

Эффективность комбинации меропенем/авибактам при действии на карбапенемазопродуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* в динамической системе *in vitro*

*Е. Н. СТРУКОВА, М. В. ГОЛИКОВА, М. Б. КОБРИН,
С. А. ДОВЖЕНКО, А. В. ГОЛЫШКИН, Н. Р. АЛЬМЯШЕВА, Ю. А. ПОРТНОЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»),
Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Для борьбы с инфекциями, вызванными карбапенемазопродуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, успешно применяются комбинации карбапенемов с ингибиторами карбапенемаз нового поколения. Однако в клинике известны случаи устойчивости *K. pneumoniae* к таким комбинациям. В этой связи важно продолжать поиск и изучение новых сочетаний антибиотик/ингибитор. В этом смысле интересна комбинация меропенем/авибактам, изучению эффективности которой посвящено данное исследование. **Цель.** Оценить эффективность комбинации меропенема с новым ингибитором карбапенемаз авибактамом при действии на штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, в динамической системе *in vitro*. **Методы.** Два штамма-продуцента карбапенемаз, типа KPC (*K. pneumoniae* 28) и OXA-48 (*K. pneumoniae* 145), подвергали воздействию меропенема или его комбинации с авибактамом в динамической системе *in vitro*, где моделировали фармакокинетические профили препаратов в эпителиальной жидкости лёгких человека. Воспроизводили следующие режимы дозирования: 2000 мг меропенема и 500 мг авибактама в виде 2-часовой инфузии каждые 8 ч 5 дней. Оценивали эффект препаратов в отношении общей и устойчивых субпопуляций *K. pneumoniae* путём высева проб на агаризованные среды без меропенема и с ним в концентрациях, кратных минимальной подавляющей концентрации. **Результаты.** Меропенем не снижал численность общей популяции и не подавлял рост резистентных субпопуляций обоих штаммов, в то время как комбинирование меропенема с авибактамом заметно снижало общий бактериальный титр и полностью предотвращало рост устойчивых клеток. **Заключение.** Комбинация меропенем/авибактам представляется перспективной для применения в клинике, поскольку характеризовалась высокой эффективностью и отсутствием развития резистентности к меропенему на протяжении всего моделируемого курса терапии.

Ключевые слова: меропенем; авибактам; *K. pneumoniae*; динамическая система *in vitro*, фармакокинетика, фармакодинамика

Для цитирования: Струкова Е. Н., Голикова М. В., Кобрин М. Б., Довженко С. А., Голышкин А. В., Альмяшева Н. Р., Портной Ю. А. Эффективность комбинации меропенем/авибактам при действии на карбапенемазопродуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* в динамической системе *in vitro*. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (11–12): 32–40. doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-32-40. EDN: MOTBYZ.

The Effectiveness of the Combined Use of Meropenem and Avibactam Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strains in an *in vitro* Dynamic Model

*ELENA N. STRUKOVA, MARIA V. GOLIKOVA, MIKHAIL B. KOBRIN,
SVETLANA A. DOVZHENKO, ALEXANDR V. GOLYSHKIN,
NAILYA R. ALMYASHEVA, YURY A. PORTNOY

Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia

Abstract

Background. Combinations of carbapenems with new-generation carbapenemase inhibitors are successfully used to combat infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains. However, *K. pneumoniae* resistance to such combinations is already described. Therefore, the search for new antibiotic/inhibitor combinations is important. In this regard, meropenem/avibactam combination seems promising, with its effectiveness becoming the subject of the current study. **The aim of this study** was to evaluate the effectiveness of the combination of meropenem with the new carbapenemase inhibitor avibactam against carbapenemase-producing *K. pneumoniae* strains in an *in vitro* dynamic model. **Methods.** Two carbapenemase-producing strains, KPC (*K. pneumoniae* 28) and OXA-48 (*K. pneumoniae* 145), were exposed to meropenem or its combination with avibactam in the hollow fiber infection model that simulated the pharmacokinetic profiles of drugs in the human lung epithelial fluid. The following dosage regimens were simulated: 2000 mg of meropenem

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: kindyn@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: kindyn@yandex.ru



EDN: MOTBYZ

and 500 mg of avibactam as a 2-hour infusion every 8 hours during 5 days. The effect of the drugs on the total and resistant subpopulations of *K. pneumoniae* was evaluated by plating samples on agar media without and with meropenem at different MIC-fold concentrations. **Results.** Meropenem alone did not reduce the numbers of the total population and did not suppress the growth of resistant subpopulations of both strains, while combining meropenem with avibactam significantly reduced the total bacterial numbers and completely prevented the growth of resistant cells. **Conclusion.** The combination of meropenem/avibactam seems promising, due to the fact that it was characterized by high efficacy and a lack of development of resistance to meropenem throughout the entire simulated course of therapy.

Keywords: meropenem, avibactam; *K. pneumoniae*; hollow fiber infection model, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

For citation: Strukova E. N., Golikova M. V., Kobrin M. B., Dovzhenko S. A., Golyshkin A. V., Almyasheva N. R., Portnoy Yu. A. The effectiveness of the combined use of meropenem and avibactam against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in an *in vitro* dynamic model. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (11–12): 32–40. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-11-12-32-40>. EDN: MOTBYZ. (in Russian)

Введение

Нозокомиальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам являются серьёзной проблемой современного здравоохранения. В арсенале врачей остаётся всё меньше эффективных препаратов, в том числе под угрозой оказались антибиотики группы карбапенемов, которые являются препаратами выбора при лечении больных, инфицированных нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae*. Ведущим механизмом устойчивости к карбапенемам у клебсиелл является продуцирование ферментов, разрушающих антибиотик — карбапенемаз [1].

В РФ наиболее распространены штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы типов NDM, KPC и OXA-48 [2]. Для лечения пациентов с инфекциями, вызванными такими штаммами, применяются комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. За последние 10 лет в клиническую практику было введено несколько новых комбинаций, в состав которых входят ингибиторы бета-лактамаз нового поколения, такие как авибактам (комбинация цефтазидим/авибактам [3], азтреонам/авибактам [4]), релебактам (имипенем/релебактам [5]), ваборбактам (меропенем/ваборбактам [5]). Перечисленные комбинации показали свою высокую эффективность при применении в клинике [6].

Однако уже зарегистрированы случаи выделения штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых и к этим препаратам [7–9]. Учитывая этот факт, необходимо продолжать поиск новых эффективных комбинаций карбапенемов с ингибиторами карбапенемаз. Исследования по изучению эффективности клинических курсов антибиотикотерапии можно осуществлять при помощи динамических систем *in vitro*. Динамические системы позволяют моделировать изменение концентрации антибиотика (фармакокинетику) так, как это происходит у человека в месте действия препарата, и оценивать его антибактериальный эффект (фармакодинамику).

В работе проведено изучение эффективности новой комбинации меропенема с авибактамом в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae* в динамической системе *in vitro*,

в которой моделировали фармакокинетику комбинации в эпителиальной жидкости лёгких (ЭЖЛ, модель пневмонии).

Материал и методы

Антибиотики и бактериальные штаммы. Субстанция меропенема была приобретена в Tokyo Chemical Industry (Co. LTD, Япония), субстанция авибактама — в AChemBlock (США), субстанция дорипенема — в Acros Organics (США), субстанция азтреонама — в Clearsynth (Индия). В работе использовали клинические изоляты *K. pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы типа KPC — *K. pneumoniae* 28 и типа OXA-48 — *K. pneumoniae* 145.

Оценка значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) и минимальной концентрации, подавляющей рост устойчивых мутантов (МПК_М) меропенема при его применении отдельно и в комбинации с авибактамом. Значения МПК устанавливали методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтона (МХБ, Becton Dickenson, США), содержащем 24-часовую культуру микроорганизма (концентрация 5×10^5 КОЕ/мл) [10]. МПК меропенема в присутствии авибактама определяли при фиксированной концентрации ингибитора, равной 4 мкг/мл, в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [11].

Значения МПК_М определяли согласно ранее описанной методике [12]. Вкратце, тестируемые микроорганизмы культивировали в МХБ в течение 24 ч. Затем суспензию центрифугировали (4000 g в течение 10 мин) и ресуспендировали в МХБ до получения концентрации $\sim 10^{10}$ КОЕ/мл. Затем высевали с использованием серийных разведений на чашки с агаризованной средой, содержащей меропенем (концентрации в диапазоне от 0,5 до 2048 мкг/мл) отдельно и в присутствии 4 мкг/мл авибактама. Чашки инкубировали в течение 48 ч при температуре 37°C и оценивали число выросших колоний. За МПК_М принимали наименьшую концентрацию меропенема, при которой рост бактерий полностью подавлялся.

Эксперименты в динамической системе *in vitro*. В данном исследовании использовали модифицированную динамическую систему *in vitro* диализного типа [13]. Система состоит из камеры с МХБ, биореактора с полыми волокнами, имитирующего очаг инфекции (диализатор Fresenius, модель AV400S, Германия), и камеры с антибиотиком или комбинацией антибиотик/ингибитор. В биореакторе культивируют клетки бактерий и имитируют фармакокинетический профиль изучаемого препарата или их комбинации. С помощью программируемых перистальтических насосов происходит введение препарата в биореактор, а также подача свежей питательной среды для воспроизведения заданных фармакокинетических профилей. При помощи перистальтических насосов также осуществляется постоянное перемешивание содержимого биореактора для равномерного распределения молекул антибиотика и клеток бактерий.

Перед началом опыта систему стерилизовали, заполняли свежим МХБ и термостатировали при 37°C. В центральную камеру вносили 18-часовую культуру микроорганизма. После двухчасовой инкубации плотность бактериальной суспензии достигала 10⁸ КОЕ/мл, и включалась автоматическая система ввода антибиотика. На протяжении эксперимента из биореактора ежедневно отбирали пробы, последовательно разводяли стерильной водой и высевали на чашки с агаром без антибиотика и содержащим меропенем в концентрации, кратной его МПК в отношении изучаемого микроорганизма (2х, 4х, 8х и 16хМПК). Чашки помещали в термостат при температуре 37°C на 24–48 ч, затем подсчитывали колонии. Нижний предел определения для чувствительных клеток составлял 100 КОЕ/мл, для устойчивых — 10 КОЕ/мл. По результатам рассчитывали среднеарифметические значения концентрации бактерий и стандартные отклонения (СО).

Моделируемые в динамической системе *in vitro* фармакокинетические профили меропенема и авибактама. В динамической системе *in vitro* воспроизводили фармакокинетические профили меропенема и авибактама в ЭЖЛ, построенные при помощи линейной одночастевой модели. Для этого были использованы данные определения уровней концентрации препаратов в ЭЖЛ у здоровых добровольцев после применения 2000 мг меропенема в виде 3-часовой инфузии каждые 8 ч и 500 мг авибактама в виде 2-часовой инфузии каждые 8 ч [14, 15]. Расчётные значения параметров фармакокинетики меропенема и авибактама, используемые для воспроизведения их фармакокинетических профилей в динамической системе, были следующие: максимальное значение концентрации (С_{МАКС}) — 38 и 5 мкг/мл, соответственно; время достижения максимального значения концентрации (Т_{МАКС}) — 2 ч; период полувыведения (Т_{1/2}) — 1,5 ч.

Определение концентраций меропенема и авибактама в биообразцах методом хромато-масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Для оценки соответствия смоделированных фармакокинетических профилей препаратов заданным, на протяжении всего эксперимента из биореактора отбирали пробы: до начала инфузии (кроме нулевого часа), сразу после её окончания и через 6 ч после начала инфузии. Методику определения концентраций авибактама и меропенема в биопробах разработали на основе ранее опубликованной нами методики [16].

Для определения концентраций меропенема в качестве внутреннего стандарта использовали дорипенем, авибактама — азтреонам. Определение концентраций анализов в биопробах проводили на хроматографе Dionex Ultimate 3000, (Thermo Scientific, США) с масс-спектрометрическим детектором TSQ Quantum Access MAX (Thermo Scientific, США). Разделение проводили на колонке Atlantis HILIC silica, 3 мкм, 2,1×50 мм (Waters, США). Для построения калибровочной кривой использовали свежеприготовленные растворы авибактама и меропенема в бульоне с концентрациями, равными 12,0; 8,0; 1,0; 0,4; 0,2; 0,0 мкг/мл и 60,0; 40,0; 5,0; 2,0; 1,0; 0,0 мкг/мл, соответственно. Растворы внутренних стандартов, азтреонама и дорипенема, с концентрациями 315,0 и 137,5 мкг/мл, соответственно, готовили в смеси ацетонитрила с водой в соотношении 1:1 непосредственно перед использованием. В пробирки типа «эппендорф» помещали по 180 мкл калибровочных растворов, прибавляли по 40 мкл раствора внутренних стандартов, перемешивали, аккуратно встряхивая пробирку руками. К содержимому пробирок прибавляли по 880 мкл ацетонитрила. Содержимое пробирок встряхивали в течение 1 мин на шейкере, центрифугировали в течение 5 мин при 13000 об/мин и температуре 5°C. Супернатант (0,7 мл) помещали в вials для автосамплера. Испытуемые растворы готовили аналогичным образом: в пробирки типа «эппендорф» помещали по 180 мкл испытуемых образцов, прибавляли по 40 мкл раствора внутренних стандартов. Далее обрабатывали, как описано выше.

Хроматографическое разделение проводили в изократическом режиме элюирования. Подвижная фаза: 5 мМ рас-

твор ацетата аммония в воде (рН 4,5) — ацетонитрил (1:4). Скорость подачи элюента — 150 мкл/мин. Объём вводимой пробы — 5 мкл. Температура колонки — 20°C. Температура автосамплера — 10°C. Время удерживания авибактама — 1,0 мин, азтреонама — 1,6 мин, дорипенема — 3,0 мин, меропенема — 5,9 мин. Время поступления элюата в детектор — с 0,6 по 2,3 мин и с 2,75 по 6,5 мин. Время анализа — 6,6 мин. Детектирование проводили с помощью источника ионизации электрораспылением (HESI-II) в режиме регистрации выбранных ионных реакций (SRM) в отрицательной полярности от начала анализа до 2,4 мин и в положительной полярности с 2,4 до 6,6 мин. Напряжение на распылительном капилляре — 4000 В, температура распылительного капилляра — 100°C, температура входного капилляра — 200°C; поток основного распылительного газа «SheathGas» (азот) — 20 у. е.; давление газа — реагента (аргон) в ячейке соударений — 1,5 мТорр. Q1/Q3 массы: авибактама — 263,9 [M–H]⁻/96,2 а. е. м., азтреонама — 434,0 [M–H]⁻/96,2 а. е. м., дорипенема — [M+H]⁺ 421,1/274,0 а. е. м., меропенема — [M+H]⁺ 384,2/141,2 а. е. м. Энергия фрагментации «Collision Energy» — 41 В, 23 В, 17 В, 16 В (авибактам, азтреонам, дорипенем и меропенем, соответственно). Параметр «Tube Leans» — 140 В, –160 В, 190 В, 185 В (авибактам, азтреонам, дорипенем и меропенем, соответственно).

Калибровочная кривая для авибактама была линейна (r²≥0,9997) в диапазоне концентраций от 0,2 до 12,0 мкг/мл. Относительные стандартные отклонения RSD были менее 3,48%. Нижний предел обнаружения авибактама составлял 40 нг/мл. Калибровочная кривая для меропенема описывалась квадратичной функцией (r²≥0,9897) в диапазоне концентраций от 1,0 до 60,0 мкг/мл. Относительные стандартные отклонения RSD были менее 10,89%. Нижний предел обнаружения меропенема составлял 80 нг/мл. По результатам рассчитывали среднеарифметические значения концентрации меропенема и авибактама и стандартные отклонения (СО).

Результаты и обсуждение

При применении меропенема отдельно (без ингибитора) оба штамма *K. pneumoniae* разрушали антибиотик. Концентрации меропенема в системе были ниже запланированных значений примерно в 2 раза уже после 4 введения, а после 48 ч эксперимента и вплоть до его окончания были ниже предела обнаружения. При моделировании комбинированного режима применения меропенема и авибактама фактические значения концентрации обоих препаратов были близки к заданным, что указывает на протекторную функцию авибактама как ингибитора карбапенемаз.

Результаты определения чувствительности штаммов *K. pneumoniae* 28 и 145 к меропенему, а также значения МПК_М для этих штаммов при применении антибиотика отдельно и в комбинации с авибактамом приведены в табл. 1.

При моделировании режима монотерапии меропенемом численность общей популяции обоих штаммов *K. pneumoniae* после незначительного снижения на 6-й час эксперимента возрастала до максимального уровня (~10 log КОЕ/мл) и оставалась на этом уровне до окончания периода наблюдения (рис. 1, а, b сплошные линии).

В случае комбинирования антибиотика с авибактамом исходная численность популяции обоих штаммов снижалась до ~3 log КОЕ/мл

Таблица 1. Результаты определения значений МПК и МПК_М меропенема отдельно и в присутствии авибактама

Штамм <i>K. pneumoniae</i>	Меропенем		Меропенем в присутствии 4 мкг/мл авибактама	
	МПК, мкг/мл	МПК _М , мкг/мл	МПК, мкг/мл	МПК _М , мкг/мл
28	32	2048	0,5	4
145	2	256	0,25	16

Таблица 2. Значения параметров T_{>МПК} и T_{>МПКМ}, рассчитанные для моделируемых в динамической системе *in vitro* режимов применения меропенема отдельно или в комбинации с авибактамом

Table 2. Values of the parameters T_{>MIC} and T_{>MICM} calculated for the regimens of meropenem administered alone or in combination with avibactam simulated in a dynamic *in vitro* system

Штамм <i>K. pneumoniae</i>	T _{>МПК}		T _{>МПКМ}	
	Монотерапия % от ИД	Комбинация % от ИД	Монотерапия % от ИД	Комбинация % от ИД
28	14	100	0	80
145	100	100	0	40

Примечание. ИД — интервал дозирования.

Note. ИД — dosage interval.

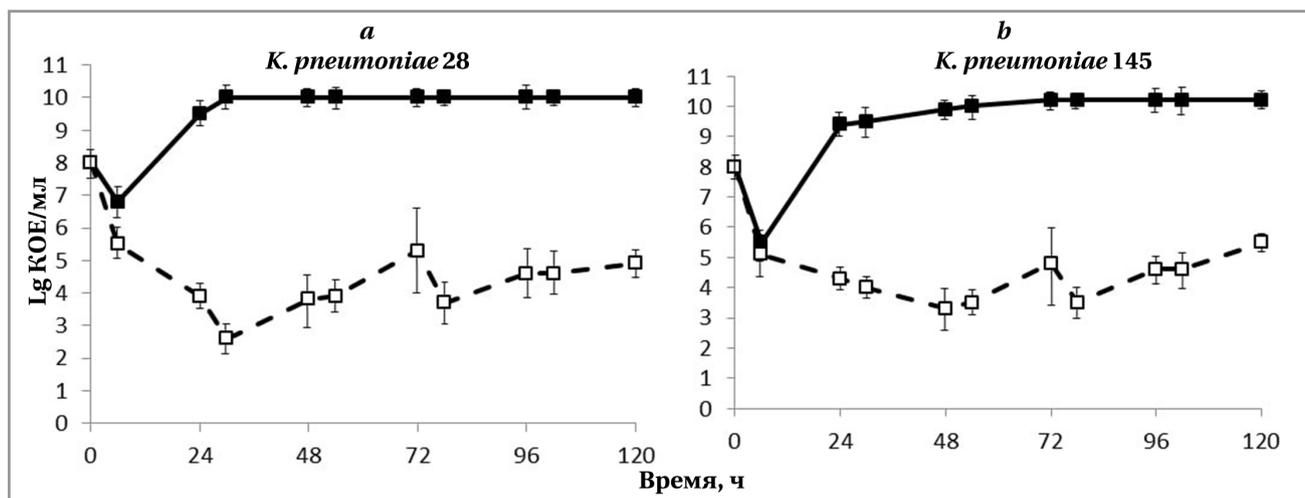


Рис. 1. Кривые изменения численности клеток *K. pneumoniae* 28 (a) и *K. pneumoniae* 145 (b) под действием меропенема, применяемого отдельно (сплошные линии и заштрихованные символы) и в комбинации с авибактамом (пунктирные линии и незаштрихованные символы).

Fig. 1. Curves reflecting changes in the number of *K. pneumoniae* 28 (a) and *K. pneumoniae* 145 (b) cells under the influence of meropenem used alone (solid lines and shaded symbols) and in combination with avibactam (dashed lines and open symbols).

(рис. 1 a, b, пунктирные линии). После этого происходило постепенное возрастание концентрации клеток вплоть до уровня ~5 log КОЕ/мл к концу наблюдения. Однако полного восстановления общей популяции как *K. pneumoniae* 28, так и 145 не происходило. Таким образом, меропенем в виде монотерапии не оказывал значимого действия на клетки *K. pneumoniae*.

Можно попытаться это объяснить, используя фармакокинетико-фармакодинамический параметр T_{>МПК} (время в % от интервала дозирования, в течение которого профиль антибиотика превышает уровень МПК) (табл. 2). Этот параметр традиционно используется для прогнозирования

эффективности бета-лактамов, его пороговое значение (минимальное значение, при котором обеспечивается эффективность лечения) для меропенема и бактерий семейства Enterobacteriales составляет 50% [17, 18]. То есть, концентрация меропенема должна быть выше его значения МПК для конкретного штамма, не менее чем 50% времени от интервала дозирования.

В нашем исследовании при моделировании монотерапии меропенемом значение T_{>МПК} составило 14% для *K. pneumoniae* 28 и 100% для *K. pneumoniae* 145. Сопоставление этих значений с пороговым объясняет отсутствие антимикробного эффекта антибиотика в отношении штамма

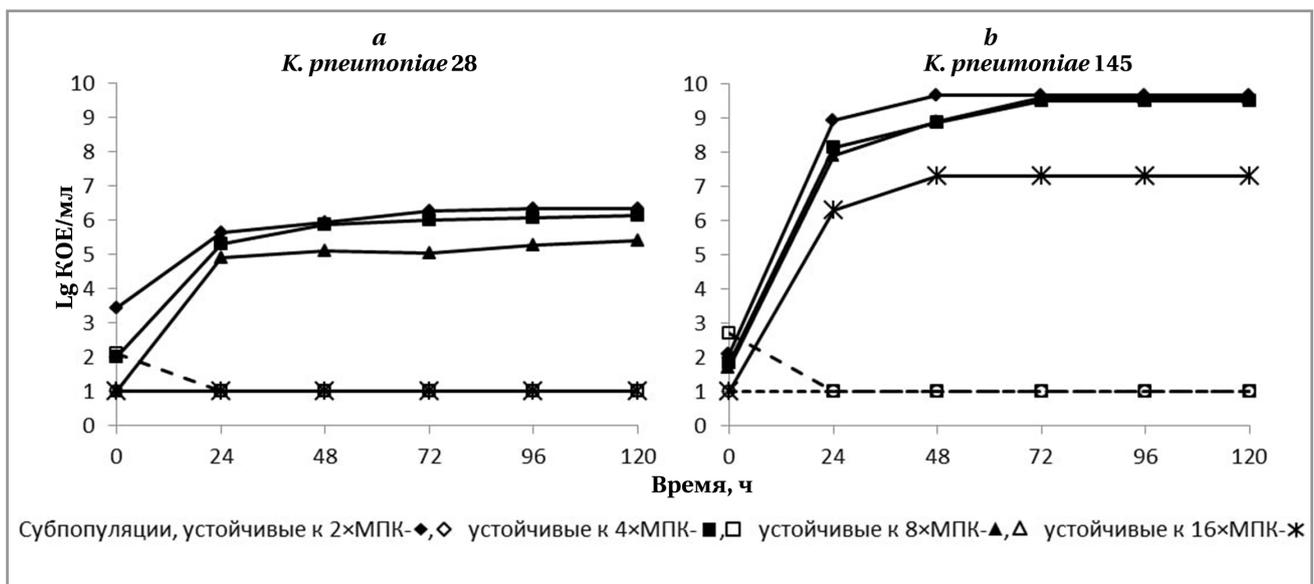


Рис. 2. Кривые изменения численности субпопуляций *K. pneumoniae*, устойчивых к 2–16×МПК меропенема, при моделировании режима применения антибиотика отдельно (сплошные линии и заштрихованные символы) и в комбинации с авибактамом (пунктирные линии и незаштрихованные символы).
Fig. 2. Curves reflecting changes in the number of *K. pneumoniae* subpopulations resistant to 2–16×MIC of meropenem when simulating the regimen of meropenem use alone (solid lines and shaded symbols) and in combination with avibactam (dashed lines and open symbols).

K. pneumoniae 28. Он изначально устойчив к меропенему, и уровни антибиотика, моделируемые в системе, недостаточно долго превышали значение МПК меропенема для этого штамма.

Однако штамм *K. pneumoniae* 145 чувствителен к меропенему, при этом антибиотик (также, как и в случае с устойчивым штаммом) не был эффективен, хотя расчётное значение параметра $T_{>МПК}$ составило 100%. Объяснением этому факту является интенсивная продукция штаммом карбапенемаз, и меропенем, даже при значении $T_{>МПК}$ равном 100%, был ими разрушен. Это подтверждается результатами определения концентрации антибиотика в системе. Таким образом, параметр $T_{>МПК}$ при прогнозировании эффективности лечения меропенемом в случае, если бактериальный штамм является продуцентом карбапенемаз, не стоит считать оптимальным.

Для комбинаций, когда значение МПК антибиотика заметно снижается в присутствии ингибитора, так как он «нейтрализует» действие карбапенемаз, параметр $T_{>МПК}$ может иметь прогностическую ценность. Так, в исследованиях 2021–2022 гг. были определены пороговые значения $T_{>МПК}$ для комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз, в том числе с авибактамом, составившие 74% [19] и 76% [20]. В нашем исследовании для комбинации меропенема с авибактамом значения $T_{>МПК}$ составили 100% для обоих штаммов, и хотя общая популяция не была полностью подавлена, её численность заметно снизилась, и эффект был выраженным.

Наряду с оценкой динамики изменения общей численности клеток *K. pneumoniae* под действием меропенема отдельно и в комбинации с авибактамом, мы оценивали динамику изменения численности резистентных к меропенему клеток (рис. 2).

Как видно из рис. 2, при введении меропенема отдельно наблюдался рост устойчивых субпопуляций обоих штаммов *K. pneumoniae*. При этом резистентные субпопуляции изначально более устойчивого к меропенему штамма *K. pneumoniae* 28 (см. рис. 2, а) демонстрировали умеренный рост. Устойчивые к 2× и 4×МПК антибиотика клетки достигали численности, равной 6 log КОЕ/мл, к 8×МПК — 5 log КОЕ/мл, а устойчивые к 16×МПК меропенема не росли вовсе. Добавление авибактама к меропенему приводило к полному подавлению роста субпопуляций всех уровней резистентности (см. рис. 2, а, пунктирные линии). Чувствительный к меропенему штамм *K. pneumoniae* 145 при введении антибиотика демонстрировал очень быстрый и активный рост численности субпопуляций, устойчивых к 2–8×МПК меропенема — до ~10 log КОЕ/мл (см. рис. 2, б), совпадающий с ростом численности общей популяции. Лишь устойчивые к 16×МПК меропенема клетки выросли до уровня ~7 log КОЕ/мл. И снова добавление авибактама к меропенему подавляло рост резистентных субпопуляций всех уровней (см. рис. 2, б).

Отличия в росте устойчивых субпопуляций между штаммами при моделировании режима монотерапии меропенемом могут быть объ-

яснены с позиций концепции «окна селекции мутантов» (ОСМ). Согласно этой концепции чем дольше антибиотик оказывается в пределах ОСМ, тем интенсивнее происходит развитие устойчивости [21–25]. Учитывая расположение фармакокинетического профиля антибиотика относительно ОСМ можно прогнозировать риски развития резистентности или вероятность её подавления. Наиболее ценным с этой точки зрения является фармакокинетико-фармакодинамический параметр $T_{>MПКМ}$, который отражает время, в течение которого профиль антибиотика превышает уровень $MПК_M$: чем выше его значение, тем ниже вероятность развития резистентности. Определению пороговых значений параметра $T_{>MПКМ}$ (минимальных значений, при которых обеспечивается подавление роста устойчивых клеток) был посвящён ряд работ, однако бета-лактамы остаются малоизученными. В нескольких работах авторы устанавливали пороговые значения параметра $T_{>MПКМ}$ для бета-лактамов, которые составили от 20 до 50% [26, 27]. Для комбинаций бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз порогового значения параметра $T_{>MПКМ}$ до сих пор установлено не было. В одной работе авторы изучали развитие резистентности к азтреонаму в присутствии авибактама, и было показано, что добавление ингибитора к антибиотику повысило значение параметра $T_{>MПКМ}$ с 0 до 80%, что обеспечило полное подавление роста устойчивых клеток *K. pneumoniae* и *Escherichia coli* [28]. Однако режимов дозирования комбинации азтреонам/авибактам, которые бы характеризовались более низкими значениями параметра $T_{>MПКМ}$ в рассматриваемой работе не моделировали, поэтому авторы не называют это значение пороговым. Таким образом, для определения этой величины нужно больше данных.

В настоящем исследовании в случае со штаммом *K. pneumoniae* 145 фармакокинетический профиль меропенема не достигал уровня $MПКМ$ ($T_{>MПКМ}=0\%$) и находился внутри ОСМ на протяжении 100% интервала дозирования (см. табл. 2), что приводило к интенсивному росту устойчивых клеток. В случае с *K. pneumoniae* 28 значение $T_{>MПКМ}$ также было равно 0%. Однако даже уровень $MПК$ концентрации меропенема превышали всего 14% времени (от интервала дозирования). Если концентрации значительную часть времени оказываются ниже уровня $MПК$, развития устойчивости не наблюдается или оно незначительное. Именно поэтому развитие устойчивости *K. pneumoniae* 28 к меропенему было умеренным.

Добавление к меропенему авибактама заметно снижало как значения $MПК$ антибиотика для обоих штаммов, так и значения $MПК_M$ (см. табл. 1). То есть, границы ОСМ для меропенема при его сочетанном применении с авибак-

тамом сдвинулись в область более низких значений. Это, в свою очередь, привело к увеличению расчётных значений параметра $T_{>MПКМ}$ для обоих штаммов по сравнению с таковыми для режима монотерапии меропенемом: для *K. pneumoniae* 145 с 0 до 40%, а для *K. pneumoniae* 28 — с 0 до 80%. Указанные изменения величин параметра $T_{>MПКМ}$ свидетельствуют о возрастании «анти-мутантных» свойств (способность предотвращать развитие резистентности) комбинированного режима по сравнению с монотерапией. Таким образом, можно предположить, что значение параметра $T_{>MПКМ}$, равное 40%, позволяет преодолеть резистентность штаммов к меропенему в присутствии авибактама, и оно близко к установленным пороговым значениям параметра $T_{>MПКМ}$ для бета-лактамов (20–50% [26, 27]).

В статье 2023 г. [16] мы изучали эффективность и «анти-мутантные» свойства комбинации дорипенем/релебактам, в ней был использован тот же штамм *K. pneumoniae* 28. Используя результаты этого исследования, мы можем непосредственно сопоставить эффекты комбинаций дорипенем/релебактам и меропенем/авибактам. Вторичный рост общей численности *K. pneumoniae* 28 был выражен слабее на фоне воздействия меропенема в комбинации с авибактамом, чем дорипенема в комбинации с релебактамом. Кроме того, рост устойчивых к меропенему клеток был полностью подавлен, тогда как рост устойчивых к дорипенему клеток — нет. Эти наблюдения объясняются разницей в величинах $T_{>MПКМ}$, которая для дорипенема в присутствии релебактама составила всего 5% по сравнению с 80% для меропенема с авибактамом. Комбинации антибиотик/ингибитор, основанные на применении авибактама, например, цефтазидим/авибактам, также, как и меропенем/авибактам, проявляют высокую эффективность при действии на карбапенемазопродуцирующие штаммы *K. pneumoniae* [20].

Существенным ограничением данной работы является изучение всего двух штаммов *K. pneumoniae*, хоть и с разной чувствительностью к меропенему и продуцирующими карбапенемазы разных типов. Кроме того, для корректной оценки пороговых значений параметра $T_{>MПКМ}$ для комбинации меропенем/авибактам необходимо проведение дополнительных экспериментов с моделированием более широкого диапазона доз препаратов с разными значениями параметра $T_{>MПКМ}$. В этой связи необходима дальнейшая работа по оценке перспективности комбинации меропенема с авибактамом.

Заключение

В данном исследовании авибактам предотвратил разрушение меропенема бактериаль-

ными карбапенемазами в динамической системе *in vitro* и усилил его антимикробный эффект при воздействии как на общую, так и на устойчивые субпопуляции *K. pneumoniae*. Без авибактама, несмотря на высокое значение параметра $T_{>МПК}$ (100%) для чувствительного к меропенему штамма *K. pneumoniae* 145, меропенем был неэффективен. Таким образом, в случае продуцентов бета-лактамаз параметр $T_{>МПК}$ не является надёжным предиктором эффективности. Снижение значений МПК и МПК_М меропенема в присутствии авибактама (границ ОСМ) привело к повышению значений фармакокинетико-фармакодинамического параметра, предиктора развития резистентности, $T_{>МПКМ}$ от 0 до 40 и 80% для *K. pneumoniae* 145 и *K. pneumoniae* 28 соответственно, что обеспечило подавление роста устойчивых к меропенему клебсиелл.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено благодаря финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РФФ, соглашение № 23-25-00524 от 13.01.2023 г.).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Литература/References

1. Яковлев С. В., Суворова М. П., Быков А. О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 2020; 65 (5–6): 41–69. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>. [Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Bykov A. O. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2020; 65 (5–6): 41–69. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>. (in Russian)]
2. Кузьменков А. Ю., Виноградова А. Г., Трушин И. В., Эйдельштейн М. В., Авраменко А. А., Дехнич А. В., Козлов Р. С. AMRmap — система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/сmac.2021.2.198-204>. [Kuz'menkov A. Yu., Vinogradova A. G., Trushin I. V., Eidel'shteyn M. V., Avramenko A. A., Dekhnich A. V., Kozlov R. S. AMRmap — sistema monitoringa antibiotikorezistentnosti v Rossii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2021; 23 (2): 198–204. doi: <https://doi.org/10.36488/сmac.2021.2.198-204>. (in Russian)]
3. Козлов Р. С., Стецюк О. У., Андреева И. В. Цефтазидим–авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20 (1): 24–34. doi: <https://doi.org/10.36488/сmac.2018.1.24-34>. [Kozlov R. S., Stetsjyuk O. U., Andreeva I. V. Tseftazidim–avibaktam: novye «pravila igry» protiv polirezistentnykh gramotritsatel'nykh bakterij. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya.* 2018; 20 (1): 24–34. doi: <https://doi.org/10.36488/сmac.2018.1.24-34>.]
4. Mauri C., Maraolo A. E., Di Bella S., Luzzaro F., Principe L. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo-beta-lactamase-producing gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel).* 2021; 20; 10 (8): 1012. doi: [10.3390/antibiotics10081012](https://doi.org/10.3390/antibiotics10081012).
5. Zhanel G. G., Laurence C. K., Adam H., Schweizer F., Zelenitsky S., Zhanel M., Lagacé-Wiens P. R. S., Walkty A., Denisuk A., Golden A., Gin A. S., Hoban D. J., Lynch J. P. 3rd, Karlowsky J. A. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase

Участие авторов. Струкова Е. Н. — общее руководство работой, планирование исследования, анализ и интерпретация результатов на всех этапах исследования; проведение исследований в динамической системе *in vitro* и оценка динамики численности общей популяции клеток и устойчивых к антибиотику субпопуляций культуральными методами; написание, редактирование и проверка текста публикации. Голикова М. В. — планирование исследования; написание, редактирование и проверка текста публикации; финальное утверждение рукописи. Довженко С. А. — разработка методики и определение концентраций меропенема и авибактама в биопробах. Кобрин М. Б. — разработка методики и определение концентраций меропенема и авибактама в биопробах. Гольшукин А. В. — проведение исследований в динамической системе *in vitro*. Альмяшева Н. Р. — проведение исследований в динамической системе *in vitro*. Портной Ю. А. — построение модели фармакокинетики и расчёт фармакокинетических профилей меропенема и авибактама в динамической системе *in vitro* на основе данных литературы.

- Inhibitor Combinations. *Drugs.* 2018; 78 (1): 65–98. doi: [10.1007/s40265-017-0851-9](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9).
6. Yahav D., Giske C. G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V. H., Leibovici L. New β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 11;34 (1): e00115–20. doi: [10.1128/CMR.00115-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00115-20).
7. Hobson C. A., Pierrat G., Tenaillon O., Bonacorci S., Bercot B., Jaouen E., Jacquier H., Birgy A. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants resistant to ceftazidime-avibactam: an evolutionary overview. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 20;66 (9): e0044722. doi: [10.1128/aac.00447-22](https://doi.org/10.1128/aac.00447-22).
8. Gaibani P., Como F., Bussini L., Lazzarotto T., Amadesi S., Bartoletti M., Viale P., Ambretti S. Dynamic evolution of imipenem/relebactam resistance in a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from a single patient during ceftazidime/avibactam-based treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77 (6): 1570–1577. doi: [10.1093/jac/dkac100](https://doi.org/10.1093/jac/dkac100).
9. Gaibani P., Lombardo D., Bussini L., Bovo F., Munari B., Giannella M., Bartoletti M., Viale P., Lazzarotto T., Ambretti S. Epidemiology of meropenem/vaborbactam resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infections in Northern Italy. 2018; *Antibiotics (Basel).* 2021; 10: 536. doi: [10.3390/antibiotics10050536](https://doi.org/10.3390/antibiotics10050536).
10. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Исследование чувствительности инфекционных агентов, и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод микроразведений в бульоне для лабораторного исследования активности антимикробных агентов по отношению к быстрорастущим аэробным бактериям, вызывающим инфекционные заболевания. [Natsional'nyj standart Rossijskoj Federatsii GOST R ISO 20776-1-2022. Issledovanie chuvstvitel'nosti infektsionnykh agentov, i otsenka funktsional'nykh kharakteristik izdelij dlya issledovaniya chuvstvitel'nosti k antimikrobnym sredstvam. Chast' 1. Referentnyj metod mikrorazvedenij v bul'one dlya laboratornogo issledovaniya aktivnosti antimikrobnnykh agentov po otnosheniyu k bystrorastushchim aerobnym bakteriyam, vyzyvayushchim infektsionnye zabolevaniya. (in Russian)]
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST [Internet]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 13.1. 2023. [cited 2024 July 30]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
12. Dong Y., Zhao X., Domagala J., Drlica K. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis*

- BCG and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 1756–1758. doi: 10.1128/AAC.43.7.1756.
13. Патент № RU 2787393. Голикова М. В., Фирсов А. А., Струкова Е. Н., Портной Ю. А. Модифицированная динамическая система *in vitro* (м-дс) для фармакокинетико-фармакодинамических исследований с антимикробными препаратами. Оpubл. 09.01.2023. [Patent № RU 2787393. Golikova M. V., Firsov A. A., Strukova E. N., Portnoy Ju. A. Modifitsirovannaya dinamicheskaya sistema *in vitro* (m-ds) dlya farmakokinetic-farmakodinamicheskikh issledovaniy s antimikrobnymi preparatami. Opubl. 09.01.2023. (in Russian)]
 14. Nicolau D. P., Siew L., Armstrong J., Li J., Edeki T., Learoyd M., Das S. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. J Antimicrob Chemother. 2015; 70 (10): 2862–2869. doi: 10.1093/jac/dkv170.
 15. Wenzler E., Gotfried M. H., Loutit J. S., Durso S., Griffith D. C., Dudley M. N., Rodvold K. A. Meropenem-RPX7009 Concentrations in Plasma, Epithelial Lining Fluid, and Alveolar Macrophages of Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59 (12): 7232–7239. doi: 10.1128/AAC.01713-15.
 16. Strukova E. N., Golikova M. V., Dovzhenko S. A., Kobrin M. B., Zinner S. H. Pharmacodynamics of doripenem alone and in combination with relebactam in an *in vitro* hollow-fiber dynamic model: emergence of resistance of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and the inoculum effect. Antibiotics. 2023; 12 (12): 1705. doi: 10.3390/antibiotics12121705.
 17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST [Internet] [cited 2024 July 30]. Available from <https://www.eucast.org/publications-and-documents/rd>
 18. Mouton R. P., Brown D. E., Apfalter P., Cantón R., Giske C. G., Ivanova M., MacGowan A. P., Rodloff A., Soussy C. J., Steinbakk M., Kahlmeter G. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (3): E37–45. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x.
 19. Tam V. H., Abodakpi H., Wang W., Ledesma K. R., Merlau P. R., Chan K., Altman R., Tran T. T., Nikolaou M., Sofjan A. K. Optimizing pharmacokinetics/pharmacodynamics of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against high inocula of ESBL-producing bacteria. J Antimicrob Chemother. 2021; 76: 179–183. doi: 10.1093/jac/dkaa412.
 20. Tam V. H., Merlau P. R., Hudson C. S., Kline E. G., Eales B. M., Smith J., Sofjan A. K., Shields R. K. Optimal ceftazidime/avibactam dosing exposure against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2022; 28; 77 (11): 3130–3137. doi: 10.1093/jac/dkac294.
 21. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother. 2003. 52 (1). 11–17. doi: 10.1093/jac/dkg269.
 22. Firsov A. A., Alieva K. N., Strukova E. N., Golikova M. V., Portnoy Y. A., Dovzhenko S. A., Kobrin M. B., Romanov A. V., Edelstein M. V., Zinner S. H. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to linezolid in an *in vitro* dynamic model. J Antimicrob Chemother. 2017; 1; 72 (11): 3100–3107. doi: 10.1093/jac/dkx249.
 23. Firsov A. A., Vostrov S. N., Lubenko I. Y., Drlica K., Portnoy Y. A., Zinner S. H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 200; 47 (5): 1604–1613. doi: 10.1128/AAC.47.5.1604-1613.2003.
 24. Firsov A. A., Smirnova M. V., Lubenko I. Y., Vostrov S. N., Portnoy Y. A., Zinner S. H. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an *in vitro* dynamic model. J Antimicrob Chemother. 2006; 58 (6): 1185–1192. doi: 10.1093/jac/dkl387.
 25. Alieva K. N., Golikova M. V., Dovzhenko S. A., Kobrin M. B., Strukova E. N., Ageevets V. A., Avdeeva A. A., Sulian O. S., Sidorenko S. V., Zinner S. H. Testing the mutant selection window hypothesis with meropenem: In vitro model study with OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*. PLoS One. 2023; 4; 18 (8): e0288660. doi: 10.1371/journal.pone.0288660.
 26. Zhang B., Gu X., Li Y., Li X., Gu M., Zhang N., Shen X., Ding H. *In vivo* evaluation of mutant selection window of cefquinome against *Escherichia coli* in piglet tissue-cage model. BMC Vet Res. 2014; 16 (10): 297. doi: 10.1186/s12917-014-0297-1.
 27. Li X., Wang L., Zhang X. J., Yang Y., Gong W. T., Xu B., Zhu Y. Q., Liu W. Evaluation of meropenem regimens suppressing emergence of resistance in *Acinetobacter baumannii* with human simulated exposure in an *in vitro* intravenous-infusion hollow-fiber infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (11): 6773–6781. doi: 10.1128/AAC.03505-14.
 28. Feng K., Jia N., Zhu P., Sy S., Liu Y., Dong D., Zhu S., Zhang J., Liu Y., Martins F. S., Gong H., Lv Z., Yu M., Sy S. K. B., Zhu Y. Aztreonam/avibactam effect on pharmacodynamic indices for mutant selection of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harbouring serine and New Delhi metallo-beta-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2021; 11; 76 (11): 2875–2883. doi: 10.1093/jac/dkab292.

Поступила / Received 06.08.2024

Принята в печать / Accepted 04.09.2024

Информация об авторах

Струкова Елена Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и фармакодинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5391-1137. ResearcherID: C-9446-2015. Scopus Author ID: 24336721100. eLibrary SPIN-код: 9693-7240

Голикова Мария Владимировна — к. б. н., зав. лабораторией фармакокинетики и фармакодинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7588-1733. Researcher ID: O-7873-2016. eLibrary SPIN-код: 9078-4922. Scopus Author ID: 56497807500

Кобрин Михаил Борисович — старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и фармакодинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2917-9249. Scopus Author ID: 7003801263

Довженко Светлана Анатольевна — к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и фармакодинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-7045-7917. Scopus Author ID: 6602290196

About the authors

Elena N. Strukova — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5391-1137. ResearcherID: C-9446-2015. Scopus Author ID: 24336721100. eLibrary SPIN-code: 9693-7240

Maria V. Golikova — Ph. D. in Biology, Head of Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7588-1733. Researcher ID: O-7873-2016. eLibrary SPIN-code: 9078-4922. Scopus Author ID: 56497807500

Mikhail B. Kobrin — Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2917-9249. Scopus Author ID: 7003801263

Svetlana A. Dovzhenko — Ph. D. in Chemistry, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-7045-7917. Scopus Author ID: 6602290196

Гольшикин Александр Владимирович — младший научный сотрудник лаборатории биосинтеза биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3645-1933. Scopus Author ID: 56406498400

Альмяшева Наиля Рафиковна — младший научный сотрудник лаборатории биосинтеза биологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9575-1701, Scopus Author ID: 56406547700

Портной Юрий Абрамович — старший научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и фармакодинамики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9588-7876. Scopus Author ID: 6602151494

Alexandr V. Golyshkin — Junior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3645-1933. Scopus Author ID: 56406498400

Nailya R. Almyasheva — Junior Researcher at the Laboratory of Biosynthesis of Biologically Active Substances, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9575-1701, Scopus Author ID: 56406547700

Yury A. Portnoy — Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics (GINA), Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9588-7876. Scopus Author ID: 6602151494