

**НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПЕПТИД ДЕФОРМИЛАЗЫ И СОВМЕСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ АНТИБИОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.**

**NEW PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITORS AND COOPERATIVE INTERACTION: A COMBINATION TO IMPROVE ANTIBACTERIAL ACTIVITY / E. GOEMAERE, A. MELET, V. LARUE, A. LIEUTAUD, R. ALVES DE SOUSA, J. CHEVALIER, L. YIMGA-DJAPA, C. GIGLIONE, F. HUGUET, M. ALIMI, T. MEINNEL, F. DARDEL, I. ARTAUD, J.-M. PAGÈS\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 6: 1392—1400.**

Лекарственная устойчивость бактерий — проблема здравоохранения, вызывающая беспокойство, требующая исследований и разработок новых антибиотиков. Пептид деформилаза (ПДФ) представляет в настоящее время хорошо описанную внутриклеточную мишень, избранную для создания новой группы антибиотиков, ингибиторов ПДФ (ИПДФ). Исходная чувствительность бактерий к ингибитору цитоплазматической мишени прямо связана с диффузией соединения через мембранный барьер грамотрицательных бактерий и его аккумуляцией в цитозоле до требуемой концентрации. Предварительно было показано, что активность различных ИПДФ в большой степени зависит от накопления активных молекул веществ, повышающих проницаемость, подавляющих помповый выброс, а также проявляется в мутантах с нарушенным механизмом выброса. В данной работе были оценены различные комбинации с использованием предполагаемых ингибиторов (ИПДФ, ингибиторы метионин аминокептидазы и т. д.) для повышения антибиотической активности в отношении различных устойчивых грамотрицательных бактерий. Максимальный эффект наблюдали у комбинации актиномина с ингибитором двойного действия — ингибитором метионин аминокептидазы и ПДФ, молекула которого способна взаимодействовать с вышеназванной мишенью, когда актиномин связан с активным центром ПДФ. Подобная комбинация ингибиторов, действующих на близкие метаболические стадии, приводит в результате к объединённому действию на бактериальные клетки и тем самым открывает новый путь для преодоления мультилекарственной устойчивости бактерий.

\* UMR-MD1, Transporteurs Membranaires, Chimiorésistance et Drug Design, Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France.

**АДЖОИН, ОБОГАЩЁННОЕ СЕРОЙ СОЕДИНЕНИЕ ИЗ ЧЕСНОКА, ПОДАВЛЯЕТ ГЕНЫ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ КВОРУМ СЕНСИНГОМ.**

**AJOENE, A SULFUR-RICH MOLECULE FROM GARLIC, INHIBITS GENES CONTROLLED BY QUORUM SENSING / T. H. JAKOBSEN, M. VAN GENNIP, R. K. PHIPPS, M. S. SHANMUGHAM, L. D. CHRISTENSEN, M. ALHEDE, M. E. SKINDERSOE, T. B. RASMUSSEN, K. FRIEDRICH, F. UTHE, P. Ø. JENSEN, C. MOSER, K. F. NIELSEN, L. EBERL, T. O. LARSEN, D. TANNER, N. HØIBY, T. BJARNSHOLT, M. GIVSKOV\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 5: 2314—2325.**

Следует ожидать, что в связи с появлением бактерий с мультилекарственной устойчивостью, приоритетной областью исследований станет разработка новых антибиотиков и стратегий лечения инфекций. Кворум сенсинг (КС), коммуникационная система патогенных бактерий, подобных *Pseudomonas aeruginosa*, синхронизирующая экспрессию специфических генов, определяющих патогенность, является возможной мишенью лекарств. Предшествующими исследованиями *in vitro* и *in vivo* было установлено, что грубый экстракт чеснока значительно подавляет КС *P. aeruginosa*. С помощью биологически контролируемого фракционирования экстракта чеснока был определён основной ингибитор КС — аджоин, серусодержащее соединение, обладающее потенциалом антибактериального соединения. Обширными исследованиями *in vitro* и *in vivo* было определено действие синтетического аджоина на *P. aeruginosa*. Исследования с помощью микрочипов ДНК, обработанных аджоином культур *P. aeruginosa*, выявили зависимое от концентрации ослабление некоторых основных контролируемых КС факторов вирулентности, включая рамнолипид. Более того, обработка *in vitro* биоплёнок аджоином показала чёткий синергидный с тобрамицином эффект, вызывающий гибель биоплёнки и прекращение литического некроза полиморфноядерных лейкоцитов. На модели лёгочной инфекции мышей обработка аджоином приводила к значительному очищению от *P. aeruginosa* животных по сравнению с контрольными необработанными животными. Настоящее исследование дополняет список примеров, демонстрирующих возможности соединений, нарушающих КС, в лечении бактериальных инфекций.

\* Department of International Health, Immunology and Microbiology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

\* Singapore Centre on Environmental Life Sciences Engineering, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore.

**СИНЕРГИДНОЕ АНТИБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
РАННЕГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ТОБРАМИЦИНОМ И ИНГИБИТОРАМИ КВОРУМ  
СЕНСИНГА ИНТРАПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ МОДЕЛЬНОЙ  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ИНФЕКЦИИ  
ИНОРОДНОГО ТЕЛА У МЫШЕЙ.**

**SYNERGISTIC ANTIBACTERIAL EFFICACY OF EARLY  
COMBINATION TREATMENT WITH TOBRAMYCIN  
AND QUORUM-SENSING INHIBITORS AGAINST  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN AN  
INTRAPERITONEAL FOREIGN-BODY INFECTION MOUSE  
MODEL / L. D. CHRISTENSEN, M. VAN GENNIP,  
T. H. JAKOBSEN, M. ALHEDE, H. P. HOUGEN, N. HØIBY,  
T. BJARNSHOLT, M. GIVSKOV\*// JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 5:  
1198—1206.**

Образованные *in vitro* биоплёнки *Pseudomonas aeruginosa*, дефицитные по кворум сенсингу (КС), более чувствительны к тобрамицину, чем биоплёнки *P. aeruginosa* с полноценным КС. Комбинированная обработка ингибиторами КС (ИКС) и тобрамицином показала синергидное бактерицидное действие на биоплёнки *in vitro*. Полученные данные были проверены в условиях *in vivo* на модельной *P. aeruginosa* инфекции инородного тела с образованием биоплёнки. Сравнивали эффект профилактического лечения и лечения, начатого спустя 11 дней после инфицирования. Силиконовые трубчатые имплантаты предварительно колонизированные *P. aeruginosa* вводили в брюшную полость BALB/с мышей. Мышей лечили в/б или п/к инъекциями фуранона С-30 ИКС, аджоиноном или экстрактом из сока хрена в комбинации с тобрамицином. Через 1, 2, 3 и 14 дней после инфицирования производили количественную оценку состояния мышей по бактериологическим, гистопатологическим показателям и определению цитокинов. Комбинированное лечение в случае всех испытанных ИКС приводило к значительному снижению КОЕ/имплантат по сравнению с группами плацебо. При раннем начале лечения наблюдались существенные различия в клиренсе между группами комбинированного и некомбинированного лечения и группами некомбинированного лечения и плацебо. В одном случае отмечены различия между двумя группами некомбинированного лечения. Таким образом, при лечении мышей комбинацией ИКС и тобрамицина может быть достигнут синергидный антибиотический эффект, что приводит к увеличению клиренса *P. aeruginosa* на модели инфекции инородного тела. Результаты исследования проясняют важные перспективы в деле разработки стратегии раннего комбинированного лечения хронических инфекций.

\* Department of International Health, Immunology and Microbiology, Faculty of Health Sciences,

University of Copenhagen, DK-2200 Copenhagen, Denmark.

**ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ФТОРЦИКЛИНОВОГО  
АНТИБИОТИКА TP-434 ПО МЕСТУ СВЯЗЫВАНИЯ  
И МЕХАНИЗМАМ УСТОЙЧИВОСТИ.**

**TARGET- AND RESISTANCE-BASED MECHANISTIC  
STUDIES WITH TP-434, A NOVEL FLUOROCYCLINE  
ANTIBIOTIC / T. H. GROSSMAN\*, A. L. STAROSTA,  
C. FYFE, W. O'BRIEN, D. M. ROTHSTEIN,  
A. MIKOLAJKA, D. N. WILSON, J. A. SUTCLIFFE//  
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012;  
56: 5: 2559—2564.**

TP-434 — новый широкого спектра действия фторциклиновый антибиотик, активный в отношении бактерий, обладающих основными механизмами устойчивости к антибиотикам, включая специфические для тетрациклинов помповый выброс и защиту рибосом. Механизм действия TP-434 оценивали на клетках и методами *in vitro*. У клеток *Escherichia coli* с рекомбинантными генами устойчивости к тетрациклину значения МПК TP-434 (0,063 мкг/мл) не менялись при наличии tet(M), tet(K) и tet(B), но возрастали до 0,25 и 4 мкг/мл в присутствии tet(A) и tet(X) соответственно. В присутствии любого из этих механизмов устойчивости активность тетрациклина в отношении клеток *E. coli* была значительно ниже (МПК  $\geq$  128 мкг/мл). TP-434 продемонстрировал *in vitro* подавление транскрипции/трансляции (50% ингибиторная концентрация [IC<sub>50</sub>] = 0,29±0,09 мкг/мл) и конкуренцию с [<sup>3</sup>H]-тетрациклином (IC<sub>50</sub> = 0,22±0,07 мкМ) в связывании с рибосомами. Антибиотическая активность TP-434 и других испытанных представителей класса тетрациклинов в отношении штаммов *Propionibacterium acnes*, несущих мутацию в 16S рРНК, G1058C, модификацию, меняющую конформацию сайта, связывающего тетрациклин в рибосоме, снижалась в 4—16 раз по сравнению с активностью в отношении контрольного дикого штамма. Суммированные результаты подтверждают вывод о том, что TP-434, подобно другим тетрациклинам, связывается с рибосомами и подавляет синтез белка, но его активность в значительной степени не подвержена действию общих механизмов устойчивости к тетрациклинам.

\* Tetrphase Pharmaceuticals, Inc., Watertown, Massachusetts, USA.

**«ИЗЛЕЧИВАНИЕ» БАКТЕРИЙ  
ОТ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ:  
«ВОЗВРАЩЁННЫЕ» АНТИБИОТИКИ,  
НОВЫЙ КЛАСС ПРИРОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ.**

**CURING BACTERIA OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: REVERSE ANTIBIOTICS, A NOVEL CLASS OF ANTIBIOTICS IN NATURE / K. HIRAMATSU\*, M. IGARASHI, Y. MORIMOTO, T. BABA, M. UMEKITA, Y. AKAMATSU//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 6: 478—485.**

В результате скрининга культур почвенных бактерий был вновь «открыт» старый антибиотик (нибомицин) с новыми чертами. Нибомицин был активен в отношении хинолоноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* с мутированными *gyrA* генами, но не в отношении чувствительных к хинолоновым антибиотикам штаммов с интактными *gyrA* генами. Устойчивые к нибомицину мутантные штаммы были получены из хинолоноустойчивого, нибомициночувствительного VISA *S. aureus* штамма Mu50. Обратные мутации в *gyrA* генах, приводящие к утрате устойчивости к хинолонам, происходили с чрезвычайно низкой частотой ( $<1 \times 10^{-11}$ /поколение). Таким образом, описанный нибомицин является первым представителем нового класса антибиотиков, названных «возвращёнными».

\* Department of Bacteriology, Juntendo University, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.

**АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ АНАЭРОБОВ НОВОГО ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, NXL104, В КОМБИНАЦИИ С БЕТАЛАКТАМАМИ И МЕТРОНИДАЗОЛОМ.**

**ANTI-ANAEROBIC ACTIVITY OF A NEW  $\beta$ -LACTAMASE INHIBITOR NXL104 IN COMBINATION WITH  $\beta$ -LACTAMS AND METRONIDAZOLE / L. J. DUBREUIL\*, S. MAHIEUX, C. NEUT, C. MIOSSEC, J. PACE//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 6: 500—504.**

Новый ингибитор бета-лактамаз, NXL104, подавляет бета-лактамазы классов А и С. Проведена оценка активности NXL104 в комбинации с цефалоспорином III поколения, цефтазидимом (CAZ) и цефтриаксоном (CRO), или пиперациллином (PIP) в отношении 316 анаэробных бактерий. Значения МПК определяли методом разведения в агаре. Ингибиторы бета-лактамаз, NXL104 или тазобактам, добавляли к бета-лактамам в фиксированной концентрации, равной 4 мг/л. Испытывали также тройную комбинацию, содержащую NXL104 и CAZ с метронидазолом (MTZ) в соотношении 8:1. Активность комбинаций CAZ, CRO и PIP с NXL104 в отношении многих бактерий увеличивалась. Значения МПК (МПК<sub>50</sub>) комбинации CAZ + NXL104 в отношении грамотрицательных анаэробов были в 8—16

раз ниже значений CAZ. Показатели устойчивости всех анаэробных штаммов составили: CAZ — 37,7%; CRO — 31%; CAZ + NXL104 — 15,2%; CRO + NXL104 — 5,4%; и MTZ — 4,1%. Не были обнаружены устойчивые штаммы к комбинациям: PIP + TAZ, PIP + NXL104 и к тройной комбинации MTZ + CAZ + NXL104. Итак, тройная комбинация MTZ + CAZ + NXL104 продемонстрировала высокую активность в отношении самых важных клинических видов анаэробов, что отвечает требованиям при лечении полимикробных инфекций, а комбинация CAZ + NXL104 была высокоактивна в отношении бета-лактамазообразующих Enterobacteriaceae и *Pseudomonas aeruginosa*. В настоящее время она проходит 2-ю фазу клинических испытаний по лечению осложнённых интраабдоминальных инфекций.

\* Faculty of Pharmacy, Université of Lille 2, Lille, France.

**ПОИСК С ПОМОЩЬЮ БАЗЫ ДАННЫХ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ *IN VIVO* АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* USA300.**

**DATABASE SCREENING AND *IN VIVO* EFFICACY OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* USA300 / J. MENOUSEK, B. MISHRA, M. L. HANKE, C. E. HEIM, T. KIELIAN, G. WANG\*//INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 5: 402—406.**

Природные антимикробные пептиды (АМП) являются многообещающими кандидатами для разработки нового поколения антибиотиков в ответ на появление таких антибиотикоустойчивых патогенов, как метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA). Для облегчения поиска новых кандидатов была использована База данных Антимикробных пептидов (APD), содержащая природные АМП из бактерий, грибов, растений и животных. В результате скрининга из 30 пептидов, отобранных из APD, были идентифицированы новые кандидаты, активные в отношении MRSA. Эти пептиды состояли из менее чем 25 аминокислотных остатков, не содержали цистеин, имели катионную природу и были выделены из различных источников, как-то бактерий, насекомых, паукообразных, оболочников, амфибий, рыб, млекопитающих. Шесть пептидов, включая аскафин-8, АМП-1 (DASamP1), DASamP2, ликотоксин I, макулатин 1.3 и писцидин 1, обладали сильной антибиотической активностью в отношении MRSA штамма USA300. Пять из 6 пептидов обладали широким антибактериальным спек-

ктом действия. АМП-1, оказывая бактерицидное действие на MRSA, не подавлял *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa*, но вместе с тем подавлял раннее образование биоплёнок на катетеро-зависимой модели MRSA-инфекции у мышей. АМП-1 представляет собой новый, с короткой цепью и высокоактивный пептид, полезный как исходный образец для создания новых анти-MRSA пептидов.

\* Department of Microbiology and Pathology, University of Nebraska Medical Center, 986495 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-6495, USA.

#### ЦЕРИЙ, ХИТОЗАН И ХАМАМЕЛИТАННИН В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ БИОПЛЁНОК.

CERIUM, CHITOSAN AND HAMAMELITANNIN AS  
NOVEL BIOFILM INHIBITORS? / L. COBRADO\*,  
M. M. AZEVEDO, A. SILVA-DIAS, J. PEDRO RAMOS,  
C. PINA-VAZ, A. G. RODRIGUES // JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012;  
67: 5: 1159—1162.

Колонизация вводимых внутрь медицинских приспособлений и последующее образование биоплёнки представляет глобальную проблему, поскольку приводит к персистенции инфекции и способствует развитию устойчивости к антибиотикам. Целью исследования было определить антибиотическую активность нитрата церия (НЦ), хитозана и хамамелитаннина (ХМТ) в отношении обычных продуцентов биоплёнки и оценить их эффективность в подавлении образования биоплёнки на примере полиуретаноподобного (ПУР) катетера. Определяли антибиотическую активность НЦ, низкомолекулярного хитозана (НМХ) и ХМТ и их способность подавлять образование биоплёнки штаммами *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans*. Образование биоплёнки оценивали по сегментам ПУР катетера, а метаболическую активность — колориметрически по восстановлению тетразолия. НЦ и НМХ подавляли рост всех испытанных микробных штаммов, у ХМТ активность отсутствовала. Что касается образования биоплёнки на ПУР катетере: в субингибиторных концентрациях НЦ значительно подавлял метаболическую активность *C. albicans*; НМХ снижал метаболическую активность *S. epidermidis* и *C. albicans*; а ХМТ — метаболическую активность всех испытанных бактерий, но не дрожжей. Итак, была продемонстрирована бактерицидная активность НЦ и НМХ, а также фунгистатическое действие при более низких концентрациях. ХМТ значительно снижал метаболическую активность всех испытанных бак-

терий. Указанные ингибиторы бактерий могут сыграть важную роль при применении различных биомедицинских устройств.

\* Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

#### ТИГЕЦИКЛИН В СУБИНГИБИТОРНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ *IN VITRO* НАРУШАЕТ РАЗВИТИЕ БИОПЛЁНКИ *ENTEROCOCCUS FAECALIS*.

*IN VITRO* INTERFERENCE OF TIGECYCLINE  
AT SUBINHIBITORY CONCENTRATIONS ON BIOFILM  
DEVELOPMENT BY *ENTEROCOCCUS FAECALIS* /  
J. R. MAESTRE, L. AGUILAR\*, M. MATEO,  
M.-J. GIMÉNEZ, M.-L. MÉNDEZ, L. ALOU,  
J.-J. GRANIZO, J. PRIETO // JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY  
2012; 67: 5: 1155—1158.

Для *Enterococcus faecalis* характерно образование биоплёнок. Задачей исследования было количественно оценить влияние субингибиторных концентраций тигециклина на образование биоплёнки 20 штаммами *E. faecalis*, имеющими значение МПК тигециклина от 0,12 (8 штаммов) до 0,25 мг/л (12 штаммов). Определение проводили спектрофотометрически по оптической плотности при 450 нм ( $OD_{450}$ ) после окрашивания кристаллическим фиолетовым. Бактерии культивировали на бульоне с триптическим переваром сои с добавлением 1% глюкозы, свободном от антибиотика или содержащем субингибиторные концентрации тигециклина (0,25 МПК или 0,5 МПК, что аналогично концентрации в сыворотке или толстой кишке после введения стандартной дозы). В присутствии субингибиторных концентраций тигециклина обобщённые значения  $OD_{450}$  для 20 штаммов были значительно ниже контрольных значений на среде без антибиотика: 0,468 (0,379—0,516) в контроле против 0,295 (0,200—0,395) при 0,25 МПК ( $p < 0,001$ ) и 0,287 (0,245—0,479) при 0,5 МПК ( $p < 0,001$ ) при значительных различиях между обобщёнными значениями  $OD_{450}$ , полученными с каждой концентрацией антибиотика ( $p = 0,022$ ). У 17 из 20 (85%) штаммов значения  $OD_{450}$ , полученные при 0,25 МПК тигециклина, были существенно ниже ( $p < 0,05$ ), чем базовое значение  $OD_{450}$ , тогда как при 0,5 МПК такое наблюдалось у 12 из 20 (60%) штаммов. Таким образом, *in vitro* тигециклин в субингибиторных концентрациях нарушает образование биоплёнки *E. faecalis*.

\* Microbiology Department, School of Medicine, Universidad Complutense, Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid, Spain.

**ПОДАВЛЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ БИОПЛЁНКИ И «РОЯЩЕЙСЯ» ПОДВИЖНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАТИОННЫМИ ПЕПТИДАМИ.**

**INHIBITION OF BACTERIAL BIOFILM FORMATION AND SWARMING MOTILITY BY A SMALL SYNTHETIC CATIONIC PEPTIDE / C. DE LA FUENTE-NÚÑEZ, V. KOROLIK, M. BAINS, U. NGUYEN, E. B. M. BREIDENSTEIN, S. HORSMAN, S. LEWENZA, L. BURROWS, R. E. W. HANCOCK\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY MAY 2012; 56: 5: 2696—2704.**

Биоплёнки образуются в 80% инфекций и трудно поддаются лечению из-за более высокой мультилекарственной устойчивости по сравнению с планктонными клетками. На основании наблюдения о блокировании образования биоплёнки пептидом человека LL-37 при концентрациях ниже МПК был проведён скрининг низкомолекулярных пептидов, обладающих антиплёночной активностью, и идентифицирован новый синтетический катионный пептид 1037, содержащий только 9 аминокислотных остатков. Пептид 1037 обладал слабой антибактериальной активностью, но в концентрации, равной 1/30 МПК, эффективно предотвращал образование биоплёнки (снижение клеточной биомассы более чем на 50%) грамотрицательных патогенов, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*, и грамположительной *Listeria monocytogenes*. С помощью проточной системы культивирования клеток и широкоугольного флуоресцентного микроскопа было показано, что пептид 1037 значительно снижал образование биоплёнки и вызывал гибель клеток в биоплёнке. Исследования микрочипами и отдалённые результаты показали, что в случае *P.aeruginosa* происходит прямое подавление биоплёнки за счёт уменьшения плавающих и «роящихся» подвижных клеток и стимулирования «судорожной» подвижности, а также подавления экспрессии разнообразных генов, причастных к образованию плёнки (например, PA2204). Сравнение данных (полученных с помощью микрочипов) для клеток, обработанных пептидами LL-37 и 1037, сделало возможным идентифицировать 11 общих генов *P.aeruginosa*, играющих роль в образовании биоплёнки, и предположить функциональные мишени данных пептидов. Пептид 1037 представляется перспективным терапевтическим средством для лечения хронических рецидивирующих инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок и вызванных различными бактериями.

\* Centre for Microbial Diseases and Immunity Research, Department of Microbiology and Immunology, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

**ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ПЛОТНОСТИ КЛЕТОК, НАХОДЯЩИХСЯ В БИОПЛЁНКЕ, В ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ.**

**THE RELATIVE CONTRIBUTIONS OF PHYSICAL STRUCTURE AND CELL DENSITY TO THE ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF BACTERIA IN BIOFILMS / A. E. KIRBY, K. GARNER, B. R. LEVIN\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY JUNE 2012; 56: 6: 2967—2975.**

Продолжительность лечения многих бактериальных инфекций, а в некоторых случаях и его успех, определяют ненаследуемые механизмы устойчивости. К наиболее важным ненаследуемым механизмам устойчивости относится способность бактерий образовывать биоплёнки. Доказано, что бактерии в биоплёнках более устойчивы к антибиотикам, чем планктонные клетки. Неясно, однако, от чего больше зависит устойчивость — от структуры биоплёнок или физиологии и плотности бактерий в них. Для выяснения роли структуры биоплёнки в количественном выражении устойчивости был разработан метод сравнительного определения чувствительности бактерий в биоплёнке и клеток, механически высвобожденных из этих структур. Метод был применен к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* для определения чувствительности к антибиотикам 5 классов, контроля за плотностью и физиологическим статусом обработанных антибиотиками бактерий. Для большинства испытанных антибиотиков бактерии биоплёнок были не более устойчивы планктонных клеток в той же плотности. Полученные результаты дают основание предположить, что бактерицидное действие гентамицина, стрептомицина и колистина подавляется структурой биоплёнки. Бактерицидность указанных антибиотиков значительно эффективнее в отношении клеток, высвобождаемых из биоплёнки, чем заключённых в её структуру.

\* Biology Department, Emory University, Atlanta, Georgia, United States.

**УГЛУБЛЕНИЕ ПОНИМАНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЛИПОГЛИКОПЕПТИДА ТЕЛАВАНЦИНА ЧЕРЕЗ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ.**

**FURTHER INSIGHTS INTO THE MODE OF ACTION OF THE LIPOGLYCOPEPTIDE TELAVANCIN THROUGH GLOBAL GENE EXPRESSION STUDIES / Y. SONG, C. S. LUNDE, B. M. BENTON, B. J. WILKINSON\* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY JUNE 2012; 56: 6: 3157—3164.**

Телаванцин (ТЛВ), новый полусинтетический липогликопептидный антибиотик, производное ванкомицина с дециламиноэтиловой боковой цепью, активен в отношении грамположительных бактерий, включая штаммы *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину или ванкомицину. Двойной механизм действия ТЛВ состоит, предположительно, в подавлении биосинтеза пептидогликана и деполяризации мембраны. Приведены результаты широкого геномного транскрипционного отклика *S. aureus* на ТЛВ, полученного с помощью микрочипов. Короткое (15 мин) воздействие ТЛВ на *S. aureus* вызывало сильную экспрессию стимулона стресса клеточной стенки, что является характерным признаком ингибирования биосинтеза клеточной стенки. В транскриптом, полученном после 60-минутной обработки ТЛВ, дополнительно к индукции стимулона стресса клеточной стенки наблюдалась индукция различных генов, включая *lrgA* и *lrgB*, генов оперона биосинтеза лизина (*dap*), *vraD* и *vraE*, и *hlgC*, которые, как сообщалось, индуцируются известными деполяризующими мембрану и активными в отношении её агентами, в т. ч. карбонил цианид-м-хлорофенилгидразоном, даптомицином, бацитрацином и другими антимикробными пептидами. Указанные гены или не индуцировались или слабо индуцировались исходным ванкомицином. Предположительно, экспрессия данных генов является ответной реакцией клетки, ведущей к ослаблению и детоксикации таких молекул, а также диагностикумом молекул, деполяризующих мембрану или активных в отношении мембраны. Полученные результаты означают, что ТЛВ вызывает быструю и значительную индукцию стимулона стресса клеточной стенки и, благодаря этому сильное подавление биосинтеза пептидогликана, а также служат доказательствами, подтверждающими его активность в отношении мембраны и её деполяризации, которая проявляется после более продолжительной экспозиции с ТЛВ.

\* Microbiology Group, School of Biological Sciences, Illinois State University, Normal, Illinois, USA.

**IN VITRO АКТИВНОСТЬ ТЕЛАВАНЦИНА  
В КОМБИНАЦИИ С КОЛИСТИНОМ  
В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ  
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ.**

**IN VITRO ACTIVITY OF TELAVANCIN IN COMBINATION  
WITH COLISTIN VERSUS GRAM-NEGATIVE BACTERIAL  
PATHOGENS / M. HORNSEY, C. LONGSHAW,  
L. PHEE, D. W. WAREHAM\*// ANTIMICROBIAL AGENTS  
AND CHEMOTHERAPY JUNE 2012; 56: 6: 3080—3085.**

Лечение инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, всё более затруднено из-за распро-

странения устойчивости. В настоящее время врачи рассматривают применение против штаммов с мультилекарственной устойчивостью нетрадиционной комбинированной терапии несколькими препаратами, которая находится в стадии разработки. В данном сообщении приводятся данные по оценке *in vitro* активности нового липогликопептида телаванцина (ТЛВ) в комбинации с колистином (КОЛ) в отношении 13 грамотрицательных штаммов и 66 клинических изолятов. Заметный синергизм в отношении большинства КОЛ-чувствительных энтеробактерий, штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter baumannii*, наблюдали, используя методы «шахматной доски» (индекс фракционной ингибиторной концентрации, [FICI], <0,5; индекс пограничной чувствительности, [SBPI], >2) и кривых гибели во времени (>2-log снижения числа жизнеспособных клеток по сравнению с исходным инокуломом на 24 ч). Ограниченный эффект был отмечен для *Pseudomonas aeruginosa* и штаммов, устойчивых к КОЛ. Согласно данным Е-теста и метода разведения в агаре, активность ТЛВ усиливалась относительно низкими концентрациями КОЛ (0,25—0,75 мкг/мл), при этом МПК ТЛВ снижалась с 32 мкг/мл до ≤1 мкг/мл у 35% клинических штаммов. Это доказывает, что комбинация гликопептид—полимиксин может быть полезным терапевтическим приёмом при лечении грамотрицательных инфекций.

\* Antimicrobial Research Group, Centre for Immunology and Infectious Disease, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University London, London, United Kingdom.

\* Division of Infection, Barts and The London NHS Trust, London, United Kingdom.

**ТЕРАПИЯ КАРБАПЕНЕМАМИ БАКТЕРИЕМИИ,  
ОБУСЛОВЛЕННОЙ *ESCHERICHIA COLI*  
ИЛИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ОБРАЗУЮЩИМИ  
БЕТА-ЛАКТАМАЗУ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА.  
РОЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЭРТАПЕНЕМУ.**

**CARBAPENEM THERAPY FOR BACTEREMIA DUE  
TO EXTENDED-SPECTRUM- $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING  
*ESCHERICHIA COLI* OR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*:  
IMPLICATIONS OF ERTAPENEM SUSCEPTIBILITY /  
N.-Y. LEE, C.-C. LEE, W.-H. HUANG, KO-C. TSUI,  
PO-R. HSUEH\*, W.-C. KO // ANTIMICROBIAL AGENTS  
AND CHEMOTHERAPY JUNE 2012; 56: 6: 2888—2893.**

В двух медицинских центрах Тайваня было выполнено ретроспективное исследование по оценке клинических характеристик, исходов и факторов риска летальных исходов больных, леченных карба-

пенемами при бактериемии, вызванной образующими бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС) бактериями. Всего был идентифицирован 251 больной, леченный карбапенемами от бактериемии, обусловленной БЛРС-продуцирующими штаммами *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, уровень чувствительности которых к эртапенему (МПК  $\leq 0,25$  мкг/мл) составил соответственно 83,8 и 76,4%, к меропенему — 100 и 99,3%, имипенему — 100 и 97,9%. Существенных различий в показателях критического состояния ( $p=0,1$ ) или уровня смертности от сепсиса ( $p=0,2$ ) у больных с бактериемией, обусловленной БЛРС-продуцирующими *K.pneumoniae* (140 штаммов, 55,8%) и *E.coli* (111 штаммов, 44,2%), не было. Как показал мультивариантный анализ причин смертности от сепсиса, независимыми факторами риска были тяжёлая форма сепсиса (odds ratio [OR], 15,9; 95% ДИ, 5,84 до 43,34;  $p<0,001$ ), госпитальная бактериемия (OR, 4,65; 95% ДИ, 1,42 до 15,24;  $p = 0,01$ ) и не чувствительные к эртапенему штаммы (OR, 5,12; 95% ДИ, 2,04 до 12,88;  $p=0,001$ ). Больные, получавшие неадекватную терапию имели более высокий показатель смертности от сепсиса, чем получавшие адекватную терапию, независимо от антибиотика. Инфекции, вызванные чувствительными к эртапенему штаммами (МПК  $\leq 0,25$  мкг/мл), ассоциировались с более благоприятным исходом, чем вызванные штаммами, не чувствительными к эртапенему (МПК  $> 0,25$  мкг/мл) при лечении карбапенемами. Но при значениях МПК  $\leq 0,5$  мкг/мл или  $> 0,5$  мкг/мл показатели смертности были сходными ( $p=0,8$ ). Полученные данные подтверждают рациональность современного критерия CLSI 2011 по карбапенемам в отношении Enterobacteriaceae.

\* Department of Laboratory Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

**РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И АНАЛИЗ  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ,  
АССОЦИИРОВАННЫХ С ФЕНОТИПИЧЕСКИ  
ГЕТЕРОГЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ  
К КАРБАПЕНЕМАМ, У ACINETOBACTER BAUMANNII.**

PREVALENCE AND ANALYSIS OF MICROBIOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED WITH PHENOTYPIC HETEROGENEOUS RESISTANCE TO CARBAPENEMS IN ACINETOBACTER BAUMANNII / F. F. CUENCA\*, C. G. SÁNCHEZ, F. J. CABALLERO-MOYANO, J. VILA, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, G. BOU, J. R. BAÑO, A. PASCUAL// INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 39: 6: 472—477.

Предметом исследования было определение распространённости *Acinetobacter baumannii* с феноти-

пически гетерогенной резистентностью (ФГР) к карбапенемам (колонии в зоне ингибирования) и анализ связи с некоторыми переменными микробиологическими показателями. Штаммы *A.baumannii*, собранные в Испании, анализировали по 1) значениям МПК карбапенемов, 2) гетерорезистентности к карбапенемам, 3) генам, кодирующим бета-лактамазы (*bla* гены); 4) инсерционным последовательностям, 5) инактивации генов, кодирующих порины (*CarO*, *OprD* и *Omp33-36*), и генов, ассоциированных с AdeABC системой выброса (*adeB*, *adeR* и *adeS*). Для детекции генов использовали амплификацию с помощью ПЦР. Показатель ФГР к имипенему был равен 20%, меропенему — 24%. Чувствительность к имипенему наблюдалась у 39% ФГР штаммов. Значения МПК карбапенемов колоний были подобны ( $\pm 1 \log_2$  разведения) значениям МПК родительских штаммов. Колонии, растущие в зоне ингибирования, также проявляли ФГР к карбапенемам. Между ФГР и не-ФГР штаммами наблюдали следующие различия: по *blaOXA-58*-типа, 57% против 0%; *oprD*-типа, 96% против 56%; *adeB*, 89% против 94%; *adeR*, 82% против 94%; *adeS*, 82% против 94%; *ISAba2*, 61% против 31%; и *ISAba3*, 57% против 0%. Нарушений в генах, кодирующих порины или систему выброса (*adeB*, *adeR* and *adeS*), не наблюдали. Штаммы *A.baumannii* с ФГР к карбапенемам были широко распространены в Испании. Данный фенотип присутствует как среди штаммов, чувствительных к карбапенемам, так и не чувствительных к ним. Гетерорезистентность не может объяснить ФГР к карбапенемам, которая более родственна персистенции или толерантности к карбапенемам. *blaOXA-58*-типа, *blaOXA-51*-типа, *ISAba2* и *ISAba3* ассоциируются с ФГР к карбапенемам. Инактивация генов, кодирующих порины или относящихся к AdeABC, встречается нечасто.

\* University Hospital Virgen Macarena and University of Sevilla, Avda. Sánchez Pizjuán s/n., 41009 Seville, Spain.

**ТРЁХМЕРНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ КОЖИ  
КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОЛОНИЗАЦИИ  
ACINETOBACTER BAUMANNII.**

THREE-DIMENSIONAL HUMAN SKIN EQUIVALENT AS A TOOL TO STUDY ACINETOBACTER BAUMANNII COLONIZATION / A. DE BREIJ\*, E. M. HAISMA, M. RIETVELD, A. EL GHALBZOURI, P. J. VAN DEN BROEK, L. DIJKSHOORN, P. H. NIBBERING// ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY MAY 2012; 56: 5: 2459—2464.

*Acinetobacter baumannii* может колонизировать поверхность человеческого тела госпитализирован-

ных больных, откуда может происходить инвазия хозяина и распространение на других больных и в окружающую среду. Эрадикация микроорганизма с кожи больного является важным стратегическим мероприятием по контролю за инфекцией во время эпидемических и эндемических эпизодов. Для изучения колонизации кожи *Acinetobacter* был разработан трёхмерный эквивалент эпидермиса человеческой кожи. Была охарактеризована прилипаемость *A.baumannii* ATCC 19606T и *Acinetobacter junii* RUH2228T, образование биоплёнки на эквиваленте кожи и реакция на указанные бактерии. Была оценена также способность дезинфектанта хлоргексидина деколонизировать кожные эквиваленты. Как показали результаты, оба штамма на 72 ч реплицировались в роговичном слое, но не проникали в эпидермис. *A.baumannii*, в отличие от *A.junii*, формировал крупные колонии на роговичном слое. Бактериальная колонизация не влияла на активацию кератиноцитов, пролиферацию, дифференциацию и не индуцировала сильной воспалительной реакции. Дезинфекция хлоргексидином приводила к полной эрадикации *A.baumannii* с кожи без вредных воздействий. Трёхмерная модель является полезным инструментом для изучения колонизации кожи и оценки действия новых дезинфектантов и антимикробных стратегий.

\* Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands.

**TN6167, ОСТРОВК АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ У АВСТРАЛИЙСКОГО КАРБАПЕНЕМОУСТОЙЧИВОГО ШТАММА ACINETOBACTER BAUMANNII GC2, ST92.**

**TN6167, AN ANTIBIOTIC RESISTANCE ISLAND IN AN AUSTRALIAN CARBAPENEM-RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII GC2, ST92 ISOLATE / S. J. NIGRO, R. M. HALL\*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 6: 1342-1346.**

Определяли строение и локализацию blaOXA-23, гена устойчивости к карбапенемам, и структуру островка устойчивости в хромосомальном гене comM штамма *Acinetobacter baumannii* — представителя австралийского глобального клона 2 (GC2). Для соединения генов и определения организации островка устойчивости использовали ПЦР длинных фрагментов. Ампликоны ПЦР секвенировали и подвергали биоформативному анализу. Было также выполнено мультилокусное секвенс-типирование (MLST). GC2 штамм A91 относится к последовательностям типа ST92 (Oxford MLST схема). Он содержал 37 тпн геномный островок устойчивости, Tn6167, в comM ге-

не. На одном конце Tn6167 несёт Tn6022?1, прерываемый новой инсерционной последовательностью, ISAba17. На другом конце находятся гены sul2 (устойчивость к сульфонидам), strA-strB (устойчивость к стрептомицину) и детерминанта устойчивости к тетрациклину tet(B) в конфигурации ISAba1-sul2-CR2Δ-tetA(B)-tetR(B)-CR2-strB-strA с частью tni конца Tn6022 - подобного транспозона, предшествующего им, и orf4 концом, следующим за ними. Транспозон, несущий blaOXA-23, был обнаружен в 11 тпн регионе, локализованном между Tn6022Δ1 и другими генами устойчивости. 17,6 тпн Tn6166 из GC2 референс-штамма A320/RUH134 может быть произведён из Tn6167 в результате единичной делеции, примыкающей к Tn6022Δ1 и вызывающей утрату большого центрального сегмента. Транспозоны, обнаруженные в comM GC2 штаммов A91 и A320, существенно отличаются от островков типа AbaR3, ранее найденных в штаммах глобального клона 1 (GC1) как по составу генов резистентности, так и организации. Однако *A.baumannii* клоны GC1 и GC2 содержат приобретённые гены антибиотикоустойчивости, связанные с транспозонами, заключёнными в comM.

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

**СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ АГЕНТ В ОТНОШЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИЙ.**

**POLYETHYLENE GLYCOL-STABILIZED SULPHUR NANOPARTICLES: AN EFFECTIVE ANTIMICROBIAL AGENT AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA/ S. R. CHOUDHURY, S. ROY, A. GOSWAMI, S. BASU\*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 5: 1134-1137.**

Проведено изучение антибиотической эффективности полученных химическим синтезом и обычным способом (custom-made, по специальному заказу?) наночастиц серы (НЧС), отличающихся размерами и модификацией поверхности, в отношении ряда грамотрицательных бактерий (ГОб) с мультилекарственной устойчивостью (МЛУ), продуцирующих нью-делийскую металл-бета-лактамазу 1 (NDM-1). Были определены чувствительность штаммов к антибиотикам и наличие карбапенемаз, бета-лактамаз, 16S р-РНК метилаз и интегрона 1. Была получена физико-химическая характеристика химически синтезированных и стабилизированных полиэтиленгликолем (ПЭГ) НЧС размером 10 нм и полученных обычным способом некапсулированных



НЧС размером 60 нм и оценена их антибиотическая активность в отношении МЛУ ГОБ методами разведения в агаре (МРА) и микроразведений в бульоне (МРБ). Цитотоксичность химически синтезированных НЧС оценивали на клетках гепатомы человека (HepG2) WST-1 методом. Все штаммы обладали МЛУ и наряду с NDM-1 содержали другие бета-лактамазы, карбапенемазы, 16S р-РНК метилазы и интегрон 1. Химически синтезированные и ПЭГ-обработанные НЧС, согласно МРБ, проявили бактерицидный эффект в отношении всех испытанных штаммов в концентрации 9,41 и 18,82 мг/л. По данным, полученным МРА, НЧС имели одинаковое значение МПК (18,82 мг/л) для всех испытанных штаммов. С другой стороны, полученные обычным способом, НЧС в тех же концентрациях не обладали антибиотической активностью. Методом WST-1 не было обнаружено существенной цитотоксичности ПЭГ-НЧС даже при высоких концентрациях (94,08 мг/л). Настоящее исследование является первой попыткой показать и понять природу антибактериальной эффективности наночастиц в отношении МЛУ ГОБ, содержащих NDM-1.

\* Division of Bacteriology, National Institute of Cholera and Enteric Diseases, Kolkata-700010, India.

**РАЗЛИЧИЯ В *IN VIVO* АКТИВНОСТИ АНИДУЛАФУНГИНА, КАСПОФУНГИНА И МИКАФУНГИНА В ОТНОШЕНИИ ШТАМОВ *CANDIDA GLABRATA* ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ МУТАЦИЙ УСТОЙЧИВОСТИ FKS.**

**DIFFERENTIAL *IN VIVO* ACTIVITIES OF ANIDULAFUNGIN, CASPOFUNGIN, AND MICAFUNGIN AGAINST *CANDIDA GLABRATA* ISOLATES WITH AND WITHOUT FKS RESISTANCE MUTATIONS / M. C. ARENDRUP\*, D. S. PERLIN, R. H. JENSEN, S. J. HOWARD, J. GOODWIN, W. HOPE // *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* MAY 2012; 56: 5: 2435–2442.**

Ранее было отмечено, что МПК микафунгина (МКФ) для некоторых штаммов *Candida glabrata*,

имеющих участки хромосом с повышенной мутабельностью, возрастает меньше по сравнению с МПК других эхинокандинов (ЭХК), что может свидетельствовать об иной зависимости эффективности микафунгина от этих мутаций. Три клинических штамма *C. glabrata*: без fks мутаций S3 и имеющие мутации R83 (Fks2p-S663F) и RR24 (Fks1p-S629P) и соответственно с низким, средним и высоким значениями МПК, были использованы для оценки эффективности трёх доз каждого ЭХК на модели иммунокомпетентных мышей. Концентрации антибиотиков в плазме и почках определяли методом ВЭЖХ. Площадь области под кривой «концентрация-время (AUC)» при 1/2 и приближенной к максимальной активности определяли с помощью фармакокинетической-фармакодинамической математической модели. МКФ был равно эффективен в отношении штаммов S3 и R83, а значения AUC ЭХК, индуцирующего 1/2 максимальной эффективности ( $E_{50s}$ ), составили 194,2 и 53,99 мг × час/л соответственно. В случае каспофунгина максимальная эффективность ( $E_{max}$ ) в отношении S3 была выше, чем в отношении R83, но значения  $E_{50}$  были сходными (187,1 и 203,5 мг о час/л соответственно). Анидулафунгин снижал нагрузку каждого штамма на  $\geq 1$ -log (значения AUC, 139 до 557 мг × час/л). Ни один из ЭХК не был эффективен против RR24, несмотря на низкую вирулентность (сниженный максимальный рост, пролонгированная lag фаза, более низкая нагрузка в почках). AUC, ассоциирующаяся с  $E_{50s}$ , была выше, чем при средней экспозиции у человека со всеми дозозависимыми комбинациями, исключая МКФ и штамм R83. Таким образом, различия между МПК МКФ связаны с различной антигрибковой активностью на животной модели. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике, а исследования должны быть продолжены.

\* Unit of Mycology and Parasitology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark.

Подготовлено Бондаревой Н. С.