

## Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Е. В. КАРПОВА, \*Д. В. ТАПАЛЬСКИЙ

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

## Activity of Cefiderocol and Other New Antibiotics Against Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains

ELENA V. KARPOVA, \*DMITRY V. TAPALSKI

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Резюме

**Актуальность.** Распространение экстремальной антибиотикорезистентности среди грамотрицательных бактерий требует поиска антибактериальных агентов с новыми механизмами активности.

**Цель.** Оценить чувствительности экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae* к цефидероколу и новым ингибиторозащищённым β-лактамам, а также определить генетические механизмы антибиотикорезистентности.

**Методы.** Отобрано 30 экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2016–2021 гг. в 4 регионах Беларуси. Детекция генов карбапенемаз выполнена методом ПЦР в режиме реального времени. Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) цефидерокола и других новых антибиотиков выполнено методом микроразведений с использованием системы Sensititre. Для 2 резистентных и 3 чувствительных к цефидероколу штаммов выполнено высокопроизводительное секвенирование. Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли с помощью программного инструмента UGENE v. 37.0. Трансляцию нуклеотидных последовательностей в аминокислотные проводили с помощью пакета CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN). Оценку аминокислотных замен и их влияние на функциональную активность белков выполняли с помощью ресурса PROVEAN.

**Результаты.** Продуцентами карбапенемазы KPC являлись 4 штамма, OXA-48 — 17, KPC+OXA-48 — 1, NDM — 7, OXA-48 + NDM — 1. Все продуценты KPC были чувствительны к имипенему/релебактаму и меропенему/ваборбактаму. Устойчивость к цефтазидиму-авибактаму отмечена у всех продуцентов NDM и ко-продуцента OXA-48 + NDM. Выявлено 9 штаммов, устойчивых к цефидероколу. Устойчивые штаммы являлись продуцентами NDM либо OXA-48 и были выделены от пациентов с инфекцией COVID-19 в стационарах трёх регионов Беларуси. У устойчивых штаммов выявлены функционально значимые несинонимичные замены в генах TonB-зависимых рецепторов катехолатных сидерофоров *FerA* (F472V, P64S) и *Fiu* (T92S).

**Заключение.** Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении продуцентов карбапенемаз определённых типов. Выявлены штаммы с мутационной устойчивостью к цефидероколу — антибиотику, ранее не применявшемуся в Беларуси.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*; карбапенемазы; цефидерокол; мутации антибиотикорезистентности

**Для цитирования:** Карпова Е. В., Тапальский Д. В. Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 11–12: 16–21. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-16-21>.

### Abstract

**Background.** The spread of extensive drug-resistance among gram-negative bacteria calls for the search for antimicrobics with new mechanisms of actions.

**The aim** was to assess susceptibility of extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains to cefiderocol and other new inhibitor-protected β-lactams, and to determine genetic mechanisms of antibiotic resistance.

**Methods.** This study included 30 extensively drug-resistant *K. pneumoniae* strains collected in 2016–2021 from 4 regions of Belarus. Carbapenemase genes were detected by real-time PCR. Minimum inhibitory concentrations (MICs) for cefiderocol and other new antibiotics were assessed by microdilution method using the Sensititre system. Whole genome sequencing was performed for 2 resistant and 3 cefiderocol-susceptible strains. Genome assemblies and annotation were performed using UGENE v. 37.0 software. Nucleotide sequences were translated using CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN) package. The PROVEAN software was used to assess amino acids substitutions and their influence on the functional activity of proteins.

**Results.** KPC carbapenemase-producers were 4 strains, OXA-48 — 17, KPC+OXA-48 — 1, NDM — 7, OXA-48 + NDM — 1. All KPC-producers were susceptible to imipenem/relebactam and meropenem/vaborbactam. Resistance to ceftazidime-avibactam was noted in all NDM producers and OXA-48+NDM co-producer. The study has identified 9 cefiderocol-resistant

strains. These were NDM and OXA-48-producers isolated from hospitalized patients with COVID-19 infection from 3 regions of Belarus. Resistant strains had functionally significant nonsynonymous substitutions in the genes of TonB-dependent receptors for catecholate siderophores *FepA* (F472V, P64S) and *Fiu* (T92S).

**Conclusion.** The study has shown high efficacy of new inhibitor-protected carbapenems and cephalosporins against certain types of carbapenemase-producers. Strains with mutational resistance to cefiderocol, an antibiotic not previously used in Belarus, have been identified.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemases; cefiderocol; antibiotic resistance mutations

**For citation:** Karpova E.V., Tapalski D.V. Activity of cefiderocol and other new antibiotics against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 11–12: 16–21. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-16-21>.

## Введение

Распространение устойчивости к карбапенемам у клинически значимых грамотрицательных бактерий представляет собой глобальную угрозу, поскольку существенно ограничивает возможности антибактериальной терапии у пациентов с тяжёлыми инфекциями [1]. Выделенные в Беларуси карбапенемазопродуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* часто имеют сочетанную устойчивость к большинству антибиотиков, включая полимиксины, и характеризуются фенотипами экстремальной (XDR, extensively drug resistance) и даже полной антибиотикорезистентности [2]. Широкая распространённость XDR среди энтеробактерий крайне ограничивает спектр антибиотиков, активных против данных микроорганизмов и требует разработки принципиально новых препаратов [3].

Цефтазидим/авибактам (CZA), меропенем/ваборбактам (MEV), имипенем/релебактам (IMR) и эравациклин (ERV) являются недавно разработанными антибиотиками с активностью против устойчивых к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae*. CZA активен против продуцентов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48, в то время как MEV и IMR активны только в отношении KPC-продуцирующих штаммов энтеробактерий [4, 5]. Ни одна из этих комбинаций не активна против продуцентов металло-β-лактамазы NDM [6].

Цефидерокол (CFDC) — новый сидерофор-цефалоспорин, который активно транспортируется в периплазматическое пространство грамотрицательных бактерий вместе с трёхвалентным железом через TonB-зависимые рецепторы и связывается в основном с пенициллинсвязывающим белком 3 (PBP3), ингибируя синтез клеточной стенки бактерий. Такой уникальный вход в бактериальную клетку получил название «стратегии троянского коня». [7]. Кроме того, CFDC в целом более устойчив к гидролизу β-лактамазами, включая карбапенемазы и БЛРС [8]. Ожидалось, что избыточность бактериальной TonB-зависимой транспортной системы железа станет препятствием для быстрого развития устойчивости. Однако в последнее время сообщаются данные о возникновении

резистентности к цефидероколу, механизмы которой остаются неясными [9].

Цель исследования — оценить чувствительности XDR-штаммов *K. pneumoniae* к цефидероколу и новым ингибиторозащищённым β-лактамам, а также определить генетические механизмы антибиотикорезистентности с использованием метода высокопроизводительного секвенирования.

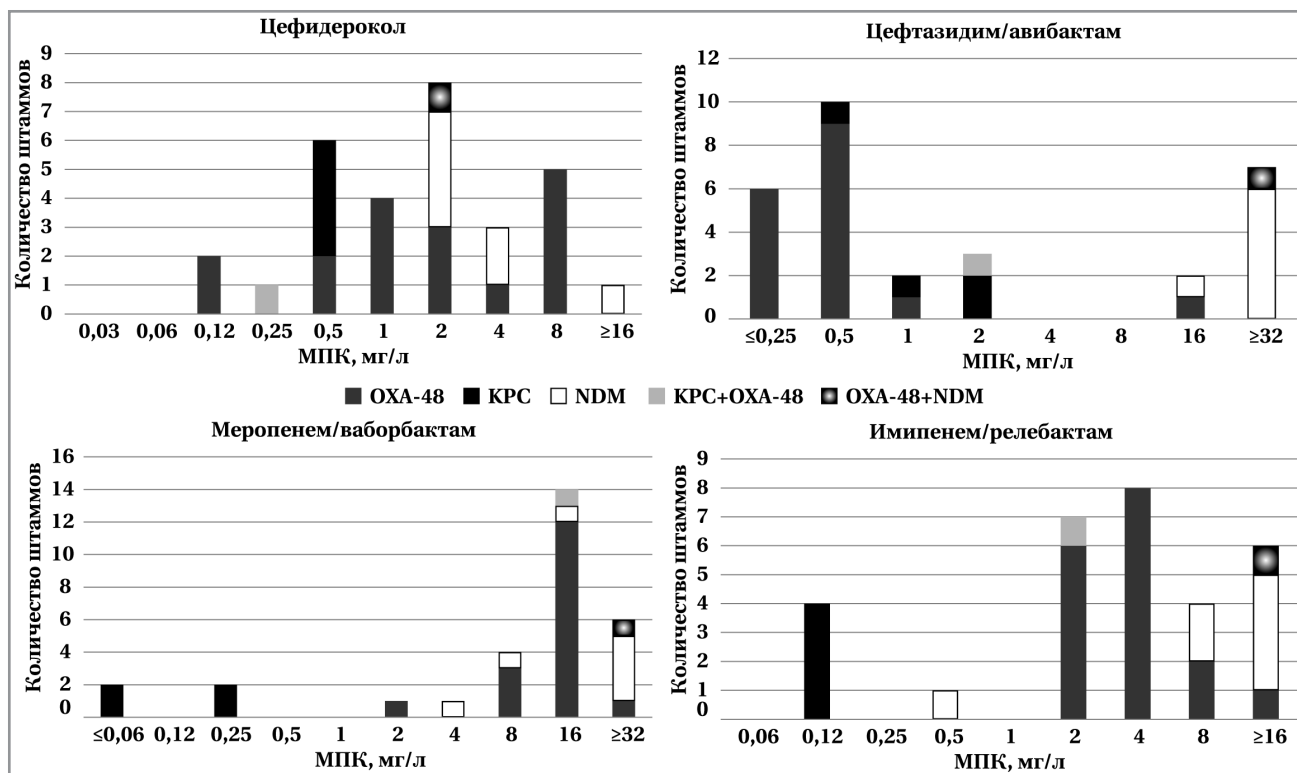
## Материал и методы

В исследование включены 30 XDR штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в 2016–2021 гг. от пациентов, госпитализированных в организации здравоохранения Минска, Витебска, Могилева, Гомеля и двух районных центров Гомельской области (Светлогорска и Жлобина). От пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, выделено 26 штаммов (86,7%). От пациентов с бактериальными ко-инфекциями на фоне инфекции COVID-19 выделено 17 штаммов (56,7%).

Детекция генов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48, металло-β-лактамаз (МБЛ) NDM, VIM и IMP выполнена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва».

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) меропенема, имипенема, цефидерокола, цефтазидима/авибактама, меропенема/ваборбактама имипенема/релебактама, эравациклина выполнено методом последовательных микроразведений в бульоне с использованием диагностической системы Sensititre (Thermo Fisher Scientific, США) на планшетах EUMDROXF в соответствии с инструкциями производителя. Из суточных культур исследуемых микроорганизмов готовили суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд. По 10 мкл суспензии переносили в пробирку с 11 мл бульона Мюллера–Хинтона с буфером TES (Thermo Fisher Scientific, США). По 50 мкл полученного инокулята вносили в лунки планшета. Планшеты герметизировали адгезивной плёнкой и инкубировали в течение 24 ч при 35°C. Учёт результатов проводили с использованием камеры визуального считывания Thermo V4007, результаты интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST v. 12.0 [10]. Контроль качества проводили с использованием штамма *Escherichia coli* ATCC 27853 с известными целевыми значениями МПК тестируемых антибиотиков.

Для 5 штаммов *K. pneumoniae* выполнено высокопроизводительное секвенирование (NGS) в геномном секвенаторе Ion PGM System с использованием микрочипов Ion 314 Chip v2, Ion 318 Chip v2 и набора Ion PGM Hi-Q Sequencing 200 Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Заключительный этап пробоподготовки, а также загрузку микрочипов проводили в соответствии с инструкцией производителя. Первичную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Ion Torrent Suite v. 4.1 (Thermo Fisher Scientific, США). Сборку геномных последовательностей и их аннотацию выполняли



**Распределение МПК цефидерокола и новых ингибиторозащищённых β-лактамов для штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз различных типов.**

**MICs distribution of cefiderocol and new inhibitor-protected β-lactams for *K.pneumoniae* strains producing different types of carbapenemases.**

с помощью программного инструмента UGENE v. 37.0 [11]. Определение сиквент-типов осуществлялось в международной базе данных Института Пастера (<<http://bigsd.b.pasteur.fr/klebsiella>>). Трансляцию нуклеотидных последовательностей в аминокислотные и последующее их сравнение с референсной последовательностью проводили с помощью программного пакета CLC Sequence Viewer v. 8.0 (QIAGEN). В качестве референсного использовали штамм *K.pneumoniae* ATCC 700603. Оценку аминокислотных замен и их влияние на функциональную активность белков выполняли с помощью веб-ресурса PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/>). Для выявления детерминант антибиотикорезистентности использовали онлайн-сервисы: ResFinder 4.1 (<<https://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>>) и комплексную базу данных для исследования антибиотиков CARD (<<https://card.mcmaster.ca/>>). Установленный минимальный порог идентичности — 98%, длина выравнивания — не менее 80%.

## Результаты

Из 30 исследованных штаммов *K.pneumoniae* продуцентами карбапенемазы KPC являлись 4 штамма (13,3%), OXA-48 — 17 штаммов (56,7%), NDM — 7 штамма (23,3%), ко-продуцентами KPC+OXA-48 — 1 штамм (3,3%), OXA-48 + NDM (3,3%) — 1 штамм (3,3%). Нечувствительными к меропенему были все штаммы (МПК<sub>50</sub> 16 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥32 мг/л), к имипенему — 27 штаммов (90,0%; МПК<sub>50</sub> 8 мг/л, МПК<sub>90</sub> ≥16 мг/л). Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении штаммов *K.pneu-*

*moniae* — продуцентов карбапенемаз определённых типов (меропенема/ваборбактама и имипенема/релебактама — в отношении продуцентов карбапенемазы KPC, цефтазидима/авибактама — в отношении продуцентов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48 (рисунок). Для продуцентов карбапенемазы KPC отмечено снижение МПК карбапенемов в присутствии ингибиторов в 8–128 раз. Все продуценты NDM были устойчивы к цефтазидиму/авибактаму (МПК ≥16 мг/л).

Устойчивость к эравацклину выявлена у 10 штаммов (33,3%; МПК<sub>50</sub> 0,5 мг/л и МПК<sub>90</sub> ≥1 мг/л).

Выявлено 9 штаммов, устойчивых к цефидероколу (МПК 4 мг/л — 3 штамма, 8 мг/л — 5 штаммов, 16 мг/л — 1 штамм). Устойчивые штаммы являлись продуцентами NDM либо OXA-48 (см. рисунок) и были выделены в 2020–2021 гг. от пациентов с инфекцией COVID-19 в стационарах трёх регионов Беларуси.

По результатам высокопроизводительного секвенирования для двух резистентных и трёх чувствительных к цефидероколу штаммов определена принадлежность к сиквент-типам и выявлены гены резистентности к различным классам антибиотиков (табл. 1).

Устойчивые к цефидероколу штаммы относились к двум различным сиквент-типам (ST 23 и ST 395), содержали гены карбапенемаз *bla*<sub>OXA-48</sub> (*K.pneumoniae* 3125) и *bla*<sub>NDM</sub> (*K.pneumoniae* БК-171),

**Таблица 1. Детерминанты антибиотикорезистентности у чувствительных и резистентных к цефидероколу штаммов *K.pneumoniae***

**Table 1. Determinants of antibiotic resistance in *K.pneumoniae* strains susceptible and resistant to cefiderocol**

Показатель		Штамм				
		МК-07	БК-167	37999	3125	БК-171
Сиквенс-тип		ST 11	ST 395	ST 395	ST 23	ST 395
МПК цефидерокола, мг/л		0,12	1	1	8	≥16
Карбапенемаза	OXA-48					
	NDM					
	KPC					
β-лактамы	blaTEM				1в, 104*	1в, 104*
	blaCTX-M			15	55	55
	blaSHV		11,182	1, 33	107	107
	blaOXA				1	1
	blaLEN7					
Аминогликозиды	aac(6')	lb-cr, lb9	lb-Hangzhou, lb-cr	lb-cr	lb-cr	lb-cr
	rmtF					
	aac(3)IIa					
Фторхинолоны	gyrA					
	parC					
	qnr	B1, S1	B1	B1	S1	S1
Фосфомицин	uhpT					
	FosA					
Хлорамфеникол	cat	A1, B3, I*	A1	A1	B3	B3
Тетрациклины	tet(A)					
Сульфаниламиды	sul				1	1
Триметоприм	dfrA				1	1
Рифампицин	arr	2	2	2, 3		
Эффлюкс	baeR					
	CRP					
	H-NS					
	oqxA					
	oqxB					
	Kpn	Ғ, E, H	H, G, Ғ, E	Ғ, E, G	Ғ, E, G	Ғ, E, G
Дефект поринов	ompK37					
	OmpA					

**Примечание.** Наличие генетических детерминант отмечено серой заливкой, при наличии генетических вариантов они указаны внутри отмеченных ячеек.

а также гены β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) различных групп, имели разнообразные системы эффлюкса и дефекты поринов ompK37 и OmpA.

И устойчивые, и чувствительные к цефидероколу штаммы имели генетические детерминанты резистентности к большинству не-β-лактамных антибиотиков.

В ходе выравнивания последовательности гена *CirA* исследованных штаммов с референсным штаммом *K.pneumoniae* ATCC 700603 было выявлено наличие несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые не приводили к изменениям в функциональной части полипептида и встречались как у чувствительных к цефидероколу штаммов, так и у резистентных. Замена T172A в гене *CirA* маркирована системой PROVEAN как функционально значимая, однако она обнаружена только у одного чувствительного штамма с МПК цефидерокола 0,12 мг/л, сведения о её значимости для формирования устойчивости в доступной литературе отсутствовали.

Выявлены функционально значимые замены в гене *FerA*, присутствовавшие только у резистентных к цефидероколу штаммов (табл. 2). Ген *Fiu* отличался от референсной последовательности двумя несинонимичными заменами, при этом одна из них (T351A) присутствовала как у чувствительных, так и у резистентных к цефидероколу штаммов. Замена T92S присутствовала только у резистентного штамма с МПК цефидерокола 8 мг/л.

Полногеномные последовательности 4 штаммов *K.pneumoniae* депонированы в базе данных NCBI GenBank: JAHCVF0000000000 (*K.pneumoniae* 3125), JAHVD0000000000 (*K.pneumoniae* МК-07), JANEPR0000000000 (*K.pneumoniae* БК-171), JAHCLY0000000000 (*K.pneumoniae* 37999).

## Обсуждение

Проведённое исследование демонстрирует высокую микробиологическую эффективность новых ингибиторозащищённых цефалоспоринов



**Таблица 2.** Минимальные подавляющие концентрации цефидерокола и функционально значимые несинонимичные замены в генах *CirA*, *FepA*, *Fiu* у штаммов *K.pneumoniae*

**Table 2.** Minimum inhibitory concentrations for cefiderocol and functionally significant nonsynonymous substitutions in *CirA*, *FepA*, *Fiu* genes in *K.pneumoniae* strains

Штамм	МПК, мг/л	<i>CirA</i>	<i>FepA</i>	<i>Fiu</i>
3125	8		<u>F472V</u>	<u>T92S</u> <u>T351A</u>
БК-171	≥16		<u>P64S</u>	<u>T351A</u>
МК-07	0,12	<u>T172A</u>		<u>T351A</u>
37999	1			<u>T351A</u>
БК-167	1			<u>T351A</u>

и карбапенемов в отношении штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы определённых типов. Показана активность цефидерокола в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *K.pneumoniae*, продуцирующих как сериновые карбапенемазы, так и МБЛ. Похожие результаты были получены в исследовании А. Ito и соавт. [12], в котором цефидерокол проявлял выраженную активность *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, а также карбапенемазы различных типов. При этом влияние эффлюксных насосов и дефектов пориновых каналов не оказывало значительного влияния на активность цефидерокола. Отсутствие влияния механизмов эффлюкса и дефектов поринов на активность цефидерокола также подтверждается результатами исследований А. Iregui и соавт. [13]. Для штаммов *K.pneumoniae*, имеющих мутации пориновых генов *ompK35* или *ompK36*, МПК цефидерокола были такими же, как и для штаммов без мутаций.

Грамотрицательные бактерии обладают различными белками-рецепторами наружной мембраны для транспорта сидерофоров катехолатного типа — TonB-зависимыми рецепторами, такими как *CirA*, *Fiu* и *FepA* [14]. Развитие резистентности к цефидероколу потенциально может быть обусловлено функциональной потерей одного из этих генов. В исследовании Qi Wang и соавт. [15] продемонстрировано наличие стоп-кодонов в функциональной части гена *CirA* практически у всех резистентных к цефидероколу штаммов *E.coli*. Однако данный механизм резистентности не являлся единственным, у всех исследуемых штаммов также были обнаружены мутации RBP3 (пенициллин-связывающих белков), которые являются важной мишенью для бета-лактамовых антибиотиков, и гены карбапенемазы *bla<sub>NDM-5</sub>*. В настоящем исследовании только 3 из 9 резистентных к цефидероколу штаммов являлись продуцентами МБЛ NDM. В работе S. Klein и соавт. [16] высокий уровень резистентности к цефидероколу (МПК ≥ 256 мг/л) у штаммов *Enterobacter cloacae* был связан с де-

лечениями либо инсерционными вставками в гене *CirA*. В недавнем исследовании С. L. McElheny и соавт. [17] резистентные к цефидероколу NDM-продуцирующие штаммы *K.pneumoniae* были получены в результате селективного давления антибиотика *in vitro*, что привело к замене в аминокислотной последовательности в гене *CirA*, а также сдвигу рамки считывания и раннему стоп-кодону. С другой стороны, в работе А. Ito и соавт. [12] показано, что делеции в гене *CirA* не оказывали существенного влияния на МПК цефидерокола, в то время как дополнительная делеция в гене *Fiu* приводила к значительному увеличению МПК. Ранее описанные функционально значимые замены в гене *CirA* у исследованных нами цефидерокол-резистентных штаммов отсутствовали. Также, в исследовании Р. Nordmann и соавт. [18] отмечено отсутствие чёткой закономерности между повышением МПК цефидерокола и мутациями, в частности отсутствовали мутации в генах, связанных с транспортом железа, включая *CirA* и *Fiu*.

## Заключение

Показана высокая микробиологическая эффективность новых ингибиторозащищённых карбапенемов и цефалоспоринов в отношении штаммов *K.pneumoniae* — продуцентов карбапенемаз определённых типов (меропенема/ваборбактама и имипенема-релебактама — в отношении продуцентов карбапенемазы KPC, цефтазидима/авибактама — в отношении продуцентов сериновых карбапенемаз KPC и OXA-48).

Выявлены штаммы с мутационной устойчивостью к цефидероколу — антибиотику, ранее не применявшемуся в Беларуси. Резистентные к цефидероколу штаммы являлись продуцентами карбапенемаз OXA-48 и NDM и имели функционально значимые несинонимичные замены в генах TonB-зависимых рецепторов катехолатных сидерофоров.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Kelly A.M., Mathema B., Larson E.L. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50 (2): 127–134. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.012.
- Петровская Т.А., Карпова Е.В., Тапальский Д.В., Можаровская Л.В., Баранов О.Ю. Молекулярно-генетические механизмы устойчивости нозокомиальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к полимиксинам и антибиотикам других групп по данным полногеномного секвенирования. *Вестник ВГМУ*. 2021; 20 (5): 34–41. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.5.34> [Petrovskaya T.A., Karpova E.V., Tapalski D.V., Mozharovskaya L.V., Baranov O.Y. Molecular-genetic mechanisms of resistance of nosocomial *Klebsiella pneumoniae* strains to polymyxins and antibiotics of other groups according to whole genome sequencing data. *Vestnik VSMU*. 2021; 20 (5): 34–41. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.5.34> (in Russian)]
- Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017; 8 (4): 460–469. doi: 10.1080/21505594.2016.1222343.
- Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A., Rodríguez L., Pérez-Landeiro A., Martínez-Lamas L. et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (11): 3170–3175. doi: 10.1093/jac/dky295.
- Bassetti M., Giacobbè D.R., Patel N., Tillotson G., Massey J. Efficacy and safety of Meropenem–Vaborbactam versus best available therapy for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in patients without prior antimicrobial failure: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther*. 2019; 36 (7): 1771–1777. doi: 10.1007/s12325-019-00981-y.
- Vena A., Castaldo N., Bassetti M. The role of new  $\beta$ -lactamase inhibitors in gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32 (6): 638–646. doi: 10.1097/QCO.0000000000000600.
- Kohira N., West J., Ito A., Ito-Horiyama T., Nakamura R., Sato T. et al. *In vitro* antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (2): 729–734. doi: 10.1128/AAC.01695-15.
- Karlowsky J.A., Hackel M.A., Tsuji M., Yamano Y., Echols R., Sahm D.F. *In vitro* activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53 (4): 456–466. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007.
- Naseer S., Weinstein E.A., Rubin D.B., Suvarna K., Wei X., Higgins K. et al. US Food and Drug Administration (FDA): benefit-risk considerations for Cefiderocol (Petroja). *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 72 (12): e1103–1111. doi: 10.1093/cid/ciaa1799.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
- Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*. 2012; 28 (8): 1166–1167. doi: 10.1093/bioinformatics/bts091.
- Ito A., Sato T., Ota M., Takemura M., Nishikawa T., Toba S. et al. *In vitro* antibacterial properties of Cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (1): e01454-17. doi: 10.1128/AAC.01454-17.
- Iregui A., Khan Z., Landman D., Quale J. Activity of Cefiderocol against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microbial Drug Resistance*. 2020; 26 (7): 722–726. doi: 10.1089/mdr.2019.0298.
- Леонов В.В., Миронов А.Ю., Ананьина И.В., Рубальская Е.Е., Сентюрова Л.Г. Микробные сидерофоры: строение, свойства и функции. *Астраханский медицинский журнал*. 2016; 11 (4): 24–37. [Leonov V.V., Mironov A.Yu., Anan'ina I.V., Rubal'skaya E.E., Sent'yurova L.G. Mikrobnye siderofory: stroenie, svoystva i funktsii. *Astrakhanskij meditsinskij zhurnal*. 2016; 11 (4): 24–37. (in Russian)]
- Wang Q., Jin L., Sun S., Yin Y., Wang R., Chen F. et al. Occurrence of high levels of Cefiderocol resistance in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* before its approval in China: a report from China CRE-Network. *Tyne DV, editor. Microbiol Spectr*. 2022; e02670-21. doi: 10.1128/spectrum.02670-21.
- Klein S., Boutin S., Kocer K., Fiedler M.O., Storzinger D., Weigand M.A. et al. Rapid development of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* during therapy is associated with heterogeneous mutations in the catecholate siderophore receptor cirA. *Clin Infect Dis*. 2022; 74 (5): 905–908. doi: 10.1093/cid/ciab511.
- McElheny C.L., Fowler E.L., Iovleva A., Shields R.K., Doi Y. *In vitro* evolution of Cefiderocol resistance in an NDM-Producing *Klebsiella pneumoniae* due to functional loss of CirA. *Goldberg JB, editor. Microbiol Spectr*. 2021; 9 (3): e01779-21. doi: 10.1128/Spectrum.01779-21.
- Nordmann P., Shields R.K., Doi Y., Takemura M., Echols R., Matsunaga Y. et al. Mechanisms of reduced susceptibility to Cefiderocol among Isolates from the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Clinical Trials. *Microbial Drug Resistance*. 2022; 28 (4): 398–407. doi: 10.1089/mdr.2021.0180.

## Информация об авторах

Карпова Елена Васильевна — ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь. ORCID: 0000-0002-3952-6187; Scopus Author ID: 57318423400

Тапальский Дмитрий Викторович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии УО Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь. ORCID: 0000-0002-9484-7848; Scopus Author ID: 6506992098

## About the authors

Elena V. Karpova — assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. ORCID: 0000-0002-3952-6187; Scopus Author ID: 57318423400

Dmitry V. Tapalski — D. Sc. in medicine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus. ORCID: 0000-0002-9484-7848; Scopus Author ID: 6506992098