

**АНТИБИОТИКИ МОДУЛИРУЮТ СПОСОБНОСТЬ
СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ VIRIDANS СВЯЗЫВАТЬ
ПЛАЗМИНОГЕН.**

**ANTIBIOTIC MODULATION OF THE PLASMINOGEN
BINDING ABILITY OF VIRIDANS GROUP STREPTOCOCCI
/ C. TELES, A. SMITH, S. LANG* // ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY;
56: 458—463.**

Способность стрептококков группы viridans связываться с плазминогеном и препятствовать его последующей активации в плазмин может влиять на патогенез инфекционного эндокардита (ИЭ), т. к. это приводит к пониженной стабильности стрептококковых вегетаций и облегчает отрыв эмбола (тромба). В концентрациях, превышающих или равных МПК, пенициллин, ванкомицин и линезолид эффективны при лечении стрептококкового эндокардита. При суб-МПК концентрациях антибиотики могут модулировать экспрессию бактериальных генов, включая гены, связанные с вирулентностью, что может контрпродуктивно влиять на лечение. Влияние 1/8 и 1/4 МПК пенициллина, ванкомицина и линезолида на способность штаммов *Streptococcus mitis* 881/956, *Streptococcus oralis* 12601, *Streptococcus sanguinis* 12403 — возбудителей ИЭ, связывать плазминоген оценивали по фенотипу. Экспрессию плазминогенных рецепторов α -энолазы и глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы *S.oralis* 12601 при экспозиции с 1/4 МПК пенициллина анализировали сочетанным методом количественной обратной транскрипции (кОТ)-ПЦР. При суб-МПК концентрациях всех испытанных антибиотиков способность *S.mitis* 881/956 и *S.sanguinis* 12403 связывать плазминоген не изменялась, тогда как у *S.oralis* 12601 она усиливалась. кОТ-ПЦР анализ показал активацию генов *eno* и *gapdh*, что означало сверхэкспрессию рецепторов плазминогена. Полученные результаты дают основание полагать, что суб-МПК антибиотиков, помимо сниженного антибактериального действия на некоторые «эндокардитные» штаммы, могут оказывать влияние на клинический исход нехирургической терапии. Трудность заключается в неточности прогнозирования отклика на суб-МПК концентрации антибиотиков из-за межвидовых вариаций.

* Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Caledonian University, Glasgow, United Kingdom.

**РАЗЛИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА
И ЦИПРОФЛОКСАЦИНА НА ОБРАЗОВАНИЕ
ТОКСИНА *BACILLUS ANTHRACIS*
В ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ *IN VITRO*.**

**DIFFERENTIAL EFFECTS OF LINEZOLID
AND CIPROFLOXACIN ON TOXIN PRODUCTION
BY *BACILLUS ANTHRACIS* IN AN *IN VITRO*
PHARMACODYNAMIC SYSTEM / A. LOUIE*,
B. D. VANSKOY, H. S. HEINE III, W. LIU, T. ABSHIRE,
K. HOLMAN, R. KULAWY, D. L. BROWN,
G. L. DRUSANO // ANTIMICROBIAL AGENTS
CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 513—517.**

Bacillus anthracis — возбудитель сибирской язвы. Золотым стандартом при её лечении является ципрофлоксацин. Ранее на примере не образующего токсин штамма *B.anthraxis* Sterne было показано, что линезолид в той же степени, что и ципрофлоксацин, снижает общую (вегетативные клетки и споры) бактериальную популяцию. При терапии ципрофлоксацином популяция состоит из спор, тогда как при терапии линезолидом она преимущественно содержит вегетативные клетки бактерий. Линезолид подавляет синтез белка, ципрофлоксацин — нет. Поскольку токсины образуются только вегетативными клетками *B.anthraxis*, представляло интерес определить влияние линезолида и ципрофлоксацина в условиях клинического режима, смоделированного в фармакодинамической модели *in vitro*, на количественный состав вегетативных клеток и спор в популяции и образование на протяжении 15 дней токсина токсинообразующим штаммом *B.anthraxis* Sterne. Ципрофлоксацин и линезолид в равной степени снижали общую популяцию Sterne. При экспозиции с ципрофлоксацином популяция состояла из спор, в то время как более 90% популяции после экспозиции с линезолидом составляли вегетативные клетки *B.anthraxis*. При экспозиции с ципрофлоксацином токсин был обнаружен через 3 ч и был определяем, по крайней мере в течение 5 ч. При экспозиции с линезолидом токсин не был обнаружен совсем. Таким образом, при одинаковом снижении общей популяции Sterne ципрофлоксацином и линезолидом, в первом случае популяция состоит преимущественно из спор и образование токсина наблюдается, по меньшей мере, в течение 5 ч, во втором — популяция содержит, главным образом, вегетативные клетки, но токсин не образуется совсем. Исходя из этого, линезолид может иметь преимущества перед ципрофлоксацином при лечении инфекции, обусловленной *B.anthraxis*.

* Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida-Albany Campus, Albany, New York, USA.

**НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ТЕРАПИИ И
УСТОЙЧИВОСТИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA).**

**NEW INSIGHTS INTO METICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS (MRSA) PATHOGENESIS,**

TREATMENT AND RESISTANCE / I. M. GOULD*, M. Z. DAVID, S. ESPOSITO, J. GARAU, G. LINA, T. MAZZEI, G. PETERS // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 2: 96—104.

Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA) остаётся одним из главных бактериальных патогенов со множественной устойчивостью к антибиотикам, вызывающим тяжёлые внутри- и внебольничные инфекции. В настоящем обзоре рассмотрены исследования, освещающие механизмы вирулентности MRSA, ключевые клинические испытания антибиотиков, применяемых для лечения тяжёлых MRSA инфекций и обобщённые данные о влиянии антибиотикоустойчивости MRSA на клинический успех терапии. Результаты последних доклинических исследований подтверждают видоспецифическую роль Пантон-Валентин лейкоцидина в развитии острых тяжёлых *S. aureus* инфекций и освещают другие механизмы вирулентности, новейшие пути интернализации, изменяющиеся постинвазивные стратегии (как активацию, так и подавление вирулентных факторов) и изменение фенотипа. Недавние двойные слепые рандомизированные клинические испытания III/IV фазы продемонстрировали эффективность линезолида и телаванцина при внутрибольничной пневмонии (ВБП) и осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей (оИКМТ), вызванных MRSA. При пневмонии, не требующей искусственной вентиляции лёгких, тигециклин не превосходил имипенем/циластатин, в отличие от вентилятор-ассоциированной пневмонии, но, по данным мета-анализа, имел более высокий показатель летальности против антибиотиков сравнения. Цефтаролин по клиническим и микробиологическим показателям не имел преимуществ перед ванкомицином/азтреоном при терапии оИКМТ, вызванных MRSA. Ключевые проблемы устойчивости включают рост МПК ванкомицина, сообщения о клональных штаммах с устойчивостью к линезолиду, обусловленной приобретением гена устойчивости к хлорамфениколу/фторфениколу, а также сообщения о случаях устойчивости к даптомицину, приводящей к клиническим неудачам. Необходимо периодически выявлять новые мишени антибиотиков, иначе мы рискуем оказаться перед лицом неизлечимых *S. aureus* инфекций.

* Department of Medical Microbiology, Aberdeen Royal Infirmary, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZN, UK.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФОН (ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОКРУЖЕНИЕ) И СТАБИЛЬНОСТЬ *cfr* В МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CM05.

GENETIC ENVIRONMENT AND STABILITY OF *cfr* IN METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CM05 / J. B. LOCKE, S. RAHAWI, J. LAMARRE, A. S. MANKIN, K. JOY SHAW* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 332—340.

Cfr метилтрансфераза обеспечивает устойчивость ко многим антибиотикам, имеющим мишенью 50S рибосомальную субъединицу, в т. ч. линезолиду, за счёт метилирования основания A2503 23S рРНК в пептидил трансферазном центре. Метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* штамм CM05 является первым клиническим штаммом с подтверждённым наличием *cfr*. Несмотря на то, что ген *cfr* имеет типично плазмидное происхождение, у штамма CM05 он локализован в хромосоме и экспрессируется вместе с *ermB* как часть *mlr* оперона. Был проанализирован хромосомальный локус, связь с мобильными генетическими элементами и стабильность *cfr*-инсерционной области в CM05. *cfr*-Содержащий *mlr* оперон локализован на 15,5 тпн плазмидоподобной вставке в аллели 4 23S рРНК. Последовательность окружающей *cfr* ген области имеет высокую степень сходства с широко распространённой плазмидой pSM19035, характеризующей токсин/антитоксин множественную лекарственную устойчивость, и содержит второй *ermB* ген на 5'-3' конце *mlr* локуса и *istAS-istBS*. Анализ отдельных колоний CM05 выявил две различные популяции с МПК линезолида, равными 8 или 2 мкг/мл. У колоний с МПК-8 (обозначенных как CM05 Δ) имела место рекомбинация с участием двух *ermB* генов, приводящая к делеции *cfr* и 3'-фланкирующей области (*cfr-istAS-istBS-ermB*). Превосходство фитнеса CM05 Δ над фитнесом CM05 (не только в результате самой делеции *cfr*) приводит к преобладанию CM05 Δ при отсутствии селективного давления. Миниокружение, складывающееся в результате рекомбинации *ermB* генов, и новые связи *cfr* с системой плазмиды pSM19035 служат основой для возможности продолжения диссеминации *cfr*.

*Trius Therapeutics, Inc., San Diego, California, USA.

ЭКСПОЗИЦИЯ С ДЖЕНЕРИКАМИ ВАНКОМИЦИНА БОГАЩАЕТ УСТОЙЧИВУЮ СУБПОПУЛЯЦИЮ НА ПРИМЕРЕ МОДЕЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ БЕДРА НЕЙТРОПЕНИЧЕСКИХ МЫШЕЙ.

GENERIC VANCOMYCIN ENRICHES RESISTANT SUBPOPULATIONS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AFTER EXPOSURE IN A NEUTROPENIC MOUSE THIGH INFECTION MODEL / C. A. RODRIGUEZ, M. AGUDELO, A. F. ZULUAGA, O. VESGA* //

Предыдущими исследованиями было показано, что «биоэквивалентные» дженерики ванкомицина менее эффективны *in vivo* в отношении *Staphylococcus aureus*, чем инновационные препараты. Принимая во внимание связь между субоптимальным бактерицидным эффектом и появлением устойчивости, оценивали *in vivo* влияние новых препаратов и дженериков ванкомицина на чувствительность *S. aureus*. Для этого использовали клинический, выделенный из печени больного персистирующей бактериемией метициллиноустойчивый штамм *S. aureus* (MRSA) с установленными значениями МПК, минимальной бактерицидной концентрации (МБК) и аутолитическими свойствами. Чувствительность оценивали также по результатам анализа популяции (АП) при концентрациях ванкомицина от 0 до 5 мг/л. ICR нейтропенических мышей инфицировали в бедро $7,0 \log_{10}$ КОЕ. Лечение ванкомицином (новым и тремя дженериками, 1200 мг/кг массы тела/сутки, каждые 3 ч) начинали спустя 2 ч. Контрольным животным вводили стерильный физиологический раствор. Через 24 ч мышей умерщвляли и получали гомогенаты ткани бедра. Выделенными колониями инфицировали новые группы животных, процесс экспозиции-выделения повторяли до 12 циклов. Развитие устойчивости оценивали АП через 5, 10, 11 и 12 циклов. Исходный штамм характеризовался пониженным автолизом и более высокой частотой устойчивости, чем *S. aureus* ATCC29213, но и отсутствием субпопуляции с промежуточной устойчивостью (VISA) к ванкомицину. После 12 циклов с инновационным ванкомицином размер устойчивых субпопуляций при 1, 2 и 3 мг/л был значительно меньше, в то время как в случае дженериков он прогрессивно возрастал на несколько порядков. Способность дженериков селекционировать менее чувствительные микроорганизмы заставляет задуматься о роли неэквивалентной терапии любым антибиотиком в эпидемиологии устойчивости.

* Department of Pharmacology and Toxicology, Section of Infectious Diseases at the Department of Internal Medicine, University of Antioquia Medical School, Medellin, Colombia.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ ТИГЕЦИКЛИНА И АНТИБИОТИКОВ СРАВНЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВотоКА В ЕВРОПЕ (2004–2009).

IN VITRO ACTIVITY OF TIGECYCLINE AND COMPARATORS AGAINST GRAM-NEGATIVE PATHOGENS ISOLATED FROM BLOOD IN EUROPE (2004–2009) /

A. TAMBIC ANDRASEVIC*, M. J. DOWZICKY // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 2: 115–123.

Сообщение содержит данные об антибиотикоустойчивости грамотрицательных штаммов (включая *Acinetobacter* spp.), полученных из гемокультур в европейских исследовательских пунктах, как часть глобальной программы оценки и контроля тигециклина (TEST) с 2004 г. по август 2009 г. Все штаммы были собраны и тестированы на МПК по методологии CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). За период исследования образование бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) было установлено у 21,1% *Klebsiella pneumoniae*, 2,6% *Klebsiella oxytoca* и 11,3% *Escherichia coli*, преимущественно в Хорватии, Греции, Венгрии, Италии, Польше, Румынии и Словакии. Уровень БЛРС у штаммов *K. pneumoniae* в период 2006–2009 гг. был стабильным, у штаммов *E. coli* он удвоился за 2008–2009 гг. Типы антибиотикоустойчивости обоих микроорганизмов соответственно менялись. В общем, в Греции был самый высокий уровень устойчивости среди *K. pneumoniae*, в Италии — *E. coli*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter* spp., в Хорватии — *Pseudomonas aeruginosa*. В Хорватии и Италии был также высокий уровень антибиотикоустойчивости *K. pneumoniae*. Устойчивость *K. pneumoniae* к имипенему была отмечена только в Греции (13,8%), у других Enterobacteriaceae устойчивость к имипенему отсутствовала или была низкой. Подобным образом, устойчивость Enterobacteriaceae к меропенему была низкой, за исключением устойчивости греческих штаммов *K. pneumoniae* (42,6%). Самыми активными антибиотиками в отношении Enterobacteriaceae в Европе были тигециклин, амикацин и карбапенемы, с показателем устойчивости к каждому антибиотику <10% ежегодно. Что касается других антибиотиков, существенное повышение нечувствительности к ним было отмечено у *K. pneumoniae* и *E. coli*, важных возбудителей бактериемии.

* Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, Croatia.

ИМИПЕНЕМ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНДУКТОР МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII.

IMIPENEM: A POTENT INDUCER OF MULTIDRUG RESISTANCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII / H.-Y. KUO, K.-C. CHANG, J.-W. KUO, H.-W. YUEN, M.-L. LIOU* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 1: 33–38.

Исследовали развитие множественной устойчивости у *Acinetobacter baumannii* в результате экспозиции с имипенемом у 2 референс-штаммов ((АТСС 19606 и АТСС 17978), 4 клинических штаммов (AB56, AB242, AB273 и AB279) и 12 мутантных штаммов, полученных многоступенчатой селекцией с антибиотиком из чувствительных к имипенему штаммов АТСС 19606, АТСС 17978 и AB242. Штаммами сравнения были штаммы полученные селекцией из референс-штаммов после экспозиции с амикацином, ципрофлоксацином, колистином, меропенемом и цефтазидимом. У трёх имипенем-селекционированных (ИМ-с) и трёх клинических с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) штаммов была определена чувствительность в присутствии и при отсутствии ингибиторов помпового выброса: карбонил цианид *m*-хлорофенилгидразона (КЦХФ) и 1-(1-нафтилметил)-пиперазина (НМП). Был также определён характер экспрессии генов антибиотикоустойчивости у ИМ-с мутантов и их родительских штаммов. Результаты показали, что имипенем с большей вероятностью, чем другие антибиотики, индуцировал MDR-фенотип у двух референс-штаммов. Наблюдались различия в экспрессии ОХА-51-подобной карбапенемазы, помпового выброса и AmpC бета-лактамазы у трёх ИМ-с мутантов. Более того, при экспозиции ИМ-с мутантов и клинических штаммов с НМП и КЦХФ наблюдалось снижение устойчивости к имипенему или амикацину. Результаты исследования дают основание заключить, что имипенем может быть потенциальным индуктором MDR-устойчивости у штаммов *A.baumannii*. ОХА-51-подобная карбапенемаза в сочетании с другими механизмами устойчивости может играть роль в развитии MDR-устойчивости *A.baumannii*. Для снижения распространения MDR-устойчивости в больницах требуется мониторинг назначения карбапенемов.

* Department of Medical Laboratory Science and Biotechnology, Yuanpei University, No. 306 Yuanpei Street, Hsin-Chu City, 30015, Taiwan, ROC.

«ОСТРОВКИ» УСТОЙЧИВОСТИ У A320(RUH134), РЕФЕРЕНС-ШТАММА ГЛОБАЛЬНОГО КЛОНА 2 ACINETOBACTER BAUMANNII.

ANTIBIOTIC RESISTANCE ISLANDS IN A320 (RUH134), THE REFERENCE STRAIN FOR ACINETOBACTER BAUMANNII GLOBAL CLONE 2 / S. J. NIGRO, R. M. HALL* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 2: 335–338.

Целью исследования было определить присутствие генов устойчивости и структуру «островков» устойчивости (ОУ) у мультирезистентного *Acinetobacter*

baumannii RUH134(A320), референс-штамма глобального клона 2. Для определения генов антибиотикоустойчивости, инсерционных последовательностей и связей между генами использовали ПЦР. Структуру ОУ определяли ПЦР картированием и секвенированием ДНК. Характерные черты определяли биоинформационным анализом. A320 содержит гены *strA* и *strB* (устойчивость к стрептомицину) и детерминанту устойчивости к тетрациклину *tet(B)* в геномном локусе Tn6166, расположенном в хромосомальном гене *comM*. На левом конце Tn6166 содержит Tn6022Δ1, производное Tn6022 с 2. 85 тпн делецией, удаляющей ген *tniD* и часть *tniB* и *tniE*. В соседнем с Tn6022Δ1 транспозоне Tn6166 содержатся гены антибиотикоустойчивости в следующей конфигурации *tetA(B)-tetR(B)-CR2-strB-strA*, и за этим построением следует правый конец транспозона, родственного Tn6022 (Tn6021 и Tn6019). Детерминанта *tet(B)*, происходящая из Tn10, локализована смежно с небольшим мобильным элементом CR2. Были также определены гены *aacC1* (устойчивость к гентамицину), *aadA1* (устойчивость к стрептомицину и спектиномицину) и *sulI* (устойчивость к сульфонамидам) в интегрене класса I, *aphA1* (устойчивость к канамицину и неомицину), *catA1* (устойчивость к хлорамфениколу) и *bla_{TEM}* (устойчивость к ампициллину). Транспозоны, занимающие положение мишени в *comM*, играют важную роль в передаче (импорте) генов антибиотикоустойчивости членам обоих глобально диссеминированных клонов *A.baumannii*. Организация ОУ у A320 / RUH134 отличается от таковой AbaR3 типа.

* School of Molecular Bioscience, The University of Sydney, NSW 2006, Australia.

ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ГЕНА *bla_{OXA-51-LIKE}* ISAb16 И АКТИВАЦИЯ *bla_{OXA-58}* ГЕНА ПРИВОДИТ К УСТОЙЧИВОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII AB244 К КАРБАПЕНЕМАМ.

DISRUPTION OF THE *bla_{OXA-51-LIKE}* GENE BY ISAb16 AND ACTIVATION OF THE *bla_{OXA-58}* GENE LEADING TO CARBAPENEM RESISTANCE IN ACINETOBACTER BAUMANNII AB244 / B. S. LOPES, B. A. EVANS, S. G. B. AMYES* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 1: 59–63.

Исследовали механизм устойчивости *Acinetobacter baumannii* штамм Ab244. Детекция ферментов семейства *bla_{OXA-23-like}*, *bla_{OXA-40-like}*, *bla_{OXA-51-like}* и *bla_{OXA-58-like}* была выполнена мультиплексной ПЦР. МПК имипенема и меропенема были определены методом разведения в агаре. Последовательность окружения гена *bla_{OXA-132}* была установлена амплификацией с

помощью пар праймеров, примыкающих к части *fxsA* и ацетилтрансферазному гену (*GNAT*). 3'-5' последовательность гена *bla*_{OXA-58} была определена секвенированием. Целостность (комплекс?) белков наружной мембраны определяли электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецил сульфата натрия, а также ПЦР *carO*. Экспрессию генов *bla*_{OXA-132} и *bla*_{OXA-58} определяли ПЦР в реальном времени. Штамм Ab244 содержал ген *bla*_{OXA-132}, принадлежащий к кластеру генов *bla*_{OXA-58}. В области из 4239 пар оснований между *fxsA* и *GNAT* была определена инсерционная последовательность *ISAb16* после первых 15 нуклеотидов гена *bla*_{OXA-132} с дубликатом из 8 пар оснований сайта-мишени на 5' и 3' концах *ISAb16*. Последовательность, ориентированная в направлении 5'-3', вызывала инсерционную инактивацию гена *bla*_{OXA-132}. Высокая экспрессия гена *bla*_{OXA-58} обеспечивалась промоторами, соединёнными с *ISAb3*-подобной структурой, находящейся на 3'-5' конце гена. Штамм был устойчив к меропенему и умеренно устойчив к имипенему, был положителен по *ISAb1*. В настоящем исследовании впервые у штамма Ab244 показана инактивация гена *bla*_{OXA-132}, обусловленная *ISAb16*. Устойчивость штамма Ab244 к карбапенемам вызвана приобретением гена *bla*_{OXA-58}, управляемого *ISAb3*-подобным элементом.

* Centre for Infectious Diseases, The University of Edinburgh, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK.

ПОЯВЛЕНИЕ В ЕВРОПЕ УСТОЙЧИВОСТИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* К КАРБАПЕНЕМАМ: КЛИНИЧЕСКИЕ КОЛЛИЗИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЫБОР. ОБЗОР.

EMERGENCE OF RESISTANCE TO CARBAPENEMS IN
ACINETOBACTER BAUMANNII IN EUROPE: CLINICAL
IMPACT AND THERAPEUTIC OPTIONS. REVIEW /
M. KEMPF, J.-M. ROLAIN* // INTERNATIONAL
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012;
39: 2: 105—114.

Несмотря на репутацию низковирулентного микроорганизма, *Acinetobacter baumannii* зарекомендовал себя как патоген с мультилекарственной устойчивостью (MDR), ответственный за внутри- и внебольничные инфекции, трудно поддающиеся контролю и лечению. Интерес к нему заключается ещё и в том, что он характеризуется природным MDR-фенотипом, способностью приобретать новые механизмы устойчивости и быть причиной внутрибольничных вспышек инфекции. Последние достижения молекулярной биологии, включая секвенирование целого генома некоторых штам-

мов *A.baumannii*, привели к открытию необычной пластичности их геномов, с которой связана их выдающаяся способность адаптироваться к любой среде, в т. ч. больничной. В свете этого, наряду с возрастающей антибиотикоустойчивостью штаммов *A.baumannii* к карбапенемам и колистину, как последней линии «обороны», ощущается ограниченность или отсутствие терапевтических возможностей. Большое количество больных может быть носителями подобных MDR-бактерий без каких-либо признаков инфекции, что ведёт к периодически возникающему у клиницистов вопросу, следует ли проводить антибиотикотерапию и будет ли она эффективна при наличии или отсутствии механизмов устойчивости. Вызывает беспокойство глобальное появление штаммов *A.baumannii*, устойчивых к колистину, а увеличивающееся применение колистина для лечения инфекций, обусловленных MDR-бактериями, будет неизбежно повышать число устойчивых к колистину штаммов в будущем. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы современного представления о *A.baumannii*, включая биологические и эпидемиологические аспекты, устойчивость к антибиотикам, антибиотикотерапию и терапевтические рекомендации.

* Aix-Marseille University, URMITE CNRS-IRD, UMR 6236, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de la Méditerranée, 27 Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France.

ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ИНАКТИВАЦИИ ЛИПОПЕПТИДНОГО АНТИБИОТИКА ДАПТОМИЦИНА.

INACTIVATION OF THE LIPOPEPTIDE ANTIBIOTIC
DAPTOMYCIN BY HYDROLYTIC MECHANISMS /
V. M. D'COSTA, T. A. MUKHTAR, T. PATEL, K. KOTEVA,
N. WAGLECHNER, D. W. HUGHES, G. D. WRIGHT*,
G. DE PASCALE // ANTIMICROBIAL AGENTS &
CHEMOTHERAPY, 2012; 56: 2: 757—764.

Липопептидный антибиотик даптомицин, представитель новейшего, утверждённого FDA класса антибиотиков, характеризуется высокой активностью в отношении широкого круга грамположительных патогенов и редкими случаями клинической устойчивости. Бактерии окружающей среды, неистощимый источник детерминант устойчивости, ортологических (сходных по структуре и функциям) имеющихся у патогенных бактерий, в будущем могут служить основой для системы раннего предупреждения появления их в клинике. Коллекция морфологически разнообразных актиномицетов окружающей среды с беспрецедентной частотой устойчивости к даптомицину и высоким уровнем устойчивости как

результатом его инактивации была охарактеризована с целью выяснения механизмов инактивации антибиотика. Как показали исследования *In vivo* ключевую роль играет гидролиз, модифицирующий структуру по одному или обоим направлениям: гидролиз кольца и его линеаризация (у 44% инактивирующих штаммов) и деацелирование липидного остатка (29%). Исследование механизма инактивации актиномицетом WAC4713 (*Streptomyces* sp., МПК 512 мкг/мл) установило конститутивный механизм устойчивости и место гидролиза — эфирная связь, замыкающая кольцо. Ответственная за это гидролаза, возможно, является сериновой протеазой. Предположения, что даптомицин чувствителен к протеолитическому действию вообще, были подтверждены экспериментами с протеазами различного происхождения. Полученные результаты впервые представили убедительное объяснение инактивации даптомицина бактериями любого класса, и могут не только предсказать механизм клинической устойчивости, но и предложить стратегию разработки новых липопептидов.

* M. G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Department of Chemistry, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.

АМПИЦИЛЛИН УСИЛИВАЕТ БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДАПТОМИЦИНА И ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ ХОЗЯИНА В ОТНОШЕНИИ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*, УСТОЙЧИВОГО К АМПИЦИЛЛИНУ И ВАНКОМИЦИНУ.

AMPICILLIN ENHANCES DAPTOMYCIN- AND CATIONIC HOST DEFENSE PEPTIDE-MEDIATED KILLING OF AMPICILLIN- AND VANCOMYCIN-RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECIUM* / G. SAKOULAS*, A. S. BAYER, J. POGLIANO, B. T. TSUJI, S.-J. YANG, N. N. MISHRA, V. NIZET, M. R. YEAMAM, P. A. MOISE // ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY 2012; 56: 2: 838—844.

Изучали устойчивый к ампициллину и ванкомицину *Enterococcus faecium* (VRE), выделенный от больного эндокардитом и бактериемией, рецидивирующей при лечении даптомицином (6 мг/кг веса тела) и линезолидом. При изменении лечения на даптомицин (12 мг/кг) плюс ампициллин гемокультуры становились чистыми в течение 24-часовой терапии. Было проверено влияние ампициллина на подавляющее рост (бактериостатическое) и гибель клеток действие даптомицина, поверхностный заряд и чувствительность к некоторым катионным пептидным антибиотикам хозяина. Оценивали значения МПК даптомицина и

кривые гибели клеток в присутствии и отсутствии ампициллина. Влияние ампициллина на поверхностный заряд определяли проточной цитометрией и связыванием с поли-L-лизинем. Анализировали действие предшествующей обработки ампициллином на гибель VRE при экспозиции с 5 различными катионными пептидами, отличающимися структурой, зарядом, происхождением и механизмом действия, а именно: эпидермальным кателицидином LL-37, микробоцидными протеинами тромбоцитов, индуцирующих тромбин (tPMPs), синтетическим производным, полученным из tPMPs микробоцидных доменов (RP-1), нейтрофильным пептидом-1 человека (hNP-1), и полимиксином В бактериального происхождения. Для оценки связывания даптомицина с мембранами VRE в присутствии и отсутствии ампициллина использовали антибиотик, меченный флуоресцином-Bodipy. На среде, содержащей ампициллин, МПК даптомицина снижалась от 1,0 до 0,38 мг/л. Анализ динамики кривой гибели клеток в фармакодинамической модели *in vitro* показал, что ампициллин усиливает активность даптомицина в отношении VRE, превращая бактериостатическое действие в бактерицидное. VRE, выросшие в присутствии ампициллина (25—150 мг/л), продемонстрировали снижение относительного поверхностного положительного заряда. Штамм VRE, выросший в присутствии ампициллина 1) был более чувствителен к бактерицидному действию LL-37, tPMPs, hNP-1, и RP-1, но не полимиксина В, 2) в большей степени связывался с Bodipy-меченным даптомицином. Авторы заключили, что ампициллин индуцирует снижение положительного заряда поверхности бактерий, что коррелирует с усилением бактерицидного действия кальций-даптомицина и набора разнообразных катионных пептидов *in vitro*. Механизмы изменения поверхностного заряда под действием беталактама ещё нужно определить, но полученные данные свидетельствуют о возможности усиления активности даптомицина и природных пептидов человека в отношении устойчивых бактерий с помощью беталактамов.

* University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA.

МЕХАНИЗМЫ БЫСТРОЙ ИНДУКЦИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АЗОЛАМИ: ОПИСАННЫЙ ЭПИЗОД И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

RAPID INDUCTION OF MULTIPLE RESISTANCE MECHANISMS IN *ASPERGILLUS FUMIGATUS* DURING AZOLE THERAPY: A CASE STUDY AND REVIEW OF THE LITERATURE / S. M. T. CAMPS*, J. W. M. VAN DER LINDEN, YI LI, E. J. KUIJPER, J. T. VAN DISSEL,

Исследовали устойчивость к азолам (УА) девяти изогенных штаммов *Aspergillus fumigatus*, последовательно выделенных от больного аспергилломой. Первый штамм имел фенотип дикого типа, а из последующих 8 выделенных штаммов 4 были УА. Четыре мутации, найденные в *сyp51A* гене этих штаммов, приводили к замещениям в А9Т, G54Е, Р216L и F219I. Из них только относительно замещений в G54Е ранее была доказана связь с УА. На *Сyp51A* гомологичной модели и экспериментами по рекомбинации, в которых в чувствительный штамм вводили мутации, было показано, что оба замещения, в кодонах Р216 и F219, ассоциируются с устойчивостью к итраконазолу и посаконазолу. Присутствие А9Т в штамме дикого типа рассматривается как полиморфизм *Сyp51A*. Штаммы, содержащие F219I, эволюционируют далее в пан-УА фенотип, что может означать существование дополнительных, помимо опосредованного *Сyp51A*, механизмов устойчивости. Обзор литературных данных показал, что у штаммов с устойчивостью к азолам, развившейся в процессе лечения больных азолами, обычно вырабатываются множественные механизмы устойчивости. Среднее время между наличием штамма дикого типа и появлением первого УА штамма, равное 4 месяцам (от 3 недель до 23 мес), свидетельствует о быстрой индукции устойчивости.

* Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

ПРИБРЕТЕНИЕ *IN VITRO* ВТОРИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АЗОЛУ ШТАММАМИ *ASPERGILLUS FUMIGATUS* В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ С ИТРАКОНАЗОЛОМ: ПРИСУТСТВИЕ ГЕТЕРОРЕЗИСТЕНТНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ.

IN VITRO* ACQUISITION OF SECONDARY AZOLE RESISTANCE IN *ASPERGILLUS FUMIGATUS* ISOLATES AFTER PROLONGED EXPOSURE TO ITRACONAZOLE: PRESENCE OF HETERORESISTANT POPULATIONS / P. ESCRIBANO, S. RECIO, T. PELÁEZ, M. GONZÁLEZ-RIVERA, E. BOUZA, J. GUINEA* // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 174—178.*

Описан случай вторичной устойчивости у штаммов *Aspergillus fumigatus*, выделенных от больных после продолжительного лечения итраконазолом. Исследовали возникновение вторичной устойчивости к азолу у 20 штаммов *A.fumigatus*, не имеющих мута-

ций в кодонах 54, 98, 138, 220, 432 и 438 гена *сyp51A*. Суспензии конидий каждого штамма (3×10^7 КОЕ/мл) ступенчато или сразу обрабатывали возрастающими концентрациями итраконазола, от 0,5 до 16 мкг/мл. МПК итраконазола, вориконазола и посаконазола определяли по методологии CLSI M38-A2 до (МПК_{исходная}) и после (МПК_{конечная}) экспозиции с итраконазолом. МПК_{конечная} была значительно выше, чем МПК_{исходная}. После ступенчатой экспозиции с итраконазолом МПК_{конечная} всех трёх азолов была выше, чем при одноступенчатой экспозиции. У штаммов, выросших при самых высоких концентрациях итраконазола, мутаций в кодонах 54, 98, 138, 220, 432 и 448 гена *сyp51A* обнаружено не было. При помещении более концентрированной суспензии конидий (2×10^9 КОЕ/мл) в раствор, содержащий 4 мкг/мл итраконазола, у двух исходных диких штаммов выявлено присутствие гетерорезистентных популяций. Эти штаммы стали устойчивыми к итраконазолу и посаконазолу только в результате обработки концентрированного инокулюма. Гетерорезистентные штаммы содержали мутацию в кодоне G54, а МПК итраконазола и посаконазола была >16 мкг/мл. Типированием короткого tandemного повтора (STR_{Af}) *A.fumigatus* было показано, что генотип не претерпел изменений в результате всех вариантов экспозиции с итраконазолом.

* Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ХИТИНА В КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКЕ *CANDIDA ALBICANS* ОБУСЛОВЛИВАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ К ЭХИНОКАНДИНАМ *IN VIVO*.

ELEVATED CELL WALL CHITIN IN *CANDIDA ALBICANS* CONFERS ECHINOCANDIN RESISTANCE *IN VIVO* / K. K. LEE, D. M. MACCALLUM, M. D. JACOBSEN, L. A. WALKER, F. C. ODDS, N. A. R. GOW, C. A. MUNRO* // **ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012 JANUARY; 56: 208—217.**

Клетки *Candida albicans* с повышенным содержанием хитина в клеточной стенке имеют пониженную чувствительность к эхинокандинам *in vitro*. Изучали влияние повышенного содержания хитина на чувствительность клеток *C.albicans* к эхинокандину *in vivo*. Сравнивали между собой BALB / с мышей, инфицированных клетками *C.albicans* с нормальным и высоким содержанием хитина. Лечение каспофунгином начинали через 24 ч после инфицирования. Мыши, инфицированные клетками с нормальным содержанием хитина, были

полностью чувствительны к каспофунгину, судя по сниженной грибковой нагрузке в почках, меньшей потере веса и пониженной плотности *C.albicans* в поражённых участках почек. Мыши, инфицированные клетками *C.albicans* с высоким содержанием хитина, наоборот, были менее чувствительны к каспофунгину, грибковая нагрузка в почках и потеря веса были выше уже в начальной фазе инфекции. В клетках *C.albicans*, выделенных из почек таких животных через 24 ч после инфицирования, содержание хитина было в 1,6 раза выше, чем в клетках грибка из группы сравнения, а *in vitro* чувствительность к каспофунгину была значительно снижена. Через 48 ч после инфицирования обработка каспофунгином индуцировала дальнейшее повышение содержания хитина в клетках *C.albicans*, выделенных из почек этих животных, по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. Некоторые из выделенных клонов приобретали, с низкой частотой, точечную мутацию в *FKSI* как результат замещения S645Y аминокислоты, обуславливающую устойчивость к эхинокандинам. Такое явление наблюдалось даже в клетках, не обработанных каспофунгином. Полученные данные дают основание полагать, что эффективность каспофунгина в отношении *C.albicans* снижается *in vivo* в результате повышения уровня хитина в клеточной стенке грибка или точечных мутаций в *FKSI*.

* School of Medical Sciences, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom.

E1210, НОВЫЙ АНТИМИКОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, ПОДАВЛЯЕТ РОСТ ГИФ *CANDIDA ALBICANS*, ИНГИБИРУЯ БИОСИНТЕЗ ГЛИКОЗИЛФОСФАТИДИЛИНОЗИТА.

E1210, A NEW BROAD-SPECTRUM ANTIFUNGAL, SUPPRESSES *CANDIDA ALBICANS* HYPHAL GROWTH THROUGH INHIBITION OF GLYCOSYLPHOSPHATIDYLINOSITOL BIOSYNTHESIS / NAO-AKI WATANABE*, M. MIYAZAKI, T. HORII, K. SAGANE, K. TSUKAHARA, K. HATA // ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY 2012; 56: 2: 960—971.

Результатом продолжающихся разработок новых антимикотиков, подавляющих синтез гликозилфосфатидилинозита (ГФИ), стал E1210. Была проведена оценка избирательности подавляющего действия E1210 в отношении белка *Candida albicans* *GWT1* (Orf19. 6884), белка *Aspergillus fumigatus* *GWT1* (AFUA_1G14870) и белка человека *PIG-W*, которые могут катализировать ацилирование инозита на ранней стадии биосинтеза ГФИ,

а также действие E1210 на основные факторы вирулентности *C.albicans*. E1210 подавлял инозитацилирующую активность белка *Gwt1 C.albicans* и белка *Gwt1 A.fumigatus* при 50% подавляющих концентрациях (IC_{50s}), равной 0,3 — 0,6 мкМ, но не оказывал влияние на активность *Pig-Wp* человека даже в концентрации 100 мкМ. Для подтверждения подавления биосинтеза ГФИ исследовали экспрессию связанного с ГФИ *ALSI* белка на поверхности клеток *C.albicans*, обработанных E1210. Было показано, что экспрессия была существенно ниже, чем у необработанных клеток. Однако уровень *ALSI* в бесклеточном экстракте и уровень белка *RHO1* на поверхности клетки был почти тот же. Кроме того, при концентрациях, превышающих МПК, E1210 подавлял образование споровых трубок, прилипающих к полистиреновым поверхностям, а следовательно, подавлял образование биоплёнок *C.albicans*. На основании полученных результатов можно заключить, что E1210 селективно подавлял катализируемое белком *Gwt1* ацилирование инозита, входящего в состав характерного для грибов ГФИ, что приводит к подавлению экспрессии связанного с ГФИ белка, определяющего зрелость клетки. Посредством ингибирования биосинтеза ГФИ антимикотик E1210 также подавлял некоторые важные вирулентные факторы *C.albicans*.

* Next Generation Systems Core Function Unit, Eisai Product Creation Systems, Eisai Co., Ltd., Tsukuba, Ibaraki, Japan.

МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ АМФОТЕРИЦИН В ВИДЕ ЛОК-РАСТВОРА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ БИОПЛЁНОК *CANDIDA* SPP. НА СИЛИКОНОВЫХ БИОМАТЕРИАЛАХ?

COULD LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B (L-AMB) LOCK SOLUTIONS BE USEFUL TO INHIBIT *CANDIDA* SPP. BIOFILMS ON SILICONE BIOMATERIALS? / D. TOULET, C. DEBARRE, C. IMBERT* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 2: 430—432.

Ассоциированные с катетерами инфекции, обусловленные *Candida*, трудно поддаются лечению. Антигрибковая лок-терапия может стать терапевтическим выбором при затруднении удаления катетера или если она в сочетании с системной терапией повышает её эффективность. В настоящем исследовании выясняли возможности использования липосомального амфотерицина В (Л-АМВ) в виде лок-раствора для подавления биоплёнок *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis in vitro*. Для этой цели использовали 12-часовые и 5-суточные биоплёнки, образованные на

силиконовых катетерах. Л-АМВ (200 или 1000 мг/л) добавляли к биоплёнкам и катетеры инкубировали при 37°C в течение 4, 12 и 24 ч. Л-АМВ затем удаляли промыванием. Оценку продолжительности антиплёночной активности определяли ХТТ-методом по метаболической активности грибка на протяжении 48 ч после окончания лок-экспозиции. Подавление (%), индуцируемое лок-раствором Л-АМВ, рассчитывали по отношению к контролю (без обработки Л-АМВ). Л-АМВ (200 и 1000 мг/л) подавлял развитие биоплёнок *C.albicans* и *C.glabrata* на >70% на протяжении последующих 48 ч, независимо от длительности лок-сеанса. Активность Л-АМВ (200 мг/л) в отношении зрелых биоплёнок *C.parapsilosis* была ниже и

менее постоянна, особенно при 4-часовой лок-экспозиции. Лок-растворы Л-АМВ (1000 мг/л) сильно подавляли как молодые, так и зрелые биоплёнки *Candida* spp. на протяжении 48 час. после окончания лок-сеанса. Однако, одна лок-процедура с 1000 мг/л Л-АМВ не приводила к полной эрадикации биоплёнки. Для контроля за биоплёнками *Candida* spp., ассоциирующимися с катетерами, полезно сочетать системную терапию с лок-терапией Л-АМВ.

* UMR CNRS 6008, Université de Poitiers, 6 rue de la Milètrie, BP 199, 86034 Poitiers cedex, France.

Подготовлено Бондаревой Н. С.