

**АНТИБИОТИКИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОЯВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ: НАЦИОНАЛЬНОЕ МНОГОУРОВНЕВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДПОЛАГАЕТ РАЗЛИЧИЯ ВНУТРИ КЛАССОВ АНТИБИОТИКОВ.**

**ANTIBIOTICS INVOLVED IN THE OCCURRENCE OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA: A NATIONWIDE MULTILEVEL STUDY SUGGESTS DIFFERENCES WITHIN ANTIBIOTIC CLASSES / H. GBAGUIDI-HAORE\*, C. DUMARTIN, F. L'HERITEAU, M. RÉFAU, D. HOCQUET, A.-M. ROGUES, X. BERTRAND, ON BEHALF OF THE ATB-RAISIN NETWORK STEERING COMMITTEE // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 2: 461–470.**

Задачей исследования было определить антибиотики, способные в наибольшей степени влиять на появление устойчивых бактерий, с точки зрения экологической перспективы в лечебных учреждениях (ЛУ). Исследование было выполнено на основе данных Французской службы мониторинга антибиотиков (АТВ-РАИСИН, 2007-09). Потребление антибиотиков выражали в DDD (средняя поддерживающая доза лекарственного препарата при его использовании по основному показанию) /1000 пациентов/день. Количество антибиотикоустойчивых бактерий (АУБ) соотносили к числу пациентов/день. К АУБ были отнесены штаммы *Escherichia coli*, устойчивые к цефалоспорином 3-го поколения (ЗПЦ) и ципрофлоксацину, *Enterobacter cloacae*, устойчивые к цефотаксиму, метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к цефтазидиму, имипенему и ципрофлоксацину. Для расчёта иерархической структуры данных были созданы трёхуровневые модели негативной биномной регрессии (1 уровень — повторные ежегодные измерения количества исходов, время, антибиотики; 2 уровень — ЛУ, тип и размер; 3 уровень — регионы, географические зоны). Всего было проанализировано 701 ЛУ в 20 регионах и до 1339 ЛУ/год. Применение цефтриаксона, но не цефотаксима, положительно коррелировало с числом случаев устойчивости *E.coli* к ЗПЦ и ципрофлоксацину, а использование обоих цефалоспоринов — с показателем устойчивости *E.cloacae* к цефотаксиму. Высокие уровни применения ципрофлоксацина и/или офлоксацина, но не левофлоксацина, ассоциировались с более высоким числом случаев устойчивости *E.coli* к ЗПЦ и ципрофлоксацину, *E.cloacae* — цефотаксиму, *P.aeruginosa* — к цефтазидиму и ципрофлоксацину и метициллиноустойчивого *S.aureus*. Результаты исследования предполагают различия между антибиотиками одного класса в способности развивать устойчивость. Авторы обозначили цефтриаксон, ципро-

фоксацин и офлоксацин как первоочередные препараты, подлежащие сокращённому применению в здравоохранении в целях снижения уровня антибиотикоустойчивых бактерий в ЛУ Франции.

\* Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Hôpital Jean Minjoz, 3 Bd Fleming, 25030 Besançon, Cedex, France.

**ПОНИМАНИЕ ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЗВЕНА ЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ: МЕЖДУНАРОДНОЕ КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУТЁМ ОПРОСА.**

**PRIMARY CARE CLINICIANS' PERCEPTIONS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: A MULTI-COUNTRY QUALITATIVE INTERVIEW STUDY / F. WOOD\*, C. PHILLIPS, L. BROOKES-HOWELL, K. HOOD, T. VERHEIJ, S. COENEN, P. LITTLE, H. MELBYE, M. GODYCKI-CWIRKO, K. JAKOBSEN, P. WORBY, H. GOOSSENS, C. C. BUTLER // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 1: 237–243.**

Изучали и сравнивали понимание врачами первичного медицинского звена (ПМЗ) значения антибиотикоустойчивости при лечении внебольничной инфекции нижних дыхательных путей в условиях различных европейских стран. В качественном опросе приняли участие 80 врачей ПМЗ из 9 европейских стран. Полученные данные были подвергнуты 5-стадийному рамочному анализу (ознакомление; разработка рамочного тематического вопросника и тем, вытекающих из полученных данных; индексация; построение диаграмм; составление плана изучения для интерпретации данных). Сообщения с предварительным анализом были разосланы для утверждения. Большинство врачей заявили, что антибиотикоустойчивость не является проблемой в их практике. Некоторые из них рекомендовали усилить обратную связь в вопросе знания местного уровня устойчивости. Респонденты северной Европы предпочитали использовать препараты самого узкого спектра на основании существующей устойчивости, тогда как респонденты южной/восточной Европы больше руководствовались получением быстрого эффекта лечения за счёт эмпирического применения антибиотиков широкого спектра. Неудачи лечения относили, в основном, больше к вирусной этиологии, чем к устойчивости бактерий. Врачи, в целом, соглашались, что устойчивость будет становиться всё более серьёзной проблемой без совершенствования руководств по антибиотико-

терапии и разработки новых лекарств. Если принять, что антибиотикоустойчивость может приводить к значительным неудачам в лечении, то обеспечение врачей данными о местной устойчивости должно усилить понимание ими важности вопроса. Меры по повышению качества предписания антибиотиков врачами ПМЗ, особенно в южной и восточной Европе, следует направить на осознание того, что польза для пациента от лечения антибиотиками, как в целом, так и новейшими более широкого спектра действия по сравнению с антибиотиками узкого спектра, должна перевешивать ущерб, наносимый больным и обществу от связанного с этим влияния на антибиотикоустойчивость.

\* Cochrane Institute of Primary Care and Public Health, School of Medicine, Cardiff University, Neuadd Meirionnydd, Heath Park, Cardiff, Wales, UK.

**«НУЛЕВОЙ» ПОДХОД»: ВЛИЯНИЕ ВО ВРЕМЕНИ ПОЛИТИКИ ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ НА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ШТАММЫ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА КОЛИФОРМ И МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.**

**APPROACHING ZERO: TEMPORAL EFFECTS OF A RESTRICTIVE ANTIBIOTIC POLICY ON HOSPITAL-ACQUIRED *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, EXTENDED-SPECTRUM  $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING COLIFORMS AND METICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / J. DANCER\*, P. KIRKPATRICK, D. S. CORCORAN, F. CHRISTISON, D. FARMER, C. ROBERTSON, HEALTH PROTECTION SCOTLAND, GLASGOW, UK; INTERNATIONAL PREVENTION RESEARCH INSTITUTE, LYON, FRANCE // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2013; 41: 2: 137–142.**

Программа по ограничению использования антибиотиков, исключая рутинное применение цефтриаксона и ципрофлоксацина, была осуществлена в 450-кочной муниципальной больнице после разъяснительной кампании. Ежемесячно отслеживалось потребление 9 антибиотиков, выраженное в DDD / 1000 пациентов-занятых коек-день (1000 п-к-д) на протяжении 9 месяцев до и 16 мес. после начала эксперимента. Были определены случаи выявления внутрибольничных штаммов *Clostridium difficile*, метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) и колиформ, образующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), в месяц / 1000 п-к-д во всей больнице. В период от 1-го до последних 6 месяцев исследования средний ежеме-

сячный расход цефтриаксона снизился на 95% (с 46.213 до 2.129 DDD / 1000 п-к-д) и ципрофлоксацина на 72,5% (с 109.804 до 30.205 DDD / 1000 п-к-д). В эти же периоды уровень внутрибольничной *C.difficile* снизился на 77% (с 2.398 до 0.549 случаев / 1000 п-к-д), MRSA — на 25% (с 1.187 до 0.894 случая / 1000 п-к-д), а БЛРС-продуцирующих колиформ — на 17% (с 1.480 случаев до 1.224/1000 п-к-д). Моделирование времени латентного периода подтвердило связь между использованием цефтриаксона и случаями *C.difficile* за 1 месяц (корреляция 0,83;  $p < 0,005$ ) и между ципрофлоксацином и количеством случаев БЛРС-продуцирующих колиформ за 2 месяца (корреляция 0,649;  $p = 0,002$ ). Аудиторская проверка спустя 3 года после начала эксперимента показала существенное снижение уровней *C.difficile* (0.259 случаев / 1000 п-к-д) и дополнительное снижение MRSA (0.409 случаев / 1000 п-к-д) и БЛРС-продуцирующих колиформ (0.809 случаев / 1000 п-к-д). Итак, результатом исключения 2 антибиотиков было быстрое и значительное снижение случаев внутрибольничной *C.difficile* и возможное более долгосрочное влияние на уровень MRSA и БЛРС-продуцирующих колиформ. Управление назначением антибиотиков является основополагающим для контроля за основными внутрибольничными патогенами.

\* Department of Microbiology, Hairmyres Hospital, East Kilbride, Lanarkshire G75 8RG, UK.

**СВЯЗЬ МЕЖДУ ПРИМЕНЕНИЕМ ЭРТАПЕНЕМА И АНТИПСЕВДОМОНАДНЫХ КАРБАПЕНЕМОВ И УСТОЙЧИВОСТЬЮ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* К КАРБАПЕНЕМАМ В 12 БОЛЬНИЦАХ КВИНСЛЕНДА, АВСТРАЛИЯ.**

**ASSOCIATION OF ERTAPENEM AND ANTIPSEUDOMONAL CARBAPENEM USAGE AND CARBAPENEM RESISTANCE IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AMONG 12 HOSPITALS IN QUEENSLAND, AUSTRALIA / D. A. J. MCDUGALL\*, A. P. MORTON, E. G. PLAYFORD // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 2: 457–460.**

Определяли связь между применением эртапенема и антипсевдомонадных карбапенемов (АПК) и устойчивостью *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам в 12 больницах Квинсленда, Австралия. Данные по применению эртапенема и других АПК, выраженные в DDD / 1000 пациентов / день (п-д), были детально сверены с общегосударственной программой распределения медикаментов в период с января 2007 г. по июнь 2011 г. За этот же период были собраны неповторяющиеся устойчивые к карбапенемам штаммы *P.aerug-*

*inosa* с помощью государственных лабораторных информационных систем. Для определения взаимосвязи между потреблением эртапенема и АПК и карбапенемной устойчивостью *P.aeruginosa* использовали модели смешанных эффектов (mixed-effects models). Связи между применением эртапенема и устойчивостью *P.aeruginosa* к карбапенемам установлено не было. Применение эртапенема не заменяло в значительной степени назначение АПК. Вместе с тем была продемонстрирована связь между более высоким применением АПК и возросшим уровнем карбапенемной устойчивости *P.aeruginosa*. Единственным механизмом, который может улучшить показатели устойчивости *P.aeruginosa* является использование эртапенема не как дополнение к АПК, а как их заместителя.

\* Pharmacy Department, Princess Alexandra Hospital; Infection Management Services, Princess Alexandra Hospital, Queensland, Australia.

#### К ВОПРОСУ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОЯВЛЯЮЩИХСЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗ У ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ ПО ФЕНОТИПУ.

TOWARDS A PHENOTYPIC SCREENING STRATEGY FOR EMERGING  $\beta$ -LACTAMASES IN GRAM-NEGATIVE BACILLI / E. WILLEMS, J. VERHAEGEN, K. MAGERMAN, S. NYS, R. CARTUYVELS\* // INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2013; 41: 2: 99–109.

Выполнен обзор литературных данных и руководств по фенотипическому определению бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), AmpC и карбапенемаз у грамотрицательных бактерий для выработки рекомендаций по оптимальному их выявлению. Было установлено, что хромогенные методы выявления БЛРС отвечают требованиям для определения БЛРС-продуцирующих Enterobacteriaceae непосредственно в клинических образцах. Индикаторными антибиотиками выбора для определения БЛРС у грамотрицательных бактерий являются цефтазидим (CAZ) и цефтриаксон или цефотаксим (CTX). У неиндуцибельных Enterobacteriaceae надёжным методом обнаружения БЛРС может быть двойное комбинированное синергидное тестирование на агаре с дисками (CDDST), содержащими в качестве индикаторов CTX и CAZ и дополнительно цефепим. Двумя самыми подходящими методами, подтверждающими образование БЛРС у Enterobacteriaceae, одновременно продуцирующих AmpC, являются модификации CDDST: 1) добавление 3-аминофенилборониевой кислоты к CTX- и CAZ-дискам; 2) добавление клоксациллина (CLO) в агар Мюллера-Хинтон. Сни-

женная чувствительность к цефокситину и понижение чувствительности к цефотетану рассматриваются в качестве тестов для плазмидных и дерепрессированных AmpC. Наилучшим методом подтверждения наличия AmpC является CLO- CDDST с CTX и CAZ в качестве индикаторов. Карбапенемазы у штаммов Enterobacteriaceae могут быть определены по пограничной концентрации меропенема, равной 0,5 мкг/мл. Для подтверждения присутствия карбапенемаз класса А рассматривается использование коммерческих или приготовленных в лаборатории на основе борониевой кислоты CDDST. Для выявления металло-бета-лактамаз рекомендованы лабораторные методы, основанные на использовании этилендиамин-тетрауксусной кислоты. Наиболее удобные методы (CDDST или DDST), как и индикаторные антибиотики, варьируют в зависимости от рода бактерий.

\* Department of Clinical Microbiology, Jessa Hospital, Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt, Belgium.

#### АКТИВНОСТЬ КАРБАПЕНЕМОВ В КОМБИНАЦИИ С ME1071 (ДИНАТРИЙ 2,3- ДИЭТИЛМАЛЕАТ) В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIACEAE И ACINETOBACTER SPP., ОБРАЗУЮЩИХ КАРБАПЕНЕМАЗЫ, ВКЛЮЧАЯ NDM ФЕРМЕНТЫ.

ACTIVITY OF CARBAPENEMS WITH ME1071 (DISODIUM 2,3-DIETHYLMALATE) AGAINST ENTEROBACTERIACEAE AND ACINETOBACTER SPP. WITH CARBAPENEMASES, INCLUDING NDM ENZYMES/ D. M. LIVERMORE\*, S. MUSHTAQ, A. MORINAKA, T. IDA, K. MAEBASHI, R. HOPE // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 1: 153–158.

ME1071 — малеиновая кислота, ингибирующая металло-бета-лактамазы (MBL). Способность ME1071 усиливать действие различных карбапенемов в отношении MBL-продуцирующих Enterobacteriaceae была исследована по результатам кинетики ингибирования у штаммов Enterobacteriaceae и *Acinetobacter*, образующих IMP, VIM и NDM MBL. В качестве контроля служили бактерии с другими механизмами устойчивости к карбапенемам. Титрование по методу «шахматной доски» выполнено разведениями в CLSI агаре. Карбапенемазы клонировали в pET-28a(+) и очищали на хроматографической колонке. Кинетические параметры определяли спектрометрическим методом. Основными результатами исследования были следующие: 1) значения МПК карбапенемов широко варьировали у штаммов, образующих одну и ту же карбапенемазу, но самыми устойчивыми были проду-

центры бета-лактамаз NDM типа; 2) биापением подвергался действию MBL всех типов на менее других карбапенемов, имея более низкий кинетический коэффициент гидролиза ( $k_{cat}/K_m$ ), что соответствовало более низкому аффинитету (более высокое значение  $K_m$ ); 3) из всех карбапенемаз ME1071 подавляла только MBL, что подтверждало специфичность его действия; 4) независимо от типа карбапенема синергидное действие ME1071 в наименьшей степени было выражено в отношении бактерий, образующих MBL NDM типа, и в наибольшей — у продуцентов MBL IMP типа, что согласовывалось со слабым аффинитетом (наибольшая  $K_m$ ) NDM-1 и сильным аффинитетом IMP-1. Итак, синергидное снижение МПК карбапенемов при комбинации с ME1071 у бактерий, продуцирующих MBL NDM-1, было слабее, чем у продуцентов IMP и VIM MBL. Это коррелировало с более слабым аффинитетом ME1071 к NDM-1, чем к IMP и VIM-2 MBL. Биापением как самый слабый субстрат MBL был наиболее защищённым от действия бета-лактамаз.

\* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK.

#### **ВЛИЯНИЕ ПРИОБРЕТЁННЫХ БЕТА-ЛАКТАМАЗ НА СПОНТАННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ *ESCHERICHIA COLI* К КАРБАПЕНЕМАМ.**

**INFLUENCE OF ACQUIRED  $\beta$ -LACTAMASES ON THE EVOLUTION OF SPONTANEOUS CARBAPENEM RESISTANCE IN *ESCHERICHIA COLI* / M. ADLER, M. ANJUM, D. I. ANDERSSON, L. SANDEGREN\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 1: 51–59.**

Исследовали влияние плазмидных бета-лактамаз на развитие спонтанной устойчивости к карбапенемам у *Escherichia coli* и издержки фитнеса, связанные с устойчивостью. Была выполнена ступенчатая селекция устойчивых к карбапенемам мутантов, содержащих и не содержащих кодируемые плазмидой рUUN239. 2 бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), и определены уровень мутаций и мутационный механизм устойчивости. *In vitro* селекционированные и сконструированные мутанты были охарактеризованы по МПК карбапенемов, профилю экспрессии поринов, скорости роста, наличию мутаций в пориновых генах *ompC/ompF* и их регуляторных генах. Определено влияние плазмидных бета-лактамаз TEM-1, OXA-1 и CTX-M-15 на развитие устойчивости. Как показали результаты быстрое снижение чувствительности *E.coli* и соответствующий клинический уровень устойчивости уста-

новились в результате сочетания утраты поринов и увеличенной экспрессии бета-лактамаз, особенно в отношении эртапенема. Все проверенные бета-лактамазы (CTX-M-15, TEM-1 и OXA-1) способствовали снижению чувствительности к карбапенемам в отсутствие экспрессии поринов. Полная утрата экспрессии поринов приводила к 20% издержкам фитнеса за счёт снижения скорости роста. Основным фактором устойчивости была повышенная экспрессия бета-лактамазы за счёт спонтанной амплификации гена на плазмиде. Таким образом, плазмидные бета-лактамазы, включая не-БЛРС, оказывают сильное влияние на частоту и уровень спонтанных карбапенемоустойчивых мутантов. Изменения фитнеса, связанные с утратой *OmpC/OmpF* у *E.coli*, состоят, главным образом, в снижении жизнеспособности пориновых мутантов, и это является объяснением, почему они не представляют клинической проблемы.

\* Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, SE-751 23 Uppsala, Sweden.

#### **НОВАЯ ЖИЗНЬ СТАРОГО ЛЕКАРСТВА: АНТИГЕЛЬМИНТНЫЙ ПРЕПАРАТ НИКЛОЗАМИД ПОДАВЛЯЕТ КВОРУМ СЕНСИНГ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**NEW LIFE FOR AN OLD DRUG: THE ANTHELMINTIC DRUG NICLOSAMIDE INHIBITS *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* QUORUM SENSING / F. IMPERI, F. MASSAI, C. R. PILLAI, F. LONGO, E. ZENNARO, G. RAMPIONI, P. VISCA, L. LEONI\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2013; 57: 2: 996–1005.**

Поиск и идентификация ингибиторов кворум сенсинга (ИКС) обусловлены потребностью в новых стратегиях антибиотикотерапии и пониманием важности явления кворум сенсинга (КС) в бактериальных инфекциях. Однако клиническое применение ИКС рассматривалось как отдалённое будущее из-за сложности их применения у человека. Решением этой проблемы явился поиск анти-КС активности как побочного действия среди тысяч уже применяемых в клинике лекарств. Предложена стратегия поиска ИКС в базе данных FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов, США) по их способности подавлять КС отклик у *Pseudomonas aeruginosa*. Было установлено, что антигельминтный препарат никлозамид сильно подавляет КС отклик у *P.aeruginosa* и образование сигнальных молекул КС, лактона арил-гомосерина. Анализ с помощью микрочипов показал, что никлозамид влияет на транскрипцию примерно 250 генов, и с большей специфичностью на КС-зависимый ре-

гулон. Фенотипическими методами продемонстрировали подавление никлозамидом поверхностной подвижности и образования выделяемых вирулентных факторов, эластазы, пиоцианина, рамнолипидов, а также снижение образования биоплёнок. Из-за высокой антивирулентной активности *in vitro* никлозамид предотвращал развитие патогенного процесса на модели острой инфекции *P.aeruginosa* у насекомых. Кроме обнаружения одобренного FDA лекарства с высокой антивирулентной активностью в отношении одного наиболее антибиотикоустойчивого патогена, настоящее исследование подтвердило правильность концепции о том, что анти-КС активность в качестве побочного действия может быть обнаружена у лекарств, уже применяемых в медицине, и что новый подход позволяет обнаружить ИКС, быстро внедряемые в клиническую практику.

\* Department of Biology, University Roma Tre, Rome, Italy.

**НОВЫЕ КАРБАПЕНЕМНЫЕ АНТИБИОТИКИ  
ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ: *IN VITRO* И *IN VIVO* АКТИВНОСТЬ  
2-АРИЛКАРБАПЕНЕМОВ И ФАРМАКОКИНЕТИКА  
У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.**

**NOVEL CARBAPENEM ANTIBIOTICS FOR PARENTERAL  
AND ORAL APPLICATIONS: *IN VITRO* AND *IN VIVO*  
ACTIVITIES OF 2-ARYL CARBAPENEMS AND THEIR  
PHARMACOKINETICS IN LABORATORY ANIMALS/  
K. FUJIMOTO, K. TAKEMOTO\*, K. HATANO, T. NAKAI,  
S. TERASHITA, M. MATSUMOTO, Y. ERIGUCHI,  
K. EGUCHI, T. SHIMIZUDANI, K. SATO, K. KANAZAWA,  
M. SUNAGAWA, Y. UEDA//ANTIMICROBIAL AGENTS  
CHEMOTHERAPY 2013; 57: 2: 697–707.**

SM-295291 и SM-369926 — новые парентеральные 2-арилкарбапенемы, высокоактивные в отношении таких возбудителей внебольничных инфекций, как метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая устойчивые к пенициллину, (ПУ) штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (включая устойчивые к ампициллину не образующие бета-лактамазу, АмпУ нБЛ, штаммы) и *Neisseria gonorrhoeae* (включая ципрофлоксациноустойчивые штаммы) с МПК<sub>90</sub> ≤1 мкг/мл. В отличие от тебипенема (МПК<sub>50</sub>, 8 мкг/мл), SM-295291 и SM-369926 были неактивны в отношении внутрибольничных патогенов, например, *Pseudomonas aeruginosa* (МПК<sub>50</sub>, ≥128 мкг/мл). Бактерицидная активность SM-295291 и SM-369926 в отношении ПУ *Streptococcus pneumoniae* и АмпУнБЛ *H.influenzae* была равна или пре-

восходила активность тебипенема и выше, чем цефдиторена, что соответствовало их *in vitro* активности. Фармакокинетика SM-295291 и SM-369926 у обезьян при в/в введении была подобна таковой меропенема по значению времени полувыведения (0,4 ч). SM-295291 и SM-369926 были устойчивы к действию дегидропептидазы I человека. Медоксомильные эфиры изучаемых соединений (SM-295291 и SM-369926), соответственно SM-368589 и SM-375769, показали хорошую пероральную биодоступность у крыс, собак и обезьян (4,2–62,3%). Итак, 2-арилкарбапенемы являются перспективными препаратами с идеально широким спектром для лечения внебольничных инфекций, обусловленных ПУ *S.pneumoniae* и АмпУнБЛ *H.influenzae*, оказывают низкое селективное давление на устойчивые к антипсевдомонадным карбапенемам патогены и пригодны для парентеральной, пероральной и ступенчатой терапии.

\* Drug Research Division, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, Japan.

**ГЛОБАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ КЛОНОВ *ACINETOBACTER  
BAUMANNII* С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**GLOBAL EVOLUTION OF MULTIDRUG-RESISTANT  
*ACINETOBACTER BAUMANNII* CLONAL LINEAGES/  
R. ZARRILLI\*, S. POURNARAS, M. GIANNOULI,  
A. TSAKRIS//INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2013; 41: 1: 11–19.**

Быстрое распространение в последнее десятилетие клинических штаммов *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам и почти всем используемым антибиотикам, является угрожающим. Явное глобальное преобладание нескольких клонов с мультилекарственной устойчивостью подчёркивает важность выяснения механизма распространения и эпидемиологии штаммов *A.baumannii* как в отдельной больнице, так и в масштабах страны и на глобальном уровне. Эволюционное преимущество доминирующих клонов заключается в способности пангенома *A.baumannii* включать детерминанты устойчивости. В частности, одновременное присутствие дивергентных штаммов международного клона II и их повсеместно возрастающее распространение в больницах ещё раз подтверждает продолжающуюся адаптацию этого клона к условиям больницы. Геномные и генетические исследования прояснили роль мобильных генетических элементов в передаче генов антибиотикоустойчивости и значительного уровня генетических изменений, связанных с приобретением *A.baumannii* различных генов устойчивости, включая гены карбапенемаз ОХА-типа и ме-

талло-бета-лактамаз. Также установлено значение отдельных нуклеотидных полиморфизмов и мутагеназа транспозонов в эволюции *A.baumannii*. Учреждение сети референс-лабораторий в разных странах позволит создать более полную картину и даст более полное понимание важности клонов *A.baumannii* высокого риска в международной диссеминации антибиотикоустойчивости.

\* Department of Preventive Medical Sciences, University of Napoli Federico II, Naples, Italy.

#### **NVC-422 ИНАКТИВИРУЕТ ТОКСИНЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**NVC-422 INACTIVATES STAPHYLOCOCCUS AUREUS TOXINS / A. JEKLE, J. YOON, M. ZUCK, R. NAJAFI, L. WANG, T. SHIAU, C. FRANCAVILLA, S. A. RANI, C. EITZINGER, M. NAGL, M. ANDERSON, D. DEBAVOV\* / ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2013; 57: 2: 924–929.**

Патогенные бактерии образуют специфические вирулентные факторы (например, токсины), которые играют существенную роль в степени патогенности и инвазивности в организме человека. Молекулы вирулентных факторов образуются патогеном, который способен к колонизации, снижению и подавлению иммунитета, получению питательных веществ от хозяина и проникновению внутрь его клеток. Патогенный процесс может быть вызван за счёт подавления или стимуляции некоторых функций хозяина. Так, при системных *Staphylococcus aureus* инфекциях такие вирулентные факторы, как токсин, вызывающий синдром токсического шока (TSST-1), стафилококковые энтеротоксин А (SEA) и энтеротоксин В (SEB), вызывают сепсис или токсический шок за счёт неконтролируемой стимуляции Т-лимфоцитов и выброса цитокинов. *In vitro* данные суперантигены стимулируют пролиферацию одноядерных клеток в периферической крови и высвобождение многих цитокинов. NVC-422 (*N,N*-дихлор-2,2-диметилтаурин) — антибактериальное вещество быстрого местного бактерицидного действия с широким спектром в отношении патогенных бактерий, в т. ч. устойчивых к антибиотикам. Методом масс-спектрометрии было показано, что NVC-422 окисляет остатки метионина в TSST-1, SEA, SEB и эксфолиативном токсине А (ЭТА). Экспозиция вирулентных факторов с 0,1% NVC-422 в течение 1 час. предотвращает TSST-1-, SEA-, SEB-, и ЭТА- индуцируемые пролиферацию клеток и выделение цитокинов. Более того, NVC-422 замедляет и снижает агглютинацию культур *S.aureus*, вызванную протеином А и агглютинирующим фактором. Таким образом, было показано,

что в дополнение к хорошо известному бактерицидному действию NVC-422 может инактивировать вирулентные факторы *S.aureus* через быстрое окисление метионина.

\* NovaBay Pharmaceuticals, Inc., Emeryville, California, USA

#### **ПРОБЛЕМА ПОЯВЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОГО К ЛИНЕЗОЛИДУ STAPHYLOCOCCUS.**

**THE EMERGING PROBLEM OF LINEZOLID-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS / BING GU, T. KELESIDIS, S. TSIODRAS, J. HINDLER, R. M. HUMPHRIES\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 1: 4–11.**

Оксазолидиноновый антибиотик линезолид высокоактивен в отношении грамположительных патогенных бактерий, включая метициллиноустойчивые стафилококки. Выполнен систематический обзор сообщений об инфекциях, обусловленных устойчивым к линезолиду *Staphylococcus* (LRS) и определены эпидемиологические, микробиологические и клинические характеристики указанных инфекций. Линезолид сохраняет активность в отношении >98% *Staphylococcus*, устойчивыми были 0,05% *Staphylococcus aureus* и 1,4% коагулазонегативных *Staphylococcus* (CoNS). Во всех сообщённых случаях до выделения LRS больные получали линезолид в среднем за 20,0±47,0 мес. в случае *S.aureus* и 11,0±8,0 дней — CoNS. Самыми общими механизмами устойчивости к линезолиду были мутация (G2576T) в 23S rRNA (63,5% LRSA и 60,2% LRCoNS) или наличие трансмиссивной *cfi* рибосомальной метилтрансферазы (54,5% LRSA и 15,9% LRCoNS). Появление у *Staphylococcus* устойчивости к линезолиду порождает серьёзные проблемы в лечении инфекций, вызванных стафилококками, особенно CoNS.

\* Department of Pathology and Laboratory Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, 10833 Le Conte Ave., Brentwood Annex, Los Angeles, CA 90095-1732, USA.

#### **АНТИСТАФИЛОКОККОВАЯ АКТИВНОСТЬ КАТИОНОВ СЕРЕБРА (AG<sup>+</sup>): ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ И УСТОЙЧИВОСТИ.**

**THE SILVER CATION (AG<sup>+</sup>): ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY, MODE OF ACTION AND RESISTANCE STUDIES / C. P. RANDALL, L. B. OYAMA, J. M. BOSTOCK, I. CHOPRA, A. J. O'NEILL\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 1: 131–138.**

Задачей исследования было исследовать слабо понимаемые и спорные аспекты антибактериальной активности серебра ( $\text{Ag}^+$ ), в т. ч. бактерицидность (cidality), механизм действия, распространённость устойчивости среди клинических штаммов стафилококков и склонность *Staphylococcus aureus* развивать  $\text{Ag}^+$ -устойчивость. Действие  $\text{Ag}^+$  на жизнеспособность, синтез макромолекул и целостность мембран у *S. aureus* SH1000 оценивали по общепринятой методологии. МПК нитрата серебра определяли у стафилококковых штаммов ( $n=1006$ ), собранных в больницах Европы и Канады в 1997–2010 гг. Биоплёнки *S. aureus* выращивали в Calgary Biofilm Device. Для определения *in vitro* развития устойчивости стафилококков к  $\text{Ag}^+$ , бактерии непрерывно культивировали в присутствии суб-МПК концентраций  $\text{Ag}^+$ . В забуференном растворе серебро оказывало бактерицидное действие на *S. aureus*, а на питательной среде — бактериостатическое, и было не способно *in vitro* ликвидировать стафилококковые биоплёнки. Взаимодействие *S. aureus* с  $\text{Ag}^+$  приводило к быстрой утрате целостности мембран и подавлению основных путей биосинтеза макромолекул. Все клинические штаммы стафилококков были чувствительны к  $\leq 16$  мг/л нитрата серебра, а пролонгированная экспозиция (42 дня) с  $\text{Ag}^+$  *in vitro* не вызвала селекции устойчивых мутантов. Наблюдаемая быстрая и обширная утрата целостности мембран свидетельствует о том, что антибактериальная активность  $\text{Ag}^+$  напрямую связана с разрушением бактериальных мембран. Общая чувствительность стафилококков и отсутствие селекции устойчивости к  $\text{Ag}^+$  даёт основание считать, что соединения серебра остаются пригодными для профилактики и лечения местных стафилококковых инфекций.

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

**АНТИМИКРОБНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ПОДАВЛЯЕТ ВИРУЛЕНТНЫЕ ФАКТОРЫ *CANDIDA ALBICANS* И СНИЖАЕТ *IN VIVO* ПАТОГЕННОСТЬ.**

**ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC INACTIVATION INHIBITS *CANDIDA ALBICANS* VIRULENCE FACTORS**

**AND REDUCES *IN VIVO* PATHOGENICITY / I. T. KATO\*, R. A. PRATES, C. P. SABINO, B. V. FUCHS, G. P. TEGOS, E. MYLONAKIS, M. R. HAMBLIN, M. S. RIBEIRO// ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2013; 57: 1: 445–451.**

Целью исследования было определение нарушения сублетальной антимикробной фотодинамической инактивацией (АФДИ) патогенности *Candida albicans* и сохранения этих изменений в дочерних клетках. Для этого клетки *C. albicans* подвергались действию АФДИ с метиленовым синим (МС) в качестве фотосенсибилизатора (0,05 мМ) в сочетании с GaAlAs диодным лазером ( $\lambda$  660 нм, 75 мВт/см<sup>2</sup>, 9 – 27 Дж/см<sup>2</sup>). *In vitro* оценивали действие АФДИ на рост *C. albicans*, образование проростковых трубок, чувствительность к окислительному и осмотическому стрессу, целостность клеточной стенки и чувствительность к флуконазолу. На модели системной инфекции у мышей оценивали патогенность *C. albicans* и ежедневную выживаемость животных. Сублетальная МС-опосредованная АФДИ снижала скорость роста и способность *C. albicans* образовывать проростковые трубки по сравнению с необработанными клетками ( $p < 0,05$ ). Выживаемость мышей с системной инфекцией *C. albicans*, предварительно обработанной АФДИ, значительно увеличивалась по сравнению с выживаемостью мышей, инфицированных необработанными дрожжами ( $p < 0,05$ ). АФДИ повышала чувствительность *C. albicans* к додецилсульфату натрия, кофеину и перекиси водорода. МПК флуконазола также снижалась в результате сублетальной МС-АФДИ. Но в дочерних клетках *C. albicans*, подвергнутых АФДИ, ни один параметр патогенности не изменился. Полученные данные позволяют предположить, что АФДИ может подавлять вирулентные факторы и снижать *in vivo* патогенность *C. albicans*. Отсутствие изменений у дочерних клеток означает ограниченный во времени характер действия АФДИ. Снижение МПК флуконазола свидетельствует о возможности комбинировать применение антимикотика с АФДИ при лечении *C. albicans* инфекций.

\* Center for Lasers and Applications, IPEN-CNEN/SP, São Paulo, Brazil.

Подготовлено  
Бондаревой Н. С.

# П Р А В И Л А   Д Л Я   А В Т О Р О В

Редакция обращает внимание авторов на следующие правила и форму представления рукописей для публикации в журнале «Антибиотики и химиотерапия».

1. Рукописи статей в 2 экз. (вместе с электронной версией текста на диске) с приложением в 2 экз. иллюстраций (в отдельном конверте) направляются по адресу: **113105 Москва, ул. Нагатинская, д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»**. Рукопись должна иметь сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа. Статья подписывается всеми авторами с указанием ответственного за переписку (Ф.И.О., адрес, телефон).

2. В выходных данных статьи указываются: название, инициалы, фамилии авторов, наименование учреждений, всех авторов, их должности, e-mail.

3. Статья печатается на одной стороне стандартного листа через 1,5–2 интервала при ширине полей слева 3 см.

4. Объём оригинальной статьи (как правило) не должен превышать 12 страниц, включая таблицы и иллюстрации, общее количество иллюстраций — не более 5. Объём обзорной статьи не должен превышать 20 страниц, а список цитируемой литературы — не более 60 названий. Объём заказанных статей устанавливается по договоренности.

5. Оригинальная статья должна включать (по порядку) следующие основные разделы: «**Резюме**» — не более 1 страницы; введение с кратким обзором литературы и постановкой цели исследования; «**Материал и методы**» — с детальным описанием объектов исследований, методических приёмов и квалификаций использованных реагентов (фирм-изготовителей); «**Результаты исследований**» и «**Обсуждение результатов**» или «**Результаты и обсуждение**», «**Заключение**» или «**Выводы**» (по пунктам); «**Литература**» — с указанием цитируемых источников.

6. Таблицы должны быть пронумерованы, иметь название, заголовки граф точно соответствовать их содержанию, а цифры в таблицах — цифрам в тексте. Необщепринятые сокращения в графах не допускаются. На каждую таблицу в тексте статьи должны быть сноски.

7. Иллюстрации (графики, диаграммы, формулы) должны быть чёткими, фотографии — контрастными. На обороте каждого рисунка указывается фамилия первого автора статьи, номер рисунка, обозначается верх рисунка. В тексте статьи обязательны ссылки на рисунок. Рисунки и таблицы не должны дублировать друг друга. Подписи к рисункам делаются на отдельном листе с указанием номера рисунка и его названия. Для графиков и диаграмм отмечается, что дано по осям координат на приведенных кривых и т. п.

8. В формулах должны быть чётко размечены все элементы: строчные (м) и прописные (М) буквы, синим подчеркнуты латинские буквы, красным — греческие (с вынесением разметки на поля), четко выделяются подстрочные и надстрочные индексы; в случае цифр и букв, сходных по написанию (0 — цифра, О — буква), должны быть сделаны соответствующие пометки.

9. Сокращения слов, названий (кроме общепринятых сокращений мер физических, химических, а также математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по Международной системе единиц (СИ) в русском обозначении, температура по шкале Цельсия.

10. Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией. При первом упоминании название микроорганизма дается полностью — род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E.coli*, *S.aureus*, *S.lividans*).

11. Названия генетических элементов даются в трёхбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), кодируемыми соответствующими генетическими элементами продукты — прописными прямыми буквами (ТЕТ).

12. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы-изготовителя и их международным непатентованным названием.

13. Цитируемые источники литературы во всех видах публикаций нумеруются в порядке их упоминания в тексте и заключаются в квадратные скобки. В библиографическом описании указываются фамилия, инициалы автора, название статьи, журнала, год, том, номер журнала, номера страниц «от» и «до»; в случае монографии — фамилия и инициалы автора (редактора), название, город, год, количество страниц.

14. Статьи, ранее опубликованные или направленные в какой-либо другой журнал или сборник, не должны присылаться.

15. При несоблюдении указанных правил статьи редакцией не принимаются.

16. Статьи, принятые в журнал, проходят рецензирование. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы.

17. Рукописи отклонённых работ редакция не возвращает.