

**ПОИСК НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОБЗОР.**

**DISCOVERING NEW ANTIMICROBIAL AGENTS. REVIEW/ R. C. MOELLERING JR. \* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 2–9.**

Несмотря на неуклонный рост устойчивости наиболее значимых патогенных бактерий к антибактериальным препаратам во всём мире, на протяжении нескольких последних десятилетий число поступающих на рынок новых препаратов этой группы постоянно снижается. Этому есть несколько причин, детализированных в настоящей статье. Вместе с тем продолжается поиск новых эффективных антибиотиков, большинство из которых разработано в академических центрах и особенно в небольших биотехнологических компаниях, причём значительно чаще, чем в крупных фармацевтических фирмах. Наряду с классическими методами скрининга и химической модификацией известных антибиотиков исследуется ряд других подходов для получения новых антибиотиков. Они заключаются в исследовании потенциаторов активности известных антибиотиков, разработке гибридных соединений, новых лекарств, действие которых нацелено на мембраны, а также ингибиторов вирулентности и патогенеза бактерий. Исследуется ряд новых бактериальных мишеней, а также возможность использования бактериофагов и их литических ферментов. Проводимые исследования в настоящее время прогрессируют и, хотя они не будут столь многообещающими как полстолетия назад, их резервы далеко не исчерпаны.

\* Harvard Medical School and Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA.

**АНТИМИКРОБНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЛИТРОМИЦИНА (СЕМ-101), НОВОГО ФТОРКЕТОЛИДА: АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СТАФИЛОКОККОВ И ЭНТЕРОКОККОВ.**

**ANTIMICROBIAL CHARACTERISATION OF SOLITHROMYCIN (СЕМ-101), A NOVEL FLUOROKETOLIDE: ACTIVITY AGAINST STAPHYLOCOCCI AND ENTEROCOCCI / S. D. PUTNAM, H. S. SADER, D. J. FARRELL, D. J. BIEDENBACH, M. CASTANHEIRA\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 1: 39–45.**

Солитромицин (СЕМ-101) является новым фторкетотоллидом, высокоактивным в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, обычно ассоциирующихся с внебольничными инфекциями дыхательных путей и кожными и

кожно-структурными инфекциями. Солитромицин и антибиотики сравнения испытывали в отношении коллекции штаммов *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативных стафилококков, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и других *Enterococcus* spp., собранных в последнее время в рамках программы «SENTRY Antimicrobial Surveillance Program». Солитромицин был активен в отношении *S.aureus* (МПК<sub>50</sub> 0,12 мкг/мл) и был вдвое активнее телитромицина (МПК<sub>50</sub> 0,25 мкг/мл). Солитромицин был более активен в отношении метициллино(оксациллин)чувствительных *S.aureus* (МПК<sub>50</sub> 0,06 мкг/мл и МПК<sub>90</sub> 0,12 мкг/мл), чем метициллино(оксациллин) устойчивых *S.aureus* (МПК<sub>50</sub> 0,12 мкг/мл и МПК<sub>90</sub> > 16 мкг/мл). Активность солитромицина снижалась в отношении *S.aureus* с гетерогенной промежуточной устойчивостью к ванкомицину и *S.aureus*, устойчивого к ванкомицину (МПК<sub>50</sub> > 16 мкг/мл). В отношении всех штаммов с выраженной чувствительностью к эритромицину, клиндамицину и телитромицину солитромицин продемонстрировал высокую активность (МПК<sub>50</sub> 0,06 мкг/мл), за исключением штаммов, нечувствительных к телитромицину (>2 мкг/мл): МПК<sub>50</sub> > 16 мкг/мл. МПК<sub>50</sub> солитромицина для *E.faecium* (1 мкг/мл) была в 4 раза выше, чем МПК<sub>50</sub> для *E.faecalis* (0,25 мкг/мл). Таким образом, солитромицин показал высокую активность в отношении многих штаммов *Staphylococcus* и *Enterococcus* spp., выделенных в последнее время на территории различных стран.

\* JMI Laboratories, 345 Beaver Kreek Centre, Suite A, North Liberty, IA 52317, USA.

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО АМИНОГЛИКОЗИДА, АСНН-490, В ОТНОШЕНИИ АЦИНЕТОБАКТЕР BAUMANNII И PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ВЫДЕЛЕННЫХ В НЬЮ-ЙОРКЕ.**

**ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A NOVEL AMINOGLYCOSIDE, АСНН-490, AGAINST АЦИНЕТОБАКТЕР BAUMANNII AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA FROM NEW YORK CITY / D. LANDMAN, P. KELLY, M. BÄCKER, E. BABU, N. SHAH, S. BRATU, J. QUALE\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 2: 332–334.**

Множественная лекарственная устойчивость *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* становится глобальной проблемой, часто делающей полимиксины последним терапевтическим ресурсом. АСНН-490, аминогликозид последнего поколения, активный в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных патогенных бактерий, был протестирован на

коллекции современных клинических штаммов *A.baumannii* и *P.aeruginosa*. У отдельных, устойчивых к аминогликозидам штаммов был проведен скрининг генов, кодирующих наиболее общие ферменты, модифицирующие аминогликозиды, и метилазы. Устойчивость к традиционным аминогликозидам была общей для штаммов коллекции *A.baumannii*. АСНН-490 обладал самой высокой активностью в отношении данных штаммов: значение МПК<sub>50</sub> составило 8 мг/л, а активность в отношении *P.aeruginosa* была такой же, как активность амикацина, и равнялась 8 мг/л. Как в случае *A.baumannii*, так и *P.aeruginosa* МПК АСНН-490 не зависела от присутствия обычных аминогликозид-модифицирующих ферментов. Значения МПК АСНН-490 для *A.baumannii* были ниже значений МПК традиционных аминогликозидов. Активность АСНН-490 в отношении *P.aeruginosa* была сходной с активностью амикацина.

\* State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA.

#### АКТИВНОСТЬ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, ВКЛЮЧАЯ АСНН-490, В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ШТАММОВ ENTEROBACTERIACEAE.

ACTIVITY OF AMINOGLYCOSIDES, INCLUDING АСНН-490, AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE ISOLATES/ D. M. LIVERMORE\*, S. MUSHTAQ, M. WARNER, J. -C. ZHANG, S. MAHARJAN, M. DOUMITH, N. WOODFORD// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 1: 48—53.

Появление карбапенемаз у энтеробактерий послужило толчком к поиску терапевтических альтернатив. В отношении 82 штаммов энтеробактерий, устойчивых к карбапенемам, был протестирован новый аминогликозид АСНН-490, производное сизомицина, устойчивый к действию ферментов, модифицирующих аминогликозиды. Антибиотиками сравнения служили интернационально и локально применяемые аминогликозиды. Штаммы различались по наличию КРС ( $n=12$ ), SME-1 ( $n=1$ ), IMP ( $n=13$ ), VIM ( $n=5$ ), NDM ( $n=17$ ) или ОХА-48 ( $n=19$ ) карбапенемаз, комбинации непроницаемости мембраны и AmpC ( $n=5$ ), или бета-лактамаз расширенного спектра ( $n=10$ ). Указанные штаммы включали 53 *Klebsiella* spp., 19 *Enterobacter* spp., 6 *Escherichia coli* и 4 других вида, большинство из них были мультирезистентными. Гены идентифицировали с помощью ПЦР и секвенирования. МПК определяли разведением в CLSI агаре. АСНН-490 при концентрации  $\leq 2$  мг/л был активен в отношении 65 штаммов с различны-

ми механизмами устойчивости к карбапенемам, кроме содержащих карбапенемазы NDM типа; значения МПК в основном составляли 0,12—0,5 мг/л. Изепамицин в концентрации  $\leq 8$  мг/л был активен в отношении 63/65 штаммов, 35% штаммов были устойчивы к гентамицину при 4 мг/л, 61% — тобрамицину при 4 мг/л, и 20% — амикацину при 16 мг/л. Шестнадцать (16) из 17 NDM-штаммов были устойчивы к АСНН-490, имели МПК  $\leq 64$  мг/л и были перекрестно устойчивы ко всем другим испытанным аминогликозидам, применяемым в медицинской практике. Это их свойство ассоциировалось с ArmA и RmtC 16S рРНК метилазами. Апрамицин (ветеринарный аминогликозид) полностью сохранял активность (МПК 4—8 мг/л) в отношении штаммов, содержащих *armA* или *rmtC*, хотя один штамм *Klebsiella pneumoniae* с AAC(3)IV был устойчив (МПК  $\geq 256$  мг/л). Итак, АСНН-490 был высокоактивен в отношении штаммов, устойчивых к карбапенемам, за исключением штаммов, несущих 16S рРНК метилазы. Изепамицин также имел широкий спектр активности, хотя и меньший, чем АСНН-490. Устойчивость апрамицина к действию 16S рРНК метилаз весьма примечательна, и он может стать стартовым соединением при разработке новых аминогликозидов.

\* Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, HPA Microbiology Services, London, UK.

#### СОВРЕМЕННЫЙ СКРИНИНГ И КЛИНИЧЕСКОЕ ДИАГНОСТИРОВАНИЕ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA).

UPDATE ON SCREENING AND CLINICAL DIAGNOSIS OF METICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) / S. HARBARTH\*, P. M. HAWKEY, F. TENOVER, S. STEFANI, A. PANTOSTI, M. J. STRUELENS // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 2: 110—117.

Несостоятельность традиционных стратегических мер контроля побудила экспертов и работников здравоохранения к активным поискам способов выявления бессимптомных носителей *Staphylococcus aureus* (MRSA) в целях эффективной профилактической политики. Полученные в последнее время данные относительно стоимости и эффективности скрининга MRSA содержали неоднозначные результаты. Некоторые клинические исследования не только содержали противоречивые данные, но также подняли ряд вопросов относительно предпочтения всеобщего скрининга или целенаправленного (выборочного) в соответствующих популяциях, а также метода(ов) скрининга и интервенции(й). Следует подчерк-

нать, что один только скрининг не эффективен. За полученными результатами должны следовать соответствующие интервенции для снижения риска передачи MRSA и инфекции. Авторы полагают, что взвешенный подход для большинства европейских больниц с показателем распространённости MRSA у поступающих в больницу <5% состоит в предпочтительном использовании целенаправленного скрининга по сравнению со всеобщим скринингом (преимущественно с использованием хромогенной среды, исключение составляют отделения высокого риска и тяжелобольные, для которых могут быть дорогостоящими молекулярные тесты) после тщательного рассмотрения и учёта местной MRSA эпидемиологии, практики контроля за инфекцией и уязвимости популяции больных. Данная стратегия может быть дорогостоящей эффективной, если она подкрепляется проведением контрольных мероприятий.

\* Geneva University Hospitals and Medical School, Geneva, Switzerland.

**МЕЧЕННЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ISAA STAPHYLOCOCCUS AUREUS УСИЛИВАЕТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ОТКРЫВАЕТ НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ.**

**FUNCTIONAL ANTIBODIES TARGETING ISAA OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AUGMENT HOST IMMUNE RESPONSE AND OPEN NEW PERSPECTIVES FOR ANTIBACTERIAL THERAPY /U. LORENZ\*, B. LORENZ, T. SCHMITTER, K. STREKER, C. ERCK, J. WEHLAND, J. NICKEL, B. ZIMMERMANN, K. OHLSEN //ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2011; 55: 1: 165—173.**

*Staphylococcus aureus* является наиболее частым возбудителем нозокомиальных инфекций. Множественная устойчивость к антибиотикам и тяжёлые клинические исходы были логической основой для разработки направления исследования, основанного на применении иммуноглобулина. Традиционно, новые иммунологические подходы в отношении патогенных бактерий были основаны на использовании поверхностно расположенных и ассоциированных с вирулентностью эпитопов или токсинов. В настоящем исследовании было выполнено генерирование (получение) моноклональных антител к конститутивному белку IsaA, являющемуся предполагаемой растворимой литической трансгликозилазой *S. aureus*, и проверена терапевтическая эффективность на двух модельных инфекциях мышей. Согласно Висоге анализу, анти-IsaA антитела подкласса IgG1 (UK-66P), полученные у мышей,

показали очень высокую степень аффинитета. Данные антитела обнаруживали (реагировали) на все протестированные штаммы *S. aureus*, включая госпитальные и внебольничные метициллиноустойчивые штаммы. Терапевтическая эффективность *in vivo* была проанализирована на модельных инфекциях у мышей: 1) обусловленной центральным венозным катетером и 2) выживания при сепсисе. На обеих моделях анти-IsaA IgG1 обеспечивали защиту от стафилококковой инфекции. *Ex vivo* UK-66P активировал фагоциты и (дозозависимо) индуцировал метаболиты кислорода с высокой микробиоцидностью, приводящей к гибели бактерий. Исследование подтверждает концепцию о том, что моноклональные IgG1 антитела с высоким аффинитетом к экспрессированной всеми стафилококками и являющейся общим эпитопом IsaA эффективны при лечении различных модельных стафилококковых инфекций у мышей. Анти-IsaA антитела могут стать полезным компонентом в терапии или профилактике, основанной на использовании антител, а также адьювантной терапии инфекций, обусловленных *S. aureus*.

\* Department of General, Visceral, Vascular and Paediatric Surgery, University Clinic of Wuerzburg, Oberdürrbacher Str. 6, 97080 Wuerzburg, Germany.

**ПРЕПАРАТ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ВАНКОМИЦИНА И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA).**

**PREPARATION OF LIPOSOMAL VANCOMYCIN AND INTRACELLULAR KILLING OF METICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) / A. PUMERANTZ\*, K. MUPPIDI, S. AGNIHOTRI, C. GUERRA, V. VENKETARAMAN, J. WANG, G. BETAGERI // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 2: 140—144.**

Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) может персистировать в альвеолярных макрофагах и обуславливать клиническую несостоятельность лечения пневмонии в/в ванкомицином. Было показано, что ванкомицин в стандартном растворе не способен убивать MRSA внутри макрофагов. Определяли жизнеспособность MRSA внутри макрофагов после обработки двумя различными лекарственными формами инкапсулированного липосомального ванкомицина, полученного методом гидратации-дегидратации. В отличие от результатов со стандартным ванкомицином обработка не-пегилированным липосомальным ванкомицином (отсутствует какая-либо модификация по-



верхности) приводила к значительной концентрации антибиотика во внутриклеточных отделах макрофагов, что вызывало заметный бактерицидный эффект в отношении MRSA. Обработка инфицированных макрофагов поверхностно-пегелированными липосомами не влияла на выживание MRSA, а ухудшение ингибиторного эффекта, возможно, отражает снижение фагоцитоза в результате «steath»-эффекта пегелизации. Результаты исследования свидетельствуют о возможностях новой липосомальной системы доставки антибиотика улучшать клинические исходы при лечении ванкомицином, благодаря направленному действию на внутриклеточные MRSA.

\* Department of Internal Medicine, College of Osteopathic Medicine of the Pacific, Western University of Health Sciences, Pomona, CA 91766, USA.

**СВЯЗЫВАНИЕ БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ МОЖЕТ СНИЖАТЬ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ ЗА СЧЁТ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОГЛОЩЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ БАКТЕРИЯМИ, НА ПРИМЕРЕ КЛИНДАМИЦИНА.**

**PLASMA PROTEIN BINDING MAY REDUCE ANTIMICROBIAL ACTIVITY BY PREVENTING INTRA-BACTERIAL UPTAKE OF ANTIBIOTICS, FOR EXAMPLE CLINDAMYCIN /A. BURIAN, C. WAGNER, J. STANEK, M. MANAFI, M. BÖHMDORFER, W. JÄGER, M. ZEITLINGER\*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 1: 134—137.**

Связывание с белками плазмы (СБП) является существенным фактором, снижающим антибиотическую активность, но о механизмах этого явления мало известно. Одной из возможных причин может быть нарушение проникновения антибиотиков в бактериальные клетки при СБП. В качестве предпосылки для проверки этой гипотезы следовало определить оптимизированную среду, характеризующуюся высокой степенью СБП и не нарушающую рост бактерий. В качестве модельного соединения был взят клиндамицин. Определение СБП, бактериального роста и гибели бактерий под действием антибиотика выполняли на бульоне Мюллера-Хинтон (БМХ), содержащем различные количества сывороточного альбумина человека. Для исследования проникновения клиндамицина в *Staphylococcus aureus* использовали [<sup>3</sup>H]-клиндамицин. Из всех испытанных сред только на БМХ<sub>50%сыворотка</sub> и БМХ<sub>70%сыворотка</sub> достигали СБП, сравнимого со связыванием чистой сывороткой. БМХ<sub>20%сыворотка</sub> и среда, содержащая только альбумин, показали существенно более низкое СБП. Чистая сыворотка подавляла

бактериальный рост при сравнении с БМХ, тогда как на БМХ<sub>16%альбумин</sub> и БМХ<sub>50%сыворотка</sub> значительных различий в количестве бактерий через 24 ч не было. Но на обеих средах, БМХ<sub>16%альбумин</sub> и БМХ<sub>50%сыворотка</sub>, активность клиндамицина снижалась до  $>2 \log_{10}$  КОЕ/мл по сравнению с чистым БМХ. Радиоактивный сигнал после введения [<sup>3</sup>H]-клиндамицина значительно снижался на чистой сыворотке, как и на БМХ<sub>16%альбумин</sub> и БМХ<sub>50%сыворотка</sub>, тогда как значительных различий на БМХ<sub>4%альбумин</sub> и БМХ<sub>20%сыворотка</sub> не наблюдалось. Таким образом, снижение внутриклеточного радиоактивного сигнала выявило корреляцию между присутствием белков сыворотки, степенью связывания белками и снижением антимикробной активности, тем самым поддерживая гипотезу о том, что ухудшение активности, обусловленное СБП, происходит за счёт снижения внутриклеточных концентраций антибиотика.

\* Department of Clinical Pharmacology, Medical University Vienna, Vienna, Austria.

**ТЕНДЕНЦИИ В ОБРАЗОВАНИИ β-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ENTEROBACTERIACEAE: РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В БЕЛЬГИЙСКИХ БОЛЬНИЦАХ.**

**TRENDS IN PRODUCTION OF EXTENDED-SPECTRUM β-LACTAMASES AMONG ENTEROBACTERIACEAE OF CLINICAL INTEREST: RESULTS OF A NATIONWIDE SURVEY IN BELGIAN HOSPITALS /H. RODRIGUEZ-VILLALOBOS, P. BOGAERTS, C. BERNIN, C. BAURAING, A. DEPLANO, I. MONTESINOS, R. DE MENDONÇA, B. JANS, Y. GLUPCZYNSKI\*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 1: 37—47.**

Задачей исследования было оценить частоту и разнообразие бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у штаммов Enterobacteriaceae в Бельгии. В течение 2006 и 2008 гг. в 100 больницах Бельгии были отобраны не дублирующиеся клинические штаммы Enterobacteriaceae, устойчивые к цефтазидиму и/или цефотаксиму. Образование ESBL было подтверждено фенотипированием и генотипированием. МПК 13 антибиотиков были определены E-тестом. ESBL-кодирующие гены идентифицировали ПЦР секвенированием, а область *bla*<sub>CTX-M</sub> была охарактеризована ПЦР картированием. Отдельные штаммы были генотипированы с помощью PFGE, а также типированы по результатам мультилокусного секвенирования и по данным ПЦР филогенетически сгруппированы. Было установлено, что продуцентами ESBL являются 733 штамма. Карбапенемы и темоциллин были активны в отношении  $\geq 95\%$  протести-

рованных штаммов. Сопутствующая устойчивость к ко-тримоксазолу и ципрофлоксацину была найдена почти у 70 и 80% штаммов соответственно. Самыми распространёнными видами были *Escherichia coli* (49%), *Enterobacter aerogenes* (32%) и *Klebsiella pneumoniae* (9%). Штаммы преимущественно содержали TEM-24 (30,7%), CTX-M-15 (24,2%) и TEM-52 (12,1%). По сравнению с 2006 г. количественное отношение ферментов CTX-M типа к 2008 г. значительно увеличилось (54% против 23%;  $p < 10^{-6}$ ), главным образом за счёт увеличения доли *E. coli*, продуцирующих CTX-M-15. За этот же период число продуцентов TEM-24 снизилось (19% в 2008 г. против 43% в 2006;  $p < 10^{-6}$ ), а распространённость TEM-52 осталась неизменной (10% в 2008 против 14% в 2006; незначимое различие). Более 80% CTX-M-15-продуцирующих штаммов *E. coli* относились к одному PFGE-типу и одной филогруппе B2, соответствующей секвенс-типу (ST) 131 клона. В некоторых больницах Бельгии наблюдались внутри- и межвидовая диссеминация гена (CTX-M-15, CTX-M-2 и CTX-M-9) и эпидемическое распространение CTX-M-15-продуцирующей *E. coli* ST131 клона. Итак, большую озабоченность вызывает быстрое возникновение мультирезистентных штаммов CTX-M-15-продуцирующей *E. coli*, что подчеркивает необходимость дальнейшего мониторинга, проводимого в Бельгии.

\* Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Universitaire Erasme, Université Libre de Bruxelles, B-1070 Brussels, Belgium.

#### ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОД ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА, ВЫЗВАННЫХ *ENTEROBACTER CLOACAE*, ПРОДУЦИРУЮЩИМ БЕТА-ЛАКТАМАЗУ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА.

RISK FACTORS AND OUTCOME OF EXTENDED-SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING *ENTEROBACTER CLOACAE* BLOODSTREAM INFECTIONS / Z. A. QURESHI, D. L. PATERSON, D. L. PAKSTIS, J. M. ADAMS-HADUCH, G. SANDKOVSKY, E. SORDILLO, B. POLSKY, A. Y. PELEG, M. K. BHUSSAR, Y. DOI\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 1: 26—32.

*Enterobacter cloacae* — важный нозокомиальный патоген, вызывающий тяжёлые инфекции, в т. ч. инфекции кровотока (ИКТ). Клиническая значимость образования бета-лактамаз расширенного спектра (ESBL) у *E. cloacae* ещё недостаточно установлена. Для идентификации клинических характеристик больных с ИКТ, обусловленной продуцирующим ESBL *E. cloacae*, было выполнено многоцентровое ретроспективное когортное

исследование с использованием методов генотипирования. В трёх медицинских центрах северо-востока США было идентифицировано 159 больных с ИКТ, обусловленной *E. cloacae* BSI, из них у 16 (10,1%) был выявлен ESBL-продуцирующий *E. cloacae*. К независимым факторам риска появления ESBL относились: поступление больных из домов-интернатов, наличие гастростомной трубки и трансплантации в истории болезни. Для анализа клинических исходов были взяты 15 последовательных больных с выявленным до исследования ESBL-продуцирующим *E. cloacae* BSI. Из 31 больного с ESBL-продуцирующим *E. cloacae* 8, 9, 4 и 2 больных получали в качестве стартовой терапии карбапенем, цефепим, пиперациллин-тазобактам и ципрофлоксацин соответственно. Продолжительность выживания больных, получавших карбапенем ( $n=8$ ) составила 28 дней, тогда как из 18 больных, получавших некарбапенемные антибиотики, у 7 (38,9%) продолжительность выживания была меньше ( $p=0,06$ ). Неблагоприятный клинический исход на 96 час. наблюдался у 2 (25%) из 8 больных, получавших карбапенем, и у 14 (77,8%) из 18, получавших не-карбапенемы ( $p=0,03$ ). Пульс-электрофорез показал незначительную клональность среди исследуемых штаммов. Большинство штаммов продуцировало ESBL SHV-типа, два штамма продуцировали ESBL CTX-M-типа. Стартовая терапия карбапенемами приводила к улучшенному клиническому исходу ИКТ, обусловленной *E. cloacae*.

\* Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh Medical Center, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213, USA.

#### СРАВНЕНИЕ ПОЛИМИКСИНА В С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

POLYMYXIN B VERSUS OTHER ANTIMICROBIALS FOR THE TREATMENT OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BACTERAEMIA / С. Н. KVITKO, М. Н. RIGATTO, А. L. MORO, А. P. ZAVASCKI\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 1: 175—179.

Для сравнения эффективности в/в полимиксина В с другими антибиотиками оценивали многие оказывающие потенциальное влияние факторы, в т. ч. оптимальный режим дозирования лекарств. Было выполнено ретроспективное когортное исследование, в которое были включены больные старше 18 лет, получавшие соответствующую терапию в течение  $\geq 48$  час после выявления *P. aeruginosa*-бактериемии. Оценивали и сравнивали клинические кова-

рианты между больными, лечеными полимиксином В и другими антибиотиками сравнения. Данные были взяты из медицинских карт. Оценивали также нефротоксичность. Для сравнения обеих групп антибиотиков использовали модель регрессии по Коксу, использующую варианты со значением  $p \leq 0,20$ . В исследование было включено 133 пациента: 45 (33,8%) леченных полимиксином В и 88 (66,2%) — антибиотиками сравнения, большую часть (83,0%) которых составляли беталактамы. Общий показатель внутрибольничной летальности был равен 41,4% (55/133): 66,7% (30/45) и 28,4% (25/88) в группе полимиксина В и группе сравнения соответственно ( $p < 0,001$ ). Итоговая мультивариантная модель показала, что лечение полимиксином В независимо ассоциировалась с внутрибольничной смертностью (соотношение риска 1,91, 95% ДИ 1,05—3,45) после согласования показателя тяжести бактериемии по Питу, при наличии механической вентиляции и первичной инфекции кровотока. У больных, леченных полимиксином В, была большая степень увеличения уровня креатинина на  $\geq 100\%$  по сравнению с исходным уровнем, чем в группе сравнения [11/45 (24,4%) против 4/88 (4,5%);  $p = 0,002$ ], хотя эти данные не были подвергнуты мультивариантному анализу. Таким образом, как показал высокий уровень внутрибольничной смертности, лечение *P.aeruginosa*-бактериемии в/в полимиксином В было хуже по сравнению с лечением другими антибиотиками.

\* Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos St, Porto Alegre, 90. 035-903, Brazil.

**БЛАГОПРИЯТНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ВЫЗВАННОЕ ИНДУЦИРУЕМЫМ АНТИБИОТИКАМИ АПОПТОЗОМ НЕЙТРОФИЛОВ: ТУЛАТРОМИЦИН ИНДУЦИРУЕТ КАСПАЗА-3-ЗАВИСИМУЮ ЗАПРОГРАММИРОВАННУЮ ГИБЕЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ПОДАВЛЯЕТ NF- $\kappa$ B СИГНАЛ И CXCL8 ТРАНСКРИПЦИЮ.**

**ANTI-INFLAMMATORY BENEFITS OF ANTIBIOTIC-INDUCED NEUTROPHIL APOPTOSIS: TULATHROMYCIN INDUCES CASPASE-3-DEPENDENT NEUTROPHIL PROGRAMMED CELL DEATH AND INHIBITS NF- $\kappa$ B SIGNALING AND CXCL8 TRANSCRIPTION / C. D. FISCHER, J. K. BEATTY, C. G. ZVAIGZNE, D. W. MORCK, M. J. LUCAS, A. G. BURET\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2011; 55: 1: 338—348.**

Клиренс апоптозных нейтрофилов является главной чертой разрешения воспалительного процесса. Это означает, что иммуномодуляция и индукция апоптоза нейтрофилов макролидными

антибиотиками генерируют противовоспалительный эффект, механизмы которого остаются невыясненными. Тулатромицин (ТУЛ), новый антибиотик для лечения заболевания дыхательных путей у крупного рогатого скота, проявил высочайшую клиническую эффективность по не вполне понятным причинам. Была поставлена задача определить иммуномодулирующий эффект ТУЛ и при этом использовать ТУЛ в качестве модели для характеристики новых противовоспалительных свойств антибиотиков. Были взяты пробы жидкости при бронхоальвеолярном лаваже у голштейнских телят спустя 3 и 24 часа после интратрахеального инфицирования живой культурой *Mannheimia haemolytica* ( $2 \times 10^7$  КОЕ), и лечения ТУЛ (2,5 мг/кг веса тела). Методами TUNEL и ELISA было установлено, что обработка ТУЛ значительно увеличивает апоптоз лейкоцитов и снижает уровни провоспалительного лейкотриена В4 у *M.haemolytica*-инфицированных телят. *In vitro* индукция апоптоза свежeweделенных нейтрофилов молодых бычков разными концентрациями ТУЛ носила каспаза-3-зависимый характер, но индукция апоптоза снижалась в отношении бычьих фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, как и свежeweделенных моноцитов крови и полученных из моноцитов макрофагов. Проапоптозный эффект ТУЛ отчасти был специфическим: эквимолярные концентрации пенициллина G, окситетрациклина и цефтиофура не вызывали апоптоза бычьих нейтрофилов. Кроме того, ТУЛ значительно снижал уровни фосфорилированного I $\kappa$ B $\alpha$ , ядерной транслокации NF- $\kappa$ B p65 и мРНК провоспалительного интерлейкина-8 в стимулированных липополисахаридом бычьих нейтрофилах. Полученные результаты иллюстрируют новые механизмы преимуществ влияния ТУЛ на противовоспалительные процессы.

\* University of Calgary, Department of Biological Sciences, 2500 University Dr. N. W., Calgary, Alberta T3A 0N3, Canada.

**РОЛЬ РИФАМПИЦИНА В ОГРАНИЧЕНИИ ЭКСПРЕССИИ ШИГА-ПОДОБНОГО ТОКСИНА *ESCHERICHIA COLI* O157: H7 И ПОВЫШЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ИНФИЦИРОВАННЫХ BALB/C МЫШЕЙ.**

**ROLE OF RIFAMPICIN IN LIMITING *ESCHERICHIA COLI* O157: H7 SHIGA-LIKE TOXIN EXPRESSION AND ENHANCEMENT OF SURVIVAL OF INFECTED BALB/C MICE / E. A. RAHAL, N. KAZZI, ALI KANBAR, A. M. ABDELNOOR, GH. M. MATAR\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2011; 37: 2: 135—139.**



К числу последствий инфекции *Escherichia coli* O157:H7 относится возможный фатальный гемолитический уремический синдром. Патобиологический процесс, обусловленный *E.coli* O157:H7, зависит, главным образом, от образования Шига-подобных токсинов I и II (SLT-I и -II). Лечение антибиотиками приостанавливается при возможном усилении выделения из бактерий SLT. Исследовали возможность использования рифампицина для лечения *E.coli* O157:H7 инфекций *in vitro* и *in vivo*. Методом обратной транскриптазной ПЦР были протестированы 5 штаммов *E.coli* O157:H7 на предмет транскрипции генов, кодирующих SLT-I и SLT -II (*stx1* и *stx2* соответственно). Обработка штаммов МПК рифампицина, МБК рифампицина, или последовательно МБК и МПК приводила к подавлению транскрипции генов *stx1* и *stx2*. Обработка МПК или МПК после МБК также лимитировала высвобождение токсина. Определение SLT-I и SLT -II обратной пассивной латексной агглютинацией показало эффективное снижение титров токсина после обработки МПК рифампицина или МПК после МБК. Обработка культур только МБК не снижала титры токсина в той же степени. Оценивали эффективность обработки рифампицином BALB/c мышей, инфицированных *E.coli* O157:H7. Лечение рифампицином повышало выживаемость мышей и ограничивало потерю веса инфицированных животных. Таким образом, результаты опытов *in vitro* и *in vivo* показали, что рифампицин может быть эффективен для лечения *E.coli* O157:H7 инфекции.

\* Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon.

#### ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПРОТЕОМНОГО ОТКЛИКА *ASPERGILLUS FUMIGATUS* НА КАСПОФУНГИН.

PROFILING THE *ASPERGILLUS FUMIGATUS* PROTEOME IN RESPONSE TO CASPOFUNGIN /S. E. CAGAS, M. R. JAIN, H. LI, D. S. PERLIN\*// **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2011; 55: 1: 146—154.**

Для оценки протеомного отклика *Aspergillus fumigatus* на каспофунгин использовали безгелевое изобарическое маркирование в относительном и абсолютном выражении (iTRAQ) как способ определения потенциальных биомаркёров на действие лекарства. Для улучшения разделения белков при протеомном анализе использовали приём клеточного фракционирования на 4 субклеточные фракции. С помощью iTRAQ был идентифицирован 471 уникальный белок в растворимой фракции и мембранной фракции клеточной стен-

ки/плазмы у чувствительного штамма дикого типа на 24 и 48 ч роста на обогащённой среде. После экспозиции с концентрацией каспофунгина (КСФ), равной 0,12 мкг/мл, что даже ниже минимальной эффективной, были отмечены 2-кратные изменения относительного количества, по крайней мере, 122 белков. Самые большие изменения наблюдались у митохондриального белка домена отклика на гипоксию (AFUA\_1G12250), уровень которого во фракции снизился в 16 раз, и 12-кратное снижение белка ChiA1 из мембранной фракции клеточной стенки/плазмы. Уровень главного аллергена и цитотоксина AspF1 после обработки антимикотиком понизился в 12,1 раза. Для валидации белков, специфически реагирующих на действие лекарства, использовали последующий iTRAQ анализ штамма, устойчивого к эхинокандину (fks1-S678P). В двух фракциях, протестированных iTRAQ, экспрессия 103 белков у штамма дикого типа изменилась в различной степени, у устойчивого штамма изменения были незначительные. Из всех возможных маркёров уровень 11 изменился, по крайней мере, в 12 раз. Корреляцию между протеомом и геномом оценивали анализом микрочипов у чувствительного штамма. Двухкратному изменению подверглись в целом 117 генов. У двадцати двух (22) белков со значительными изменениями по данным iTRAQ, согласно анализу микрочипами, также было продемонстрировано существенное изменение уровня экспрессии генов. Итак, полученные данные дают возможность идентифицировать биомаркёры, с помощью которых можно оценивать относительную эффективность терапии эхинокандинами.

\* Public Health Research Institute, UMDNJ, New Jersey Medical School, 225 Warren Street, Newark, NJ 07103.

#### МОДЕЛИ МОНТЕ КАРЛО: УЛУЧШЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИБИОТИКА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ОТНОШЕНИИ ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫХ.

MONTE CARLO SIMULATIONS: MAXIMIZING ANTIBIOTIC PHARMACOKINETIC DATA TO OPTIMIZE CLINICAL PRACTICE FOR CRITICALLY ILL PATIENTS/ J. A. ROBERTS, C. M. J. KIRKPATRICK, J. LIPMAN\*// **JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 2: 227—231.**

Исходом инфекций у тяжелобольных пациентов остается неприемлемо высокий уровень заболеваемости и летальности. Хотя существует ряд данных для корреляции между экспозицией антибиотика и исходом, режим дозирования антибиотика

является чрезвычайно важным фактором для повышения положительного разрешения инфекции у многих больных. При практических и финансовых затруднениях выполнения фармакокинетических (ФК) исследований у тяжелобольных такой способ для улучшения показателей, как моделирование по типу Монте Карло (ММК), является весьма ценным. ММК использует компьютерную программу для выполнения виртуальных клинических исследований. ММК строится из следующих блоков: 1) ФК модель здоровой популяции и представляющей интерес популяции больных; 2) характер влияния ковариаций на ФК параметры; 3) тип антибиотикочувствительности бактерий; и, наконец, 4) значение соотношения ФК/ФД (фармакодинамика), ассоциирующееся с эффективностью антибиотика. Затем может быть рассчитана вероятность достижения цели, описывающая пропорцию больных, которые будут иметь предписанное значение ФД при распределении значений МПК. С помощью такого анализа возможно определять требования к режиму дозирования, который может быть использован для получения с высокой степенью вероятности заданного соотношения ФК/ФД при наличии микроорганизмов с различными значениями МПК.

\* Department of Intensive Care Medicine, Level 3 Ned Hanlon Building, Royal Brisbane and Women's Hospital, Butterfield St, Brisbane, Queensland, Australia 4029.

#### **ФАРМАКОДИНАМИКА ЭМПИРИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ МОНИТОРИНГА В КАНАДЕ.**

**PHARMACODYNAMICS OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC MONOTHERAPIES FOR AN INTENSIVE CARE UNIT (ICU) POPULATION BASED ON CANADIAN SURVEILLANCE DATA / S. A. ZELENITSKY\*, R. E. ARIANO, G. G. ZHANEL // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2011; 66: 2: 343—349.**

Задачей исследования было оценить фармакодинамику (ФД) эмпирической антибиотикомонотерапии у тяжёлых больных ОИТ на основании данных мониторинга в Канаде, используя модель

Монте Карло. Были протестированы стандартные и самые высокие из рекомендованных дозы меропенема, пиперациллина/тазобактама и цефепима и цефтобипрола, цефалоспорины широкого спектра действия и активного в отношении метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), в форме инфузий, обычных и пролонгированных во времени ( $t'$ ). Для моделирования концентраций антибиотика в сыворотке ( $n=5000$ ) использовали популяционные фармакокинетические модели. Достижение целевого кумулятивного эффекта (ЦКЭ) при  $>50$ ,  $>75$  и  $100\%$   $fT_{>МПК}$  (% времени превышения свободной концентрации антибиотика над МПК) определяли на основании данных мониторинга ОИТ, включающих 4798 патогенов, из которых самыми распространёнными были метициллиночувствительные *S.aureus* (20,1%), *Escherichia coli* (15,2%) и *Pseudomonas aeruginosa* (12,3%). При стандартных дозах (500 мг каждые 8 час,  $t'$  2 час) цефтобипрол имел показатель ЦКЭ, равный 0,90 при  $>50\%$   $fT_{>МПК}$ , тогда как меропенем (1 г каждые 8 час,  $t'$  0,5 час), пиперациллин/тазобактам (3,375 г каждые 6 час,  $t'$  0,5 час) и цефепим (2 г каждые 12 час,  $t'$  0,5 час) достигали  $>50\%$   $fT_{>МПК}$  у 0,79—0,82 популяции (0,84—0,88 при исключении MRSA). Пиперациллин/тазобактам показал самое большое снижение показателя ЦКЭ при 75 и  $100\%$   $fT_{>МПК}$ , и для поддержания сравнимой ФД требовалась пролонгированная инфузия. Для покрытия таких менее чувствительных патогенов, как *P.aeruginosa*, требовались или пролонгированная инфузия, или высокие дозы всех антибиотиков. В настоящем исследовании были получены важные сравнительные данные по эмпирической антибиотикомонотерапии в условиях ОИТ, в т. ч. предварительные данные по цефтобипролу. Цефтобипрол в целом был самым активным, но при исключении данных по MRSA, был сравним с меропенемом, пиперациллином/тазобактамом (самый низкий показатель ЦКЭ) и цефепимом. Пролонгированная инфузия особенно и высокие дозы антибиотиков эффективно улучшали их ФД.

\* Faculty of Pharmacy, University of Manitoba, 750 McDermot Avenue, Winnipeg, Manitoba, Canada R3E 0T5.

**Подготовлено Н. С. Бондаревой**