

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
 Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

- 93 Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Султанова Ф.М., Балыкина Ю.Е. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19
- 108 Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А., Азизов И.С., Гольман И.А., Осипова Н.Н., Привольнев В.В., Стецюк О.У., Соколовская В.В. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг?
- 134 Рыбалкина Т.Н., Пульнова Н.Л., Каражас Н.В., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Спиридонова А.С., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И. Роль пневмоцист в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов с ортотопической трансплантацией сердца
- 139 Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., Магандалиева А.С., Керефова М.А. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца

Антибиотикорезистентность

- 147 Умпелева Т.В., Шульгина М.В., Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И. Чувствительность к антибактериальным препаратам нетуберкулезных микобактерий комплекса *Mycobacterium avium*, выделенных у пациентов Уральского федерального округа
- 156 Ермолаева С.А., Карпова Т.И., Андриянов П.А., Журилов П.А., Воронина О.Л., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Кунда М.С., Лискова Е.А., Груздева О.А., Климова Е.А., Посуховский Е.А., Кареткина Г.Н., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н., Пронина Т.В., Тартаковский И.С. Распространение антимикробной устойчивости среди клинических и пищевых изолятов *Listeria monocytogenes*, выделенных в Москве в 2019–2021 гг.

Антимикробные препараты

- 165 Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Халиулин А.В. Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов

Лабораторная диагностика

- 171 Мальчикова А.О., Клясова Г.А. *In house* метод ускоренной идентификации грибов из положительной гемокультуры с помощью матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии у больных с инфекцией кровотока

Опыт работы

- 181 Митрохин С.Д., Орлова О.Е., Янковская О.С., Гостева И.В., Галицкий А.А., Карпова И.В., Ведяшкина С.Г., Шкода А.С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации)

Обмен железа в бактериальной клетке: от физиологического значения к новому классу антимикробных препаратов

Козлов А.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Гусякова О.А., Халиулин А.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Козлов
Эл. почта: kozlov.biochemistry@yandex.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, комплекс *Burkholderia cepacia*, сидерофоры, цефидерокол.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Инфекционно-воспалительные осложнения в дыхательных путях, вызванные микроорганизмами комплекса *Burkholderia cepacia*, являются основной причиной смертности среди пациентов с муковисцидозом. Природные и приобретенные механизмы резистентности позволяют патогенным комплексам *Burkholderia cepacia* адаптироваться к условиям регулярной антибиотикотерапии, что обуславливает необходимость применения антибактериальных препаратов с альтернативным механизмом действия. Исследования значения железа как незаменимого фактора метаболизма бактерий и способов его приобретения из окружающей среды способствовали разработке нового антибиотика из группы цефалоспоринов – цефидерокола. В структуре цефидерокола формируется фрагмент, имитирующий сидерофоры – хелатирующие молекулы, обеспечивающий транспорт ионов железа во внутренние среды микроорганизма. Уникальный механизм, описываемый в научной литературе как «тройной конь», позволяет молекулам антибиотиков, конъюгированных с сидерофорами, эффективно проникать внутрь бактериальной клетки, оказывая бактерицидный эффект. Таким образом, цефидерокол может быть использован для лечения инфекционных осложнений в легких у больных муковисцидозом, вызванных бактериями комплекса *Burkholderia cepacia*, в том числе полирезистентными штаммами. Спектр активности цефидерокола также позволяет применять данный антибиотик в лечении инфекций, вызванных внутрибольничными штаммами грамотрицательных бактерий порядка *Enterobacterales*, родов *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Stenotrophomonas*.

Review

Iron metabolism in bacterial cells: from physiological significance to a new class of antimicrobial agents

Kozlov A.V., Lyamin A.V., Zhestkov A.V., Gusyaykova O.A., Khaliulin A.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contacts:

Andrey V. Kozlov
E-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru

Key words: cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia* complex, siderophores, cefiderocol.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Infectious complications in the respiratory tract caused by microorganisms from the *Burkholderia cepacia* complex are the main cause of death among patients with cystic fibrosis. Natural and acquired resistance mechanisms allow *Burkholderia cepacia* complex pathogens to adapt to the conditions of regular antibiotic therapy, which necessitates the use of antibacterial drugs with an alternative mechanism of action. Studies on the importance of iron as an essential factor in the metabolism of bacteria and methods of its acquisition from the environment contributed to the development of a new antibiotic from a number of cephalosporins – cefiderocol. In the structure of cefiderocol, a fragment is formed that imitates siderophores – chelating molecules that ensure the transport of iron ions into the internal environment of the microorganism. A unique mechanism, described in the scientific literature as a “Trojan horse”, allows antibiotic molecules conjugated with siderophores to effectively penetrate into the bacterial cell, exerting a bactericidal effect. Thus, cefiderocol can be used to treat infectious complications in the lungs of patients with cystic fibrosis caused by bacteria from the *Burkholderia cepacia* complex, including multidrug-resistant strains. In addition, the spectrum of activity of cefiderocol allows the use of this antibiotic in the treatment of infections caused by nosocomial gram-negative bacteria such as *Enterobacterales*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* and *Stenotrophomonas*.

Введение

XX в. в медицине ознаменовался революционным открытием пенициллина, что с одной стороны, позволило совершить колоссальный скачок в борьбе с бактериальными возбудителями инфекций, с другой, привело к порогу кризисной ситуации всемирное медицинское со-

общество, одной из приоритетных задач которого на сегодняшний день становится борьба с быстрым распространением антибиотикорезистентности во всех странах. Самолечение, отсутствие самостоятельной бактериологической службы во многих медицинских учрежде-

дениях, назначение антимикробных препаратов (АМП) эмпирически, нарушение дозы и кратности их приема, использование антибиотиков в сельском хозяйстве в качестве кормовых добавок – только часть причин, обуславливающих приобретение и широкое распространение среди инфекционных агентов различных механизмов резистентности. Это приводит к тому, что специалисты различных областей медицины сталкиваются с реальной угрозой широкого распространения панрезистентных штаммов микроорганизмов, перед которыми система здравоохранения может оказаться безоружной. Уже сегодня проблема резистентности – это не только экономические убытки из-за распространения резистентных штаммов и прямых затрат на терапию пациентов с внутрибольничными инфекциями, но и неизбежный рост средств, которые требуются для обеспечения нахождения пациента в стационаре [1, 2].

Этиопатогенез муковисцидоза и его инфекционных осложнений

Безусловно, большей части пациентов системно антибиотики назначаются только в условиях стационара или на амбулаторном этапе в периоды острых инфекционных состояний, что позволяет частично контролировать распространение невосприимчивости бактерий к АМП, оценивая микробный пейзаж отделений, определяя преобладающие типы резистентности выявленных штаммов, проводя ротацию антибиотиков, антисептиков и дезинфектантов в медицинском учреждении. Однако существуют целые популяции пациентов, которые в силу особенностей своего заболевания вынуждены регулярно или пожизненно применять АМП, значительно повышая вероятность появления в своем микробиоме резистентных штаммов. Одним из таких заболеваний является муковисцидоз – самое распространенное в мире наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза). Мутации приводят к дисфункции одноименного белка, являющегося активным переносчиком хлора и опосредованно регулирующего работу других ионных каналов клетки. Белок CFTR расположен на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток, поэтому результатом нарушения его функции является повышение вязкости секрета экзокринных желез. Вследствие этого у пациентов с муковисцидозом наблюдаются поражения целого ряда органов и систем: легких, поджелудочной железы, печени, кишечника и мужских половых желез [3–5].

По данным регистра больных муковисцидозом за 2019 г., в России проживает 3117 пациентов. Медиана возраста смерти пациентов с муковисцидозом составляет 22,4 года, при этом основная причина – бронхолегочные поражения. Этиопатогенетические особенности муковисцидоза обуславливают у пациентов секрецию густой и вязкой мокроты и нарушение функции мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях, что формирует благоприятные условия для их колонизации различными бактериями с раннего возраста. В результате это приводит к развитию хронической инфекции, обострения

которой могут стать жизнеугрожающими для больного. При этом особенностью микробиологического пейзажа легких у пациентов с муковисцидозом является его качественное и количественное разнообразие, вовлечение в инфекционный процесс десятков видов нетривиальных возбудителей, которые в большинстве своем в повседневной практике врача-бактериолога расцениваются как сапрофитные микроорганизмы, не имеющие клинического значения для обычных пациентов [6, 7].

Бактерии комплекса *Burkholderia cepacia* и их значение для пациентов с муковисцидозом

Одними из наиболее значимых микроорганизмов, участвующих в инфекционных процессах в дыхательных путях больных муковисцидозом, являются бактерии комплекса *Burkholderia cepacia* (ВСС), впервые выделенные в середине прошлого столетия из гниющих луковиц и расцененные как фитопатогены. Однако уже в конце 1970-х гг. данные микроорганизмы регулярно выделялись из мокроты пациентов с муковисцидозом и были описаны как имеющие клиническое значение наряду с «классическими» возбудителями, такими как синегнойная палочка и золотистый стафилококк. В дальнейшем эта группа патогенов становится одной из основных причин смертности среди больных муковисцидозом. У пациентов, инфицированных возбудителями из ВСС, обострения хронической инфекции в легких могут привести к развитию «цепация-синдрома», сопровождающегося пневмонией, лихорадкой, лейкоцитозом и бактериемией, переходящей в сепсис [8–10].

В связи с этим среди специалистов, занимающихся проблемой муковисцидоза, особенно остро встает вопрос своевременной и точной микробиологической диагностики с определением фенотипов резистентности возбудителей для последующего проведения адекватной антибиотикотерапии. Однако появляются другие трудности, связанные с родовыми и видовыми особенностями бактерий из ВСС: значительный для грамотрицательных микроорганизмов размер генома и конъюгация путем активного синтеза плазмид для передачи информации между видами и даже между родами позволяют данным возбудителям быстро адаптироваться к изменениям окружающей среды [11, 12]. Это способствовало стабильному существованию бактерий из ВСС в условиях постоянной антибиотикотерапии, как у больных муковисцидозом. В частности, это стало возможным благодаря наличию природной и быстрому развитию приобретенной невосприимчивости к АМП. На сегодняшний день известны следующие основные механизмы резистентности бактерий ВСС:

1. Ферментативная инактивация. Хромосомные бета-лактамазы различных классов эффективно гидролизуют практически все бета-лактамы антибиотиков, включая цефалоспорины 3 поколения (цефтазидим) и карбапенемы (имипенем), при этом часть этих ферментов не чувствительна к ингибиторам [13, 14].
2. Активное выведение (эффлюкс). У представите-

лей ВСС выявлено как минимум 6 генов, экспрессия которых приводит к удалению из микробной клетки фторхинолонов, аминогликозидов (включая тобрамицин), тетрациклинов, хлорамфеникола и триметоприма [15, 16].

3. Снижение проницаемости внешней мембраны. Мутации, приводящие к частичной утрате белковых каналов (поринов) и изменению структуры мембранных липополисахаридов обуславливают природную резистентность микроорганизмов из ВСС к аминогликозидам и полимиксину [17].
4. Модификация мишени действия. Мутации генов ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, обеспечивающих нормальную репликацию бактериальных нуклеиновых кислот, формируют резистентность бактерий ВСС к фторхинолонам (включая моксифлоксацин) [17, 18].

Для пациентов с муковисцидозом всегда существует риск появления резистентности у инфицирующих их возбудителей ВСС к целому ряду АМП, используемых в схемах лечения, что вынуждает применять препараты новых поколений фторхинолонов, карбапенемов и цефалоспоринов. Однако указанные группы антибиотиков могут иметь значительные недостатки, такие как высокая токсичность, недостаточная биодоступность в определенных локусах, появление побочных эффектов, ограничение использования в детском возрасте, а также быстрое формирование резистентности к некоторым из них. Таким образом, возникает необходимость в поиске новых АМП, способных преодолеть механизмы резистентности у микроорганизмов из ВСС и других значимых для пациентов с муковисцидозом грамотрицательных бактерий.

Одним из таких антибиотиков с высокой эффективностью может стать цефидерокол – новый цефалоспорин, имеющий в своей структуре фрагмент, имитирующий природные молекулы сидерофоров, необходимые для нормального метаболизма железа в микробной клетке.

Роль железа в метаболизме бактерий комплекса *Burkholderia ceracia*

Для бактерий ВСС железо является одним из ключевых микроэлементов метаболизма. Способность этого металла легко менять свою валентность делает его одним из основных компонентов окислительно-восстановительных реакций в клетке. Железо входит в состав цитохромов и ферредоксинов – белков, обеспечивающих синтез энергии, а также является кофактором рибонуклеотидредуктаз I класса, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. Кроме того, железо входит в состав каталазы и супероксиддисмутазы – ферментов, защищающих микробную клетку от активных форм кислорода и окислительного стресса [19, 20]. Именно поэтому для поддержания своей жизнедеятельности представителям ВСС нужен постоянный источник железа. Однако попадая в дыхательные пути пациента, микроорганизмы сталкиваются с дефицитом необходимого микроэле-

мента, так как его основная часть находится в тканях в секвестрированном с различными белками состоянии, а количество свободного железа на поверхности эпителиальных клеток является скудным. В связи с этим активируются механизмы получения железа из окружающей среды, например, выделение бактериальной клеткой протеолитических ферментов для высвобождения железа из внутриклеточного пула и дальнейший его захват с помощью высокоаффинных хелатирующих молекул – сидерофоров [21].

Известно, что бактерии ВСС продуцируют 4 основных вида сидерофоров: орнибактин, цепацяхелин, пиохелин и цепабактин. При этом орнибактин является основным сидерофором для всех представителей ВСС, а остальные – вторичными сидерофорами, которые обладают меньшим сродством к железу и характеризуются специфичностью по видовой принадлежности микроорганизма. Например, *B. cenocepacia* и *B. stabilis* синтезируют пиохелин в качестве вторичного сидерофора, в то время как *B. multivorans* и *B. pyrrocinia* продуцируют цепацяхелин [22]. После захвата железа сидерофоры связываются со специфическими пептидными рецепторами на поверхности бактерии, которые, при взаимодействии с сидерофорами, меняют свою конформацию, превращаясь в β -бочки (порины), обеспечивая тем самым поступление металла в периплазматическое пространство, который в дальнейшем и используется для нужд бактериальной клетки. В условиях избытка железа синтез сидерофоров ингибируется, так как его накопление может катализировать реакцию Фентона, приводящую к образованию свободно-радикальных соединений, токсичных для бактериальной клетки [23, 24].

Цефидерокол – цефалоспорин с новым механизмом действия против грамотрицательных бактерий

Роль железа в метаболизме бактерий, а также механизмы его приобретения были хорошо изучены уже в 1990-е гг. Компания Shionogi & Co., Ltd (Япония) предпринимала попытки создания антибиотиков, имитирующих сидерофоры. Однако создание новых цефалоспоринов, имеющих в своей структуре сидерофоры, не увенчалось успехом из-за их низкой стабильности и токсичности. Но спустя 20 лет сотрудники Shionogi & Co., Ltd возобновили исследования по созданию сидерофорных антибиотиков и представили цефидерокол, который в 2020 г. был одобрен FDA для применения в США [25, 26].

По своей химической структуре цефидерокол наиболее сходен с другими цефалоспоринами, используемыми в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, – цефепимом и цефтазидимом. Ключевое отличие цефидерокола заключается в наличии фрагмента, имитирующего сидерофор катехолатного типа, который хелатирует трехвалентное железо. Таким образом, формируется молекула, имеющая в своей структуре две основные функциональные части –

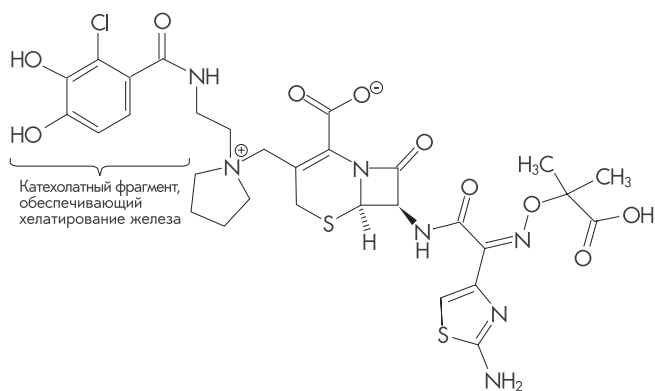


Рисунок 1. Структура цефидерокола

сидерофор и антибиотик. Структура цефидерокола представлена на Рисунке 1.

После захвата железа цефидерокол активно транспортируется в бактериальную клетку через внешнюю мембрану, попадая в периплазматическое пространство. В периплазматическом пространстве цефидерокол отделяется от железа и далее действует как классический цефалоспориин – связывается с пенициллиносвязывающими белками, ингибируя синтез пептидогликана клеточной стенки бактерии. Таким образом, используя опосредованное сидерофором усвоение железа возбудителем, цефидерокол проникает в микробную клетку, игнорируя механизмы резистентности и оказывая бактерицидный эффект.

Однако в отличие от большинства бета-лактамов антибиотиков, цефидерокол не обладает достаточной бактерицидной активностью в отношении грамположительных возбудителей, а также анаэробных микроорганизмов. Отчасти отсутствие влияния на анаэробов объясняется меньшей потребностью в железе микроорганизмов с анаэробным типом метаболизма [27, 28]. Также остается актуальной проблема практического применения: в нормативных документах рекомендуется проводить оценку чувствительности микроорганизмов к цефидероколу с помощью определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) методом последовательных разведений в бульоне Мюллера – Хинтона, обедненном железом, чтобы обеспечить максимально воспроизводимые МПК для прогнозирования активности антибиотика *in vivo*. В свою очередь, это требует дополнительных материалов и подготовки. Выявлено, что при тестировании цефидерокола с применением стандартного бульона Мюллера – Хинтона значения МПК выше, чем при использовании бульона, обедненного железом. Данный эффект может быть связан с тем, что транспорт железа в микробную клетку, а, соответственно, и погло-

щение антибиотика, увеличивается в условиях дефицита данного элемента [29, 30]. Это имитирует условия тканей и физиологических сред организма, характеризующиеся низким содержанием ионизированной формы железа. Помимо этого в руководствах и рекомендациях предоставляются различные критерии интерпретации результатов определения чувствительности микроорганизмов к цефидероколу. Так, согласно протоколам CLSI, бактерии порядка *Enterobacterales*, родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* считаются чувствительными при МПК ≤ 4 мг/л, резистентными – при МПК ≥ 16 мг/л. Наряду с этим, согласно рекомендациям EUCAST, эти же возбудители при МПК ≤ 2 мг/л считаются чувствительными, МПК > 4 мг/л – резистентными [31]. Такие существенные различия могут повлиять на результаты отчетов по определению чувствительности и выявлению резистентности различных возбудителей к цефидероколу в разных странах.

Кроме того, отсутствуют рекомендации по определению чувствительности к цефидероколу бактерий ВСС, что может затруднить проведение и коррекцию терапии у больных муковисцидозом.

Заключение

На сегодняшний день цефидерокол остается единственным антибиотиком, способным преодолевать наиболее распространенные механизмы резистентности грамотрицательных бактерий, такие как продукция сериновых и металло-бета-лактамаз, потеря поринов и эффлюкс.

Исходя из вышеописанного, цефидерокол может занять важное место в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе у пациентов с муковисцидозом. Его уникальный механизм действия, известный по научным публикациям как «тройной конь», обеспечивает не только эффективное проникновение и накопление антибиотика в бактериальной клетке, но и его невосприимчивость к механизмам резистентности, включая продукцию металло-бета-лактамаз, что в совокупности может в значимой степени облегчить лечение инфекций, вызванных представителями порядка *Enterobacterales*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., а также ограничить их распространение во внутрибольничной среде. Помимо этого спектр активности цефидерокола позволяет использовать данный антибиотик в лечении инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом не только в отношении вышеперечисленных актуальных возбудителей, но и в перспективе для эрадикации не менее опасных для них представителей ВСС.

Литература

- Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2018;20(1):24-34. Russian. (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: 10.36488/стмас.2018.1.24-34
- Khokhlova O.E., Larionova I.A., Perianova O.V., Kozlov R.S., Edelstein M.V., Modestov A.A., et al. The mechanisms of antibiotic resistance in major pathogens of purulent-inflammatory complications in cancer patients. *Infekcija i immunitet*. 2021;11(2):324-336. Russian. (Хохлова О.Е., Ларионова И.А., Перьянова О.В., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Модестов А.А. и соавт. Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):324-336.) DOI: 10.15789/2220-7619-TMO-1379
- Naehrig S., Chao C.M., Naehrlich L. Cystic fibrosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33-34):564-574. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0564
- Bierlaagh M.C., Muilwijk D., Beekman J.M., van der Ent C.K. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2731-2739. DOI: 10.1007/s00431-021-04168-y
- Jennings M.T., Flume P.A. Cystic fibrosis: translating molecular mechanisms into effective therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):897-902. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201802-075FR
- Françoise A., Héry-Arnaud G. The microbiome in cystic fibrosis pulmonary disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):536. DOI: 10.3390/genes11050536
- Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):727-736. DOI: 10.1055/s-0039-1698464
- Goodlet K.J., Nailor M.D., Omar A., Huang J.L., LiPuma J.J., Walia R., et al. Successful lung re-transplant in a patient with cepacia syndrome due to *Burkholderia ambifaria*. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):e1-e4. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.08.011
- Hauser N., Orsini J. Cepacia syndrome in a non-cystic fibrosis patient. *Case Rep Infect Dis*. 2015;2015:537627. DOI: 10.1155/2015/537627
- Kalferstova L., Kolar M., Fila L., Vavrova J., Drevinek P. Gene expression profiling of *Burkholderia cenocepacia* at the time of cepacia syndrome: loss of motility as a marker of poor prognosis? *J Clin Microbiol*. 2015;53(5):1515-1522. DOI: 10.1128/JCM.03605-14
- Agnoli K., Schwager S., Uehlinger S., Vergunst A., Viteri D.F., Nguyen D.T., et al. Exposing the third chromosome of *Burkholderia cepacia* complex strains as a virulence plasmid. *Mol Microbiol*. 2012;83(2):362-378. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2011.07937.x
- Leitão J.H., Sousa S.A., Ferreira A.S., Ramos C.G., Silva I.N., Moreira L.M. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia* complex pathogens and related species. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;87(1):31-40. DOI: 10.1007/s00253-010-2528-0
- Poirel L., Rodriguez-Martinez J.M., Plésiat P., Nordmann P. Naturally occurring Class A β -lactamases from the *Burkholderia cepacia* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):876-882. DOI:10.1128/AAC.00946-08
- Everaert A., Coenye T. Effect of β -Lactamase inhibitors on *in vitro* activity of β -Lactam antibiotics against *Burkholderia cepacia* complex species. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:44. DOI: 10.1186/s13756-016-0142-3
- Buroni S., Matthijs N., Spadaro F., Van Acker H., Scofone V.C., Pasca M.R., et al. Differential roles of RND efflux pumps in antimicrobial drug resistance of sessile and planktonic *Burkholderia cenocepacia* cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7424-7429. DOI: 10.1128/AAC.03800-14
- Podnecky N.L., Rhodes K.A., Schweizer H.P. Efflux pump-mediated drug resistance in *Burkholderia*. *Front Microbiol*. 2015;(6):305. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00305
- Rhodes K.A., Schweizer H.P. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist Updat*. 2016;28:82-90. DOI: 10.1016/j.drug.2016.07.003
- Shommu N.S., Vogel H.J., Storey D.G. Potential of metabolomics to reveal *Burkholderia cepacia* complex pathogenesis and antibiotic resistance. *Front Microbiol*. 2015;6:668. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00668
- Berluti F., Morea C., Battistoni A., Sarli S., Cipriani P., Superti F., et al. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):661-670. DOI: 10.1177/039463200501800407
- Sass A.M., Coenye T. Low iron-induced small RNA BrrF regulates central metabolism and oxidative stress responses in *Burkholderia cenocepacia*. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236405. DOI: 10.1371/journal.pone.0236405
- Tyrrell J., Whelan N., Wright C., Sá-Correia I., McClean S., Thomas M., et al. Investigation of the multifaceted iron acquisition strategies of *Burkholderia cenocepacia*. *Biometals*. 2015;28(2):367-380. DOI: 10.1007/s10534-015-9840-1
- Butt A.T., Thomas M.S. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:460. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00460
- Cornelis P., Wei Q., Andrews S.C., Vinckx T. Iron homeostasis and management of oxidative stress response

- in bacteria. *Metallomics*. 2011;3(6):540-549. DOI: 10.1039/c1mt00022e
24. Wang F., Yao J., Tian L., Zhou Y., Chen H., Chen H., et al. Microcalorimetric investigation of the toxic action of ammonium ferric (III) sulfate on the metabolic activity of pure microbes. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2008;25(3):351-357. DOI: 10.1016/j.etap.2007.11.004
25. Sato T., Yamawaki K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):S538-S543. DOI: 10.1093/cid/ciz826
26. Wu J.Y., Srinivas P., Pogue J.M. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Infect Dis Ther*. 2020;9(1):17-40. DOI: 10.1007/s40121-020-00286-6
27. Syed Y.Y. Cefiderocol: a review in serious gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81(13):1559-1571. DOI: 10.1007/s40265-021-01580-4
28. 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*. 2017;62(1):e01454-17. DOI: 10.1128/AAC.01454-17
29. Albano M., Karau M.J., Schuetz A.N., Patel R. Comparison of agar dilution to broth microdilution for testing *in vitro* activity of cefiderocol against Gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol*. 2020;59:e00966-20. DOI: 10.1128/JCM.00966-20
30. Ito A., Nishikawa T., Matsumoto S., Yoshizawa H., Sato T., Nakamura R., et al. Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:7396-7401. DOI: 10.1128/AAC.01405-16
31. Simner P.J., Patel R. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing considerations: the Achilles' heel of the Trojan horse? *J Clin Microbiol*. 2020;59(1):e00951-20. DOI: 10.1128/JCM.00951-20