

Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Н. Н. МАРКЕЛОВА¹, Е. Ф. СЕМЕНОВА²

Городская клиническая больница № 64, Москва
Пензенский государственный университет, Пенза

Possible Ways to Overcome Antibiotic Resistance of Nosocomial Pathogens *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*

N. N. MARKELOVA¹, E. F. SEMENOVA²

¹ City Clinical Hospital № 64, Moscow

² Penza State University, Penza

Грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* являются наиболее важными внутрибольничными патогенами в связи с быстрым ростом среди них множественной лекарственной устойчивости. Настоящий обзор содержит анализ публикаций, посвящённых характеристике их структурных и физиологических особенностей как возбудителей нозокомиальных инфекций, а также взаимосвязи вирулентности и антибиотикорезистентности. Описаны новые способы и антибактериальные вещества, альтернативные антибиотикам, способствующие решению проблемы преодоления антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, внутрибольничные патогены, множественная лекарственная устойчивость, пути преодоления антибиотикорезистентности.

Gram-negative bacteria *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia* are the most important nosocomial pathogens due to rapid growth of multiple drug resistance among them. This review contains the analysis of articles on characteristics of structural and physiological features of these pathogens as pathogens of nosocomial infections and connections between virulence and antibiotic resistance. New approaches and antibacterial agents, alternative to antibiotics, which help solve the problem of overcoming antibiotic resistance of gram-negative bacteria are described.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, nosocomial pathogens, multidrug resistance, ways to overcome antibiotic resistance.

Введение

В современном мире условно-патогенные грамотрицательные бактерии (УПГБ) всё чаще становятся возбудителями внутрибольничных инфекций (ВБИ), при этом скорость формирования у них антибиотикорезистентности резко увеличилась в последние годы и достигла пандемического масштаба. К ним в основном относятся представители обширного семейства Enterobacteriaceae и группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) [1, 2].

Специальной комиссией по изучению вопроса доступности антимикробных препаратов (ААТФ) Американского общества инфекционных болезней (IDSA) создан список приоритетных

возбудителей, в который вошли *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* как микроорганизмы с растущим уровнем невосприимчивости практически ко всем группам антибиотиков, так называемые «проблемные» бактерии. На их фоне происходит широкое распространение нового эмерджентного микроорганизма — *Stenotrophomonas maltophilia*, характеризующегося природной резистентностью ко многим антимикробным препаратам, успешно адаптировавшегося в среде, окружающей человека, который также как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* был представлен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одним из ведущих возбудителей оппортунистических инфекций [3, 4].

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. ГКБ № 64

Физиологический статус возбудителей и связь их патогенности с антибиотикорезистентностью

В современной таксономической классификации *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* относятся к различным семействам и родам, при этом характеризуются некоторыми сходными особенностями физиологии бактериальной клетки, обуславливающими проявления патогенности и антибиотикорезистентности.

K.pneumoniae характеризуется наличием факторов вирулентности, основными из которых являются капсульный полисахарид, адгезины, сидерофоры [5]. Полисахариды капсулы ингибируют дифференцировку и функциональную способность макрофагов, защищая бактерии от фагоцитоза и бактерицидных факторов сыворотки крови. В настоящее время среди капсульных (K) типов бактерии значительно распространены K1 и K2. Однако некоторые клоновые группы K1 и K2 резко превосходят другие по своей вирулентности, связанной с наличием плазмиды, несущей ген-регулятор экспрессии слизистого фенотипа (*rmpA*) и ген сидерофора (SP) аэробактина [6]. К таким штаммам относится гипервирулентный (*hypermucoviscous*) вариант *K.pneumoniae* (*hvKP*), который вызывает опасные для жизни инфекции у молодых, здоровых людей [7, 8]. Сидерофоры *K.pneumoniae*: энтеробактин и аэробактин обеспечивают микробные клетки железом (Fe^{3+}). Энтеробактин синтезируют почти все штаммы *K.pneumoniae*, при этом железо изолируется ими преимущественно из трансферрина. Источником железа для аэробактина являются клетки хозяина, и синтез этого сидерофора в большей степени связан с вирулентностью штаммов микроорганизма [9].

K.pneumoniae обладает пиллями общего типа (или тип I), которые являются бактериальными адгезинами и могут выходить за пределы капсульной матрицы. Белок адгезии в этом типе пилей способен связываться с маннозосодержащими трисахаридами гликопротеинов, представленных в слизи и на поверхности эпителиальных клеток. Адгезия к поверхности является первым шагом в формировании биоплёнки, но адгезины также могут играть важную роль на последующих этапах её развития, например, содействуя межклеточным контактам. Практически у всех изолятов *K.pneumoniae* есть пили третьего типа, которые опосредуют связывание с коллагеном тканей организма и принимают участие в образовании биоплёнки, улучшая адгезию к абиотическим поверхностям [10].

Изменения в физиологических характеристиках госпитальных клонов, отражаются во взаимосвязи между вирулентностью и лекарственной устойчивостью. Антибиотикорезистентные изоляты

K.pneumoniae, не обладающие специфическими факторами вирулентности, подавляют врождённые защитные механизмы хозяина чрезмерными микробными нагрузками в процессе неконтролируемой пролиферации бактериальных клеток под влиянием неэффективной антибактериальной терапии [11]. Некоторые факторы вирулентности, такие как капсульные полисахариды K1, K2, K5, гены *rmpA* и аэробактин отсутствуют в изолятах бактерий, продуцирующих β -лактамазы с карбапенемазной активностью — КРС (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) [12]. У *K.pneumoniae* описан ген *AmpR*, который действует как регулятор вирулентности. В присутствии бета-лактамов, активная форма *AmpR* может индуцировать экспрессию цефалоспоринызы *AmpC* и модулировать вирулентность, регулируя адаптацию бактерий к окружающей среде. В отсутствие цефокситина, клавулановой кислоты, имипенема ген *AmpC* репрессирован и связан с повышенной экспрессией вирулентности, которая выражается в синтезе капсулы, устойчивости к бактерицидному действию сыворотки крови, образованием биоплёнки, синтезом пилей [13].

Успешная колонизация и рост *P.aeruginosa* в изменённых условиях окружающей среды зависит от дифференциальной экспрессии генов, в связи с чем бактерия имеет большое количество регуляторных генов, участвующих в катаболизме, транспорте и оттоке органических соединений, системах хемотаксиса [14]. Патогенность *P.aeruginosa* связана с наличием ряда факторов вирулентности. Цитотоксическим действием, в том числе и в отношении макрофагов, а также способностью подавлять биосинтез белка обладают экзотоксин А и пиоцианин; нейраминидаза, отщепляя остатки сиаловых кислот от клеточных рецепторов, облегчает специфическую адгезию бактерии к клеткам хозяина [15].

Адаптивные способности *P.aeruginosa* в нозокомиальной среде связаны с доминированием антибиотикоустойчивых изолятов, характеризующихся отсутствием агрессивных вирулентных факторов, как например клоны ST-111, ST-175, ST-235, которые несут ответственность за внутрибольничные инфекции, вызванные множественно лекарственно устойчивыми штаммами *P.aeruginosa* по всему миру. Подобные клоны ассоциированы с нарушением продукции пиоцианина и пиовердина, имеют также дефекты подвижности. Предполагается, что последние невыгодны метаболически или с точки зрения активирования ими иммунной системы хозяина. Изменения в метаболизме способствуют ограничению доступа питательных веществ и кислорода к клеткам, что в полной мере поддерживается в биоплёнках, где бактерии склонны к медленному росту или существованию в стационарной фазе.

Таким образом, отсутствие пигмента, нивелирование подвижности, устойчивость к антибиотикам и формирование биоплёнки способствуют успешному выживанию и распространению адаптированной *P.aeruginosa* во внутрибольничных условиях [16].

Основные механизмы вирулентности *A.baumannii* включают: поглощение железа, присоединение к эпителиальным клеткам и образование биоплёнки. Наличие сидерофоров может обеспечить конкурентное преимущество для возбудителя по сравнению с другими микроорганизмами. Высокий уровень избыточной экспрессии нескольких систем приобретения железа имеет значение для выживания *A.baumannii* в железодефицитной среде, внося значительный вклад в патогенность этого вида [17, 18]. Генетические компоненты, необходимые для поглощения железа через сидерофор ацинетобактин, вовлечены в горизонтальный перенос генов, а также сложные хромосомные перестройки, что согласуется с патогенным потенциалом *A.baumannii* приобретения сторонних генов факторов вирулентности [19]. Микроорганизм взаимодействует с альвеолярными эпителиальными клетками человека опосредованно через белок наружной мембраны OmpA, который вызывает дисфункцию митохондрий, сопровождающуюся выходом цитохрома C и белка гема, что приводит к апоптозу клеток, также OmpA принимает участие в образовании биоплёнки [20]. Другие ключевые белки, способствующие вирулентности *A.baumannii*, включают фосфолипазы D и C, которые обуславливают устойчивость к сыворотке человека и усиление токсичности в отношении эпителиальных клеток соответственно. *A.baumannii* демонстрирует сродство к абиотическим поверхностям, что обусловлено наличием гена адгезии csuE, участвующего в образовании пилей и биоплёнок. Пили прикрепляются к абиотическим поверхностям, таким как стекло и полимерное оборудование, и инициируют формирование микроколоний, а затем полное развитие структур биоплёнки. Кроме того, *A.baumannii* может выживать в условиях высыхания гораздо лучше, чем большинство других *Acinetobacter* sp. [21].

Устойчивость к антибиотикам *A.baumannii* может зависеть от приобретения им генов резистентности через горизонтальный перенос. Многие клинические штаммы *A.baumannii* способны захватывать ДНК других бактерий, передвигаясь по влажной поверхности, при этом подвижность обеспечивается пиллями IV типа и зависит от доступности железа. Предположительно, генетические детерминанты, придающие устойчивость к антибактериальным препаратам, были приобретены от родственных видов бактерий, принадлежащих родам *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Escherichia* [22]. Также было обнаружено, что умеренные фа-

ги могут выступать в качестве векторов для горизонтального переноса генов, что ранее недооценивалось [23, 24].

Колонизируя биотопы пациента, *S.maltophilia* попадает в стрессовые условия, такие как высокая температура тела, иммунологический ответ, воздействие антибиотиков, в результате чего проявляет более высокую мутационную способность, чем изоляты *S.maltophilia* из окружающей среды, где бактерия приобретает гены резистентности, сохраняет их, и в изменённой больничной обстановке успешно экспрессирует [25—27]. Анализ клинических и экологических изолятов *S.maltophilia* выявил их геномную гетерогенность, обусловленную способностью как приобретать гены антибиотикоустойчивости от различных бактерий, в том числе грамположительных, так и передавать их представителям семейства *Enterobacteriaceae* и *P.aeruginosa*, и показал, что микроорганизм имеет черты, связанные с вирулентностью других видов бактерий [26].

Внеклеточные ферменты *S.maltophilia*: ДНКаза, желатиназа, гемолизины, липазы, протеиназы могут играть существенную роль в патогенезе инфекции. Фосфолипаза расщепляет фосфолипиды жирных кислот и участвует в разрушении клеточных мембран. *S.maltophilia* обладает пиллями: одни причастны к адгезии и образованию биоплёнки, в результате чего происходит колонизация биотических и абиотических поверхностей, другие — уклонению от иммунного ответа и лекарственной устойчивости. SMF-1-пили вызывают агглютинацию эритроцитов животных, они более выражены на поверхности бактериальной клетки при 37°C и проявляют идентичность с пиллями *P.aeruginosa*. Способствовать адгезии может и необычный положительный заряд клеточной поверхности *S.maltophilia*. Супернатанты штаммов *S.maltophilia* вызывают гибель клеток линий Hep-2, HeLa и Vero, а также округление и отделение фибробластов человека, изменяя актиновый цитоскелет. Гемолитическая активность *S.maltophilia* зависит от источника крови и может различаться в зависимости от фосфолипидов клеточных мембран эритроцитов [28—30]. Липополисахарид (ЛПС) микроба вносит свой вклад в антимикробную резистентность и вирулентность *S.maltophilia*: уменьшение производства ЛПС у мутантов увеличивает их восприимчивость к некоторым антимикробным агентам, и штаммы становятся полностью авирулентны в животной модели инфекции, легко погибая от факторов иммунной защиты хозяина [31]. Интегроны, гиперэкспрессия эффлюксных систем, формирование меланиноподобного пигмента, защищающего клетки от воздействия окружающей среды, и биоплёнки гораздо чаще встречаются у МЛУ изолятов *S.maltophilia*, чем у чувствительных к антибиотикам штам-

мов, что делает их своеобразными маркерами полирезистентности [32]. Избыточная экспрессия системы активного выведения SmeDEF придаёт устойчивость к антибиотикам, принадлежащим к различным группам, и сопряжена со снижением вирулентности *S.maltophilia*. В пределах интегров штаммы содержат генные кассеты, которые несут гены устойчивости к антибиотикам, четвертичным аммонийным соединениям и являются резервуаром детерминант лекарственной устойчивости в медицинских учреждениях [33].

Чувствительность к антибиотикам и основные механизмы резистентности

Нарушение проницаемости наружной мембраны грамотрицательных бактерий является одним из важных механизмов устойчивости. Гидрофильные растворённые вещества, преимущественно проходят через заполненные водой каналы поринов, но существуют ограничения для притока различных органических молекул, особенно лекарственных средств. Упорядочение молекул воды в узких пориновых каналах в связи с наличием кислотных и основных аминокислотных остатков на противоположных сторонах стенки канала приводит к затруднённому проникновению через него липофильных молекул. Основным путём для них связан с прохождением через двухслойную липидную мембрану, наружный слой которой состоит целиком из липополисахаридов с очень низкой текучестью. Мутационная потеря основных поринов увеличивает устойчивость к гидрофильным антибиотикам, таким как β -лактамы, при этом питательные вещества, особенно при низких концентрациях, также не проникают в клетку [34, 35].

Эффлюкс имеет значение как физиологический способ детоксикации внутриклеточных метаболитов, реализации бактериальной вирулентности, межклеточной сигнализации и клеточного гомеостаза. Этот механизм не обеспечивает высокого уровня резистентности к антибиотикам, но увеличивает их минимальную подавляющую концентрацию (МПК), позволяя бактериям достичь значительной устойчивости в совокупности с другими механизмами. Системы активного выведения типа RND (resistance-nodulation-division) наиболее характерны для грамотрицательных бактерий и составляют комплекс из периплазматического белка, например, AcrA, канала наружной мембраны, и белка-насоса, например, AcrB, аналогичного тому, который осуществляет протонный антипорт в цитоплазматической мембране. Подобные эффлюксные системы обеспечивают устойчивость не только к антибиотикам, но и к антимикробным пептидам неспецифической им-

мунной системы человека, что может рассцениваться как новый фактор вирулентности бактерии [36]. Экспрессия генов хромосом, кодирующих RND, вносит значительный вклад в устойчивость грамотрицательных бактерий к веществам с антимикробной активностью, так как в процессе эффлюкса из клетки выводится широкий спектр субстратов, включающий антибиотики, красители, биоцидные вещества, детергенты и антисептики. Синергизм между эффлюксом и нарушенной проницаемостью наружной мембраны приводит к эффективной лекарственной устойчивости [37].

Способность к производству ферментов, разрушающих антибиотики, характерна для всех микроорганизмов, но некоторые ферментативные механизмы устойчивости, найденные у грамотрицательных бактерий, обеспечили им господствующее положение в клинических условиях, в том числе связанное с возможностями внутривидового и межвидового распространения детерминант резистентности через подвижные генетические элементы путём горизонтального переноса [38, 39].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к бета-лактамам обеспечивается ферментами β -лактамазами. Расширенного спектра β -лактамазы — ESBL (extended-spectrum beta-lactamases), принадлежащие к классу A, описаны у семейств Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae и рода *Acinetobacter*, но наиболее часто встречаются у *K.pneumoniae*. Гены, кодирующие ESBL, обычно находятся на плазмидах вместе с генами, кодирующими устойчивость к аминогликозидам, триметоприм-сульфаметоксазолу, тетрациклином, хлорамфениколу. Большинство ESBL относятся к SHV или TEM типам, которые произошли от β -лактамаз узкого спектра [40]. Другие редкие виды ESBL включают типы VEB и PER, первые чаще обнаруживают у клинических штаммов *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, вторые встречаются у *P.aeruginosa* и *A.baumannii*. Они отличаются умеренным подавлением ингибиторов β -лактамаз и имипенема. Среди β -лактамаз класса A число ферментов с карбапенемазной активностью ограничено, наиболее широко из них распространены ферменты GES и KPC. Некоторые варианты GES, проявляют значительное карбапенемазное действие и все в большей степени обнаруживаются в грамотрицательных палочках, в частности у *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* [41—43]. Ферменты KPC расширили географию карбапенемоустойчивых *K.pneumoniae* благодаря клональному распространению [44].

AmpC β -лактамазы — индуцируемые цефалоспорины, закодированные в хромосомах многих видов бактерий; опосредуют устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином и нечувствительны к ингибиторам β -лактамаз, но подавляются клоксацилином и азтреонамом. В настоящее время бактерии, у которых отсутствуют хромосомные

AmpC, в том числе *K.pneumoniae*, *S.maltophilia*, являются носителями плазмид с приобретёнными генами AmpC. Эти плазмиды, часто несут множество других генов устойчивости: к аминогликозидам, хлорамфениколу, хинолонам, тетрациклинам, триметоприму, а также кодируют β -лактамазы, такие как TEM, CTX, SHV, VIM [45]. Ферменты типа OXA класса D гидролизуют цефалоспорины третьего и четвёртого поколения, азтреонам, карбапенемы и не ингибируются клавулановой кислотой и тазобактамом. Большинство OXA кодируются плазмидами и наиболее характерны для *A.baumannii* [46, 47]. Металло- β -лактамазы (MBL) класса B обладают способностью гидролизовать все бета-лактамы, в том числе карбапенемы, за исключением монобактама — азтреонама, устойчивы к ингибиторам клавуланату и сульбактаму, восприимчивы к хелатирующим агентам; кодируются в основном плазмидами. В настоящее время присутствие MBL регистрируется у *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae* [48, 49].

Механизмы резистентности к аминогликозидам чаще связаны с ферментами, модифицирующими субстрат, которые прикрепляют фосфат, аденил или ацетил к молекулам антибиотиков, уменьшая их аффинность с 30S рибосомальной субъединицей. Другой механизм сопротивления аминогликозидам — метилирование 16S рРНК распространён среди грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и группы неферментирующих бактерий, в том числе *P.aeruginosa* и *A.baumannii*. Гены метилаз расположены в транспозонах плазмид, обеспечивая горизонтальное распространение. Экзогенно приобретённые 16S рРНК метилтрансферазы (16S-RMT) ответственны за устойчивость к аминогликозидам очень высокого уровня. Производство метилаз 16S-RMT часто сопровождается продукцией карбапенемаз и ESBL [50, 51].

Формирование устойчивости к тигециклину часто наблюдается у *A.baumannii* и *K.pneumoniae*, особенно при лекарственной устойчивости штаммов. Системы эффлюкса RND-типа и другие могут быть факторами пониженной чувствительности к препарату. Например, эффлюксный комплекс AcrAB был определён в качестве основного механизма бактериальной резистентности к тигециклину у Enterobacteriaceae, способствующего внутренней устойчивости ко многим структурно различным липофильным соединениям, в том числе моющим средствам, красителям и антибиотикам без накопления в периплазме [52—54].

Полимиксин В и полимиксин Е (колистин) — пептидные антибиотики, которые всё чаще используются в качестве препаратов, сохранивших антибактериальную активность в отношении МЛУ *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae*. Тем не менее в последнее время было описано появле-

ние устойчивости к колистину. Существуют мутационные стабильные механизмы сопротивления и адаптивные, обратимые после удаления селективного давления. Главный из них — модификация липидного компонента внешней мембраны липополисахарида [55]. Мутации, меняющие функции внешней мембраны описаны у *K.pneumoniae* [56]. Для *P.aeruginosa* было зафиксировано стабильное увеличение производства наружного мембранного белка Н1, оказывающего своё защитное действие при помощи двухвалентных катионов, которые препятствуют действию катионных антибиотиков [48]. Резистентность к колистину *A.baumannii* возникает через адаптацию ранее восприимчивых изолятов, часто во время лечения данным препаратом. Основной механизм связан с модификациями липополисахарида, вызванными мутациями или инсерциями в генах, кодирующих биосинтез липида, при этом снижается суммарный отрицательный заряд наружной мембраны, уменьшая сродство к колистину, или устраняется сама мишень для этого препарата [57—59].

Пути преодоления антибиотикорезистентности

Распространение резистентных грамотрицательных бактерий и отсутствие новых соединений для лечения вызванных ими инфекций актуализирует поиск новых антимикробных веществ и новых терапевтических подходов в преодолении повышенной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [60].

Комбинирование антибактериальных препаратов. Синергетическое действие двух антибиотиков в комбинации считается выгодным, так как более эффективно подавляется рост микроорганизмов. С другой стороны, проявляется их способность быстрее сформировать резистентность к антибиотикам, способствуя выживанию резистентных форм. Комбинации антагонистических препаратов являются менее эффективными в отношении чувствительных патогенов, при этом селективное преимущество одного из препаратов может уменьшиться, в результате антагонистические пары антибиотиков также могут предотвратить МЛУ [61]. Описаны различные эффективные комбинации антибактериальных препаратов синергидного действия на колистиноустойчивые штаммы *A.baumannii*: имипинем—колистин, колистин—рифампицин и колистин—доксциклин [62]. Комбинация тигециклина с амикацином показала синергизм для изолятов *K.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *A.baumannii*, а также с колистином против *K.pneumoniae* [63].

Ингибирование мутаций. Мутации, придающие устойчивость к антимикробным агентам, являются неизбежным следствием ошибок ДНК-полимеразы. Ингибирование белков бактерий, играю-

ших активную роль в мутациях собственных геномов, или подавление их дерепрессии может представлять собой принципиально новый подход в борьбе с развитием резистентности [64]. В сочетании с ошибками ДНК-полимераз у бактерий возможны повреждения ДНК, возникающие от регидратации, воздействия антибиотиков, химических окислителей, теплового шока, ультрафиолетового излучения, дезинфицирующих веществ, включения чужеродной ДНК в свой геном. В ответ на стресс ряд ферментов участвуют в гомологичной рекомбинации и в репарации повреждённой ДНК как, например, белок RecA, описанный у *A.baumannii*. Включение ингибиторов продукции этих ферментов в новые дезинфицирующие средства может препятствовать ответу бактериальных клеток на повреждения ДНК, подавляя индуцированный мутагенез и гомологичные рекомбинации в больничных условиях [65, 66].

Химиосенсибилизация. Химиосенсибилизаторы ослабляют различные механизмы устойчивости или усовершенствуют конструкцию молекулы антибиотика, чтобы уменьшить его восприимчивость к инаktivации бактериями. Была разработана новая группа антибактериальных молекул EPI (efflux pump inhibitor), которые блокируют экспрессию генов, отвечающих за активное выведение антибиотиков из клетки, и восстанавливают их нормальную внутриклеточную концентрацию, оказывают влияние на энергетические процессы активного транспорта, подавляя поток молекул внутри канала путём конкурентного выведения или его блокирования. Они могут действовать совместно с обычными антибиотиками, восстанавливая их активность [67]. Под влиянием EPI-вещества фенилаланин-аргинин- β -нафтиламида (PA β N) — конкурентного ингибитора антибактериальных препаратов подавлялась способность эффлюксной системы AdeFGH к выведению триметоприма, хлорамфеникола и клиндамицина из клетки бактерии, восстанавливалась восприимчивость к левофлоксацину у клинических штаммах *P.aeruginosa* [68, 69]. Несколько производных хинолина считаются EPI-веществами широкого спектра для *K.pneumoniae* и демонстрируют увеличение внутриклеточной концентрации норфлоксацина, хлорамфеникола, тетрациклина [70].

Иммунизация. В отношении чрезвычайно устойчивых штаммов хорошим средством обеспечения немедленного иммунитета против биологических агентов, является терапия на основе антител, чего может быть достаточно, чтобы снять острую инфекцию. Так, капсульный полисахарид K1 *A.baumannii* иммуногенен и является одним из факторов вирулентности. Антитела, направленные против K1, могут быть использованы в серотипспецифической терапии через пассивную иммунизацию [71].

Бактериофагия. Бактериофаги специфичны и не влияют на эукариотические клетки, индуцируют бактериолиз с помощью механизмов, отличных от антибиотиков. Бактериофаг *K.pneumoniae* NK-5 (φ NK5), выделенный из сточных вод больницы, успешно использовали для лечения экспериментального абсцесса печени мышей, вызванной гипервирулентным штаммом *K.pneumoniae* [72]. Описаны случаи положительного исхода бактериемии у мышей, вызванной карбапенеморезистентным *P.aeruginosa* при использовании специфических вирулентных штаммов бактериофагов [73]. На поверхности *A.baumannii* представлено значительное количество бактериальных антигенов, которые определяют высокую специфичность фагов. Один из них — АВ1 использовался в качестве нетоксичного антибактериального средства [74]. Возможно применение бактериофагов для обработки биоплёнок: поражая клетки на поверхности, фаги реплицируются, создавая высокую локальную концентрацию, постепенно разрушая биоплёнки; инфицируют клетки персистеры и остаются в них, пока они не станут метаболически активными, после чего уничтожают их. Ослабление или уничтожение матрицы биоплёнки фагами может способствовать проникновению антибиотиков, что увеличивает возможность их синергетической комбинации [75].

Горизонтальная передача бактерицидных генов. Эта антибактериальная терапевтическая технология с использованием донорских клеток аттенуированной *E.coli*, несущей бактерицидные гены в конъюгативной плазмиде, была успешно применена для лечения ожоговых ран мышей, инфицированных *A.baumannii*. Экспрессия генов в плазмиде *E.coli* подавлялась, но становилась дерепрессированной при их передаче реципиентным микроорганизмам путём конъюгации, в результате чего в бактериальных клетках *A.baumannii* нарушался белковый синтез, что приводило к их гибели [76].

Использование антимикробных пептидов (АМП). АМП — это разнообразная группа молекул, которые производятся многими тканями и типами клеток различных беспозвоночных, растений и животных. Большинство АМП являются небольшими, катионными и амфифильными и являются важным компонентом врождённой иммунной защиты (Host defense peptides — HDPS). Механизм действия АМП заключается в уничтожении бактерии путём формирования пор в клеточных мембранах, некоторые из пептидов ингибируют функции внутриклеточных биополимеров. Связываясь с анионными участками липополисахарида, поликатионы ослабляют межмолекулярные взаимодействия липополисахарида, разрушая мостики из двухвалентных катионов, делая его проницаемым для лекарственных средств. Потенциал АМП был оценен в отношении многих микроорганиз-

мов. Активность buforin II, secropin P1, magainin II отдельно и в сочетании с антибиотиками подтверждена на клинических изолятах *S.maltophilia*. Кроме того, наблюдался синергизм между пептидами и полимиксином E, меропенемом, цефтазидимом, пиперациллином и кларитромицином [77, 78]. АМР ОН-САТН30 от королевской кобры показал синергетическое действие с ципрофлоксацином и левофлоксацином в отношении *P.aeruginosa* [79, 80]. Были разработаны генетически модифицированные ткани человека, производящие повышенные уровни кателицидина LL-37, и успешно применены на животных моделях с ранами, инфицированными антибиотикоустойчивым *A.baumannii*. Животные Wallaby вырабатывают кателицидин WAM1, эффективный против *Acinetobacter* sp., в 3–80 раз более мощный, чем LL-37 и не вызывающий гемолиз эритроцитов человека, в результате чего может рассматриваться как потенциал для парентерального применения [81]. По механизму действия к катионным пептидам близки хелаторы (ЭДТА, нитрилотриуксусная кислота, гексаметафосфат натрия), которые дезинтегрируют внешнюю мембрану путем удаления Mg^{2+} и Ca^{2+} , нарушая её целостность [82].

Воздействие на плазмиды. Уникальная стратегия исключения плазмид, несущих гены резистентности, из бактериальной клетки — ингибирование конъюгации при помощи некоторых веществ: дегидрокрепениновой, линолевой и линоленовой кислот [83]. В естественных условиях в дочерних бактериальных клетках, которые не унаследовали плазмиду, кодирующую систему бактериальный токсин-антитоксин (БТА), антитоксин разрушается клеточными протеазами и не реплицируется, освобождая скрытый токсин, который способен убить клетки, и, таким образом, уменьшить популяцию клеток, не содержащих плазмиды. Подавление репликации плазмиды и искусственная активация токсина в этой системе имеет потенциал новой антибактериальной стратегии, что и было продемонстрировано в отношении клинических изолятов *P.aeruginosa* [84, 85].

Влияние на механизмы патогенности. Показана возможность подавления протеаз *S.maltophilia*, способствующих вторжению в ткани и их разрушению. Такие вещества-ингибиторы не влияют на подобные ферменты хозяина, так как существует немного структурных взаимосвязей между прокариотическими и эукариотическими протеазами, несмотря на схожие механизмы действия, что и определяет разработку ингибиторов с требуемой специфичностью [86]. На примере *P.aeruginosa* было показано, что химический элемент галлий (Ga) может заменить во многих биологических системах железо (Fe) и ингибировать Fe-зависимые процессы, такие как синтез ферментов: рибонуклеотидредуктазы, супероксиддисмутазы,

каталазы, цитохромов, а также подавлять рост и образование биоплёнок [87].

Нанотехнологии. Неорганические вещества в виде наночастиц имеют перспективное направление в качестве антимикробных агентов. Наноразмерные материалы имеют большую площадь поверхности по отношению к объёму, что приводит к повышенной реактивности. Показана бактерицидная активность наночастиц серебра против МЛЮ штаммов *P.aeruginosa*, *A.baumannii* и способность препятствовать образованию биоплёнок [88]. Оксид азота (NO) является свободным радикалом, и проявляет антимикробную активность. С помощью нанотехнологий NO стабилизировали гидрогелями силана или кремния, превратив его в наночастицы с сухой матрицей. После воздействия влаги NO медленно высвобождается из них при относительно фиксированной концентрации. Активность таких наночастиц NO в качестве новых антибактериальных агентов против МЛЮ была продемонстрирована в отношении *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae* [89].

Антимикробное действие эфирных масел. В настоящее время эфирные масла всё чаще рассматриваются как альтернативные антимикробные вещества, которые могли бы конкурировать с антибактериальными препаратами или дополнять их [90]. Наружная мембрана грамотрицательных бактерий состоит в основном из молекул липополисахарида, который обуславливает отрицательный заряд, и образует гидрофильный барьер проницаемости, обеспечивающий защиту от воздействия гидрофобных веществ [91]. В отличие от многих антибиотиков, гидрофобные компоненты эфирных масел способны получить доступ к периплазме грамотрицательных бактерий через пориновые белки их наружной мембраны [92, 93]. Механизмы антибактериального действия полностью не изучены, но было показано, что терпены — основные компоненты эфирных масел, накапливаются в липидной части клеточной мембраны, повреждая её. В результате увеличивается проницаемость мембраны для протонов и ионов, приводящая к нарушению протонной движущей силы и изменению внутриклеточного pH гомеостаза; в ряде случаев изменяется и структура белков, встроенных в мембрану [94]. Потенциал использования эфирных масел показан не только в нетоксических концентрациях от 0,05 мкл/мл до 0,5 мкл/мл, но и более высоких $\geq 3,125$ мкл/мл. Описаны клинические изоляты *S.maltophilia*, устойчивые к фосфомицину, имипенему, пиперациллину и азтреонаму, при этом проявляющие чувствительность к эфирным маслам корицы, тмина, гвоздики, тимьяна [95, 96].

Заключение

Проведённый анализ научной литературы свидетельствует о том, что грамотрицательные

бактерии *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* получили широкое распространение во внутрибольничной среде из-за легко формируемой у них устойчивости к антибиотикам, связанной с особенностями строения и физиологии бактериальной клетки. В то же время антибиотикорезистентность зачастую сопровождается снижением метаболической активности и как следствие — вирулентности, а реализация

патогенного потенциала связана с чрезмерной микробной нагрузкой в очагах поражения из-за неэффективной антибактериальной терапии. Очевидно, что новые способы борьбы с антибиотикорезистентностью и антибактериальные вещества, альтернативные антибиотикам, могут внести свой вклад в преодоление множественной лекарственной устойчивости грамотрицательных бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

- Walsh T. R., Toleman M. A. The emergence of pan-resistant Gram-negative pathogens merits a rapid global political response. *J. Antimicrob Chemother* 2012; 67 (1): 1–3.
- Livermore D. M. Current epidemiology and growing resistance of gram negative pathogens. *Korean J of Internal Med* 2012; 27 (2):128–142.
- Talbot G. H., Bradley J., Edwards J. E., Gilbert D., Scheld M., Bartlett J. G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 4 (5): 657–668.
- World Health Organization (WHO) Drug resistance Available at URL: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/en/ 2011.
- Martínez J., Martínez L., Rosenblueth M., Silva J., Martínez-Romero E. How are gene sequences analyses modifying bacterial taxonomy? The case of *Klebsiella*. *J Intern Microb* 2010; 7 (4): 261–268.
- Lery L. M., Frangeul L., Tomas A., Passet V., Almeida A. S., Bialek-Davenet S. et al. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* genomes identifies a phospholipase D family protein as a novel virulence factor. *BMC Biology* 2014; 12 (1): 1–15.
- Lee H. C., Chuang Y. C., Yu W. L., Lee N. Y., Chang C. M., Ko N. Y. et al. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia. *J Intern Med* 2006; 259 (6): 606–614.
- Russo T. A., Olson R., MacDonald U., Metzger D., Maltese L. M., Drake E. J. et al. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 2014; 82 (6): 2356–2367.
- Hazen T. H., Zhao L., Sahl J. W., Robinson G., Harris A. D., Rasko D. A. et al. Characterization of *Klebsiella* sp. strain 10982, a colonizer of humans that contains novel antibiotic resistance alleles and exhibits genetic similarities to plant and clinical *Klebsiella* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (4): 1879–1888.
- Schroll C., Barken K. B., Krogfelt K. A., Struve C. Role of type I and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol* 2010; 10 (1): 179–110.
- Tzouveleki L. S., Miriagou V., Kotsakis S. D., Spyridopoulou K., Athanasiou E., Karagouni E. et al. KPC-producing multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 as a typical opportunistic pathogen. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (10): 5144–5146.
- Lavigne J. P., Cuzon G., Combescurc C., Bourg G., Sotto A., Nordmann P. Virulence of *Klebsiella pneumoniae* isolates harboring bla KPC-2 carbapenemase gene in a *Caenorhabditis elegans* model. *PLoS One* 2013; 8 (7): e67847: 1–7.
- Hennequin C., Robin F., Cabrolier N., Bonnet R., Forestier C. Characterization of a DHA-1-producing *Klebsiella pneumoniae* strain involved in an outbreak and role of the AmpR regulator in virulence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (1): 288–294.
- Stover C. K., Pham X. Q., Erwin A. L., Mizoguchi S. D., Warrener P., Hickey M. J. et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen *Nature* 2000; 406: 959–964.
- Лабинская А. С. Руководство по медицинской микробиологии. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика М.: БИНОМ; 2013. — Т. III. — С. 316–317. / Labinskaya, A. S. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Opportunisticheskie infektsii: vozбудiteli i etiologicheskaya diagnostika M.: BINOM; 2013; III: 316–317. [in Russian]
- Walters M. C., Roe F., Bugnicourt A., Franklin M. J., Stewart P. S. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (1): 317–323.
- Eijkelkamp B. A., Hassan K. A., Paulsen I. T., Brown M. H. Investigation of the human pathogen *Acinetobacter baumannii* under iron limiting conditions. *BMC genomics* 2011; 129 (1): 126.
- Peleg A. Y., Seifert H., Paterson D. L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen *Clin Microbiol Rev* 2008; 21 (3): 538–582.
- Penwell W. F., Arivett B. A., Actis L. A. The *Acinetobacter baumannii* entA gene located outside the acinetobactin cluster is critical for siderophore production, iron acquisition and virulence. *PLoS one* 2012; 7 (5): e36493: 1–12.
- Gaddy J. A., Arivett B. A., McConnell M. J., Lopez-Rojas R., Pachón J., Actis L. A. Role of acinetobactin-mediated iron acquisition functions in the interaction of *Acinetobacter baumannii* strain ATCC 19606T with human lung epithelial cells, *Galleria mellonella* caterpillars, and mice. *Infect Immun* 2012; 80 (3): 1015–1024.
- Sahl J. W., Gillette J. D., Schupp J. M., Waddell V. G., Driebe E. M., Engelthaler D. M. et al. Evolution of a pathogen: a comparative genomics analysis identifies a genetic pathway to pathogenesis in *Acinetobacter*. *PLoS One* 2013; 8 (1): e54287: 1–10.
- Wilharm G., Piesker J., Laue M., Skiehe E. DNA uptake by the nosocomial pathogen *Acinetobacter baumannii* occurs during movement along wet surfaces. *J Bacteriol* 2013; 195 (18): 4146–4153.
- Bonnin R. A., Rotimi V. O., Hubail M., Gasiorowski E., Sweih, N., Nordmann P. et al. Wide Dissemination of GES-Type Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* Isolates in Kuwait. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (1): 183–188.
- Mulvey M. R., Simor A. E. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *Canadian Med Assoc J* 2009; 180 (4): 408–415.
- Adjidé C. C., De Meyer A., Weyer M., Obin O., Lamory F., Lesueur C. et al. A sensitive, specific and predictive isolation medium developed for *Stenotrophomonas maltophilia* study in healthcare settings. *Pathologie-biologie* 2010; 58 (1): 11–17.
- Denton M., Hall M. J., Todd N. J., Kerr K. G., Littlewood J. M. Improved isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from the sputa of patients with cystic fibrosis using a selective medium. *Clin Microb Infect* 2000; 6 (7): 395–396.
- Moore J. E., Xu J., Millar B. C., Courtney J., Elborn J. S. Development of a Gram-negative selective agar (GNSA) for the detection of Gram-negative microflora in sputa in patients with cystic fibrosis. *J Appl Microbiology* 2003; 95 (1): 160–166.
- Karaba S. M., White R. C., Cianciotto N. P. *Stenotrophomonas maltophilia* encodes a type II protein secretion system that promotes detrimental effects on lung epithelial cells. *Infect Immun* 2013; 81 (9): 3210–3219.
- Ryan R. P., Monchy S., Cardinale M., Taghavi S., Crossman L., Avison M. et al. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7 (7): 514–525.
- Turrientes M. C., Baquero M. R., Sánchez M. B., Valdezate S., Escudero E., Berg G. et al. Polymorphic mutation frequencies of clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* populations. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76 (6): 1746–1758.
- Travassos L. H., Pinheiro M. N., Coelho F. S., Sampaio J. L. M., Merquior V. L. C., Marques E. A. Phenotypic properties, drug susceptibility and genetic relatedness of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains from seven hospitals in Rio de Janeiro, Brazil *J Appl Microbiol* 2004; 96 (5): 1143–1150.
- Oliveira-Garcia D., Dall'Agnol M., Rosales M., Azzuz A. C., Alcántara N., Martínez M. B. et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces *Cell Microbiol* 2003; 5 (9): 625–636.
- Jucker B. A., Harms H., Zehnder A. J. Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *J Bacteriol* 1996; 178 (18): 5472–5479.
- Prashanth K., Badrinath S. Simplified phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* spp. and their antimicrobial susceptibility status. *J Med Microbiol* 2000; 49 (9): 773–778.
- Roca I., Espinal P., Martí S., Vila J. First identification and characterization of an AdeABC-like efflux pump in *Acinetobacter genomospecies* 13TU. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (3): 1285–1286.
- Denton M., Kerr K. G. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11 (1): 57–80.
- Anderson S. W., Stapp J. R., Burns J. L., Qin X. Characterization of small-colony-variant *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from the

- sputum specimens of five patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (2): 529–535.
38. *Nikaido H., Pagès J. M.* Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36 (2): 340–363.
 39. *Souli M., Galani I., Giamarellou H.* Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13 (47): 584–594.
 40. *Bradford P. A.* Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (4): 933–951.
 41. *Bonnin R. A., Nordmann P., Potron A., Lecuyer H., Zahar J. R., Poirel L.* Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (1): 349–354.
 42. *Miriagou V., Cornaglia G., Edelstein M., Galani I., Giske C. G., Gniadkowski M. et al.* Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microb Infect* 2010; 16 (2): 112–122.
 43. *Poirel L., Bonnin R. A., Nordmann P.* Genetic support and diversity of acquired extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative rods. *Infect Genet Evol* 2012; 12 (5): 883–893.
 44. *Adler A., Paikin S., Sterlin Y., Glick J., Edgar R., Aronov R. et al.* A swordless knight: epidemiology and molecular characteristics of the blaKPC-negative sequence type 258 *Klebsiella pneumoniae* clone. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (10): 3180–3185.
 45. *Jacoby G. A.* AmpC β -lactamases *Clin Microbiol Rev* 2009; 22 (1): 161–182.
 46. *Girlich D., Damaceno Q. S., Oliveira A. C., Nordmann P.* OXA-253, a Variant of the Carbapenem-Hydrolyzing Class D β -Lactamase OXA-143 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (5): 2976–2978.
 47. *Jacoby G. A., Munoz-Price L. S.* The new β -lactamases. *New England J Med* 2005; 352 (4): 380–391.
 48. *Bonomo R. A., Szabo D.* Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: Suppl 2: 49–56.
 49. *Walsh T. R., Toleman M. A., Poirel L., Nordmann P.* Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (2): 306–325.
 50. *Vakulenko S. B., Mobashery S.* Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16 (3): 430–450.
 51. *Wachino J., Arakawa Y.* Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updates* 2012; 15 (3): 133–148.
 52. *Rumbo C., Gato E., López M., de Alegría C. R., Fernández-Cuenca F., Martínez-Martínez L. et al.* Contribution of efflux pumps, porins, and β -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (11): 5247–5257.
 53. *Sun Y., Cai Y., Liu X., Bai N., Liang B., Wang R.* The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Intern J Antimicrob Agents* 2013; 41 (2): 110–116.
 54. *Visalli M. A., Murphy E., Projan S. J., Bradford P. A.* AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (2): 665–669.
 55. *Landman D., Georgescu C., Martin D. A., Quale J.* Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21 (3): 449–465.
 56. *Antoniadou A., Kontopidou F., Poulakou G., Koratzanis E., Galani I., Papadomichelakis E.* Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (4): 786–790.
 57. *Adams M. D., Nickel G. C., Bajaksouzian S., Lavender H., Murthy A. R., Jacobs M. R., Bonomo R. A.* Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (9): 3628–3634.
 58. *Hood M. I., Becker K. W., Roux C. M., Dunman P. M., Skaar E. P.* Genetic determinants of intrinsic colistin tolerance in *Acinetobacter baumannii*. *Infect Immun* 2013; 81 (2): 542–551.
 59. *Perez F., Hujer A. M., Hujer K. M., Decker B. K., Rather P. N., Bonomo R. A.* Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (10): 3471–3484.
 60. *Nikaido H., Pagès J. M.* Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36 (2): 340–363.
 61. *Torella J. P., Chait R., Kishony R.* Optimal Drug Synergy in Antimicrobial Treatments. *PLoS Comput Biol* 2010; 6 (6): 130–140.
 62. *Miyasaki Y., Morgan M. A., Chan R. C., Nichols W. S., Hujer K. M., Bonomo R. A. et al.* *In vitro* activity of antibiotic combinations against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* and the effects of their antibiotic resistance determinants. *FEMS Microbiol Let* 2012; 328 (1): 26–31.
 63. *Entenza J. M., Moreillon P.* Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of *in vitro*, animal and case report studies. *Intern J Antimicrob Agents* 2009; 34 (1): 8–19.
 64. *Cirz R. T., Chin J. K., Andes D. R., de Crécy-Lagard V., Craig W. A., Romesberg F. E.* Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance. *PLoS biology* 2005; 3 (6): 1024–1033.
 65. *Aranda J., Bardina C., Beceiro A., Rumbo S., Cabral M. P., Barbé J. et al.* *Acinetobacter baumannii* RecA protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence. *J Bacteriol* 2011; 193 (15): 3740–3747.
 66. *Norton M. D., Spilka A. J., Godoy V. G.* Antibiotic resistance acquired through a DNA damage-inducible response in *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol* 2013; 195 (6): 1335–1345.
 67. *Alibert-Franco S., Mahamoud A., Bolla J. M., Davin-Regli A., Chevalier J., Garnotel E.* Efflux pumps of gram-negative bacteria, a new target for new molecules. *Current Topics Med Chem* 2010; 10 (18): 1848–1857.
 68. *Cortez-Cordova J., Kumar A.* Activity of the efflux pump inhibitor phenylalanine-arginine β -naphthylamide against the AdeFGH pump of *Acinetobacter baumannii*. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 37 (5): 420–424.
 69. *Mahamoud A., Chevalier J., Alibert-Franco S., Kern W. V., Pagès J. M.* Antibiotic efflux pumps in Gram-negative bacteria: the inhibitor response strategy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (6): 1223–1229.
 70. *Chevalier J., Bredin J., Mahamoud A., Malléa M., Barbe J., Pagès J. M.* Inhibitors of antibiotic efflux in resistant Enterobacter aerogenes and Klebsiella pneumoniae strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (3): 1043–1046.
 71. *Russo T. A., Beanan J. M., Olson R., MacDonald U., Cox A. D., Michael F. S. et al.* The K1 capsular polysaccharide from *Acinetobacter baumannii* is a potential therapeutic target via passive immunization. *Infect Immun* 2013; 81 (3): 915–922.
 72. *Hung C. H., Kuo C. F., Wang C. H., Wu C. M., Tsao N.* Experimental phage therapy in treating *Klebsiella pneumoniae*-mediated liver abscesses and bacteremia in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (4): 1358–1365.
 73. *Wang J., Hu B., Xu M., Yan Q., Liu S., Zhu X. et al.* Use of bacteriophage in the treatment of experimental animal bacteremia from imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intern J Molecul Med* 2006; 17 (2): 309–317.
 74. *Yang H., Liang L., Lin S., Jia S.* Isolation and characterization of a virulent bacteriophage AB1 of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiol* 2010; 10 (1): 131.
 75. *Harper D. R., Enright M. C.* Bacteriophages for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Appl Microbiol* 2011; 111 (1): 1–7.
 76. *Shankar R., He L. K., Szilagy A., Muthu K., Gamelli R. L., Filutowicz M. et al.* A novel antibacterial gene transfer treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-induced burn sepsis. *J Burn Care & Research* 2007; 28 (1): 6–12.
 77. *Brogden K. A.* Antimicrobial peptides: pore former or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol* 2005; 3 (3): 238–250.
 78. *Giacometti A., Cirioni O., Del Prete M. S., Barchiesi F., Fortuna M., Drenaggi D. et al.* *In vitro* activities of membrane-active peptides alone and in combination with clinically used antimicrobial agents against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (6): 1716–1719.
 79. *Li X., Zhang L., McKay G. A., Poole K.* Role of the acetyltransferase AAC (6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (4): 803–811.
 80. *Pucci M. J., Bush K.* Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin. Microbiol Rev* 2013; 26 (4): 792–821.
 81. *Thomas-Virnic C. L., Centanni J. M., Johnston C. E., He L. K., Schlosser S. J., Van Winkle K. F. et al.* Inhibition of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* by nonviral expression of hCAP-18 in a bioengineered human skin tissue. *Molec Ther* 2009; 17 (3): 562–569.
 82. *Vaara M.* Agents that increase the permeability of the outer membrane. *Microbiol Rev* 1992; 56 (3): 395–411.
 83. *DeNap J. C. B., Hergenrother P. J.* Bacterial death comes full circle: targeting plasmid replication in drug-resistant bacteria. *Org Biomolec Chem* 2005; 3 (6): 959–966.
 84. *Baquero F., Coque T. M., de la Cruz F.* Ecology and evolution as targets: *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (8): 3649–3660.
 85. *Williams J. J., Hergenrother P. J.* Artificial activation of toxin-antitoxin systems as an antibacterial strategy. *Trends Microbiol* 2012; 20 (6): 291–298.
 86. *Windhorst S., Frank E., Georgieva D. N., Genov N., Buck F., Borowski P. et al.* The Major Extracellular Protease of the Nosocomial Pathogen

Stenotrophomonas maltophilia Characterization of the protein and molecular cloning of the gene. J Biol Chem 2002; 277 (13): 11042–11049.

87. Kaneko Y., Thoendel M., Olakanmi O., Britigan B. E., Singh P. K. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity. J Clin Invest 2007; 117 (4): 877–888.
88. Rai M. K., Deshmukh S. D., Ingle A. P., Gade A. K. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. J Appl Microbiol 2012; 112 (5): 841–852.
89. Schairer D. O., Chouake J. S., Nosanchuk J. D., Friedman A. J. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents. Virulence 2012; 3 (3): 271–279.
90. Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils—a review. Food Chemical Toxicol 2008; 46 (2): 446–475.
91. May J., Chan C. H., King A., Williams L., French G. L. Time-kill studies of tea tree oils on clinical isolates. J. Antimicrob Chemother 2000; 45 (5): 639–643.
92. Sikkema J., De Bont J. A., Poolman B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. Microbiol Rev 1995; 59 (2): 201–222.
93. Trombetta D., Castelli F., Sarpietro M. G., Venuti V., Cristani M., Daniele C. et al. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2474–2478.
94. Choi H. W., Lee B. G., Kim N. H., Park Y., Lim C. W., Song H. K. et al. A role for a menthone reductase in resistance against microbial pathogens in plants. Plant physiol 2008; 148 (1): 383–401.
95. Brooke J. S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev 2012; 25 (1): 2–41.
96. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Intern J. Antimicrob Agents 2010; 36: 50–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маркелова Наталья Николаевна — к. б. н., Отделение лабораторной диагностики ГБУ «Городская клиническая больница № 64 Департамента здравоохранения города Москвы» Москва

Семенова Елена Федоровна — к. б. н., старший научный сотрудник, профессор, кафедра «Общая и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза