

**РАЗНООБРАЗИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА
БЕТА-ЛАКТАМАЗ КЛАССА D. МИНИОБЗОР.****DIVERSITY, EPIDEMIOLOGY, GENETICS OF CLASS D
 β -LACTAMASES / L. POIREL, T. NAAS, P. NORDMANN*
// ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY
2010; 54: 1: 24—38.**

В последнее десятилетие возросло число сообщений о бета-лактамазах класса D, опосредующих устойчивость к беталактамам. Данные ферменты, называемые также оксацилиназами, или OXA, широко распространены среди грамотрицательных микроорганизмов. Известно, что гены, кодирующие бета-лактамазы класса D, присущи многим грамотрицательным бактериям, включая *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, но играют незначительную роль в природно устойчивых фенотипах. OXA (сообщается примерно о 150 вариантах) характеризуются значительным генетическим разнообразием и большой гетерогенностью спектра гидролизующих беталактамов. Приобретённые OXA обладают или узким спектром действия, или расширенным гидролитическим спектром, включая в некоторых случаях карбапенемы. Гены приобретаемых беталактамаз класса D ассоциируются, главным образом, с интегроном класса I или инсерционными последовательностями.

* Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

**OXA-143, НОВАЯ КАРБАПЕНЕМ-ГИДРОЛИЗУЮЩАЯ
БЕТА-ЛАКТАМАЗА КЛАССА D ACINETOBACTER
BAUMANNII.****OXA-143, A NOVEL CARBAPENEM-HYDROLYZING
CLASS D β -LACTAMASE IN ACINETOBACTER
BAUMANNII / P. G. HIGGINS*, L. POIREL, M. LEHMANN,
P. NORDMANN, H. SEIFERT // ANTIMICROBIAL
AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2009;
53: 12: 5035—5038.**

Устойчивый к карбапенемам штамм *Acinetobacter baumannii* был выделен в 2004 г. в Бразилии. Известных генов карбапенемазы методом ПЦР в нём не обнаружено. Эксперименты по клонированию с последующей экспрессией в *Escherichia coli* позволили получить рекомбинантный штамм, продуцирующий новую карбапенем-гидролизующую бета-лактамазу класса D. OXA-143 показала 88% идентичность аминокислотной последовательности с OXA-40, 63% идентичность с OXA-23 и 52% — с OXA-58. Фермент гидролизует пенициллины, оксациллин, меропенем, имипенем, но не

действовал на цефалоспорины расширенного спектра. Ген *bla*_{OXA-143} был локализован на плазмиде около 30 тпн. После трансформации в референс-штамм *A.baumannii* ATCC 19606 он обеспечивал устойчивость к карбапенемам. Анализ генетического окружения *bla*_{OXA-143} не установил ассоциации его ни с инсерционными последовательностями, ни со структурами интегрона, но с обеих концов он был защищён генами, подобными генам репликазы, что предполагает его встраивание с помощью гомологичного рекомбинантного процесса. Итак, в данном исследовании была идентифицирована новая бета-лактамаза класса D, играющая роль в устойчивости *A.baumannii* к карбапенемам. Фермент является первым членом новой подгруппы карбапенем-гидролизующих бета-лактамаз класса D, распространение которой предстоит определить.

* Institute for Medical Microbiology, Immunology, and Hygiene, University of Cologne, Goldenfelsstr. 19-21, 50935 Cologne, Germany.

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНОЙ
ХРОМОСОМАЛЬНОЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ КЛАССА A
PSEUDOMONAS LUTEOLA.****MOLECULAR AND BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION
OF THE NATURAL CHROMOSOME-ENCODED CLASS A
 β -LACTAMASE FROM PSEUDOMONAS LUTEOLA /
B. DOUBLET, F. ROBIN, I. CASIN, L. FABRE, A. LE FLECHE,
R. BONNET, F.-X. WEILL* // ANTIMICROBIAL AGENTS
AND CHEMOTHERAPY 2010; 54: 1: 45—51.**

Pseudomonas luteola (ранее классифицируемая как CDC группа Ve-1 и называемая *Chryseomonas luteola*) является необычным патогеном, вызывающим редкие, но тяжёлые инфекции у человека. Новый бета-лактамазный ген, *bla*_{LUT-1}, был клонирован из ДНК цельных клеток клинического штамма *P.luteola* LAM, имеющего фенотип слабой и узкого спектра устойчивости к беталактамам, и экспрессирован в *Escherichia coli*. Данный ген кодировал LUT-1, бета-лактамазу Ambler класса A, с 296-аминокислотной последовательностью; рI равна 6, теоретическая молекулярная масса — 28,9 кДа. Каталитическая эффективность фермента была выше в отношении цефалотина, цефуроксима и цефотаксима, чем пенициллинов. Было найдено, что бета-лактамаза была от 49% до 59% идентична другим бета-лактамазам Ambler класса A из *Burkholderia* sp. (PenA to PenL), *Ralstonia eutropha* (REUT), *Citrobacter sedlakii* (SED-1), *Serratia fonticola* (FONA and SFC-1), *Klebsiella* spp. (KPC and OXY) и бета-лактамазам расширенного спектра CTX-M. В окружении гена

bla_{LUT-1} не был обнаружен ген, гомологичный регуляторным *ampR* генам бета-лактамаз класса А. Целый *bla_{LUT-1}* кодирующий регион был амплифицирован посредством ПЦР и секвенирован в 5 других генетически неродственных штаммах *P.luteola* (включая штамм типа *P.luteola*). В каждом из этих штаммов был найден новый вариант *bla_{LUT-1}*. Нуклеотидные последовательности этих генов (названных от *bla_{LUT-2}* до *bla_{LUT-6}*) на 98,1—99,5% были идентичны последовательности *bla_{LUT-1}* и отличались от него 2—4 несинонимическими единичными нуклеотидными полиморфизмами. Ген *bla_{LUT-1}* был локализован на хромосомном I-CeuI фрагменте размером от 700 до 800 тпн, точный размер которого варьировал в зависимости от штамма *P.luteola*.

* Institut Pasteur, Laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques, Paris, France.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ УСТОЙЧИВЫМИ К КАРБАПЕНЕМАМ ИЛИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ШТАММАМИ ACINETOBACTER BAUMANNII, ВЫДЕЛЕННЫМИ В ЛОНДОНЕ.

ANTIMICROBIAL TREATMENT AND CLINICAL OUTCOME FOR INFECTIONS WITH CARBAPENEM- AND MULTIPLY-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII AROUND LONDON // D. M. LIVERMORE*, R. L. R. HILL, H. THOMSON, A. CHARLETT, J. F. TURTON, R. PIKE, B. C. PATEL, R. MANUEL, S. GILLESPIE, I. BALAKRISHNAN, S. P. BARRETT, N. CUMBERLAND, M. TWAGIRA, C-MRAB STUDY GROUP // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2010; 35: 1: 19—24.

Acinetobacter baumannii, устойчивые к карбапенемам или с множественной устойчивостью (C-MRAB), являются проблемными патогенами, часто чувствительными только к полимиксинам и тигециклину. Проведён обзор клинических исходов в связи с антибиотикотерапией у 166 последовательных пациентов, инфицированных или колонизированных данными микроорганизмами, в 18 больницах Лондона, Великобритании. Клинические данные были получены вместе с данными о штаммах, типированных гель-электрофорезом в пульсирующем поле (PFGE). Сравнивали исходы колонизированных и инфицированных пациентов в связи с терапией, а ассоциативные связи были проверены методом логистической регрессии. Большинство субъектов (103 из 166; 62%) находились в отделении интенсивной терапии (ОИТ) или высокоспециализированных отделениях; у 84 (50,6%) была подтверждена инфекция, у 73 (44,0%) была колонизация патогеном, у 9 — не определено.

Из 166 выделенных штаммов C-MRAB 141 принадлежал к клону 1 OXA-23, происходящему из европейского клона II. Показатель выживаемости у инфицированных и колонизированных пациентов составил соответственно 68% и 67% ($p>0,05$), что означает низкую специфическую для категории летальность. Уни- и мультивариантный анализ показал, что более неблагоприятный исход был у инфицированных пациентов ОИТ, а также с лёгочной инфекцией или бактериемией; значительно лучший исход был у пациентов с травмами. Характер исхода варьировал в зависимости от больницы, по данным мультивариантного анализа, отражая или различия в ведении больного, или смешанный случай. Между исходами и терапией колистином и/или тигециклином была незначительная связь, за исключением больных с респираторной инфекцией: при лечении только в/в колистином исход был плохим (12/15) в сравнении с получавшими лечение, включающее аэрозольный колистин (1/8) ($p=0,003$). Но категория больных, получавшая аэрозольный (небулайзер) колистин, была более молодой по возрасту, включала случаи травм и находилась в больнице, характеризующейся лучшим показателем исходов.

* Centre for Infections, London, UK.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНА КАРБАПЕНЕМАЗЫ *BLA_{VIM-1}* АССОЦИИРУЮЩЕГОСЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ TN402 РТУТНЫМИ ТРАНСПОЗОНАМИ И КОНЬЮГАТИВНЫМИ ПЛАЗМИДАМИ У ENTEROBACTERIACEAE И PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

DISPERSAL OF CARBAPENEMASE *BLA_{VIM-1}* GENE ASSOCIATED WITH DIFFERENT TN402 VARIANTS, MERCURY TRANSPOSONS, AND CONJUGATIVE PLASMIDS IN ENTEROBACTERIACEAE AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA / M. TATO, TERESA M. COQUE*, FERNANDO BAQUERO, RAFAEL CANTÓN // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2010; 54: 1: 320—327.

В статье сообщается о появлении *bla_{VIM-1}* в четырёх разных генетических структурах отличающихся штаммов Enterobacteriaceae и *Pseudomonas aeruginosa*, полученных из мест с низким распространением продуцентов металло-бета-лактамаз. С 2005 по 2007 гг. были исследованы 43 VIM-1 продуцирующих штамма (19 *Enterobacter cloacae*, 2 *Escherichia coli*, и 2 *P.aeruginosa*, 18 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Klebsiella oxytoca*), относящихся к 15 типам PFGE. Штаммы Enterobacteriaceae были получены в период вспышки в больнице, а штаммы *P.aeruginosa* — спорадически. Генетический контекст интегров, несущих *bla_{VIM-1}* (произвольно обозначенных как типы А, В, С, D) был

охарактеризован ПЦР-картированием, основанном на известных Tn402 и ртутных транспозонах, и последующим секвенированием. У штаммов Enterobacteriaceae ген *bla*_{VIM-1} был частью интегров, локализованных либо в элементе In2-Tn402, присоединенном к Tn21 (тип A; In110-*bla*_{VIM-1}-*aacA4-aadA1*), либо в Tn402 с недостающим целым *tni* модулем [тип B; In113-*bla*_{VIM-1}-*aacA4-dhfrII* (также названным *dfrB1*)-*aadA1-catB2*], либо транспозона, ассоциированного с IncHI2 или IncII плазмидой, соответственно. У штаммов *Pseudomonas aeruginosa* *bla*_{VIM-1} был частью чипа новой генной кассеты, локализованного в дефектном Tn402 транспозоне, несущем *tniBΔ3* и *tniA* (тип C; *bla*_{VIM-1}-*aadA1*) или *tniC* and *tniQ* (тип D; *bla*_{VIM-1}-*aadB*), и оба варианта Tn402 были ассоциированы с конъюгативными плазмидами размером в 30 тпн. Диссеминация *bla*_{VIM-1} была связана с различными генетическими структурами и хозяевами бактерий, отражая сложный сценарий его приобретения и эволюции на факультете Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain. Знание комплексной эпидемиологии необходимо для контроля за возникающей угрозой.

* Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar, km. 9. 1, Madrid 28034, Spain.

**СТРЕМИТЕЛЬНО РАЗВИВАЮЩАЯСЯ
ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ
ESCHERICHIA COLI, ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ
БЕТА-ЛАКТАМАЗУ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА:
ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ.**

**COMMUNITY-ONSET BACTEREMIA DUE TO
EXTENDED-SPECTRUM β -LACTAMASE-PRODUCING
ESCHERICHIA COLI: RISK FACTORS AND PROGNOSIS /
J. RODRÍGUEZ-BAÑO*, E. PICÓN, P. GIJÓN,
J. R. HERNÁNDEZ, M. RUÍZ, C. PEÑA, M. ALMELA,
B. ALMIRANTE, F. GRILL, J. COLOMINA, M. GIMÉNEZ,
A. OLIVER, J. P. HORCAJADA, G. NAVARRO,
A. COLOMA, A. PASCUAL, FOR THE SPANISH NETWORK
FOR RESEARCH IN INFECTIOUS DISEASES (REIPI) //
CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2010; 50: 40–48.**

Сообщается о случаях быстро развивающейся внебольничной инфекции кровотока (COBSI), обусловленной *Escherichia coli*, продуцирующей бета-лактамазу расширенного спектра (ESBLEC). Исследовали распространение и факторы риска COBSI, вызванных ESBLEC, описана клиническая картина и влияние COBSI, обусловленных ESBLEC, на показатель 14-дневной летальности. Факторы риска оценивали в многоцентровом исследовании «случай-контроль-контроль». Влияние продукции бета-лактамаз расширенного спектра

(ESBL) на летальный исход исследовали у всех больных с COBSI, вызванных *E. coli*. Штаммы и ESBL были охарактеризованы микробиологически. Статистический анализ был выполнен с использованием метода мультивариантной логистической регрессии. В исследовании участвовали 13 университетских больниц Испании. В исследование было включено 95 больных с COBSI, вызванных ESBLEC, что составило 7,3% от всех случаев *E. coli*-COBSI. В 83 случаях (87%) ESBL принадлежали к семейству CTX-M, и у большинства не было клонального родства. Сравнение обеих контрольных групп выявило связь с уровнем оказания медицинской помощи (OR 2,1; 95%ДИ, 1,2–3,8), использованием мочевого катетера (OR 3,1; 95% ДИ, 1,5–6,5). Независимым фактором риска COBSI, вызванных ESBLEC, было предшествующее использование антибиотиков (OR 2,7; 95%ДИ 1,5–4,9). Летальность среди больных с COBSI, вызванных ESBLEC, была ниже у получавших эмпирическую терапию комбинацией бета-лактамаз — бета-лактамазный ингибитор или карбапенемами (8–12%), чем у получавших цефалоспорины или фторхинолоны (24 и 29% соответственно). Летальность среди больных *E. coli*-COBSI была связана с неадекватной эмпирической терапией, независимо от образования ESBL. Итак, ESBLEC являются важным возбудителем *E. coli*-COBSI. Клиницистам следует обращать особое внимание на адекватность эмпирической терапии, активной в отношении этих патогенов, для больных с факторами риска.

* Dr. J. Rodríguez-Baño, Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda Dr Fedriani 3, 41009 Seville, Spain.

**БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ВНУТРИВЕННОГО ТИГЕЦИКЛИНА У БОЛЬНЫХ
С ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИЕМИЕЙ: ОБОБЩЕННЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ 8 КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ III ФАЗЫ.**

**SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS TIGECYCLINE
IN SUBJECTS WITH SECONDARY BACTEREMIA: POOLED
RESULTS FROM 8 PHASE III CLINICAL TRIALS /
D. GARDINER*, G. DUKART, A. COOPER, T. BABINCHAK
// CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2010; 50: 229–238.**

Тигециклин эффективен при лечении осложнённых инфекций кожи и кожно-структурных инфекций (К/КСИ), осложнённой интраабдоминальной инфекции (ОИИ) и внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП), но эффективность его при вторичной bacteriemia неизвестна. Были проанализированы обобщенные данные 7 двойных слепых и 1 открытого испытаний тиге-

циклина у больных, включённых в лечение К/КСИ, ОИИ или ВБП, отягощённых бактериемией. Препаратами сравнения были ванкомицин-азтреонам, имипенем-циластатин, левофлоксацин, ванкомицин или линезолид. Основным конечным показателем эффективности при оценке лечения был уровень клинического излечения. Всего было 170 пациентов (91 больной принимал тигециклин, 79 — препараты сравнения). Показатель клинического излечения в группах тигециклина и сравнения составил соответственно 81,3 и 78,5%. ($p=0,702$). Анализ таких данных, как пол, возраст, клиренс креатинина, локализация инфекции, индекс APACHE и Fine score показали отсутствие существенных различий между группами. Уровень клинического излечения при инфекциях, вызванных большинством обычных патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательные бактерии), также значительно не различался между группами. Этот показатель не снижался и в случаях с микроорганизмами, имеющими повышенные значения МПК тигециклина. У 9 больных, леченных тигециклином, и 1 больного из групп сравнения была персистирующая бактериемия. Клинически значимых различий в параметрах безопасности не выявлено. Таким образом, тигециклин был в основном безопасен и хорошо переносился больными при лечении вторичной бактериемии, ассоциированной с К/КСИ, ОИИ или ВБП, показатели излечения были сходными с таковыми при стандартной терапии препаратами сравнения.

* Dr. David Gardiner, Discovery Medicine, Bristol-Mayer Squibb, PO Box 5400, Princeton, NJ 08054, USA.

ВЛИЯНИЕ ТИГЕЦИКЛИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ФАКТОРОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ В КЛЕТКАХ БИОПЛЁНКИ МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

INFLUENCE OF TIGECYCLINE ON EXPRESSION OF VIRULENCE FACTORS IN BIOFILM-ASSOCIATED CELLS OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / K. SMITH, K. A. GOULD, G. RAMAGE, C. G. GEMMELL, J. HINDS, S. LANG* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 2010; 54: 1: 380—387.

Инфекции, вызванные метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), осложнены способностью микроорганизма расти в форме прикрепленных к поверхности биоплёнок на различных неживых и биологических субстратах. Данные многоклеточные образования с трудом поддаются эрадикации антибиотикотерапией. Клетки внутри биоплёнки могут подвергаться ли-

бо воздействию сублетальных концентраций антибиотиков из-за метаболического и фенотипического разнообразия клеток, ассоциированных с биоплёнкой, или клетки могут быть защищены структурой биоплёнки. С помощью транскриптомного анализа было исследовано влияние сублетальных концентраций тигециклина на биоплёнки, образованные эпидемическим MRSA-16 штаммом. В присутствии антибиотика 309 генов были активированы, а 213 — супрессированы более чем в два раза по сравнению с уровнем генной регуляции в контрольных клетках, не растущих в присутствии антибиотика. Данные микрочипов были валидированы обратной транскрипцией-ПЦР в реальном времени и определениями фенотипов. Тигециклин нарушал экспрессию ряда генов, кодирующих белки, рассматриваемые как критические для проявления вирулентности *S.aureus*. Сюда входили сниженная экспрессия *icaC*, участвующего в образовании полисахаридного внутриклеточного адгезина и построении биоплёнки; активация *fnbA*, *clfB*, и *cna*, кодирующих адгезины, прикрепляющиеся к белкам человека; супрессия *cap* генов, опосредующих синтез капсулярного полисахарида. Экспрессия *tst*, кодирующего токсин 1 (TSST-1) синдрома токсического шока, также была значительно снижена, а количественное определение TSST-1 показало, что уровень образования токсина клетками, обработанными тигециклином, снижался в 10 раз ($p<0,001$) по сравнению с уровнем образования не обработанными контрольными клетками. Данное исследование дает основание полагать, что тигециклин может снижать экспрессию важных факторов вирулентности у *S.aureus*, и целесообразно продолжить исследование возможности лечения инфекций, обусловленных биоплёнками.

* Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Cowcaddens Road, Glasgow G4 0BA, United Kingdom.

СМЕСЬ БАКТЕРИОФАГОВ ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ НА КАТЕТАРАХ БИОПЛЁНКИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* В МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ *IN VITRO*.

BACTERIOPHAGE COCKTAIL FOR THE PREVENTION OF BIOFILM FORMATION BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ON CATHETERS IN AN *IN VITRO* MODEL SYSTEM / W. FU, T. FORSTER, O. MAYER, J. J. CURTIN, S. M. LEHMAN, R. M. DONLAN* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2010; 54: 1: 397—404.

Микроорганизмы могут образовывать биоплёнки на поверхностях медицинских аппаратов и вызывать связанные с этим инфекции, что приводит к

значительной заболеваемости и летальности. На модели *in vitro* исследовали действие предварительной обработки бактериофагами *Pseudomonas aeruginosa* катетеров с гидрогелевым покрытием на образование биоплёнки *P.aeruginosa*. Катетеры с гидрогелевым покрытием выдерживали перед бактериальной инокуляцией в течение 2 ч при 37°C с $10 \log_{10}$ РОЕ мл⁻¹ лизатом фага М4 *P.aeruginosa*. Через 24 часа среднее число жизнеспособных клеток в биоплёнке на необработанном катетере равнялось $6,87 \log_{10}$ КОЕ/см². На предварительно обработанных катетерах этот показатель снизился до $4,03 \log_{10}$ КОЕ/см² ($p < 0,001$). Обработка фагом сразу после бактериальной инокуляции также снижала количество жизнеспособных клеток в биоплёнке ($4,37 \log_{10}$ КОЕ/см²; $p < 0,001$). На обработанных фагом катетерах вторичный рост наблюдался через 24–48 ч, но дополнительная обработка фагом через 24 ч значительно снижала вторичный рост биоплёнки ($p < 0,001$). Из биоплёнки с катетеров, предварительно обработанных фагом, были выделены бактериальные изоляты, устойчивые к фагу М4. Профиль чувствительности к фагам данных изолятов был использован при разработке смеси из 5 фагов, взятых из библиотеки фагов *P.aeruginosa*. Предварительная обработка катетеров этой смесью снижала 48-часовой показатель плотности клеток в биоплёнке на 99,9% (от 7,13 до $4,13 \log_{10}$ КОЕ/см²; $p < 0,001$), и количество изолятов, устойчивых к фагам, было меньшим. Полученные результаты предполагают возможность применения фагов, особенно их смесей, для обработки поверхностей медицинских аппаратов, вводимых внутрь организма, с целью снижения образования биоплёнок клинически значимыми бактериями.

* Centers for Disease Control and Prevention, Mail stop C-16, 1600 Clifton Rd., Atlanta, GA 30333, USA.

ACRRAB-ПОМПОВЫЙ ВЫБРОС У *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ИГРАЕТ РОЛЬ В УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ И ВИРУЛЕНТНОСТИ.

***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ACRAV EFFLUX PUMP CONTRIBUTES TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND VIRULENCE / E. PADILLA, E. LLOBET, A. DOMÉNECH-SÁNCHEZ, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, J. A. BENGOCHEA, S. ALBERTÍ* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2010; 54: 1: 177–183.**

Респираторные инфекции, обусловленные *Klebsiella pneumoniae*, характеризуются высоким уровнем заболеваемости и летальности. Лечение этих инфекций часто затруднено из-за высокой частоты штаммов с множественной устойчивостью к анти-

биотикам. Мультилекарственный помповый выброс играет важную роль в механизме устойчивости к антибиотикам грамотрицательных патогенов. Была исследована роль AcrRAB оперона у *K.pneumoniae* в антибиотической устойчивости и вирулентности, с использованием изогенных дефицитных по AcrB компоненту и AcrR репрессору «нокаутных» вариантов, полученных из вирулентного штамма 52145R. Было продемонстрировано, что «нокаут»-AcrB более чувствителен, чем дикий штамм и «нокаут»-AcrR, не только к хинолонам, но и другим антибиотикам, включая беталактамы. Далее было показано, что «нокаут»-AcrB был более чувствителен к антибиотикам, определяемым в бронхоальвеолярном лаваже человека, и к антимикробным пептидам человека, чем штамм дикого типа и «нокаут»-AcrR. Наконец, «нокаут»-AcrB проявлял пониженную способность вызывать пневмонию на мышинной модели в отличие от штамма дикого типа. По результатам исследования можно предположить, что помимо участия в формировании фенотипа с множественной лекарственной устойчивостью механизм помпового выброса может представлять новый фактор вирулентности, необходимый *K.pneumoniae* для противостояния природным иммунным механизмам защиты лёгких, что облегчает начало развития пневмонии.

* Universitat de les Illes Balears, Edificio Científico-técnico, CAMPUS-UIB, Crtra. Valldemosa, km 7. 5, Palma de Mallorca 07122, Spain.

СУПЕРОКСИД ДИСМУТАЗА *ENTEROCOCCUS FAECALIS* — СУЩЕСТВЕННЫЙ ФАКТОР ТОЛЕРАНТНОСТИ К ВАНКОМИЦИНУ И ПЕНИЦИЛЛИНУ.

THE *ENTEROCOCCUS FAECALIS* SUPEROXIDE DISMUTASE IS ESSENTIAL FOR ITS TOLERANCE TO VANCOMYCIN AND PENICILLIN / A. BIZZINI, CHEN ZHAO, Y. AUFRAY, A. HARTKE* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2009; 64: 6: 1196–1202.

Enterococcus faecalis является комменсалом человека, но способен становиться патогеном. Он персистирует в условиях больницы и вызывает тяжёлые нозокомиальные инфекции. *E.faecalis* может приобретать детерминанты множественной лекарственной устойчивости, но, кроме того, ему присуща врождённая толерантность к ряду антибиотиков, таких как пенициллин и ванкомицин, в результате чего эти бактерицидные препараты оказывают только бактериостатический эффект. Недавно было получено доказательство, что экспозиция с бактерицидными антибиотиками индуцирует образование реактивных форм

кислорода у бактерий. Исследовали роль ферментов, участвующих в ответной реакции на кислородный стресс, у выживших после обработки антибиотиком клеток *E.faecalis*. Мутанты с дефектными генами, кодирующими защитную реакцию от кислородного стресса, тестировали на толерантность к антибиотикам по кривым «time-kill» и сравнивали со штаммом дикого типа *E.faecalis* JH2-2 (WT). Согласно результатам кривых гибели клеток «time-kill» культуры штамма WT через 24 ч после обработки ванкомицином или пенициллином теряли $0,2 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,2 \log_{10}$ КОЕ/мл соответственно. Мутант с делецией гена супероксид дисмутаза ($\Delta sodA$) демонстрировал утрату толерантности, т. к. культуры теряли $4,1 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 0,7 \log_{10}$ КОЕ/мл через 24 ч после экспозиции с теми же антибиотиками соответственно. Комплементация $\Delta sodA$ восстанавливала толерантный фенотип. Гибель бактерий была кислородо-зависимым процессом, представлена модель участия супероксидного аниона в качестве медиатора гибели бактерий. В соответствии с этой моделью, мутанты, дефективные по пероксидазной активности выделяли перекись водорода с повышенной скоростью. Таким образом, SodA является основой присущей *E.faecalis* способности противостоять индуцируемой лекарством гибели, а супероксидный анион является ключевым эффектором гибели бактерий.

* Laboratoire de microbiologie de l'environnement, EA956, USC INRA 2017, Université de Caen, Caen, France.

XF-70 и XF-73 — НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ МЕДЛЕННО РАСТУЩИХ И НЕДЕЛЯЩИХСЯ КУЛЬТУР STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ВКЛЮЧАЯ БИОПЛЁНКИ.

XF-70 AND XF-73, NOVEL ANTIBACTERIAL AGENTS ACTIVE AGAINST SLOW-GROWING AND NON-DIVIDING CULTURES OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS INCLUDING BIOFILMS / N. OOI, K. MILLER, C. RANDALL, W. RHYS-WILLIAMS, W. LOVE, I. CHOPRA* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2010; 65: 1: 72—78.

Медленно растущие и неделящиеся бактерии толерантны ко многим антибиотикам. Однако вещества, активные в отношении мембран, действуют на бактерии во всех фазах роста. Была сделана попытка проверить, сохраняют ли новые порфириновые антибиотики XF-70 и XF-73, обладающие быстрым разрушающим действием на мембраны, активность по отношению к слабо растущим клеткам. Кинетику бактерицидного действия XF-70 и XF-73 и препаратов сравнения на культуры

S.aureus SH1000, находящиеся в экспоненциальной фазе, сопоставляли с действием на клетки, хранящиеся при 4°C, не растущие культуры, находящиеся в состоянии отклика, индуцируемого мупироцином, и бактерии в стационарной фазе. Активность XF-70 и XF-73 в отношении биоплёнок *S.aureus* SH1000, генерированных на аппарате Calgary, проверяли на модели, демонстрирующей пониженный бактериальный рост. Охлаждённые культуры, как и находящиеся в состоянии отклика и стационарной фазе, оставались чувствительными к XF-70 и XF-73: 2 ч наблюдалось 5 log или более кратное снижение жизнеспособности. На протяжении этого же отрезка времени самый активный препарат сравнения (хлоргексидин и цетилтриметиламмония бромид) вызывал лишь 3 log-кратное падение жизнеспособности. XF-70 и XF-73 также были высокоактивны в отношении биоплёнок; МПК обоих препаратов для биоплёнок была равна 1 мг/л, а минимальная концентрация эрадикации биоплёнок составила 2 мг/л. XF-70 и XF-73, таким образом, сохраняли высокую активность в отношении различных форм медленно растущих и неделящихся клеток *S.aureus*. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что мембрано-активные вещества могут быть особенно эффективны при эрадикации медленно растущих или не растущих бактерий, а также было показано, что XF-70 и XF-73 могут быть использованы для лечения стафилококковых инфекций, при которых микроорганизмы делятся слабо, как, например, при инфекциях, ассоциированных с биоплёнками, образованными на медицинских аппаратах или протезах.

* Antimicrobial Research Centre and Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK.

АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПЕПТИДА АРМИНИНА В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕНОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПОКАЗЫВАЕТ БОЛЬШИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИ ДРЕВНИХ ОРГАНИЗМОВ КАК ИСТОЧНИКОВ ЛЕКАРСТВ.

ACTIVITY OF THE NOVEL PEPTIDE ARMININ AGAINST MULTIRESTANT HUMAN PATHOGENS SHOWS THE CONSIDERABLE POTENTIAL OF PHYLOGENETICALLY ANCIENT ORGANISMS AS DRUG SOURCES / R. AUGUSTIN*, F. ANTON-ERXLEBEN, S. JUNGNICHEL, G. HEMMRICH, B. SPUDY, R. PODSCHUN, T. C. G. BOSCH // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2009; 53: 12: 5245—5250.

Появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью подчёркивает потребность в новых антибиотиках. Арминин 1a — новый антибактериальный пептид, обнаруженный

при исследовании защитных свойств эпителия у древней многоклеточной *Hydra*. После протеолиза С-терминальная положительно заряженная часть армнина 1a, содержащая 31 аминокислоту, продемонстрировала высокую и широкого спектра действия активность в отношении бактерий, включая такие мультирезистентные патогены человека, как штаммы метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA). Величина МБК составляла 0,4–0,8 мкМ. Исследование ультраструктуры показало, что бактерии погибли в результате разрушения клеточной стенки. Подчеркивается, что на антибактериальную активность армнина 1a не оказывал влияния солевой физиологический состав крови человека. Кроме того, армнин 1a обладает избирательным действием, не влияя на мембраны эритроцитов человека. Последовательность армнина 1a не была гомологична ни одному известному пептиду с антибиотическими свойствами. Пептид армнин 1a является представителем нового класса антибиотиков с высокой активностью в отношении мультирезистентных штаммов патогенов человека. Результаты исследования дают основание полагать, что древние многоклеточные организмы, как, например, *Hydra*, являются многообещающими источниками новых антибиотических структур для лечения инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями.

* Zoological Institute, Christian-Albrechts-University Kiel, Am Botanischen Garten 1-9, Kiel 24098, Germany.

УРОКИ, ИЗВЛЕЧЁННЫЕ ИЗ ОБСЛЕДОВАНИЯ АНАЭРОБОВ: ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА И ОБЗОР ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ (2005–2007).

LESSONS LEARNED FROM THE ANAEROBE SURVEY: HISTORICAL PERSPECTIVE AND REVIEW OF THE MOST RECENT DATA (2005–2007) / D. R. SNYDMAN*, N. V. JACOBUS, L. A. MCDERMOTT, Y. GOLAN, D. W. HECHT, E. J. C. GOLDSTEIN, L. HARRELL, S. JENKINS, D. NEWTON, C. PIERSON, J. D. RIHS, V. L. YU, R. VENEZIA, S. M. FINEGOLD, J. E. ROSENBLATT, S. L. GORBACH // *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 2010; 50: S26–S33.

В обзоре рассматриваются принципы и выводы, сделанные в процессе Национального проекта обследования чувствительности группы *Bacteroides fragilis*, начиная с 1981 г. до 2007 г. Обследование было инициировано в 1980 г. при появлении антибиотикоустойчивости у *Bacteroides* spp. За 11 лет обследования было проанализировано 6574 штамма из 13 медицинских центров на устойчивость как к наиболее часто назначаемым,

так и новейшим антианаэробным антибиотикам. Значения МПК определяли разведениями в агаре по рекомендациям CLSI. Анализ показал, что самыми активными в отношении патогенов с уровнем устойчивости 0,9–2,3% были карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем и дорипенем) и пиперацillin/тазобактам. В последние 3 года обзора (2005–2007) было установлено, что устойчивость к некоторым препаратам зависела от видовой принадлежности: устойчивость к ампицилину/сульбактаму — *Bacteroides distasonis* (20,6%), тигециклину — *Bacteroides uniformis* и *Bacteroides eggerthii* (7%). Очень высокий уровень устойчивости (>50%) к моксифлоксацину и trovafloксацину наблюдался особенно у *Bacteroides vulgatus*. В течение периода обследования устойчивость к клиндамицину составила у non-*B. fragilis* *Bacteroides* spp. выше 40%. Впервые в период обследования сообщалось об устойчивости к метронидазолу штаммов *Bacteroides*. Итак, устойчивость к антибиотикам была более частой среди non-*B. fragilis* *Bacteroides* spp., особенно среди редко выделяемых, как-то *Bacteroides caccae* и *B. uniformis*. Появление устойчивости среди non-*B. fragilis* *Bacteroides* spp. подчеркивает необходимость идентификации штаммов группы *B. fragilis*, а клиницисты должны указывать связь видовой принадлежности бактерий и устойчивости.

* Dr. David R. Snyderman, Div. of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Tufts Medical Center, 800 Washington St., Box 238, Boston, MA 02111, USA.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ ХИНОЛИНОВ.

A STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SELECTED SYNTHETIC AND NATURALLY OCCURRING QUINOLINES / F. O'DONNELL, T. J. P. SMYTH, V. N. RAMACHANDRAN, W. F. SMYTH* // *INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS* 2010; 35: 1: 30–38.

Исследовали антибактериальную активность 60 природных и синтетических хинолинов. Все хинолины были разделены на 7 структурных подгрупп и тестированы методом микротитрования в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая клинические метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA). Хинолины, показавшие хорошую биологическую активность (т. е. низкое значение МПК) в отношении двух штаммов *S. aureus*, далее были тестированы в отношении 8 клинических штаммов MRSA. Исследование показало, что 30 из тестированных соединений демонстрировали

антибактериальную активность, главным образом, в отношении грамположительных бактерий. Было проанализировано влияние замещений в молекуле хинолинов на биологическую активность. Хинолин 4-окси-3-йодо-хинол-2-он(11), обладавший значительной антибактериальной активностью, был активен в отношении клинических штаммов MRSA со значениями МПК, сравнимыми со значениями МПК ванкомицина, используемого для лечения MRSA-инфекций. В частности, значения МПК 4-окси-3-йодо-хинол-2-она(11) составила: 0,097 мкг / мл для ирландского клинического штамма MRSA; 0,049 мкг / мл — для другого MRSA штамма, как и для нетипируемого MRSA штамма.

* School of Biomedical Sciences, University of Ulster, Cromore Road, Coleraine, Co. Derry, Northern Ireland BT52 1SA, UK.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И СООТНОШЕНИЕ «ЦЕНА-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ (ВПАТ): ПЕРСПЕКТИВА В ВЕЛИКОБРИТАНИИ.

CLINICAL EFFICACY AND COST-EFFECTIVENESS OF OUTPATIENT PARENTERAL ANTIBIOTIC THERAPY (OPAT): A UK PERSPECTIVE / A. L. N. CHAPMAN*, S. DIXON, D. ANDREWS, P. J. LILLIE, R. BAZAZ, J. D. PATCHETT // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2009; 64: 6: 1316—1324.

Внебольничная парентеральная антибиотикотерапия (ВПАТ) является эффективным стратегическим направлением в лечении широкого круга инфекций с минимизацией клинических рисков. Клиническую эффективность и соотношение «цена-эффективность» службы ВПАТ, базирующейся в крупных университетских клиниках Великобритании, определяли, преимущественно используя внебольничный «инфузионный центр» и модель лечения «пациент-попечитель». Были собраны данные о клинической активности и исходах по 334 эпизодам лечения, выполненных Шеффилдским отделением ВПАТ с января 2006 г. по январь 2008 г. Соотношение «цена-эффективность» рассчитывали, сравнивая реальную стоимость ВПАТ с установленными ценами в больницах для таких эпизодов, включая два дополнительных анализа по определению чувствительности. 87% случаев ВПАТ с применением в/в терапии были успешно излечены или характеризовались улучшением состояния больного. Показатель повторного лечения (госпитализации?) составил 6,3%, удовлетворенность больных была высокой. Стоимость ВПАТ была равна 41% стоимости эквивалентного лечения госпитализированного больного в отделе-

нии инфекционных болезней, 47% стоимости при государственном покрытии цен и 61% стоимости лечения в больнице при минимальной стоимости каждого диагноза. При использовании данной сервисной модели ВПАТ безопасна и клинически эффективна при низких показателях осложнений и повторных лечений и высоком уровне удовлетворенности больного. ВПАТ также эффективна по стоимостной оценке по сравнению с эквивалентным лечением в стационаре системы здравоохранения Великобритании.

* Department of Infection and Tropical Medicine, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield S10 2JF, UK.

ОГРАНИЧЕНИЯ ВЫБОРА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МЕТИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОТВЕТом НА ЭТО? ОБЗОР.

LIMITATIONS OF ANTIBIOTIC OPTIONS FOR INVASIVE INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: IS COMBINATION THERAPY THE ANSWER? REVIEW / H. M. NGUYEN, C. J. GRABER* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2010; 65: 1: 24—36.

Инвазивные инфекции, обусловленные метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), в частности являющиеся причиной персистирующей бактериемии, некротизирующей пневмонии, остеомиелита и других глубоких инфекций, сопровождаются высокой летальностью и с трудом поддаются лечению. Отклик на лечение тяжёлых MRSA-инфекций обычно назначаемыми антибиотиками, активными в отношении MRSA, часто неудовлетворителен, и вынуждает некоторых врачей прибегать к комбинированной антибиотикотерапии. В настоящее время с появлением внебольничных MRSA-клонов, обладающих повышенной вирулентностью в результате усиления образования токсина, некоторые эксперты выступают в поддержку применения адыювантных антибиотиков, подавляющих синтез белка, и, следовательно, продукцию токсина. В обзоре обсуждаются вопросы об ограниченности антибиотиков, традиционно применяемых при лечении тяжёлых инвазивных MRSA-инфекций, а также литературные данные о потенциальной роли комбинированной терапии данных инфекций.

* VA Greater Los Angeles Healthcare System, 11301 Wilshire Blvd, 111-F, Los Angeles, CA 90073, USA.

Материал подготовлен
Бондаревой Н. С.