

нее почвенным микроорганизмом (временно названным *Eleftheria terrae*). Антибиотик был выделен с помощью нового метода iChip, обеспечивающего рост и образование антибиотика бактерией из окружающей среды, а также его выделение и последующую идентификацию. Тейхобактин был активен в отношении только грамположительных организмов и микобактерий и обладал новым механизмом действия, заключающимся в подавлении биосинтеза пептидогликана. Не было найдено *in vitro* устойчивых к тейхобактину штаммов *Staphylococcus aureus* и *Mycobacterium tuberculosis*. В экспериментальных инфекциях, вызванных MRSA и *Streptococcus pneumoniae* у мышей, тейхобактин эффективно снижал бактериальную нагрузку. Несмотря на начальную стадию изучения и отсутствие гарантий его продвижения на рынок, использование технологии iChip вселяет надежду на открытие с её помощью новых активных антибиотиков.

* Antimicrobials Research Group, Institute of Microbiology and Infection, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ AZD0914, НОВОГО ИНГИБИТОРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДНК ГИРАЗЫ/ТОПОИЗОМЕРАЗЫ IV, В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ СО СЛОЖНЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ПАТОГЕНОВ.

IN VITRO ACTIVITY OF AZD0914, A NOVEL BACTERIAL DNA GYRASE/TOPOISOMERASE IV INHIBITOR, AGAINST CLINICALLY RELEVANT GRAM-POSITIVE AND FASTIDIOUS GRAM-NEGATIVE PATHOGENS / D. J. BIEDENBACH*, M. D. HUBAND, M. HACKEL, B. L. M. DE JONGE, D. F. SAHM, P. A. BRADFORD// ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6053–6063.

AZD0914, новый спиропиримидинтрионовый ингибитор бактериальной ДНК гиразы, активен в отношении бактериальных видов, обычно выделяемых из проб от инфицированных больных, включая устойчивые к фторхинолонам штаммы. Была оценена *in vitro* активность AZD0914 в отношении глобальной коллекции клинических штаммов основных грамположительных и грамотрицательных со сложными питательными потребностями микроорганизмов, собранных в 2013 г. Была продемонстрирована высокая активность AZD0914 со значениями МПК₉₀, равными 0,25 мг/л, в отношении *Staphylococcus aureus* ($n=11680$) коагулазонегативных стафилококков ($n=1923$), стрептококков ($n=4380$) и *Moraxella catarrhalis* ($n=145$); 0.5 мг/л для *Staphylococcus lug-*

dunensis ($n=120$) и *Haemophilus influenzae* ($n=352$); 1 мг/л для *Enterococcus faecalis* ($n=1241$) и 2 мг/л в отношении *Haemophilus parainfluenzae* ($n=70$). Активность в отношении *Enterococcus faecium* была более ограниченная (МПК₉₀ 8 мг/л). Спектр и высокая активность AZD0914 распространялись на фторхинолоноустойчивые штаммы в каждой видовой группе бактерий, в т.ч. метициллиноустойчивых стафилококков, пенициллиноустойчивых стрептококков, ванкомициноустойчивых энтерококков, образующих бета-лактамазу *Haemophilus* spp., и *M.catarrhalis*. Полученные *in vitro* данные являются основанием для продолжения исследования по применению AZD0914 в отношении разнообразных групп патогенных микроорганизмов.

* International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA.

OP0595, НОВЫЙ ДИАЗАБИЦИКЛООКТАН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, АНТИБИОТИКА И «УСИЛИТЕЛЯ» БЕТА-ЛАКТАМОВ.

OP0595, A NEW DIAZABICYCLOOCTANE: MODE OF ACTION AS A SERINE β -LACTAMASE INHIBITOR, ANTIBIOTIC AND β -LACTAM 'ENHANCER'/A. MORINAKA*, Y. TSUTSUMI, M. YAMADA, K. SUZUKI, T. WATANABE, T. ABE, T. FURUUCHI, S. INAMURA, Y. SAKAMAKI, N. MITSUNASHI, T. IDA, D. M. LIVERMORE// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 10: 2779–2786.

Образование грамотрицательными бактериями бета-лактамаз во всё возрастающем разнообразии является проблемой для антимикробной химиотерапии. OP0595, независимо открытый Meiji Seika Pharma и Fedora Pharmaceuticals, представляет собой новый диазабициклооктановый ингибитор сериновых бета-лактамаз, а также сам является антибиотиком и независимым от наличия бета-лактамаз «усилителем» бета-лактамов. Ингибиторную активность в отношении сериновых бета-лактамаз и аффинитет к ПСБ определяли соответственно с нитроцефином и боциллином FL. Значение МПК OP0595 одного и в комбинации с бета-лактамами соединениями измеряли в соответствии с рекомендациями CLSI. Морфологические изменения у *Escherichia coli* контролировали фазо-контрастным микроскопированием. При ковалентном связывании с активным центром сериновой СТХ-М-44 и AmpC значения ИК₅₀ OP0595 для бета-лактамаз классов А и С были менее 1000 нМ. Активность OP0595 распространялась на многие энтеробактерии и ассоциирова-

лась с подавлением ПСБ2 и приобретением бактериями сферических форм. Синергизм между OP0595 и бета-лактамами был выражен в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы класса А и С, чувствительные к ингибированию. Наконец, OP0595 снижал значения МПК бета-лактамов, мишенью которых были ПСБ3, у мутантного штамма *E.coli*, не образующего бета-лактамазы и устойчивого к действию OP0595, что свидетельствовало о независимом от присутствия бета-лактамаз синергизме, основанном на «усилителе». Таким образом, действие OP0595 происходит в трёх направлениях: 1) подавлении бета-лактамаз классов А и С за счёт ковалентного связывания с их активным центром; 2) антибактериальном действии, выраженном в подавлении ПСБ2 некоторых энтеробактерий; 3) усилении действия бета-лактамов, связывающих другие ПСБ, помимо ПСБ2, на некоторые энтеробактерии. Итак, OP0595 при комбинации с различными бета-лактамами обладает значительным потенциалом для преодоления устойчивости.

* Meiji Seika Pharma Co., Ltd, Yokohama, Japan.

АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЕТИДОВ-ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ БИОСИНТЕЗА ПИРАНОНАФТОХИНОНОВ ВИДАМИ *STREPTOMYCES*, ПРОТИВ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЁНОК *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

EFFECTIVE ANTIBIOFILM POLYKETIDES AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* FROM THE PYRANONAPHTHOQUINONE BIOSYNTHETIC PATHWAYS OF *STREPTOMYCES* SPECIES /T. OJA*, P. SAN MARTIN GALINDO, T. TAGUCHI, S. MANNER, P. M. VUORELA, K. ICHINOSE, M. METSÄ-KETELÄ, A. FALLARERO* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6046–6052.

Стрептомицеты известны как продуценты биологически активных вторичных метаболитов. В последнее время синтетическая биология получила возможность получать промежуточные и шунтовые соединения с изменённой по сравнению с конечными продуктами метаболизма биологической активностью. Оценивали активность недавно выделенных аллумицинов и других родственных пиранонафтохиноновым (ПНХ) поликетидам соединений в отношении биоплёнок *Staphylococcus aureus*. Антимикробную активность соединений в отношении планктонных клеток и биоплёнок измеряли по способности к окрашиванию, базирующейся на окислительно-восстановительном потенциале, а противоплёночную эффективность — по числу жизнеспособных клеток. Был идентифицирован новый противостафилококковый поли-

кетид, аллумицин D, представляющий С-рибозилированный продукт побочного пути обмена, который в отношении планктонных клеток и биоплёнок неожиданно был активнее конечного продукта основного пути обмена аллумицина А, у которого рибозильный остаток был превращён в диоксановую группу. Оценка активности других аллумицинов в отношении планктона и биоплёнок показала, что наличие остатка рибозы в пиранинозной форме важна для проявления высокой активности против зрелых биоплёнок. Кроме того, была определена противоплёночная активность других близко родственных ПНХ поликетидам соединений. На основании ранее опубликованных данных об активности против планктонных клеток *S.aureus* для тестирования против зрелых биоплёнок, были отобраны гранатицин В, калафунгин и медецицин, из которых гранатицин В был наиболее активным. Наиболее активные в отношении биоплёнок аллумицин D и гранатицин В обладали рядом структурных черт, которые могут быть важны для проявления противоплёночной активности, как-то отсутствие заряда, гликозилирование, наличие сходного типа оксигенации латерального нафтохинонового кольца. Полученные данные подчёркивают возможности использования пула промежуточных продуктов биосинтеза антибиотиков как источника эффективных противоплёночных соединений.

* Pharmaceutical Sciences Laboratory, Faculty of Science and Engineering, Åbo Akademi University, Turku, Finland.

* Division of Pharmaceutical Biosciences, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

ФАРМАКОКИНЕТИКА/ФАРМАКОДИНАМИКА КОМБИНАЦИИ БЕТА-ЛАКТАМА И ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ: НОВЫЙ ПОДХОД К АЗТРЕОНАМУ/АВИБАКТАМУ.

PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF A β -LACTAM AND β -LACTAMASE INHIBITOR COMBINATION: A NOVEL APPROACH FOR AZTREONAM/AVIBACTAM /R. SINGH*, A. KIM, M. A. TANUDRA, J. J. HARRIS, R. E. MCLAUGHLIN, S. PATEY, J. P. O'DONNELL, P. A. BRADFORD, A. E. EAKIN // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 9: 2618–2626.

Активность комбинации азтреонам/авибактам представляется перспективной в отношении грамотрицательных патогенов с мультилекарственной устойчивостью, продуцирующих металло- β -лактамазы (МБЛ), например, New Delhi MBL-1 (NDM-1). Понимание фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) является в клинике основным