

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ГЕНАМИ, РЕГУЛИРУЮЩИМИ РЕАКЦИЮ НА ОСМОТИЧЕСКИЙ СТРЕСС, И ГЕНАМИ ТРАНСПОРТЁРОВ МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОИСКА АНТИБИОТИКОВ.

FUNCTIONAL LINKAGE BETWEEN GENES THAT REGULATE OSMOTIC STRESS RESPONSES AND MULTIDRUG RESISTANCE TRANSPORTERS: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES FOR ANTIBIOTIC DISCOVERY / B. E. COHEN* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY FEBRUARY 2014; 58: 2: 640—646.

Все клетки защищаются от осмотического воздействия окружающей среды за счёт поддержания низкой проницаемости ионов через клеточные мембраны. Основной принцип функционирования клетки выражается во взаимодействии генов транспорта ионов с генами выброса лекарств, которое возросло в процессе эволюции клетки. Так, при экспозиции с такими порообразующими антибиотиками, как амфотерицин В (АмВ) или даптомицин (Дап), чувствительные клетки увеличивают экспрессию генов устойчивости, чтобы защититься от дополнительного осмотического воздействия. Эти гены взаимодействуют с различными генами транспортёров множественной лекарственной устойчивости (MDR) таким образом, что сохраняют исходный липидный состав мембраны и в то же время удаляют разрушенные гидрофобные молекулы, в большом количестве находящиеся в двойном липидном слое. Углубленное понимание отношений между генами (и их продуктами), регулирующими реакцию на осмотическое воздействие, и генами MDR транспортёров поможет определить новые стратегии и мишени, чтобы преодолеть застой в области поиска и разработки новых лекарственных средств.

* National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of Extramural Activities, Bethesda, Maryland, USA.

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ РЕНЕССАНС В ОБЛАСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ. ОБЗОР.

NEW B-LACTAMASE INHIBITORS: A THERAPEUTIC RENAISSANCE IN AN MDR WORLD / S. M. DRAWZ, K. M. PAPP-WALLACE, R. A. BONOMO* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2014; 58: 4: 1835—1846.

Число случаев инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в отношении которых

остаётся малоэффективных способов лечения, продолжает увеличиваться, и большую роль в этой важной клинической проблеме играют ферменты группы бета-лактамаз. В обзоре освещены последние достижения в области исследования ингибиторов бета-лактамаз, особенно с новым механизмом действия в отношении широкого круга ферментов. Рассмотрены проводимые клинические испытания, отдельные соединения, находящиеся на стадии предклинической разработки, а также подвергнутые ревизии предшествующие терапевтические подходы. Особенное внимание уделено активности соединений первоочередной линии разработок, включая диазабициклооктановые ингибиторы (авибактам и МК-7655) и боронат RPX7009. Авибактам стал первым за последние два десятилетия новым ингибитором бета-лактамазы с оригинальным обратимым механизмом действия, доведённым до клинических исследований. Обсуждается важность подбора подходящего беталактаманного антибиотика-партнёра и режима дозирования для многообещающих препаратов. В эпоху наступления мультирезистентных патогенных грамотрицательных бактерий «ренессанс» ингибиторов бета-лактамаз вселяет надежду.

* Research Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs, Cleveland, Ohio, USA.

IN VITRO И IN VIVO АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО АМИНОМЕТИЛЦИКЛИНОВОГО АНТИБИОТИКА ОМАДАЦИКЛИНА.

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF OMADACYCLINE, A NOVEL AMINOMETHYLCYCLINE / A. B. MACONE, B. K. CARUSO, R. G. LEAHY, J. DONATELLI, S. WEIR, M. P. DRAPER, S. K. TANAKA*, S. B. LEVY // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY FEBRUARY 2014; 58: 2: 1127—1135.

Омадациклин — первый разработанный для в/в и перорального введения 9-аминометилциклинновый антибиотик для применения против многих инфекционных заболеваний, включая острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей, внебольничную пневмонию и инфекции мочевыводящего тракта. Определена сравнительная *in vitro* активность омадациклина в отношении большого набора клинических штаммов грамположительных бактерий, в т. ч. метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкомициноустойчивого *Enterococcus* (VRE), Lancefield групп А и В бета-гемолитических стрептококков, пенициллиноустойчивого *Streptococcus pneumoniae*

(PRSP) и *Haemophilus influenzae*. Значения МПК₉₀ омадациклина для MRSA, VRE и бета-гемолитических стрептококков были равны соответственно (мкг/мл) 1,0, 0,25 и 0,5, а для PRSP и *H. influenzae* — 0,25 и 2,0. Омадациклин был также активен в отношении микроорганизмов, обладающих двумя основными механизмами устойчивости: защитой рибосом и активным выбросом тетрациклина. *In vivo* активность омадациклина была продемонстрирована на модели внутрибрюшной инфекции у мышей. Разовая в/в доза была эффективна против *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, и *Staphylococcus aureus*, включая *tet(M)* и *tet(K)* эффлюкс-несущие штаммы, а также MRSA штаммов. 50% эффективные дозы (ED₅₀) для *Streptococcus pneumoniae* составляли 0,45–3,39 мг/кг, для *Staphylococcus aureus* 0,30–1,74 мг/кг, для *Escherichia coli* 2,02 мг/кг. Результаты показали высокую *in vivo* эффективность и активность в отношении в т. ч. штаммов с обычными детерминантами устойчивости. Таким образом, омадациклин был активен *in vitro* в отношении широкого круга грамположительных и отдельных грамотрицательных патогенов, в том числе несущих детерминанты устойчивости, и эта активность выражалась в высокой эффективности *in vivo*.

* Paratek Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts, USA.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АМИНОМЕТИЛЦИКЛИНОВОГО АНТИБИОТИКА ОМАДАЦИКЛИНА.

MECHANISM OF ACTION OF THE NOVEL
AMINOMETHYLCYCLINE ANTIBIOTIC OMADACYCLINE /
M. P. DRAPER, S. WEIR*, A. MACONE, J. DONATELLI,
C. A. TRIEBER, S. K. TANAKA*, STUART B. LEVY //
ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MARCH
2014; 58: 3: 1279–128.

Омадациклин — первый из класса аминотетрациклиновых антибиотиков с высокой активностью в отношении важных возбудителей инфекций кожи и пневмонии, включая внебольничный метициллиноустойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA), β-гемолитические стрептококки, пенициллиноустойчивый *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella*. Механизм действия омадациклина изучали несколькими методами. Функциональный анализ показал, что омадациклин активен в отношении штаммов с двумя основными формами устойчивости к тетрациклину: активный выброс и защита рибосом. Опыты по макромолекулярному синтезу подтвердили, что первичное действие омадациклина заключа-

ется в подавлении синтеза белка с большей эффективностью, чем тетрациклин. Биофизические исследования с выделенными рибосомами показали, что сайт связывания омадациклина тот же, что и тетрациклина. В отличие от тетрациклина, омадациклин активен *in vitro* в присутствии защитного рибосомального белка Tet(O).

* Paratek Pharmaceuticals, Inc., Boston, Massachusetts, USA.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ КАДАЗОЛИДА В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ШТАММОВ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* И НА IN VITRO МОДЕЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ *C. DIFFICILE*.

IN VITRO ACTIVITY OF CADAZOLID AGAINST
CLINICALLY RELEVANT *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
ISOLATES AND IN AN IN VITRO GUT MODEL OF
C. DIFFICILE INFECTION / C. H. CHILTON,
G. S. CROWTHER, S. D. BAINES, S. L. TODHUNTER,
J. FREEMAN, H. H. LOCHER, A. ATHANASIOU,
M. H. WILCOX* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL
CHEMOTHERAPY 2014; 69: 3: 697–705.

Исследовали *in vitro* активность кадазолида в отношении 100 штаммов *Clostridium difficile* и его эффективность на модели инфекции *C. difficile* (CDI), имитирующей кишечник человека. Значения МПК кадазолида, метронидазола, ванкомицина, моксифлоксацина и линезолида определяли разведениями в агаре у 100 штаммов *C. difficile*, включая 30 эпидемических штаммов (риботипы 027, 106 и 001) с пониженной чувствительностью к метронидазолу, 2 линезолидоустойчивых штамма и 2 моксифлоксациноустойчивых штамма. Эффективность оценивали в двух режимах дозирования (250 против 750 мг/л дважды в сутки на протяжении 7 дней), имитирующего лечение CDI. На протяжении исследования отслеживали популяции микрофлоры, общее количество жизнеспособных клеток и спор *C. difficile*, титры цитотоксина, возможное развитие устойчивости и концентрацию антибиотика. Кадазолид был активен в отношении всех, включая устойчивые к линезолиду и моксифлоксацину, штаммов *C. difficile* (МПК₉₀ 0,125, в пределах 0,03–0,25 мг/л). Средние геометрические значения МПК кадазолида были в 152, 16, 9 и 7 раз ниже, чем соответствующие значения МПК моксифлоксацина, линезолида, метронидазола и ванкомицина. При обоих режимах дозирования происходило быстрое снижение числа жизнеспособных клеток и цитотоксина без рецидивов. В течение 14 дней после дозирования уровень кадазолида оставался в 50–100 раз выше МПК. Подавление кадазолидом микрофлю-

ры кишечника было ограниченным, и не отражалось на количестве бифидобактерий, бактериальной группы *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus* spp. Не было отмечено селекции штаммов, устойчивых к кадазолиду, хинолонам и линезолиду. Активность кадазолида была выше активности других протестированных антибиотиков в отношении 100 штаммов *C.difficile*. Кадазолид был эффективен на модельной кишечной инфекции CDI, ограниченно воздействуя на микрофлору кишечника, при отсутствии рецидивов и появления резистентности во временных рамках эксперимента.

* Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, The General Infirmary, Old Medical School, Leeds, UK.

КАДАЗОЛИД, НОВЫЙ АНТИБИОТИК С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: БЕЗОПАСНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА РАЗОВОЙ И МНОЖЕСТВЕННЫХ ДОЗ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ.

CADAZOLID, A NOVEL ANTIBIOTIC WITH POTENT ACTIVITY AGAINST *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS IN HEALTHY SUBJECTS FOLLOWING SINGLE AND MULTIPLE ORAL DOSES / D. BALDONI*, M. GUTIERREZ, W. TIMMER, J. DINGEMANSE // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 3: 706–714.

Проблемы современного лечения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDAD) включают высокую потребность в новых подходах лечения CDAD. Кадазолид представляет новый антибиотик, разработанный для лечения CDAD. Задачей исследования было оценить переносимость и фармакокинетику последовательных однократных (AC-061-101) и многократных (AC-061-102) возрастающих доз. Однократные и многократные (дважды в сутки в течение 10 дней) пероральные дозы кадазолида от 30 до 3000 мг и плацебо испытывали на 64 здоровых добровольцах-мужчинах. Безопасность проверяли через регулярные интервалы. Концентрацию кадазолида определяли в пробах крови, мочи и фекалий. Кадазолид в дозах до 3000 мг дважды в сутки хорошо переносился; наиболее общим побочным явлением была головная боль, но связи между величиной дозы, продолжительностью лечения и побочным явлением не наблюдалось. Концентрация кадазолида в плазме была низкой: не более 3,3 нг/мл при однократных дозах и не более 6,9 нг/мл после 10-дневного введения многократных доз. Приём пищи повышал среднее значение C_{max} с 0,73 до 1,87

нг/мл и среднее значение AUC_{0-t} с 3,13 до 15,69 нг·час/мл после однократной 300 мг дозы. Повышение системной экспозиции было меньше пропорционального повышения доз. Среднее кумулятивное содержание в фекалиях составляло 81,0–93,5%. Содержание неизменённого антибиотика в моче было менее 0,015%. Итак, кадазолид хорошо переносился, его системная экспозиция была низкой. Большая часть соединения обнаруживалась в неизменённом виде в фекалиях, что обеспечивало его высокую концентрацию в нижнем отделе кишечника.

* Department of Clinical Pharmacology, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Switzerland.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ И РАЗВИТИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К КАДАЗОЛИДУ, НОВОМУ АНТИБИОТИКУ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*.

INVESTIGATIONS OF THE MODE OF ACTION AND RESISTANCE DEVELOPMENT OF CADAZOLID, A NEW ANTIBIOTIC FOR TREATMENT OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTIONS / H. H. LOCHER*, P. CASPERS, T. BRUYÈRE, S. SCHROEDER, P. PFAFF, A. KNEZEVIC, W. KECK, D. RITZ // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY FEBRUARY 2014; 58: 2: 901–908.

Кадазолид — новый, проходящий клинические испытания оксазолидиноновый антибиотик для лечения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Приведены результаты исследования механизма действия и склонности штаммов *C. difficile* к развитию спонтанной устойчивости. Эксперименты с мечеными макромолекулами показали, что кадазолид действует как сильный ингибитор синтеза белка, подавление синтеза ДНК наблюдалось при существенно более высоких концентрациях. Сильное подавление синтеза белка было отмечено у штаммов, устойчивых к линезолиду, что согласуется с низкими значениями МПК для таких штаммов. Подавление белкового синтеза было подтверждено методами транскрипции/трансляции с использованием экстрактов из различных штаммов *C. difficile*, в т.ч. штаммов, устойчивых к линезолиду, тогда как подавляющее действие на топоизомеразу ДНК было слабым или не обнаруживалось в условиях эксперимента. Частота спонтанной устойчивости к кадазолиду была низкой у всех протестированных штаммов (в общем $<10^{-10}$ при 2–4 МПК), и значение МПК не повышалось значительно при множественных (до 13) пассажах. Более того, не наблюдалось перекрёстной устойчивости, кадазолид сохранял высокую активность в отношении штаммов, устойчивых или не чувствитель-

ных к линезолиду, фторхинолонам и новому антибиотику фидаксомину. И так, представленные данные означают, что кадазолид действует в основном как ингибитор синтеза белка, слабое подавление синтеза ДНК является потенциальным вторичным механизмом действия. Возможность развития спонтанной устойчивости к кадазолиду низкая.

* Actelion Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Switzerland.

КИБДЕЛОМИЦИН – СИЛЬНОЕ И ИЗБИРАТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО В ОТНОШЕНИИ ТОКСИКОГЕННОЙ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*.

KIBDELOMYCIN IS A POTENT AND SELECTIVE AGENT AGAINST TOXIGENIC *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* / L. MIESEL, D. W. HECHT, J. R. OSMOLSKI, D. GERDING, A. FLATTERY, F. LI, J. LAN, P. LIPARI, J. D. POLISHOOK, L. LIANG, J. LIU, D. B. OLSEN, S. B. SINGH* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2014; 58: 4: 2387–2392.

Clostridium difficile вызывает *C. difficile* – ассоциированную диарею (CDAD), представляющую большой фактор риска в популяции пожилых людей. Оценивали активность кибделомицина, природного соединения, подавляющего ферменты группы топоизомеразы II, в отношении *C. difficile* и анаэробных микроорганизмов желудочно-кишечного тракта: 168 токсикогенных штаммов *C. difficile*, полученных из больниц США, и 598 штаммов анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов из больниц округа Чикаго. Кибделомицин показал высокую активность в отношении токсикогенных штаммов *C. difficile* (МПК₉₀ 0,25 мкг/мл) и большинства грамположительных аэробов, но слабую активность в отношении *Bacteroides* spp. (МПК₅₀ >32 мкг/мл; n=270). Высокая анти-*C. difficile* активность наблюдалась на модели *C. difficile*-колита у хомячков. Доза 1,6 мг/кг (перорально дважды в сутки) защищала от летальной инфекции и снижала на 2-log число клеток *C. difficile* в слепой кишке, а доза 6,25 мг/кг (перорально дважды в сутки) полностью элиминировала *C. difficile* из содержимого слепой кишки. При разовой дозе 6,25 мг/кг в содержимом слепой кишки концентрация кибделомицина в 8 раз превышала МПК и составляла >2 мМ. Полученные результаты являются основанием для дальнейшего изучения кибделомицина в целях разработки анти-*C. difficile* препарата.

* Merck Research Laboratories, Kenilworth, New Jersey, USA.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В НАПРАВЛЕНИИ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ.

EVOLUTION OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TOWARDS INCREASING RESISTANCE / B. STROMMINGER*, M. D. BARTELS, K. KURT, F. LAYER, S. M. RONDE, K. BOYE, H. WESTH, W. WITTE, H. DE LENCASTRE, U. NÜBEL // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 3: 616–622.

Задачей исследования было проследить эволюцию клонального комплекса (CC)8 *Staphylococcus aureus*, охватывающего несколько глобальных эпидемических клонов, включая внутрибольничный метициллиноустойчивый *S. aureus* (MRSA) и широко распространённый внебольничный MRSA клон USA300. Была реконструирована филогения *S. aureus* CC8 на основе обнаружения мутаций в 112 конститутивных генных локусах каждого из 174 штаммов, выделенных на 5 континентах в период с 1957 по 2008 гг. Было исследовано распределение признаков устойчивости к антимикробным препаратам и разнообразие мобильных генетических элементов в связи с филогенией штаммов. Проведённый анализ выявил существование внутри CC8 девяти филогенетических ветвей. Было установлено, по крайней мере, 8 независимых случаев приобретения CC8 устойчивости к метициллину и датировано происхождение метициллиноустойчивого прародителя пресловутого клона USA300 серединой 1970-х гг. Среди собранной коллекции *S. aureus* 88% штаммов содержат последовательности плазмидного *rep* гена и до 5 различных *rep* генов в каждом отдельном штамме, всего 8 *rep* семейств. Картирование состава плазмид с позиций филогении штаммов показало стабильное носительство свыше десятков одних плазмид и более подвижную природу других. Наблюдалась тенденция увеличения резистентности в процессе эволюции некоторых предков по прямой линии, включая USA300. Была предложена модель эволюции *S. aureus* CC8, включающая разделение, по крайней мере, на 9 филогенетических предков и последующую серию приобретений или утрат мобильных генетических элементов, несущих разнообразные признаки вирулентности и устойчивости к антимикробным препаратам. Основным интересом в эволюции MRSA USA300 является развитие устойчивости к антибиотикам других классов.

* National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci, Robert Koch Institute, Wernigerode Branch, Wernigerode, Germany.

**РОЛЬ ГЕНА *MECA* В УСТОЙЧИВОСТИ
К ОКСАЦИЛЛИНУ КЛИНИЧЕСКОГО ШТАММА
STAPHYLOCOCCUS AUREUS С *PVL*-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ
ST59 ГЕНОФОНОМ.**

**ROLE OF THE *MECA* GENE IN OXACILLIN RESISTANCE
IN A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CLINICAL STRAIN
WITH A *PVL*-POSITIVE ST59 GENETIC BACKGROUND /
F.-J. CHEN, C.-H. WANG, C.-Y. CHEN, Y.-C. HSU,
K.-T. WANG* // *ANTIMICROBIAL AGENTS
CHEMOTHERAPY* FEBRUARY 2014; 58: 2: 1047—1054.**

Большинство распространённых на Тайване штаммов внебольничного метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (С-MRSA) сиквенс-типа 59 (ST-59) содержит стафилококковую хромосомальную кассету *mec* (*SCCmec*) типа V и реже типа IV. Чувствительность этих штаммов к оксациллину широко варьировала по невыясненной причине. Сравнение последовательностей *mecA* генов у клинических штаммов различных *SCCmec* типов выявило наличие различных мутаций в *mecA* промоторе. Анализ активности *mecA* промотора с помощью слияния репортёрных генов показало, что единственное замещение основания в промоторе оказывает сильное влияние на транскрипцию *mecA*. Оценивали экспрессию вариантов *mecA* с различными последовательностями промотора в метициллиночувствительном (MSSA) штамме C195 (ST 59). Образование ПСБ2а у родительских штаммов и штаммов, содержащих мутантные *mecA* гены, тесно коррелировало с уровнями транскрипции *mecA*. Количество ПСБ2а также тесно коррелировало с уровнем устойчивости к оксациллину у вариантов C195. Полученные данные предполагают важную роль мутаций в *mecA* промоторе в определении уровня устойчивости к оксациллину. Было установлено, что мутация G-25A (25 оснований в 3'-5' направлении *mecA* трансляционного стартового сайта) ассоциируется с высокими значениями МПК (256 мкг/мл) оксациллина, G7T — умеренными значениями МПК (32—64 мкг/мл), штаммы с мутацией С-33Т — низкими значениями МПК (4—8 мкг/мл), мутация А-38G аннулирует влияние мутации С-33Т, в двойном мутанте А-38G / С-33Т уровень устойчивости к оксациллину восстанавливается. Результаты исследований служат объяснением, почему С-MRSA штаммы, выделенные на Тайване, содержащие *SCCmec* IV или V типов, так варьировали по значениям МПК оксациллина.

* National Institute of Infectious Diseases and Vaccinology, National Health Research Institutes, Zhunan, Taiwan.

**БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ КЛАССА D: ВСЕ ЛИ
ОНИ ЯВЛЯЮТСЯ КАРБАПЕНЕМАЗАМИ?**

**CLASS D B-LACTAMASES: ARE THEY ALL
CARBAPENEMASES? /N. T. ANTUNES,
T. L. LAMOUREAUX, M. TOTI, N. K. STEWART,
H. FRASE, S. B. VAKULENKO* // *ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY* APRIL 2014;
58: 4: 2119—2125.**

Бета-лактамазы класса D, гидролизующие карбапенемы, являются клинически важными ферментами из-за способности определять устойчивость к карбапенемам, «последней линии обороны» при лечении тяжёлых жизнеугрожающих инфекций. Подавляющее большинство этих ферментов обнаружено в *Acinetobacter spp.*, главным образом в *Acinetobacter baumannii*. Ферменты ОХА-2 и ОХА-10 преимущественно встречаются в *Pseudomonas aeruginosa* и в настоящее время классифицируются как бета-лактамазы класса D узкого спектра действия. Было продемонстрировано, что когда ОХА-2 и ОХА-10 экспрессируются штаммом JM83 *Escherichia coli*, тип устойчивости характеризуется узким спектром антибиотиков, но при экспрессии *A. baumannii* ATCC 17978 они ведут себя как бета-лактамазы расширенного спектра действия и обеспечивают устойчивость к карбапенемам. Кинетические исследования ОХА-2 и ОХА-10 показали, что их каталитическая эффективность в отношении этих антибиотиков такого же порядка, как карбапенемаз класса D. Полученные данные находятся в противоречии с классификацией ферментов ОХА-2 и ОХА-10 как бета-лактамаз класса D с узким спектром действия, и можно предположить, что и другие ферменты класса D, не считающиеся карбапенемазами, могут фактически являться бета-лактамазами класса D, гидролизующими карбапенемы.

* Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, USA.

**ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ
ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*,
ПРОДУЦИРУЮЩИМИ КАРБАПЕНЕМАЗУ:
СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ЗА СЧЁТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КОМБИНИРОВАННЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ
И РОЛЬ КАРБАПЕНЕМОВ.**

**CARBAPENEMASE-PRODUCING *KLEBSIELLA
PNEUMONIAE* BLOODSTREAM INFECTIONS: LOWERING
MORTALITY BY ANTIBIOTIC COMBINATION SCHEMES
AND THE ROLE OF CARBAPENEMS / G. L. DAIKOS*,
S. TSAOUSI, L. S. TZOUVELEKIS, I. ANYFANTIS,
M. PSICHOGIOU, A. ARGYROPOULOU, I. STEFANOY,
V. SYPSA, V. MIRIAGOU, M. NEPKA, S. GEORGIADOU,
A. MARKOGIANNAKIS, D. GOUKOS, A. SKOUTELIS //**

ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY APRIL 2014; 58: 4: 2322–2328.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, образующие карбапенемазу (СР-Кр), относятся к очень важным нозокомиальным патогенам. В период с 2009 г. по 2010 г. в двух больницах, расположенных в регионе с широким распространением инфекции (Афины, Греция), было выполнено наблюдательное исследование, целями которого были: 1) оценить исход лечения больных с СР-Кр инфекцией кровотока (ИК), 2) определить прогностические факторы смертности, 3) оценить различные схемы антибиотикотерапии. Всего было идентифицировано 205 больных с ИК, обусловленной СР-Кр, из них 163 (79,5%) были инфицированы продуцентами КРС и VIM и 42 — продуцентами VIM. Комбинированную терапию (2 или более лечебных препаратов) получали 103 больных, 72 больных получали монотерапию, 12 получали плацебо (без лекарственных препаратов), остальные 18 скончались через 48 час. после острого приступа бактериемии. Общий показатель 28-дневной смертности составил 40%. Значительно выше показатель смертности был в группе больных, получавших монотерапию по сравнению с группой леченных комбинацией препаратов (44,4% против 27,2%; $p=0,018$). Согласно модели соотношения рисков по Сох'у независимыми прогностическими факторами летального исхода были: основное фатальное заболевание (отношение рисков [HR], 3,25, 95% ДИ, 1,51–7,03; $p=0,003$), наличие сопутствующих фатальных заболеваний (HR, 4,20; 95% CI, 2,19 to 8,08; $p<0,001$) и септический шок (HR, 2,15; 95% CI, 1,16 to 3,96; $p=0,015$). Комбинированная терапия ассоциировалась с большей выживаемостью по сравнению с монотерапией (HR летального исхода при монотерапии против комбинированной 2,08; 95% CI, 1,23–3,51; $p=0,006$), что зависело, главным образом, от эффективности режимов лечения, включающих карбапенемы.

* First Department of Propaedeutic Medicine, University of Athens, Athens, Greece.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФОРМАТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФЕПИМА И БЕТАЛАКТАМОВ+ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ENTEROBACTERIACEAE, ПРОДУЦИРУЮЩИМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА. ОБЗОР.

DETERMINING A CLINICAL FRAMEWORK FOR USE OF CEFERIME AND B-LACTAM/B-LACTAMASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF INFECTIONS

CAUSED BY EXTENDED-SPECTRUM-B-LACTAMASE-PRODUCING / H. M. NGUYEN*, K. L. SHIER, C. J. GRABER // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 4: 871–880.

В случае инфекций, вызванных бактериями (в основном *Escherichia coli* и *Klebsiella species*), образующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), традиционно врачи не назначают цефепим (цефалоспорин 4-го поколения с большей устойчивостью к бета-лактамазам) или комбинацию бета-лактама с ингибитором бета-лактамаз (БЛ+ИБЛз). Многие микробиологические лаборатории всегда рассматривали продуценты БЛРС как устойчивые ко всем цефалоспорином, несмотря на значения МПК. Рекомендации исключить идентификацию БЛРС относятся к 2009 г. (EUCAST) и затем 2010 г. (CLSI). Как следствие многие БЛРС-продуцирующие микроорганизмы, которые ранее считались устойчивыми во всем цефалоспорином, могут быть переклассифицированы в чувствительные к некоторым из них (в частности, цефепиму) в зависимости от значения их МПК. Из-за ограниченного выбора терапевтических средств в отношении БЛРС-продуцирующих бактерий возрос интерес к применению цефепима и комбинаций БЛ+ИБЛз. В обзоре исследованы клинические исходы лечения инфекций, обусловленных Enterobacteriaceae-продуцентами БЛРС, фармакокинетика/фармакодинамика цефепима и БЛ+ИБЛз с тем, чтобы очертить те клинические рамки, в которых врачи наиболее успешно могли бы применять средства, альтернативные комбинированным с карбапенемом препаратам, при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими Enterobacteriaceae. Авторы заключили, что цефепим в стандартных дозах представляется приемлемым препаратом выбора при радикальной терапии инвазивных инфекций, обусловленных БЛРС-продуцирующими *E. coli* и *Klebsiella species*, если значения МПК для этих микроорганизмов ≤ 2 мг/л (CLSI) или ≤ 1 мг/л (EUCAST), хотя при МПК в пределах 4–8 мг/л могут рассматриваться и более высокие дозы. При МПК ≤ 16 мг/л в качестве приемлемого препарата выбора может рассматриваться пиперациллин/тазобактам.

* Northwest Permanente, Portland, OR, USA.

ГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ, ВКЛЮЧАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К КАРБАПЕНЕМУ И КОЛИСТИНУ, ВО ВРЕМЯ ВСПЫШКИ ИНФЕКЦИИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

GENOMIC ANALYSIS OF THE EMERGENCE AND EVOLUTION OF MULTIDRUG RESISTANCE DURING A

KLEBSIELLA PNEUMONIAE OUTBREAK INCLUDING CARBAPENEM AND COLISTIN RESISTANCE / E. LÓPEZ-CAMACHO, R. GÓMEZ-GIL, R. TOBES, M. MANRIQUE, M. LORENZO, B. GALVÁN, E. SALVARELLI, Y. MOATASSIM, I. J. SALANUEVA, E. PAREJA, F. M. CODOÑER, M. ALVAREZ-TEJADO, M. PILAR GARCILLÁN-BARCIA, F. DE LA CRUZ, J. MINGORANCE* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 3: 632—636.

Задачей исследования было охарактеризовать на уровне генома эволюцию множественной устойчивости во время вспышки инфекции *Klebsiella pneumoniae* в ожоговом отделении интенсивной терапии. Вспышка была вызвана штаммом ДНА-1, продуцирующим бета-лактамазу, который последовательно приобрёл устойчивость к карбапенему и фосфомицину, а в одном случае — колистину. Был выполнен сравнительный анализ последовательностей генома двух штаммов и ранее секвенированного генома. Гипермутабильность изучали определением частоты мутаций штаммов и сравнением с контрольными штаммами коллекции. Сравнение последовательностей выявило 4 варианта с замещением одного нуклеотида и инсерции в двух транспозонах. Анализ вариантов всей коллекции указал на связь устойчивости к карбапенемам и фосфомицину с нонсенс-мутацией в пориновом гене *ompK36*, а устойчивость к колистину — с IS1 инсерцией в *mgrB* гене. Плазмида, несущая *bla*_{ДНА-1} ген, была нестабильной при отсутствии антибиотиков, и анализ штаммов, потерявших плазмиду, показал, что пориновая мутация одна недостаточна для развития устойчивости к карбапенемам. Частота мутаций во всех проанализированных штаммах была сходной. Для устойчивости к карбапенемам были необходимы образование ДНА-1 бета-лактамазы и сниженная проницаемость, а устойчивость к фосфомицину зависела только от проницаемости. Устойчивость к колистину может быть связана с нарушением регуляции *phoPQ* системы. Гипермутация не связана с селекцией пориновых мутантов. Плазмидная нестабильность может зависеть от большого числа мобильных элементов, и, возможно, основную роль в возникновении и эволюции данной вспышки сыграло селективное давление антибиотиков.

* Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Paseo de La Castellana 261, 28046 Madrid, Spain.

ОБРАЗОВАНИЕ БИОПЛЁНКИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЕНТАМИЦИНУ И КОЛИСТИНУ ЭКСТРЕМАЛЬНО УСТОЙЧИВОГО, КРС- ОБРАЗУЮЩЕГО ШТАММА *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.

BIOFILM FORMATION AND SUSCEPTIBILITY TO GENTAMICIN AND COLISTIN OF EXTREMELY DRUG-RESISTANT KPC-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*/ L. NAPARSTEK, Y. CARMELI, S. NAVON-VENEZIA, E. BANIN*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 4: 1027—1034.

Образующая КРС *Klebsiella pneumoniae* (КРС-Кр) является опасным глобально распространённым патогеном, но её способность образовывать биопленки ещё недостаточна изучена. Описано образование биоплёнки и определена чувствительность клеток биоплёнки к гентамицину и колистину. У 46 клинических КРС-Кр штаммов было выполнено сиквенс-типирование, 28 из них относились к ST 258, 18 — к другим ST. Биомассу биоплёнки определяли стандартным методом измерения оптической плотности OD₅₉₀ и визуальным конфокальным микроскопированием. Оценивали действие антибиотика на образование биоплёнки, чувствительность определяли по минимальной концентрации, элиминирующей клетки биоплёнки (МКЭБ). КРС-Кр штаммы образовывали биоплёнку в пределах 0,02—0,3 OD₅₉₀, причём ST258 штаммы в меньшей степени, чем штаммы других ST (медиана OD₅₉₀ 0,07 против 0,15, соответственно, $p < 0,05$). Биологический объём биоплёнки находился в пределах от 354±323 до 27461,4±11886,7 мкм³. Планктонные клетки ST 258 штаммов были менее устойчивы к гентамицину, чем штаммов других ST (уровни устойчивости: 14% против 66%, $p < 0,05$). Устойчивые к гентамицину штаммы (МПК ≥32 мкг/л) демонстрировали исключительную устойчивость клеток биоплёнки (до 234 -кратного увеличения), тогда как чувствительные к гентамицину штаммы (МПК <32 мкг/л) сохраняли свою чувствительность. Возросшая устойчивость к гентамицину в состоянии биоплёнки не была обязательным признаком штаммов со сверхэкспрессией *aac(3)-II* гена устойчивости к аминогликозидам. Устойчивость клеток биоплёнки к колистину также увеличивалась, но была менее выраженной ($p < 0,05$). Биомасса биоплёнки не влияла на значение МКЭБ гентамицина и колистина, независимо от генотипа. Штаммы КРС-Кр, особенно ST258, не образовывали массивных биоплёнок, тем не менее эндемическая чувствительность к гентамицину клеток биоплёнки говорит о возможном применении гентамицина в условиях клиники.

* The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Institute for Nanotechnology and Advanced Materials, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel.

ПОДАВЛЕНИЕ МУЛЬТИЛЕКАРСТВЕННОГО ВЫБРОСА КАК СТРАТЕГИЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЁНКИ.

INHIBITION OF MULTIDRUG EFFLUX AS A STRATEGY TO PREVENT BIOFILM FORMATION /S. BAUGH, C. R. PHILLIPS, A. S. EKANAYAKA, L. J. V. PIDDOCK, M. A. WEBBER* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 3: 673—681.

Недавно было показано, что результатом инактивации любой из систем активного мультитекарственного выброса у *Salmonella* является утрата способности образовывать полноценную биоплёнку. Был определён механизм, связывающий мультитекарственный выброс и образование биоплёнки, и возможности использования подавления выброса в качестве «противоплёночной» стратегии. Исследовали способность мутантов *Salmonella enterica* серовар Typhimurium, недостаточных по компонентам AcrAB-TolC системы, образовывать скопления клеток, продуцировать компоненты матрицы биоплёнки, формировать биоплёнку; выделять важные для образования биоплёнки субстраты с помощью помпового выброса. Также измеряли экспрессию генов, регулирующих мультитекарственный выброс и образование компонентов матрицы биоплёнки. Оценивали способность ингибиторов выброса: карбонил цианида *m*-хлорфенилгидразона, хлорпромазина и фенил-аргинин- β -нафтиламида — предотвращать обра-

зование биоплёнки клетками *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в статических и проточных условиях. У мутантов *Salmonella* Typhimurium недостаточность по TolC или AcrB, но не AcrA, соответствовала их способности образовывать биоплёнки. Этот дефект не был связан с изменениями гидрофобности клетки, способностью к агрегации или выделением специфических факторов биоплёнки. Нарушения в развитии биоплёнки происходили из транскрипционной репрессии генов биосинтеза карлина (главный белковый компонент внеклеточной матрицы у Enterobacteriaceae), результатом чего было подавление образования карлина. Все три ингибитора выброса значительно снижали образование биоплёнки и в статических, и проточных условиях, хотя для каждого вида микроорганизмов оптимальные концентрации ингибитора различались. Итак, выполненное исследование показывает, что как генетическая инактивация, так и химическое подавление выброса приводят к транскрипционной репрессии компонентов матрицы биоплёнки и нарушению формирования биоплёнки, поэтому подавление выброса представляется многообещающей стратегией борьбы с биоплёнками.

* School of Immunity and Infection, Institute for Microbiology and Infection, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK.

Подготовлено Бондаревой Н. С.