мг/л соответственно, 2 (14,4%) – значение МПК 4 мг/л. Таким образом, показатель МПК до 8 мкг/л отмечен у 85,8% штаммов. По 1 (7,1%) штамму соответственно имели показатели МПК 16 и 64 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. Результаты и критерии. В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Среди исследуемых штаммов 1 (16,7%) имел показатель МПК 1 мг/л и 2 (33,3%) штамма показатель МПК 2 мг/л. Таким образом, 50% изолятов имели значения МПК ≤ 2 мг/л. В то же время 1 (16,7%) штамм и 2 (33,3%) штамма соответственно имели показатели МПК 16 и 32 мг/л.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). В отношении указанной группы микроорганизмов критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без

побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

В отношении всех исследуемых штаммов полученные значения МПК находились в диапазоне до 4 мг/л. При этом по 1 (9,1%) штамму имели показатели 0,125, 1 и 4 мг/л соответственно; 45,4% штаммов – МПК 0,25 мг/л и 27,3% штаммов МПК 0,5 мг/л.

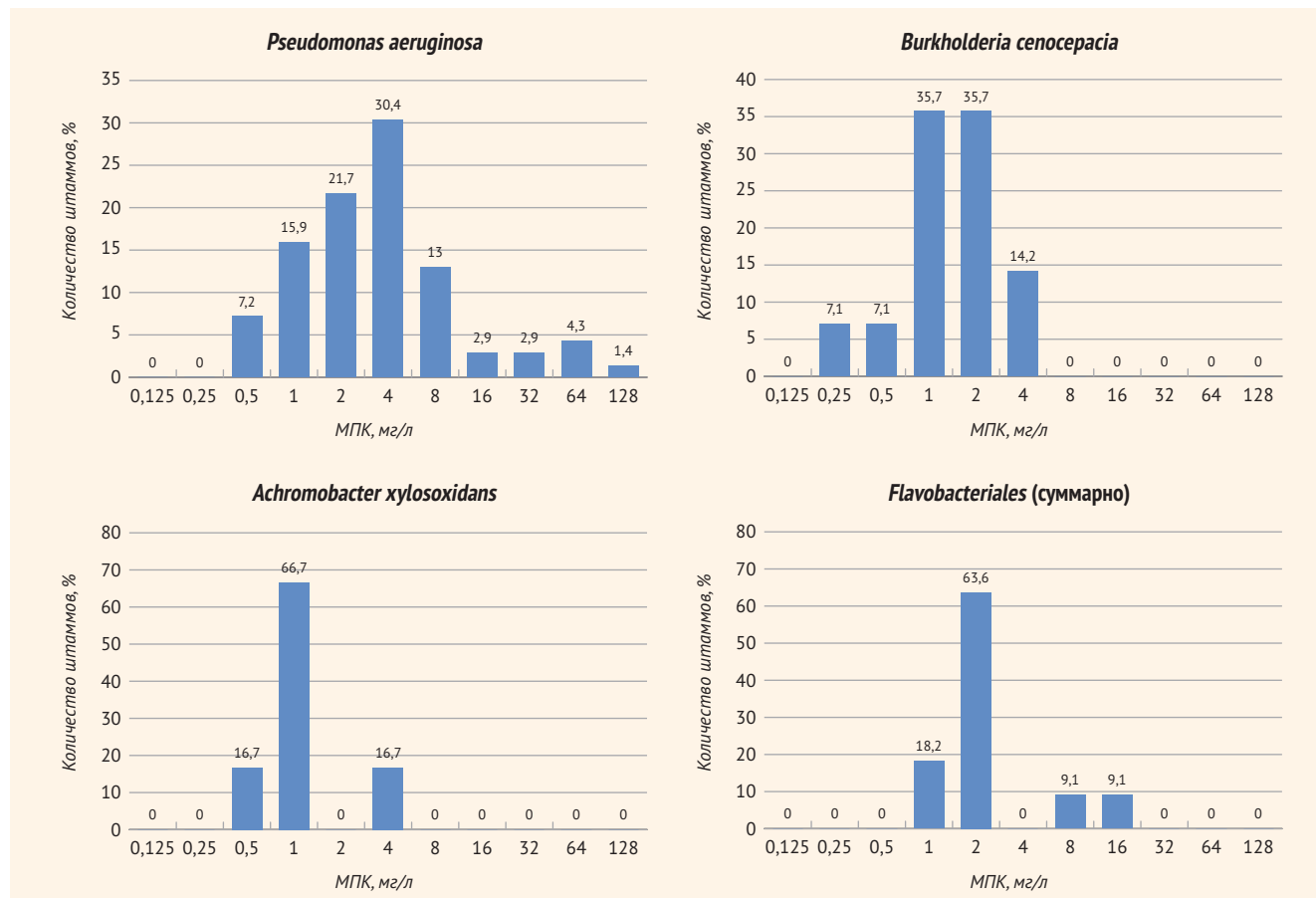
Распределение значений МПК пиперациллина / тазобактама

Pseudomonas aeruginosa. Результаты и критерии. Согласно Российским рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (версия 2024-02) в отношении пиперациллина / тазобактама определены критерии показателей резистентности при значении МПК более 16 мг/л.

Среди исследуемых штаммов 91,3% имели уровень значений МПК в диапазоне до 16 мг/л, что свидетельствует о высоком уровне чувствительности изолятов к данному препарату. В отношении 2,9% штаммов показатель МПК составил 32 мг/мл, для 4,4% – 64 мг/л, и для 1,5% – 128 мг/л.

Суммарные данные о распределении показателей МПК пиперациллина / тазобактама в отношении исследованных штаммов представлены на рис. 2.

- **Рисунок 2.** Распределение показателей минимальных подавляющих концентраций пиперациллина / тазобактама в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом
- **Figure 2.** Distribution of Piperacillin/tazobactam minimum suppressive concentrations indices in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis



Burkholderia cenocepacia. **Результаты и критерии.** В отношении указанного микроорганизма критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Значения МПК всех исследованных штаммов находились в диапазоне до 4 мг/л, что позволяет предположить возможность их практического применения. При этом для 7,1% штаммов соответственно значения МПК составили 0,25 и 0,5 мг/л. По 35,7% штаммов имели показатели МПК 1 и 2 мг/л соответственно; 14,3% штаммов – МПК 4 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. **Результаты и критерии.** У указанного микроорганизма критерии резистентности в отношении пиперациллина / тазобактама показатели резистентности определены в значениях >4 мг/л.

Все исследуемые штаммы показали значения МПК в отношении тестируемого препарата менее или равное 4 мг/л. При этом показатели 0,5 и 4 мг/л отмечены для 16,7% штаммов соответственно. Для 66,6% показатель составил 1 мг/л. Таким образом, все исследованные штаммы сохраняли высокий уровень чувствительности к пиперациллину / тазобактаму.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). В отношении указанной группы микроорганизмов критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

В отношении бактерий указанной группы все показатели МПК находились в пределах до 16 мг/л. При этом значения МПК 1 мг/л отмечено для 18,2% штаммов, значение 2 мг/л для 63,6% штаммов и по 9,1 штаммов имели уровни показателей МПК 8 и 16 мг/л соответственно.

Распределение значений МПК биапенема

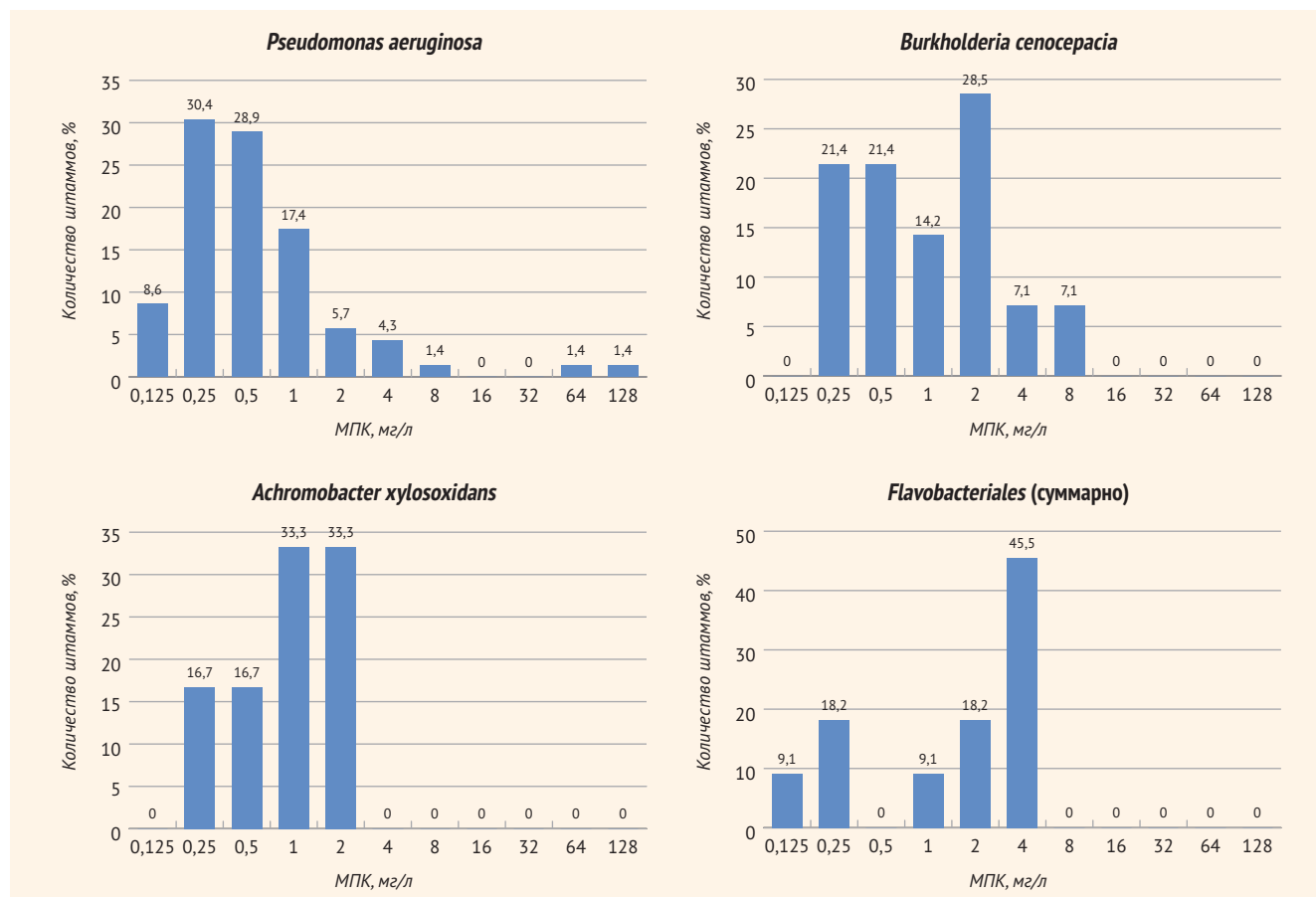
В отношении препарата биапенем критерии оценки показателей МПК не определены. Достижимость полученных значений в плазме крови пациента без побочных эффектов, и, как следствие, возможность его применения в клинической практике определяется клиническим фармакологом и лечащим врачом.

Суммарное распределение показателей МПК биапенема в отношении исследуемых изолятов представлено на рис. 3.

Pseudomonas aeruginosa. **Результаты и критерии.** Для подавляющего большинства изолятов получены значения

● **Рисунок 3.** Распределение показателей значений минимальных подавляющих концентраций биапенема в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

● **Figure 3.** Distribution of indicators of Biapenem minimum suppressive concentrations values in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis



МПК до 4 мг/л, что представляется как достижимые значения показателей.

Burkholderia cenocepacia. Результаты и критерии. Для подавляющего большинства изолятов получены достижимые значения показателей МПК. Лишь 7,1% штаммов демонстрировали значения показателей МПК 8 мг/л.

Achromobacter xylosoxidans. Результаты и критерии. Для подавляющего большинства изолятов получены достижимые значения показателей МПК. Лишь 7,1% штаммов демонстрировали значения показателей МПК 8 мг/л.

Представители порядка Flavobacteriales (суммарно). Для всех исследованных изолятов показатели МПК находились в диапазоне до 4 мг/л включительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлено, что значение МПК препарата цефепим / сульбактам у большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, а именно для 85,5% изолятов, составило менее 8 мг/л. В отношении препарата пиперацillin / тазобактам 91,3% исследуемых изолятов имели значение МПК в диапазоне до 16 мг/л. Эти данные говорят о высоком уровне чувствительности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом касательно данных препаратов.

Ввиду отсутствия критериев оценки показателей МПК цефепима / сульбактама, пиперациллина / тазобактама, биаленема в отношении *Burkholderia cenocepacia*, оценить полученные результаты с точностью не представляется возможным. Тем не менее стоит отметить, что у большинства штаммов данного микроорганизма (85,5%) значение МПК цефепима / сульбактама составило до 8 мг/л;

значения МПК пиперациллина / тазобактама у всех штаммов находились в диапазоне до 4 мг/л. Эти данные позволяют предположить возможность практического применения данных препаратов.

При исследовании значений показателей МПК цефепима / сульбактама в отношении *Achromobacter xylosoxidans*, для которого отсутствуют критерии интерпретации, 50% изолятов имели значения МПК ≤ 2 мг/л. Все исследуемые штаммы данного микроорганизма показали значение МПК пиперациллина / тазобактама ≤ 4 мг/л, что говорит о микробиологической эффективности, т.к. входит в диапазон чувствительности по отношению к тестируемому препарату.

Относительно представителей порядка *Flavobacteriales* критерии оценки показателей МПК цефепима / сульбактама, пиперациллина / тазобактама и биаленема не определены, однако стоит отметить, что все штаммы продемонстрировали значения МПК до 4, 16 и 4 мг/л соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство исследуемых штаммов имели достижимые значения показателей МПК в отношении испытуемой группы препаратов, что говорит об их микробиологической эффективности относительно грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cenocepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, представители порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторного тракта пациентов с муковисцидозом.



Поступила / Received 20.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 08.11.2024

Список литературы / References

1. Кондратьева ЕИ, Воронкова АЮ, Каширская НЮ, Красовский СА, Старинова МА, Амелина ЕЛ и др. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы. *Пульмонология*. 2023;33(2):171–181. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
2. Kondratyeva EI, Voronkova AY, Kashirskaya NYu, Krasovsky SA, Starinova MA, Amelina EL et al. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. *Pulmonologiya*. 2023;33(2):171–181. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>.
3. Тронза ТВ, Воронкова АЮ, Федотова НЯ, Фатхуллина ИР, Тиванова ЕВ, Плоскирева АА и др. Частота выделения и чувствительность изолятов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* из нижних дыхательных путей к антимикробным препаратам у детей с муковисцидозом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(1):62–68. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68>.
4. Tronza TV, Voronkova AY, Fedotova NYa, Fatkhullina IR, Tivanova EV, Ploskireva AA et al. The frequency and sensitivity to antimicrobial drugs of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the lower respiratory tract in children with cystic fibrosis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2023;12(1):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-62-68>.
5. Аветисян ЛР, Шагинян ИА, Чернуха МЮ, Бурмистров ЕМ, Медведева ОС, Русакова ЕВ и др. Эпидемиологический надзор за хроническими инфекциями легких, вызванными бактериями *Burkholderia cepacia* complex, бактериями рода *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*, у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(1):14–23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>.
6. Avedisyan LR, Shaginyan IA, Chernukha MYu, Burmistrov EM, Medvedeva OS, Rusakova EV et al. Directions of epidemiological surveillance of chronic lung infections caused by *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2020;19(1):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-14-23>.
7. Зубова КВ. Бактерии порядка *Flavobacteriales*: экологические особенности и клиническое значение в развитии патологии человека: обзор. *Вестник Пермского университета. Сер. Биология*. 2023;1(1):58–64. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-58-64>.
8. Zubova KV. The order *Flavobacteriales*: ecological features and clinical significance in the development of human pathology: review. *Bulletin of the Perm University. Ser. Biology*. 2023;1(1):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2023-1-58-64>.
9. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic Fibrosis Modulator Therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413–426. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-021447>.
10. Zemanick ET, Sagel SD, Harris JK. The airway microbiome in cystic fibrosis and implication for treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(3):319–324. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834604f2>.
11. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):29–36. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4).
12. Чеботарь ИВ, Бочарова ЮА, Маянский НА. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(4):308–319. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-pseudomonas-aeruginosa-k-antibiotikam-i-ih-regulyatsiya/viewer>.
13. Chebotar IV, Bocharova YuA, Mayansky NA. Mechanisms and regulation of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2017;19(4):308–319. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-rezistentnosti-pseudomonas-aeruginosa-k-antibiotikam-i-ih-regulyatsiya/viewer>.

9. Куцевалова ОЮ, Покудина ИО, Розенко ДА, Мартынов ДВ, Каминский ИЮ. Современные проблемы антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(3):91–96. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
Kutsevalova OYu, Pokudina IO, Rozenko DA, Martynov DV, Kaminsky MYu. Modern problems of antibiotic resistance gram-negative nosocomial infections in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(3):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-3>.
10. Лямин АВ, Золотов МО, Кондратенко ОВ, Максимова ЕА, Исмагуллин ДД, Бочкарева ПВ. Распространенность резистентных к антимикробным препаратам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Медицинский совет*. 2023;17(20):114–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.
Lyamin AV, Zolotov MO, Kondratenko OV, Maksimova EA, Ismatullin DD, Bochkareva PV. Prevalence of antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-346>.
11. Яковлев СВ, Суворова МП. Биापнем: клинко-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(5–6):81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.
Yakovlev SV, Suvorova MP. Biapnem: clinical and microbiological characteristics and discussion of the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. The point of view of clinical pharmacologists. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2022;67(5–6):81–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.
12. Амелина ЕЛ, Красовский СА, Усачева МВ, Крылова НА. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017;27(2):298–301. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
Amelina EL, Krasovskiy SA, Usacheva MV, Krylova NA. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):298–301. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301>.
13. Петрова НВ, Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Поляков АВ, Иващенко ТЭ, Павлов АЕ и др. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе». *Медицинская генетика*. 2016;15(11):29–45. Режим доступа: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
Petrova NV, Kondratyeva EI, Krasovsky SA, Polyakov AV, Ivashchenko TE, Pavlov AE et al. National consensus project "Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment" Section "Genetics of cystic fibrosis. Molecular genetic diagnosis in cystic fibrosis". *Medical Genetics*. 2016;15(11):29–45. (In Russ.) Available at: <https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/188>.
14. Гомон ЮМ. Пиперацillin-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):1–7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>.
Gomon Yu M. Piperacillin-tazobactam: prospects for use in real clinical practice. *Real Clinical Practice: Data and Evidence*. 2023;3(3):1–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-36>.
15. Яковлев СВ, Суворова МП, Быков АО, Журовель СВ, Попугаев КА, Кулагина ЛЮ и др. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Макситам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):49–58. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>.
Yakovlev CV, Suvorova MP, Bykov AO, Zhuravel SV, Popugaev KA, Kulagina LYu et al. Open-Label, Multicenter, Observational Study of The Effectiveness of The Cefepime/Sulbactam Antibiotic (Maxictam®-AF) In Patients With Intra Abdominal Infection, Nosocomial Pneumonia or Ventilator-Associated Pneumonia (Study MAXI-2019). *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2020;65(11-12):49–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-49-58>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Кондратенко
 Концепция и дизайн исследования – Д.А. Кокорев
 Написание текста – Р.Р. Галиева
 Сбор и обработка материала – Р.Р. Галиева
 Обзор литературы – О.Н. Гаврилова
 Анализ материала – О.В. Кондратенко
 Статистическая обработка – П.В. Бочкарева
 Редактирование – Р.Р. Галиева
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Кондратенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Kondratenko
 Study concept and design – Daniil A. Kokorev
 Text development – Regina R. Galieva
 Collection and processing of material – Regina R. Galieva
 Literature review – Olga N. Gavrilova
 Material analysis – Olga V. Kondratenko
 Statistical processing – Polina V. Bochkareva
 Editing – Regina R. Galieva
 Approval of the final version of the article – Olga V. Kondratenko

Информация об авторах:

Галиева Регина Руслановна, специалист лаборатории образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; r.r.galieva@samsmu.ru
Кондратенко Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, врач-бактериолог, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.kondratenko@samsmu.ru
Гаврилова Ольга Николаевна, к.м.н., старший преподаватель кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; O.n.gavrilova@samsmu.ru
Кокорев Даниил Андреевич, специалист лаборатории генетических технологий в микробиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; D.a.kokorev@samsmu.ru
Бочкарева Полина Владимировна, специалист лаборатории культуромных и протеомных исследований в микробиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; p.v.bochkareva@samsmu.ru

Information about authors:

Regina R. Galieva, Specialist of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; r.r.galieva@samsmu.ru
Olga V. Kondratenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Bacteriologist, Head of Laboratory Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics; Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.kondratenko@samsmu.ru
Olga N. Gavrilova, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; O.n.gavrilova@samsmu.ru
Daniil A. Kokorev, Specialist at the Laboratory of Genetic Technologies in Microbiology Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; D.a.kokorev@samsmu.ru
Polina V. Bochkareva, Specialist at the Laboratory of Cultural and Proteomic Studies in Microbiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; p.v.bochkareva@samsmu.ru