



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.iacsmac.ru

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

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

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

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.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, 2020.

Содержание

- Зайцев А.А.
84 Письмо в редакцию

Болезни и возбудители

- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н.
88 Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19
- Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В.
92 Генетическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Смоленской области

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
96 Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
119 Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования
- Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В.
128 Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
137 Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности
- Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В.
143 Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Опыт работы

- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С.
149 Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска
- Буркальцева М.В., Лазарева А.В., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Крылов С.В., Михайлова Н.А., Поддубиков А.В., Лазарев С.А., Зверев В.В., Крылов В.Н.
155 Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

Буркальцева М.В.¹, Лазарева А.В.², Плетенева Е.А.¹, Шабурова О.В.¹, Крылов С.В.¹, Михайлова Н.А.¹, Поддубиков А.В.¹, Лазарев С.А.¹, Зверев В.В.¹, Крылов В.Н.¹

¹ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Мария Владленовна Буркальцева
Эл. почта: mariabour@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, ко-инфекция, взаимодействие бактерий, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Выявить взаимодействия между бактериальными патогенами, присутствующими в очаге легочной инфекции у пациентов с муковисцидозом, и оценить их возможное влияние на течение инфекционного процесса.

Материалы и методы. В работе были использованы: штамм *Alcaligenes faecalis* LGBP, выделенный из внешней среды; клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa*; штаммы *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes faecalis* и штамм *Bacillus subtilis*; стандартный лабораторный штамм *P. aeruginosa* PAO1, его лизогены по умеренным бактериофагам разных видов и фагоустойчивые мутанты. Визуализация и оценка эффектов взаимодействия между бактериями проводились при сочетанной инфекции *in vitro* бактерий штамма *A. faecalis* LGBP и изученных штаммов.

Результаты. Показано, что бактерии *A. faecalis*, часто участвующие в коинфекции легких при муковисцидозе, стимулируют рост большинства изученных штаммов *P. aeruginosa*, а также бактерий некоторых других видов, например *B. subtilis*. Характер этих межвидовых взаимодействий зависит прежде всего от конкретного штамма *A. faecalis* и от физиологических особенностей инфицирующих штаммов *P. aeruginosa*. Контакты между бактериями при совместном росте могут изменять как физические свойства поверхности контактирующих бактерий разных видов (скорость распространения), так и ход биохимических реакций в контактирующих бактериях (появление пигментации, изменение характера автоплакирования, уменьшение продукции альгината).

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить, что визуально распознаваемые взаимодействия, подобные взаимодействиям *A. faecalis* LGBP, проявляющиеся *in vitro* с клиническими изолятами *P. aeruginosa*, могут влиять на течение хронических инфекций и результаты их лечения. Расширение модельных исследований межвидовых взаимодействий бактерий может способствовать более глубокому пониманию их молекулярного механизма, что будет полезно для оптимизации терапии.

Original Article

Imaging of the bacterial interactions in lung co-infection in cystic fibrosis patients

Burkaltseva M.V.¹, Lazareva A.V.², Pleteneva E.A.¹, Shaburova O.V.¹, Krylov S.V.¹, Mikhailova N.A.¹, Poddubikov A.V.¹, Lazarev S.A.¹, Zverev V.V.¹, Krylov V.N.¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Contacts:

Maria V. Burkaltseva
E-mail: mariabour@mail.ru

Key words: cystic fibrosis, co-infection, bacterial interactions, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To identify bacterial interactions at the site of infection in cystic fibrosis patients and to assess their possible effects on the course of infection.

Materials and methods. The following strains were used in this study: *Alcaligenes faecalis* LGBP strain, isolated from the environment; clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*; *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes faecalis*, and *Bacillus subtilis* strains; the standard laboratory *P. aeruginosa* PAO1 strain and its lysogens by temperate bacteriophages of various species, and its phage-resistant mutants. Imaging and evaluation of the effects of bacterial interaction was performed in an *in vitro* co-infection with *A. faecalis* LGBP and the tested strains.

Results. The bacteria of *A. faecalis* which are often involved in the lung co-infection in cystic fibrosis have been shown to stimulate the growth of most of the tested *P. aeruginosa* strains, as well as bacteria of some other species (for example, *B. subtilis*). The interspecies interactions pattern depends primarily on the strain of *A. faecalis* and physiological features of the infecting *P. aeruginosa* strains. When growing concurrently, the contacts between bacteria may change both the physical properties of the contacting bacteria surface (propagation rate) and the course of biochemical reactions in the contacting bacteria (occurrence of pigmentation, change in auto-plaquing pattern, reduction in alginate production).

Conclusions. The results suggest that visually recognizable interactions are similar to the interactions of *A. faecalis* LGBP, exhibited *in vitro* with clinical isolates of *P. aeruginosa*, may influence on the course of chronic infections and their treatment results. Expanding of model studies of bacterial interspecies interactions may contribute to better understanding of their molecular mechanism that may be useful for optimizing therapy.

Введение

Муковисцидоз (МВ) – заболевание человека, вызванное мутациями в гене CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза). Нарушение обмена ионов электролитов при этих мутациях ведет к накоплению в легких жидкости, что создает благоприятные условия для развития бактерий. Основной причиной тяжелого течения и высокой смертности при МВ является хроническое инфицирование легких бактериями вида *Pseudomonas aeruginosa* (причем в начале инфекции в комбинации со стафилококками) и последующая коинфекция бактериями других видов: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* [1–8].

Интенсивная антибактериальная терапия в начале заболевания может лишь отсрочить переход болезни в хроническое течение [9], тогда как присоединение вторичной инфекции ухудшает прогноз, приводя к ускоренному разрушению легочной ткани.

Антибактериальная терапия осложненной формы приводит к появлению мутантов бактерий, устойчивых к антибиотикам. Предполагается, что в таких случаях в качестве антибактериального агента можно использовать вирусы бактерий – бактериофаги. Принципиальная возможность этого была подтверждена в 1992 г. при изучении эффективности применения индивидуально подобранных смесей фагов для элиминации штаммов *P. aeruginosa* в группе детей с МВ в условиях специализированного клинического центра [10, 11]. Проведенная фаготерапия больному ребенку с МВ способствовала удалению инфицирующего штамма *A. xylosoxidans* [12]. Значительный интерес к изучению возможности применения фагов в лечении легочной инфекции при МВ проявляют западные исследователи, использующие модельные системы [13, 14].

Большое значение в дальнейшем развитии фаготерапии при МВ может иметь, по нашему мнению, создание *in vitro* модели для выявления и изучения разнообразия и молекулярных механизмов взаимодействия бактерий разных видов, встречающихся при этом заболевании. В данной работе описана одна из возможных моделей, характеризующая *in vitro* различные случаи взаимодействий клинических изолятов *P. aeruginosa* и некоторых других видов бактерий с выделенным из природного источника штаммом *A. faecalis* LGBP.

Материалы и методы

Бактериальные штаммы, использованные в исследовании

Штамм *A. faecalis* LGBP, выделенный из внешней среды, обладает способностью избирательно изменять

рост бактерий разных видов, в том числе *P. aeruginosa*, инфицирующих легкие больных МВ.

Штамм *P. aeruginosa* PAO1 – музейный лабораторный штамм, используемый как хозяин для бактериофагов, – получен от В. Holloway (Австралия). Лизогены *P. aeruginosa* PAO1 по умеренным фагам разных видов, в том числе фагам-транспозонам и варианты, устойчивые к разным вирулентным фагам, получены в лаборатории генетики бактериофагов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Клинические изоляты *P. aeruginosa*, использованные в данной работе, выделены при различных инфекциях (включая МВ) в России и получены из музея бактериальных культур Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Штамм *P. aeruginosa* Pse163, продуцирующий большое количество альгината, получен от М. Vanechoutee (Бельгия).

Штаммы *A. faecalis* 483 и *Bacillus subtilis* 6633 предоставлены ЦКП коллекции НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. Штаммы бактерий *A. xylosoxidans* и *A. baumannii* взяты из коллекции ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Штаммы *Escherichia coli* W3350 и *Escherichia coli* C600 получены от А. Campbell (США). Штамм *Brevibacterium* spp. взят из коллекции лаборатории генетики бактериофагов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Условия культивирования бактерий

В качестве среды для выращивания бактерий использовался LB-агар (на 1 л дистиллированной воды: VactoAgar – 15 г, VactoTriptone – 10 г, Дрожжевой экстракт – 5 г, NaCl – 10 г; стерилизация 1 атм, 0,5 ч.). Инкубация бактерий проводилась при температуре 37°C в течение 48 или 72 ч.

Оценка эффектов взаимодействия бактерий

Для оценки эффектов коинфекции проводили сравнение особенностей, проявляемых при совместном росте *in vitro* бактерий штамма *A. faecalis* LGBP и изученных штаммов, в том числе скорости поверхностного распространения, образования специфических пигментов и зависимость этих процессов от разнообразия коинфицирующих бактерий. Посевы бактерий проводили уколом, совместные посевы двух штаммов – «уколом в укол».

Результаты

На Рисунке 1 показано сравнение роста бактерий нескольких видов по отдельности и при совместном посеве со штаммом *A. faecalis* LGBP. В двух случаях – *A. xylosoxidans* и *P. aeruginosa* – наблюдается очевид-

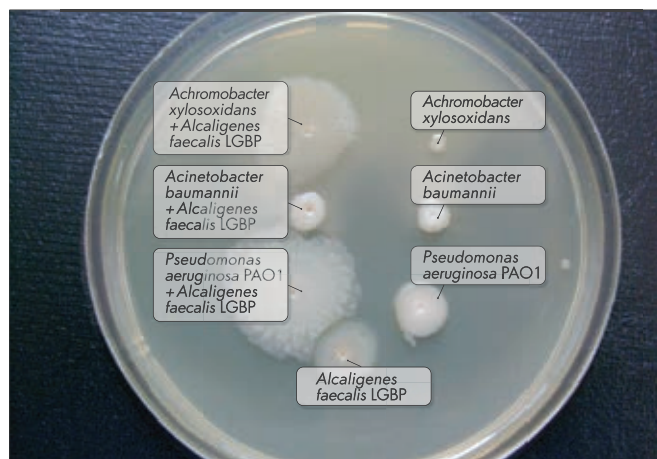


Рисунок 1. Рост различных видов бактерий по отдельности и при совместном посеве со штаммом *A. faecalis* LGBP

Справа – рост из «уколов» суспензий бактерий *A. xylosoxidans*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* PAO1; внизу в центре – рост *A. faecalis* LGBP; слева – рост совместных посевов («укол в укол») бактерий трех видов вместе с *A. faecalis* LGBP (сверху вниз: *A. xylosoxidans*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* PAO1); инкубация 3 дня при температуре 37°C.

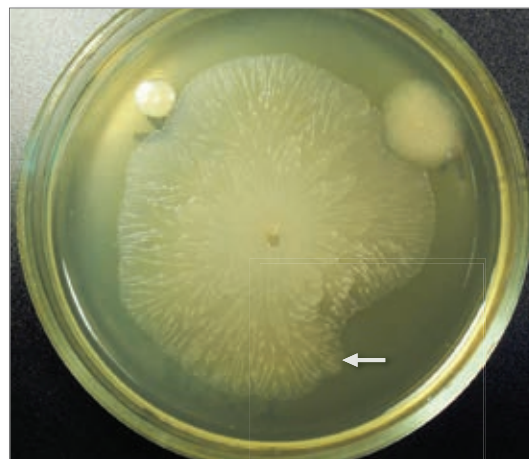


Рисунок 2а. Скорость распространения смеси бактерий *A. faecalis* и *P. aeruginosa* PAO1 (укол смеси в центре чашки) в сравнении с ростом каждого из этих штаммов при раздельном посеве уколом

Слева сверху – *P. aeruginosa* PAO1, справа сверху – *A. faecalis* LGBP; инкубация 48 ч. при температуре 37°C; стрелкой показано место краевой зоны, из которого брался рассев.

ный эффект ускорения роста при совместных посевах с *A. faecalis* LGBP.

Иногда совместный рост двух видов бактерий приводит к эффекту необычно быстрого распространения смеси бактерий (Рисунок 2а). При рассеве материала, взятого из краевой зоны совместного роста *A. faecalis* LGBP и *P. aeruginosa* PAO1, показанного на Рисунок 2а (обозначено стрелкой), обнаружилось как выщепление бактерий двух исходных видов, так и необычный характер роста смешанной популяции (Рисунок 2б).

Чтобы оценить распространенность этого эффекта, в работе использовали клинические изоляты *P. aeruginosa*, а также музейного штамма *P. aeruginosa* PAO1. Как оказалось, степень межвидового взаимодействия *A. faecalis* с *P. aeruginosa* зависела от свойств конкретных штаммов обоих видов (Рисунок 3). Это взаимодействие, приводящее к быстрому распространению зоны совместного роста, наблюдалось и в случае совместного посева штаммов *A. faecalis* с бактериями спорообразующего вида *B. subtilis* (Рисунок 4).

Можно предположить, что в основе таких межвидовых взаимодействий лежит изменение свойств поверхности контактирующих бактерий разных видов (что подтверждается также наблюдаемой в некоторых случаях стимуляцией синтеза пигментов, свойственных *P. aeruginosa*) (Рисунок 5).

Присутствие в геноме бактерий умеренных профагов-транспозонов (D3112, PM116) не оказывало значимого влияния на проявление эффекта межвидового взаимодействия, как и адсорбционная устойчивость к вирулентным фагам нескольких видов (PB1-подобным, KMV-подобным, Luz24-подобным), используемым в фаготерапии.



Рисунок 2б. Рассев материала из краевой зоны совместного роста *A. faecalis* LGBP и *P. aeruginosa* PAO1, показанного на Рисунок 2а

Нельзя недооценивать возможный клинический эффект межвидовых взаимодействий, приводящих к изменению поверхностных свойств бактерий разных видов. Действительно, возникновение ассоциаций бактерий разных видов в очаге инфекции, например в легких, может приводить к ускорению распространения инфекции из первоначального очага и значительному ухудшению состояния больного.

В то же время не исключается возможность и других эффектов. На Рисунок 6 представлен результат со-



Рисунок 3. Характер роста штаммов *A. faecalis* LGBP (а) (слева вверху) и *A. faecalis* 415 (б) (слева вверху) с клиническим изолятом *P. aeruginosa* 242

Рост справа вверху на обоих рисунках; внизу – рост смесей соответствующих штаммов.



Рисунок 4. Взаимодействие штаммов *A. faecalis* LGBP (а) (слева вверху) и *A. faecalis* 415 (б) (слева вверху) со штаммом *B. subtilis* 6633

Рост справа вверху на обоих рисунках; внизу – совместный посев уколом; инкубация 48 ч. при температуре 37°C.

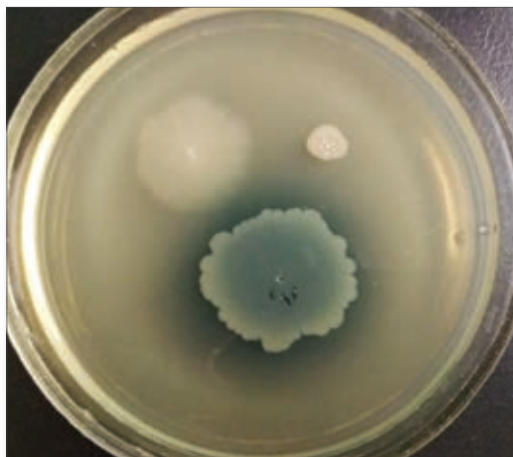


Рисунок 5. Совместный рост штамма *A. faecalis* LGBP и клинического изолята *P. aeruginosa* 190 сопровождается синтезом пиоцианина

Слева вверху – *A. faecalis* LGBP, справа – *P. aeruginosa* 190, внизу – совместный посев уколом; инкубация 48 ч. при температуре 37°C.

вместного роста штамма *A. faecalis* LGBP и клинического изолята *P. aeruginosa* Pse163, выделенного от больного МВ, который образует большое количество высоковязкой полиальгиновой кислоты. Как можно видеть, при совместной инфекции *P. aeruginosa* Pse163 с *A. faecalis* LGBP изменяется характер роста штамма Pse163: происходит видимое уменьшение продукции альгината, при этом увеличения зоны роста штамма Pse163 не наблюдается.

Из 34 изученных штаммов, случайно отобранных из коллекции клинических изолятов *P. aeruginosa*, при совместном посеве со штаммом *A. faecalis* LGBP у 20 наблюдалось ускорение совместного поверхностного распространения. При этом в 5 случаях появлялась характерная сине-зеленая пигментация (синтез пиоцианина), а в 6 случаях из 8 проверенных плакирующих штаммов *P. aeruginosa* наблюдались изменения размера и количества плаков.

В то же время при совместном росте штамма *A. faecalis* LGBP и бактерий других видов (*E. coli*,

A. baumannii, *Brevibacterium* spp.) видимых эффектов взаимодействия, влияющих на скорость поверхностного распространения, не наблюдалось.

Обсуждение

Как показано в данной работе, бактерии вида *A. faecalis*, часто участвующие в коинфекции легких при МВ, стимулируют рост не только большинства изученных штаммов *P. aeruginosa*, но и бактерий некоторых других видов, например *B. subtilis*. Полученные результаты позволяют предположить, что разнообразные визуально распознаваемые взаимодействия, подобные взаимодействиям штамма *A. faecalis* LGBP, проявляемые *in vitro* с клиническими изолятами *P. aeruginosa*, могут влиять на течение заболевания.

Характер этих взаимодействий может зависеть от разных причин, в том числе от конкретного штамма *A. faecalis* и от особенностей инфицирующих штаммов *P. aeruginosa*. Происходящие при этом контакты могут изменять как физические свойства поверхности контактирующих бактерий разных видов, так и ход биохимических реакций в контактирующих бактериях, что прямо подтверждается межвидовой комплементацией в синтезе пиоцианина (Рисунок 6).

Расширение исследований различных аспектов межвидовых взаимодействий при хронических инфекциях при МВ могут способствовать более глубокому пониманию их молекулярных механизмов, что будет способствовать оптимизации терапии. При этом одно из возможных направлений – исследование *in vitro* оптимальных композиций бактериальных штаммов разных видов, приводящих к снижению образования альгината у конкретного пациента. С другой стороны, вполне возможно, что описываемые случаи внезапного резкого ухудшения состояния больных МВ [15] могут объясняться неожиданным присоединением сочетанной инфекции. Это должно стать сигналом о необходимости быстрого изменения терапии (в том числе, например, индивидуального подбора различных бактериофагов и антибиотиков, активных в от-



Рисунок 6. Рост бактерий штаммов *P. aeruginosa* Pse163; *P. aeruginosa* Pse163 и *A. faecalis* LGBP из совместного посева уколом; *A. faecalis* LGBP (слева направо)

ношении смеси бактерий в состоянии взаимодействия). Такой подход потребует постоянного выделения и изучения новых вирулентных бактериофагов. Не исключено, что использование описанной процедуры экспресс-визуализации межвидовых взаимодействий может оказаться полезным и в других случаях, где необходима их быстрая оценка, например, в подборе комбинаций бактерий для составления и оптимизации пробиотических композиций.

Литература

- Mariani-Kurkdjian P., Bingen E. Pathogenic bacteria in cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2003;10(Suppl. 2):342s-346s. DOI: 10.1016/S0929-693X(03)90050-9
- Navon-Venezia S., Ben-Ami R., Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:306-313. DOI: 10.1097/01.qco.0000171920.44809.f0
- Tan K., Conway S.P., Brownlee K.G., Etherington C., Peckham D.G. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:101-104. DOI: 10.1002/ppul.10143
- Van Daele S., Verhelst R., Claeys G., Verschraegen G., Franckx H., Van Simaey L., et al. Shared genotypes of *Achromobacter xylosoxidans* strains isolated from patients at a cystic fibrosis rehabilitation center. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2998-3002. DOI: 10.1128/JCM.43.6.2998-3002.2005
- Ronne Hansen C., Pressler T., Hoiby N., Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients: a retrospective case-control study. *J Cyst Fibros.* 2006;5:245-251. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.04.002
- De Baets F., Schelstraete P., Van Daele S., Haerynck F., Vanechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros.* 2007;6:75-78. DOI: 10.1016/j.jcf.2006.05.011
- Stobbelaar K., Van Hoorenbeeck K., Lequesne M., De Dooy J., Ho E., Vlieghe E., et al. Sepsis caused by *Achromobacter xylosoxidans* in a child with cystic fibrosis and severe lung disease. *Am J Case Rep.* 2016;17:562-566. DOI: 10.12659/AJCR.896577
- Talbot N.P., Flight W.G. Severe *Achromobacter xylosoxidans* infection and loss of sputum bacterial diversity in an adult patient

- with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016;(20 Suppl.):27-29. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.06.011
9. Cools P., Ho E., Vranckx K., Wurth B., Franckx H., Ievenet G., et al. Epidemic *Achromobacter xylosoxidans* strain among Belgian cystic fibrosis patients and review of literature. *BMC Microbiol.* 2016;24:16(1):122. DOI: 10.1186/s12866-016-0736-1
 10. Shabalova L.A., Kapranov N.I., Krylov V.N. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with CF to *P. aeruginosa* bacteriophage. Proceedings of 6th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Washington D.C., USA, October 15-18, 1992; p. 295.
 11. Krylov V., Shaburova O., Pleteneva E., Bourkaltseva M., Krylov S., Kaplan A., et al. Modular approach to select bacteriophages targeting *Pseudomonas aeruginosa* for their application to children suffering with cystic fibrosis. *Front Microbiol.* 2016;7:1631. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01631
 12. Hoyle N., Zhvaniya P., Balarjishvili N., Bolkvadze D., Naderishvili L., Nizharadze D., et al. Phage therapy against *Achromobacter xylosoxidans* lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Res Microbiol.* 2018;169(9):540-542. DOI: 10.1016/j.resmic.2018.05.001
 13. Alemayehu D., Casey P.G., McAuliffe O., Guinane C.M., Martin J.G., Shanahan F., et al. Bacteriophages ϕ MR299-2 and ϕ NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. *MBio.* 2012;3(2):e00029-12. DOI: 10.1128/mBio.00029-12
 14. Waters E.M., Neill D.R., Kaman B., Sahota J.S., Clokie M.R., Winstanley C., et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax.* 2017;72(7):666-667. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209265
 15. Firmida M.C., Marques E.A., Leao R.S., Vicente Pereira R.H., Rodrigues E.R., Albano R.M., et al. *Achromobacter xylosoxidans* infection in cystic fibrosis siblings with different outcomes: Case reports. *Respir Med Case Rep.* 2017;20:98-103. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.005