



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

Болезни и возбудители

- Колбин А.С.
164 Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций
- Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А.
175 Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания
- Попов Д.А.
189 Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
197 Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор
- Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М.
212 Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT»

Опыт работы

- Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В.
221 Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии
- Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.
231 Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикоустойчивости микроорганизмов методом серийных микроразведений
- Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С.
237 Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов
- Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., Батечко Ю.А., Иванова Е.Б., Якунина М.А.
242 Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов методом серийных микроразведений

Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Анна Андреевна Самойлова
Эл. почта: samanta1906@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, метод серийных микроразведений, колистин, минимальная подавляющая концентрация.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Апробация набора «МПК-МИКРО», разработанного в отделе новых технологий ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», на эталонных штаммах и клинических изолятах бактерий.

Материалы и методы. Для апробации набора «МПК-МИКРО» использовали несколько вариантов его исполнения, включающих антибиотики разных групп: азтреонам, амикацин, гентамицин, колистин, меропенем, нитрофурантоин, хлорамфеникол, цефотаксим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, эритромицин. Для определения диапазона концентраций антибиотиков использовали базу данных EUCAST-2020. Контроль качества сорбированных антибиотиков проводили, используя следующие референтные штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* NCTC 13846 (резистентный к колистину). Допустимые и целевые диапазоны значений МПК для контрольных штаммов оценивали согласно «Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST» (версия 10.0). В работе использованы 28 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в стационарах Санкт-Петербурга в 2018–2019 гг. Согласование результатов испытаний проводили по ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Результаты определения чувствительности интерпретировали в соответствии с рекомендациями EUCAST (версия 10.0).

Результаты. Значения МПК в отношении контрольных штаммов, полученные при помощи набора «МПК-МИКРО», определены в диапазоне рекомендованных значений стандарта EUCAST-2020. Результаты, полученные при работе с клиническими изолятами *K. pneumoniae*, показали, что категории чувствительности, определенные с помощью разработанного набора и методом серийных микроразведений, совпали для всех исследуемых штаммов. Доля резистентных к колистину (МПК > 2 мг/л) изолятов, определенная методом серийных микроразведений и с помощью набора «МПК-МИКРО», составила 35,7%. Доля чувствительных штаммов также совпала при двух видах исследования и составила 64,3%.

Выводы. При изучении чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к колистину с помощью диагностического набора «МПК-МИКРО» и референтного метода серийных микроразведений в планшете были получены сопоставимые результаты. Диагностическая эффективность, удобство в использовании и простота учета результатов свидетельствуют о возможности применения разработанного набора «МПК-МИКРО» в клинической лабораторной практике.

Original Article

Appraisal of the domestic kit «MIC-MICRO» for antimicrobial susceptibility testing by serial microdilution method

Samoilova A.A., Kraeva L.A., Likhachev I.V., Rogacheva E.V., Verbov V.N., Mikhailov N.V., Zueva E.V.

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:

Anna A. Samoilova
E-mail: samanta1906@mail.ru

Key words: antimicrobial resistance, serial microdilution method, colistin, minimum inhibitory concentration.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess efficiency of the “MIC-MICRO” kit developed in the Department of New Technologies of the Saint-Petersburg Pasteur Institute, on reference strains and clinical bacterial isolates.

Materials and methods. In order to assess the “MIC-MICRO” kit, several options of its execution were used, including different groups of antibiotics: aztreonam, amikacin, gentamicin, colistin, meropenem, nitrofurantoin, chloramphenicol, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, erythromycin. In order to determine the range of antibiotic values, the EUCAST-2020 database was used. The quality control of adsorbed antibiotics was carried out using reference strains: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Escherichia coli* NCTC 13846 (colistin-resistant). Acceptable and target ranges of MIC values for control strains are evaluated according to “Regular and extended internal quality control for determining MIC and disk diffusion according to EUCAST recommendations” (v10.0). A total of 28 clinical isolates of *K. pneumoniae* obtained from patients with nosocomial infections in St. Petersburg hospitals in 2018–2019 was used in the study. The coordination of test results was obtained in accordance with

GOST R ISO 20776-1-2010. Susceptibility testing results were interpreted in accordance with EUCAST recommendations (v10.0).

Results. The MIC values in relation to the reference strains obtained using the "MIC-MICRO" kit were determined in the range of recommended values of the EUCAST-2020 standard. The results obtained in relation to clinical isolates of *K. pneumoniae* showed that the sensitivity categories determined using the developed kit and the serial microdilution method were the same for all the studied strains. The percentage of colistin-resistant isolates (MIC > 2 mg/ml) in the serial microdilution method and determined using the "MIC-MICRO" kit was 35.7%. The percentage of susceptible strains was also similar for two types of methods (64.3%).

Conclusions. Colistin susceptibility testing of *K. pneumoniae* strains using the "MIC-MICRO" diagnostic kit and the reference serial microdilution method in a tablet, showed comparable results. Diagnostic efficiency, ease of use and simple interpretation of results make it possible to use the developed "MIC-MICRO" kit in clinical laboratory practice.

Введение

Приобретенная резистентность бактерий к antimicrobial препаратам (АМП) – одна из наиболее важных проблем современного здравоохранения [1]. В настоящее время около 700 тыс. человек ежегодно умирает от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами. В отсутствие радикальных действий к 2050 г. ежегодная смертность населения от инфекционных заболеваний в мире может достигнуть 10 млн человек [2]. Несмотря на то что бактерии все быстрее приспосабливаются к АМП, создание новых антибиотиков в последние годы оказалось у критической черты [3]. Особое беспокойство вызывают случаи нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями [4, 5].

В течение последних 20 лет бактерии порядка Enterobacterales являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в стационарах России [6]. Более 50% изолятов, принадлежащих к этому порядку, представлены видом *Klebsiella pneumoniae*, который отличается множественной устойчивостью к антибиотикам, в особенности к бета-лактамам [7, 8]. Устойчивость этого микроорганизма ко всем широко используемым классам антибиотиков (цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны) на фоне отсутствия перспективы появления в ближайшие годы новых АМП привели в начале 2000-х гг. к возврату в клиническую практику парентеральных полимиксинов, в том числе колистина [9]. Важной особенностью колистина является его способность изменять структуру клеточной мембраны бактерий, что вызывает ее гибель. Это отличие механизма действия колистина от других антибиотиков позволяет бороться с полирезистентными возбудителями в различных отделениях многопрофильных клиник [10, 11]. Резистентность нозокомиальных штаммов к колистину развивается при этом гораздо медленнее, чем к другим классам АМП: например, 77,7% штаммов порядка Enterobacterales, выделенных в стационарах России, сохранили чувствительность к колистину [12]. Поскольку колистин является препаратом выбора при резистентности к бета-лактамам, крайне важным представляется определение чувствительности к нему у выделенных клинических изолятов [13].

Согласно ISO 207761:2006 и Национальному стандарту ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010, чувствительность клинических изолятов к колистину следует определять методом серийных разведений в бульоне, а не

диско-диффузионным методом (ДДМ) из-за нестабильной диффузии АМП из диска [14].

Метод серийных разведений считается наиболее информативным и точным, но при постановке в лабораторных условиях без использования коммерческих наборов возможно возникновение методических трудностей, к которым относятся необходимость тщательного контроля качества питательных сред, сложность приготовления рабочих растворов АМП и строгое соблюдение режимов их хранения [15]. Применение тест-систем, основанных на методе серийных микроразведений (МСМ), позволяет получить достоверные количественные результаты при определении категорий антибиотикорезистентности и избежать трудоемких подготовительных этапов.

В настоящее время в России для определения чувствительности микроорганизмов к АМП применяют импортные тест-системы. Они весьма дорогостоящи, что ограничивает их применение в бактериологических лабораториях и диктует необходимость разработки тест-систем отечественного производства.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. №2045-р введена в действие «Стратегия предупреждения распространения антибиотикорезистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». В документе указывается, что внедрение современных методов диагностики инфекционных заболеваний и определение чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к АМП должно обеспечить снижение риска развития резистентности патогенных микроорганизмов. На основании вышеизложенного вполне очевидно, что создание отечественного медицинского изделия для количественного определения чувствительности возбудителей инфекций к АМП представляется актуальным.

Цель исследования – апробация набора «МПК-МИКРО», разработанного в отделе новых технологий ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», на эталонных штаммах и клинических изолятах бактерий.

Материалы и методы

Набор «МПК-МИКРО», разработанный в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к

антибактериальным препаратом», предназначен для оценки чувствительности бактерий к АМП МСМ. Для апробации набора были выбраны АМП, принадлежащие к разным группам: азтреонам (монобактам), амикацин (аминогликозид), гентамицин (аминогликозид), колистин (полимиксин), меропенем (карбапенем), нитрофурантоин (нитрофуран), хлорамфеникол (амфеникол), цефотаксим (цефалоспориин), цефтриаксон (цефалоспориин), ципрофлоксацин (фторхинолон), эритромицин (макролид). Для определения диапазона концентраций АМП использовали базу данных EUCAST-2020: Antimicrobial wild type distributions of microorganisms, а именно – таблицы распределения значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) для широкого спектра микроорганизмов и АМП, а также предварительные значения ECOFF (эпидемиологические точки отсечения) [16]. Используя эти таблицы, проводили оценку наиболее распространенных значений МПК для клинически значимых микроорганизмов, на основании которых определяли подходящий диапазон концентраций для каждого АМП.

Контроль качества сорбированных АМП для определения чувствительности проводили с использованием следующих референтных штаммов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* NCTC 13846 (резистентный к колистину). Допустимые и целевые диапазоны значений МПК для контрольных штаммов согласовывали с данными документа «Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST» (версия 10.0).

Рост исследуемого микроорганизма в лунках стрипа оценивали визуально через 16 ч. по появлению мутности по сравнению с контрольными лунками. Отсутствие видимых изменений свидетельствовало о подавлении роста микроорганизма. Значение МПК соответствовало наименьшей концентрации АМП в той лунке, где визуально не определялся рост бактерий.

Определение чувствительности к колистину проводили двумя методами согласно ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010: референтным МСМ и при помощи набора

«МПК-МИКРО». В работе использовали 28 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в стационарах Санкт-Петербурга. Идентификацию всех исследуемых клинических изолятов до вида проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием спектрометра Microflex LRF и программным обеспечением «Biotyper RTC» (Bruker Daltonics, Германия). Значения score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации.

Для контроля определения чувствительности указанных штаммов к колистину использовали МСМ в бульоне Мюллера – Хинтона (HiMedia, Индия), приготовленном в соответствии с инструкцией производителя, в 96-луночных полистироловых планшетах («Медполимер», Россия). Для приготовления рабочего раствора колистина использовали субстанцию колистина сульфата (Номер CAS: 1264-72-8) в форме порошка (Sigma Aldrich, Германия). Колистин растворяли в стерильной дистиллированной воде до концентрации 6,4 мг/мл. Внесение раствора антибиотика в лунки планшетов проводили методом серийных двукратных разведений, при этом две последние лунки оставляли пустыми для положительного и отрицательного контролей.

Из суточной культуры исследуемых клинических изолятов готовили суспензию микроорганизмов в физиологическом растворе плотностью 0,5 ед. по Мак-Фарланду (соответствует $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Из полученной суспензии готовили необходимое количество посевого инокулята плотностью $0,5 \times 10^6$ КОЕ/мл в бульоне Мюллера – Хинтона. Во все лунки планшетов, кроме отрицательного контроля, вносили по 100 мкл инокулята. Планшеты инкубировали при температуре 35°C в течение 18 ± 2 ч. Рост исследуемого микроорганизма в лунках планшета оценивали визуально через 16 ч. по появлению мутности по сравнению с контрольными лунками.

Результаты определения чувствительности интерпретировали в соответствии с рекомендациями EUCAST (версия 10.0) – «Breakpoint tables for interpretation of

Таблица 1. Расчет коэффициентов эффективности и допустимые критерии приемлемости

Коэффициент эффективности	Формула расчета	Значение переменных в формуле	Критерии приемлемости
Категорийное согласование (Categorical agreement, CA)	$\frac{N_{CA}}{NT} \times 100$	N_{CA} – число бактериальных изолятов той же категории, что и категории по референтному методу; NT – общее число исследованных бактериальных изолятов	$\geq 90\%$ CA
Существенное согласование (Essential agreement, EA)	$\frac{N_{EA}}{NT} \times 100$	N_{EA} – число бактериальных изолятов со значением МПК, находящимся в пределах одного двукратного разведения от МСМ; NT – общее число исследованных бактериальных изолятов	$\geq 90\%$ EA
Большое расхождение (Major discrepancy, MD)	$\frac{N_{MD}}{N_{RefS}} \times 100$	N_{MD} – число бактериальных изолятов, оцененных как резистентные тестируемым методом, но как чувствительные при помощи МСМ; N_{RefS} – число бактериальных штаммов, оцененных как чувствительные при помощи МСМ	$\leq 3\%$ MD
Очень большое расхождение (Very major discrepancy, VMD)	$\frac{N_{VMD}}{N_{RefR}} \times 100$	N_{VMD} – число бактериальных изолятов, оцененных как чувствительные тестируемым методом, но как резистентные при помощи МСМ; N_{RefR} – число бактериальных штаммов, оцененных как резистентные при помощи МСМ	$\leq 3\%$ VMD

MICs and zone diameters», в которых указано, что микроорганизмы порядка Enterobacterales являются чувствительными к колистину при значении МПК ≤ 2 мг/л.

Согласно ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010, для оценки результатов определения чувствительности референтным методом (МСМ) и результатов, полученных при помощи тестируемого изделия (набора «МПК-МИКРО»), определяли согласование результатов испытаний (категорийное согласование (СА) и существенное согласование (ЕА)) и расхождения результатов испытаний (большое расхождение (MD) и очень большое расхождение (VMD)). Дизайн расчета коэффициентов эффективности и критериев приемлемости представлен в Таблице 1.

Результаты

В ходе исследования на эталонных штаммах микроорганизмов были апробированы 11 АМП, каждый из которых проверяли 3 раза для учета воспроизводимости результатов. Результаты определения значений МПК при помощи набора «МПК-МИКРО» для указанных АМП представлены в Таблице 2.

Как видно из Таблицы 2, значения МПК, полученные при помощи набора «МПК-МИКРО», находятся в диапазоне допустимых значений стандарта EUCAST-2020. Согласно национальному стандарту ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010, значения МПК, полученные методом серийных разведений, должны быть воспроизводимы в пределах одного двойного разведения реальной конечной точки (т.е. ± 1 лунка), что и было получено по результатам исследования.

Исследование чувствительности клинических изолятов *K. pneumoniae* к колистину проводилось параллельно референтным и тестируемым методами в один день с использованием одного и того же источника инокуляма. Значения МПК, определенные МСМ и с помощью набора «МПК-МИКРО», представлены на Рисунке 1.

Доля изолятов, резистентных к колистину (МПК > 2 мг/л), составила 35,7% ($n = 10$) для МСМ. Доля резистентных изолятов, определенная с помощью набора «МПК-МИКРО», также составила 35,7% ($n = 10$).

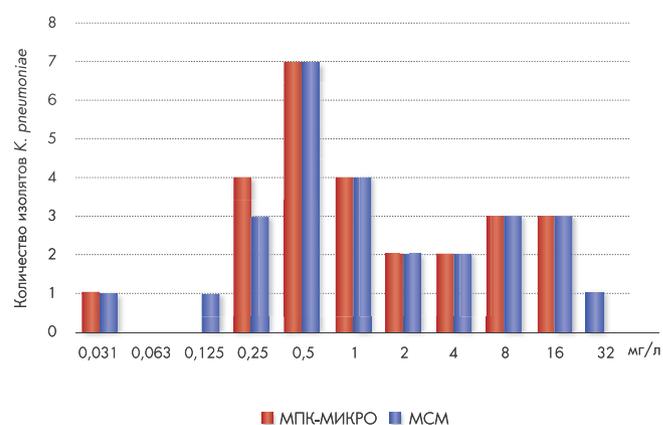


Рисунок 1. Значения МПК колистина, определенные методом серийных микроразведений (МСМ) и с помощью набора «МПК-МИКРО»

Таблица 2. Результаты определения МПК при помощи набора «МПК-МИКРО» для эталонных штаммов микроорганизмов

№	АМП	Диапазон концентраций АМП, мг/л	Контрольный штамм	Диапазон значений МПК для данного штамма, EUCAST, мг/л	Значение МПК*, мг/л
1	Азтреонам	0,032–256	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,06–0,25	0,25
2	Амикацин	0,032–256	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,5–4,0	2,0
3	Гентамицин	0,032–256	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25–1,0	1,0
4	Колистин	0,032–256	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25–2,0	0,5
			<i>E. coli</i> NCTC 13846	4,0	4,0
5	Меропенем	0,004–32	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,008–0,06	0,06
6	Нитрофурантоин	0,064–512	<i>E. coli</i> ATCC 25922	4,0–16,0	8,0
7	Хлорамфеникол	0,032–256	<i>E. coli</i> ATCC 25922	2,0–8,0	4,0
8	Цефотаксим	0,008–64	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,03–0,125	0,125
9	Цефтриаксон	0,008–64	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,03–0,125	0,125
10	Ципрофлоксацин	0,004–32	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,004–0,016	0,004
11	Эритромицин	0,032–256	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,25–1,0	1,0

* Указано среднее значение МПК, полученное в результате трех экспериментов.

Таблица 3. Коэффициенты эффективности, рассчитанные для МСМ и набора «МПК-МИКРО»

Метод	Число чувствительных изолятов, n (%)	Число резистентных изолятов, n (%)	СА, n (%)	ЕА, n (%)	MD, n (%)	VMD, n (%)
МСМ	18 (64,3%)	10 (35,7%)				
«МПК-МИКРО»	18 (64,3%)	10 (35,7%)	100%	89,3%	0,0%	0,0%

Для определения эффективности апробируемого набора по сравнению с референтным методом были рассчитаны коэффициенты эффективности: категоричное согласование (CA), существенное согласование (EA), большое расхождение (MD), очень большое расхождение (VMD). Результаты определения коэффициентов эффективности представлены в Таблице 3.

Значение CA превысило критерий приемлемости 90% для тестируемого метода и составило 100%, а значение EA оказалось незначительно меньше – 89,3%. Значение большого расхождения (MD) и очень большого расхождения (VMD) составили 0,0% (критерий приемлемости ≤ 3%), поскольку категории чувствительности, определенные МСМ и с помощью набора «МПК-МИКРО», совпали для всех исследованных клинических изолятов. Таким образом, значения коэффициентов эффективности, определенные в ходе исследования, удовлетворяют критериям приемлемости, за исключением незначительного отклонения значения EA.

Обсуждение

В результате проведенных экспериментов был апробирован набор «МПК-МИКРО», предназначенный для определения чувствительности микроорганизмов к АМП, и проведено сравнение полученных значений МПК с референтным методом серийных разведений. Значения МПК, определенные при помощи разработанного набора, для контрольных штаммов микроорганизмов были воспроизводимы и находились в диапазоне значений, рекомендуемых Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

При работе с клиническими изолятами *K. pneumoniae* было установлено, что категории чувствительности, определенные с помощью разработанного набора и МСМ, совпали для всех исследуемых штаммов. Значения коэффициентов эффективности CA, EA, MD и VMD составили 100%, 89,3%, 0% и 0% соответственно.

Литература

1. Sidorenko S.V., Kolbin, A. S., Balykina J.E. The social and economic issues of acquired bacterial resistance. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2010;5:16-22. Russian. (Сидоренко С.В., Колбин А.С., Балькина Ю.Е. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2010;5:16-22.)
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations; 2016. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. Available at https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Accessed October 2020.
3. Cerceo E., Deitelzweig S.B., Sherman B.M., Amin A.N. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infection in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb Drug Resist*. 2016;2:46-53. DOI: 10.1089/mdr.2015.0220
4. Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Shevchenko O.V., Tapalski D.V., Azizov I.S., D'souza J.W. et al. Prevalence and Molecular Epidemiology of Gram-negative Bacteria Producing Metallo-β-lactamases (MBLs) in Russia, Belarus and Kazakhstan. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2012;14(2):132-152. Russian. (Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В., Азизов И.С., Д'соуза Дж.В. и соавт. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(2):132-152.)
5. Kaye K.S., Pogue J.M. Infections caused by resistant gramnegative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-962. DOI: 10.1002/phar.1636
6. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shajdullina E.R., Azyzov I.S. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter

- epidemiological study "MARATHON 2015-2016". *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):147-159. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Азизов И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147-159.) DOI: 10.36488/стмас.2019.2.147-159
7. Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Polikarpova S.V., Karaseva O.V., Chebotar I.V., et al. The comparison of methods for determination of colistin susceptibility in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2018;63(10):646-650. Russian. (Шамина О.В., Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Поликарпова С.В., Карасёва О.В., Чеботарь И.В. и соавт. Сравнение методов определения устойчивости к колистину у карбапенемрезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(10):646-650.) DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-646-650
 8. Weiner L.M., Fridkin S.K., Aponte-Torres Z., Avery L., Coffin N., Dudeck M., et al. Vital Signs: Preventing Antibiotic-Resistant Infections in Hospitals. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):235-241. DOI: 10.15585/mmwr.mm6509e1
 9. Liu Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.-X., Zhang R., Spencer J., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human being in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
 10. Zuzov S.A., Zubkov M.M., Kononets P.V. Multidrug-resistant bacterial infections in the local general oncology hospital. *Klinicheskij i jeksperimental'nyj hirurgicheskij zhurnal im. akademika B.V. Petrovskogo*. 2016;2:25-34. Russian. (Зузов С.А., Зубков М.М., Кононец П.В. Проблема полирезистентности основных возбудителей нозокомиальной инфекции у хирургических пациентов в многопрофильном онкологическом стационаре. *Клинический и экспериментальный хирургический журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2016;2:25-34.)
 11. Kuzovlev A.N., Shabanov A.K., Golubev A.M., Moroz V.V. Assessment of aerosolized colistin efficacy for nosocomial pneumonia. *Obshhaja reanimatologija*. 2017;13(6):60-73. Russian. (Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Голубев А.М., Мороз В.В. Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2017;13(6):60-73.) DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-60-73
 12. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnic A.V., and the «MARATHON» study group. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(1):49-56. Russian. (Сухорукова М.В. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. и исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):49-56.)
 13. Volkova Y.V. Role of colistin in the treatment of nosocomial infection in patients of various types of intensive care units. *Medicina neotlozhnyh sostojanij*. 2018;2(89):17-22. Russian. (Волкова Ю.В. Роль колистина в лечении нозокомиальной инфекции у пациентов ОИТ различного профиля. *Медицина неотложных состояний*. 2018;2(89):17-22.) DOI: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126597
 14. Vasoo S. Susceptibility testing for the polymyxins: two steps back, three steps forward? *J Clin Microbiol*. 2017;9:2573-2582. DOI: 10.1128/JCM.00888-17
 15. Tapalskiy D.V., Bilskiy I.A. Antimicrobial susceptibility testing by broth microdilution method: widely available modification. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja terapija*. 2018;20(1):62-67. Russian. (Тапальский Д.В., Бильский И.А. Определение чувствительности к антибиотикам методом микроразведений в бульоне: модификация, доступная для всех. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2018;20(1):62-67.) DOI: 10.36488/стмас.2018.1.62-67
 16. Turnidge J., Kahlmeter G., Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:418-425. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01377.x