

**КОМБИНИРОВАННЫЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД  
ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ МНОГОСТАДИЙНОГО  
МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ МОРЯ  
АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА, АКТИВНОГО  
В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕННОЙ *ESCHERICHIA COLI*  
И ОБЛАДАЮЩЕГО ЗАЩИТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ  
ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ  
И ЭНДОТОКСИЕМИИ.**

**COMBINED SYSTEMS APPROACHES REVEAL  
A MULTISTAGE MODE OF ACTION OF A MARINE  
ANTIMICROBIAL PEPTIDE AGAINST PATHOGENIC  
*ESCHERICHIA COLI* AND ITS PROTECTIVE EFFECT  
AGAINST BACTERIAL PERITONITIS  
AND ENDOTOXEMIA / X. WANG, DA TENG, R. MAO,  
N. YANG, Y. HAO, J. WANG\* // *ANTIMICROB AGENTS  
CHEMOTHER* JANUARY 2017; L: 61: 1: E01056—16.**

Производное ареницина-3, N4, полученное из морских ресурсов, проявило высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных бактерий, но механизм антибактериального действия остаётся невыясненным. Механизм действия N4 в отношении патогенной *Escherichia coli* был впервые изучен с использованием комбинации цитологической и транскриптомной техники. Пептид N4 в течение 1 мин проникал через наружную мембрану, за 30 мин разрушал плазматическую мембрану и за 5 мин локализовался в цитоплазме. Замедление гелеобразования и анализ спектра циркулярного дихроизма показали, что N4 специфически связывается с ДНК и переводит конформацию ДНК из состояния В в состояние С. За 15 мин N4 подавлял на 21,1% синтез ДНК и на 20,6% — синтез РНК. N4 через 0,5 ч индуцировал в клетках *E.coli* некоторые признаки апоптозо-подобной гибели, а именно, задержку таких фаз клеточного цикла, как репликация (R) и деление (D), образование форм реактивного кислорода, деполяризация заряда плазматической мембраны, конденсация хроматина. Трансмиссивной электронной микроскопией были показаны изменения в морфологии клеток, исчезновение плазматической мембраны, вытекание содержимого клетки до сохранения только её контуров; под действием N4 погибало до 100% бактерий. В отклике на N4 было задействовано от 428 до 663 генов с различной экспрессией, ассоциированных, главным образом, с биогеनेзом мембраны (53,9—56,7%) и связыванием ДНК (13,3—14,9%). Защитное действие N4 в отношении мышей, обработанных летальной дозой липополисахарида (ЛПС), выражалось в снижении в сыворотке уровня интерлейкина-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , и  $\alpha$ -фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), а также защите лёгких от повреждения ЛПС. Полученные данные способствовали углублённому пониманию механизма действия антимикробных

пептидов (АМП), созданию руководства по получению и применению новых многоцелевых АМП как терапевтических средств, получаемых из неограниченных морских ресурсов.

\* Key Laboratory of Feed Biotechnology, Ministry of Agriculture, Beijing, China.

\* Gene Engineering Laboratory, Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing, China.

**НОВЫЙ МАКРОЛИДНЫЙ АНТИБИОТИК  
СОЛИТРОМИЦИН НЕ ПРОЛОНГИРУЕТ  
КАРДИАЛЬНУЮ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ:  
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ТРЁХСТОРОННЕЕ  
ПЕРЕКРЁСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
НА ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ.**

**SOLITHROMYCIN, A NOVEL MACROLIDE,  
DOES NOT PROLONG CARDIAC REPOLARIZATION:  
A RANDOMIZED, THREE-WAY CROSSOVER STUDY  
IN HEALTHY SUBJECTS / B. DARPO\*, P. T. SAGER,  
P. FERNANDES, B. D. JAMIESON, K. KEEDY,  
M. ZHOU, D. OLDACH // *J ANTIMICROB CHEMOTHER*  
2017; 72 (2): 515—521.**

В связи с тем, что макролидные антибиотики могут вызывать пролонгацию интервала QT, оценивали влияние нового макролидного антибиотика солитромицина на электрокардиограмму (ЭКГ) здоровых добровольцев обоего пола в формате трёхстороннего перекрёстного исследования. Сорок восемь (48) рандомизированно разделённых на группы добровольцев получали в/в 800 мг солитромицина, 400 мг перорально моксифлоксацина или плацебо. Были сняты 12 ЭКГ, начиная с исходной ЭКГ (до приёма) и далее после приёма лекарства на протяжении 24 ч в виде непрерывной серии измерений. После 40 мин инфузии 800 мг солитромицина среднее геометрическое значение пиковой концентрации в плазме ( $C_{max}$ ) достигало 5,9 (SD: 1,30) мкг/мл. Инфузия солитромицина вызывала увеличение сердечных сокращений в мин с пиком 15 bpm сразу после окончания инфузии. Отклонение от исходного значения QTcF ( $\Delta$ QTcF) было сходным после введения солитромицина и плацебо, и в результате коррекция на плацебо  $\Delta$ QTcF ( $\Delta\Delta$ QTcF) отклонение для солитромицина было незначительным на всех временных отрезках с пиковым значением 2,8 ms (верхняя граница 90% ДИ: 4,9 ms) на 4 ч. На линейной модели экспозиция-отклик с солитромицином наблюдалась статистически значимая слабая негативная реакция  $-0,86$  ms на нг/мл (90% ДИ:  $-1,19$  до  $-0,53$ ;  $p=0,0001$ ). Способность исследования в данном формате выявлять небольшие измене-

ния QT была также подтверждена на примере отклика на моксифлоксацин. Солитромицин не оказывал клинически значимого влияния на PR или QRS интервал. Итак, в отличие от других макролидных антибиотиков, солитромицин не вызывал пролонгации QT.

\* Karolinska Institutet, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Clinical Sciences, Danderyd's Hospital, Stockholm, Sweden.

\* iCardiac Technologies, Inc., 150 Allens Creek Road, Rochester, NY 14618, USA.

**МОНОТЕРАПИЯ ПОЛИМИКСИНОМ  
ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ  
ПРОТИВ КАРБАПЕНЕМОУСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ:  
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ.**

**POLYMYXIN MONOTHERAPY OR IN COMBINATION  
AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT BACTERIA:  
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS /  
O. ZUSMAN\*, S. ALTUNIN, F. KOPPEL, Y. D. BENATTAR,  
H. GEDIK // J ANTIMICROB CHEMOTHER 2016;  
72 (1): 29–39.**

Задачей исследования было суммировать имеющиеся данные о монотерапии полимиксином (РМВ) и комбинированной на его основе терапии против устойчивых к карбапенемам грамотрицательных бактерий. В обзор были включены наблюдательные исследования и рандомизированные контролируемые испытания (RCT), сравнивающие монотерапию и РМВ-комбинированную терапию взрослых больных с инфекциями, обусловленными карбапенемоустойчивыми и карбапенемазобразующими грамотрицательными бактериями. Главным показателем была 30-дневная смертность. В рандом-эффекты мета-анализа были включены значения нескорректированных, uOR, и скорректированных, OR, отношений рисков с 95% ДИ. Всего были использованы результаты 22 исследований, содержащих 28 сравнительных данных. При монотерапии РМВ (значение uOR = 1,58; 95%ДИ = 1,03–2,42), показатель смертности был сравним с таковым при комбинированной терапии РМВ+карбапенем (7 наблюдательных исследований, 537 больных), без гетерогенности. В подгруппах исследований с серьёзным и критическим риском ошибки в оценке значения uOR составили, соответственно, 0,94 (95%ДИ = 0,42–2,09) и 1,94 (95%ДИ = 1,17–3,23). Смертность при монотерапии РМВ была существенно выше по сравнению с комбинированной терапией РМВ с тигециклином, аминогликозидами или фосфомицином: uOR 1,57 (95%ДИ = 1,06–2,32) в целом (10 наблюдательных исследований и 1 RCT, 585 больных) и

uOR 2,09 (95%ДИ = 1,21–3,6) при *Klebsiella pneumoniae* бактериемии (7 наблюдательных исследований, 285 больных, без гетерогенности); при очень низкой степени доказательности. В 2-х RCT и 1 наблюдательном испытании, оценивающих комбинированную терапию РМВ+рифампицин при *Acinetobacter baumannii* инфекциях, не было показано различий в смертности по сравнению с монотерапией РМВ при умеренной степени доказательности. Таким образом, наблюдаемая в наблюдательных исследованиях значительная ассоциация между РМВ монотерапией и смертностью не может служить доказательством эффективности комбинированной терапии из-за низкой степени доказательности. Только данные 3 RCT показали отсутствие влияния комбинаций рифампицин+РМВ и фосфомицин+РМВ на смертность при *Acinetobacter baumannii* инфекциях.

\* Department of Medicine E, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel.

**КОМБИНАЦИЯ ПОЛИМИКСИНА В С МЕРОПЕНЕМОМ  
ПРОТИВ КАРБАПЕНЕМАЗООБРАЗУЮЩЕЙ  
KLEBSIELLA PNEUMONIAE: ФАРМАКОДИНАМИКА  
И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ.**

**POLYMYXIN B IN COMBINATION WITH MEROPENEM  
AGAINST CARBAPENEMASE-PRODUCING KLEBSIELLA  
PNEUMONIAE: PHARMACODYNAMICS  
AND MORPHOLOGICAL CHANGES / R. SHARMA,  
S. PATEL, C. ABOUD, J. DIEP, N. S. LY, J.M. POGUE,  
K. S. KAYE, J. LI, G. G. RAO\* // INTERNATIONAL  
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS FEBRUARY  
2017: 49; 2: 224–232.**

Комбинированная терапия представляется полезным приёмом преодоления устойчивости при отсутствии новых антибиотиков. Была изучена фармакодинамика (ФД), в т.ч. влияние полимиксина В (РМВ) и меропенема по отдельности и в комбинации на морфологию клеток карбапенемазобразующих клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae* (n=10), выделенных от больных, леченных по поводу медиастинита. Были идентифицированы карбапенемазы (КРС) и определены значения МПК микроразведениями в бульоне. С РМВ (0,5–16 мг/л) и меропенемом (20–120 мг/л) по отдельности и в комбинации были выполнены 24-часовые «time-kill» исследования с исходным инокуломом 10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Для анализа изменений бактериальной морфологии после обработки антибиотиками использовали сканирующую электронную микроскопию (СЭМ), а для количественной оценки ФД — метод log изменения. Все штаммы содержали ген *bla*<sub>KPC-2</sub> и были устойчивы к меропенему (МПК ≥ 8 мг/л). Клинически реле-

вантные концентрации РМВ (0,5; 1,0 и 2,0 мг/л) в комбинации с меропенемом оказывали синергидный эффект на все штаммы, за исключением ВРКР28 (полимиксино-и меропенемоустойчивый штамм с МПК для обоих антибиотиков >128 мг/л). Все концентрации РМВ и меропенема в комбинации были бактерицидны в отношении чувствительных к РМВ штаммов, имеющих значения МПК меропенема ≤16 мг/л. СЭМ выявила обширные морфологические изменения после обработки комбинацией РМВ и меропенема в сравнении с обработкой отдельными антибиотиками. Кроме того, морфологические изменения снижались при повышении уровня устойчивости штамма, что выражалось в возросшем значении МПК меропенема. Антимикробный эффект является не только суммой действий каждого антибиотика, но результатом их различного действия на защитный механизм бактерии.

\* Clinical Pharmacology & DMPK, MedImmune LLC, Mountain View, CA, USA.

**ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ  
МЕРОПЕНЕМА С ПОЛИМИКСИНОМ В:  
НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ  
ACINETOBACTER BAUMANNII К КАРБАПЕНЕМАМ.**

**HIGH-INTENSITY MEROPENEM COMBINATIONS  
WITH POLYMYXIN B: NEW STRATEGIES TO OVERCOME  
CARBAPENEM RESISTANCE IN ACINETOBACTER  
BAUMANNII / J. R. LENHARD, J. B. BULITTA,  
T. D. CONNELL, N. KING-LYONS, C. B. LANDERSDORFER,  
S.-E. CHEAN, V. THAMLIKITKUL, B. S. SHIN, G. RAO,  
P. N. HOLDEN, T. J. WALSH, A. FORREST, R. L. NATION,  
J. LI, B.T. TSUJI\*//J ANTIMICROB CHEMOTHER 2016;  
72 (1): 153–165.**

Фармакодинамика комбинаций полимиксин В (РМВ)/карбапенем в отношении устойчивых к карбапенемам штаммов *Acinetobacter baumannii* (CRAB) в значительной степени не изучена. Целью исследования было определить, усиливает ли интенсификация меропенем-содержащих режимов терапии в комбинации с РМВ бактерицидность и подавление устойчивости CRAB штаммов к карбапенемам. Исследовали методом «time-kill» бактерицидное действие комбинаций РМВ/меропенема в отношении 3 чувствительных к РМВ (МПК РМВ 0,5 мг/л) CRAB штаммов ATCC 19606, N16870 и 03-149-1 (МПК меропенема = 4, 16 и 64 мг/л, соответственно) при 10<sup>8</sup> КОЕ/мл. Для имитации клинических режимов введения РМВ и меропенема (инфузия 2, 4, 6 и 8 г каждые 8 ч) на протяжении более 14 дней на примере штамма N16870 с 10<sup>8</sup> КОЕ/мл использовали модель инфекции с диализными

мембранами. Были разработаны новые математические модели на основе S-ADAPT. Согласно математическому моделированию экспериментов «time-kill» наличие в комбинации РМВ резко снижало концентрацию меропенема для достижения 50% максимальной активности в отношении меропенемоустойчивой популяции: с 438 до 82,1 (ATCC 19606), с 158 до 93,6 (N16870) и с 433 до 76,0 мг/л (03-149-1). Максимальный бактерицидный эффект комбинации был сходным для всех 3 штаммов, несмотря на различные значения МПК ( $E_{max} = 2,13; 2,08$  и  $2,15$ ; МПК меропенема 4, 16 и 64 мг/л, соответственно). Увеличение дозы меропенема на модели с диализными мембранами с 2 г каждые 8 ч до 8 г/8 ч приводило к гибели бактерий при вторичном росте на >2,5 log<sub>10</sub> КОЕ/мл к 72 ч (2 г/8 ч) или к полной эрадикации к 336 ч (8 г/8 ч). Увеличение дозы меропенема в комбинации с РМВ может представлять уникальную стратегию эрадикации CRAB независимо от значения МПК меропенема.

\* Laboratory for Antimicrobial Dynamics, NYS Center of Excellence in Bioinformatics & Life Sciences, Buffalo, NY, USA.

\* School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, NY, USA.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
MCR-1-СОДЕРЖАЩИХ ПЛАЗМИД, ДАЮЩАЯ  
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ,  
ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ДИССЕМИНАЦИЮ  
ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К КОЛИСТИНУ.**

**GENETIC CHARACTERIZATION OF MCR-1-BEARING  
PLASMIDS TO DEPICT MOLECULAR MECHANISMS  
UNDERLYING DISSEMINATION OF THE COLISTIN  
RESISTANCE DETERMINANT / R. LI, M. XIE, J. ZHANG,  
Z. YANG, L. LIU, X. LIU, Z. ZHENG, E. W.-C. CHAN,  
S. CHEN\*//J ANTIMICROB CHEMOTHER 2017;  
72 (2): 393–401.**

Задачей исследования был сравнительный анализ *mcr-1*-содержащих плазмид, выделенных из штаммов *Escherichia coli* животного происхождения, и исследование возможных механизмов диссеминации *mcr-1*. Было проверено на наличие гена *mcr-1* 97 БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli*, выделенных на свинофермах Китая, 50 из них были охарактеризованы на молекулярном уровне, а *mcr-1*-несущие плазмиды были подвергнуты биоинформационному анализу. Были установлены 3 главных типа *mcr-1*-несущих плазмид: IncX4 (33 kb), IncI2 (60 kb) и IncHI2 (216-280 kb), из которых плазмиды IncX4 и IncI2 содержали только ген *mcr-1*, тогда как в плаزمидах IncHI2

типа поблизости от гена *mcr-1* были обнаружены множественные детерминанты устойчивости, включая *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>CMY</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *fosA*, *qnrS*, *floR* и *oqxAB* в различных комбинациях. Профиль *mcr-1*-несущих плазмид сильно варьировал, общим явлением было сосуществование двух *mcr-1*-содержащих плазмид. Число *mcr-1*-содержащих плазмид не влияло на значение МПК колистина. Сравнительный анализ плазмид показал, что наиболее активной в распространении кассеты с *mcr-1* геном, имеющей варьирующую структуру (*mcr-1-orf*, *IS<sub>Apl1</sub>-mcr-1-orf* и Tn6330), была плазида IncHI2 типа. Было установлено, что ключевым элементом, опосредующим перемещение *mcr-1* в различные плазмиды через образование промежуточного продукта кольцевого строения, является новый транспозон Tn6330, имеющий структуру *IS<sub>Apl1</sub>-mcr-1-orf-IS<sub>Apl</sub>*. Итак, ген *mcr-1* может диссеминировать с помощью множественных мобильных элементов, в т.ч. кольцевой промежуточной формы Tn6330, и плазмид, содержащих такие элементы. Функциональный механизм Tn6330, типично сложного транспозона, содержащего *mcr-1*, ещё предстоит исследовать.

\* Shenzhen Key Lab for Food Biological Safety Control, Food Safety and Technology Research Center, Hong Kong PolyU Shen Zhen Research Institute, Shenzhen, P. R. China.

\* The State Key Lab of Chirosciences, Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong SAR.

**КЛАССИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ УСИЛИВАЮТ АКТИВНОСТЬ ДАПТОМИЦИНА В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО STAPHYLOCOCCUS AUREUS И КОЛИСТИНА В ОТНОШЕНИИ ACINETOBACTER BAUMANNII.**

**CLASSICAL  $\beta$ -LACTAMASE INHIBITORS POTENTIATE THE ACTIVITY OF DAPTOMYCIN AGAINST METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND COLISTIN AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII / G. SAKOULAS\*, W. ROSE, A. BERTI, J. OLSON, J. MUNGUIA, P. NONEJUIE, E. SAKOULAS, M. J. RYBAK, J. POGLIANO, V. NIZET // ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER FEBRUARY 2017; 61: 2: E01745—16.**

Была предпринята попытка выяснить, усиливают ли ингибиторы бета-лактамаз (ИБЛ) активность даптомицина (ДАП) в отношении метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), пептидного антибиотика колистина (КОЛ) в отношении нозокомиального патогена *Acinetobacter baumannii*, и антимикробного пептида человека кателицидина LL37 в отношении выше назван-

ных патогенов. Были определены кривые гибели бактерий под действием ДАП и LL37 в отношении MRSA, *S.aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и гетерогенной чувствительностью (hVISA) в присутствии или без ИБЛ. Было также определено бактерицидное действие КОЛ и LL37 на *A.baumannii*. Связывание BODIPY (борон-дипиррометен)-меченного ДАП с MRSA, культивируемого в присутствии тазобактама (ТАЗ), определяли микроскопированием. Комбинация КОЛ с ТАЗ была изучена на модели *A.baumannii* пневмонии у мышей. ТАЗ не обладал *in vitro* активностью в отношении MRSA и *A.baumannii*. Добавление ТАЗ к ДАП приводило к большему снижению восстановленного через 24 ч числа КОЕ MRSA на 2 — 5 log<sub>10</sub> по сравнению с действием одного ДАП. Комбинация ТАЗ+КОЛ демонстрировала синергизм в отношении 4 из 5 проверенных штаммов *A.baumannii*, согласно данным кривых гибели бактерий. Рост в присутствии 20 мг/л ТАЗ вызывал 2—2,5-кратное увеличение интенсивности связывания BODIPY-ДАП с MRSA и hVISA штаммами. ТАЗ значительно увеличивал бактерицидность LL37 *in vitro* в отношении MRSA и *A.baumannii*. На модели *A.baumannii* пневмонии у мышей ТАЗ также повышал активность КОЛ. Таким образом, классические ИБЛ демонстрировали синергизм с пептидными антибиотиками. Поскольку ИБЛ обладают слабой антимикробной активностью, увеличение селективного подавления антибиотикорезистентности было неожиданным. Применение комбинаций ИБЛ с пептидными антибиотиками требует дальнейшего изучения.

\* University of California-San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA.

\* Sharp Healthcare System, San Diego, California, USA.

**ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ УСИЛИВАЮТ СИНЕРГИЗМ МЕЖДУ БЕТАЛАКТАМНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ И ДАПТОМИЦИНОМ В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**$\beta$ -LACTAMASE INHIBITORS ENHANCE THE SYNERGY BETWEEN  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS AND DAPTOMYCIN AGAINST METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS / K. E. R. HENSON, J. YIM, J. R. SMITH, G. SAKOULAS, M. J. RYBAK\* // ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER JANUARY 2017; 61: 1: E01564—16.**

Число доказательств в пользу применения комбинированной терапии при тяжёлых инфекциях, вызванных метициллиноустойчивым *Staphylococcus*

*aureus* (MRSA), постоянно растёт. В экспериментах «time-kill» был исследован синергидный эффект комбинации даптомицина (ДАП) с пиперациллином/тазобактамом или ампициллином/сулбактамом в отношении MRSA. Комбинация ДАП с бета-лактамом+ ингибитор бета-лактамаз (ИБЛ) оказывала синергидное действие на 6 из 8 штаммов. В отношении 5 из 8 штаммов синергидный эффект наблюдали только в присутствии ИБЛ, что свидетельствует о роли ИБЛ в синергидном действии комбинации пептид+бета-лактамам.

\* Division of Infectious Diseases, Wayne State University and Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, USA.

\* Anti-infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* К БЕТАЛАКТАМАМ, ОПОСРЕДОВАННОЕ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ДАПТОМИЦИНУ (ЭФФЕКТ «КАЧЕЛЕЙ»).**

**MOLECULAR BASES DETERMINING DAPTOMYCIN RESISTANCE-MEDIATED RESENSITIZATION TO  $\beta$ -LACTAMS (SEESAW EFFECT) IN METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / A. RENZONI, W. L. KELLEY, R. R. ROSATO, M. P. MARTINEZ, M. ROCH, M. FATOURAEI, D. P. HAEUSSER, W. MARGOLIN, S. FENN, R. D. TURNER, S. J. FOSTER, A.E. ROSATO\* // ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER JANUARY 2017; 61: 1: E01634–16.**

Устойчивость к антимикробным препаратам обозначена как одна из главных угроз в глобальном здравоохранении, и эта проблема нарастает. Инфекции, обусловленные метициллиноустойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), относятся к числу наиболее трудно поддающихся лечению в условиях клиники из-за устойчивости MRSA почти ко всем применяемым антибиотикам. Циклический анионный липопептид даптомицин (ДАП) является основой анти-MRSA терапии. Пониженная чувствительность к ДАП (ДАП-устойчивость, DAP<sup>r</sup>) часто сопровождается парадоксальным снижением устойчивости к бета-лактамам, явлением, известным как «эффект качелей». Несмотря на различия фенотипов устойчивости, комбинация ДАП с бета-лактамами характеризуется как клинически эффективная при профилактике и лечении больных с инфекциями, вызванными DAP<sup>r</sup> MRSA штаммами. Механизмы взаимодействия между ДАП и бета-лак-

тамами в основном не известны. Здесь приведены результаты изучения роли *mprF* и индуцированных ДАП мутаций в сенсбилизации к бета-лактамам и участия их в эффективном бактерицидном действии комбинации ДАП+оксациллин(ОКСА). Результатом действия комбинации ДАП+ОКСА было нарушение клеточной стенки, включая изменения в инсерции пептидогликана, делокализации пенициллин-связывающего белка 2(ПСБ 2) и снижение количества ПСБ 2а в мембране, наряду с повышением транскрипции *tesA* через регуляторные *tes* элементы. Было найдено, что ключевым элементом ДАП-устойчивости является сенсор-регулятор *VraSR* (двухкомпонентная система, регулирующая транскрипционную индукцию ПСБ2 под влиянием ванкомицина), инициирующий *mprF*-опосредованные модификации мутированной клеточной мембраны, в результате чего нарушаются локализация PrsA и функции шаперона, которые существенны для созревания ПСБ 2а, ключевой детерминанты устойчивости к бета-лактамам. Полученные данные впервые показали, что в синергидные эффекты между ДАП и бета-лактамами вовлечена PrsA — посттранскрипционная регуляция ПСБ 2а клеточной мембраны.

\* Department of Pathology and Genomic Medicine, Center for Molecular and Translational Human Infectious Diseases Research, Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, USA.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДУЦЕНТОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И АМРС ТИПА, И КАРБАПЕНЕМАЗ СРЕДИ ШТАММОВ ENTEROBACTERIACEAE, ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МОЧЕВОГО ТРАКТА В АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКОМ РЕГИОНЕ В ПЕРИОД 2008–2014 ГГ., ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОНИТОРИНГА ТЕНДЕНЦИЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ (SMART).**

**DISTRIBUTION OF ESBLs, AMPC  $\beta$ -LACTAMASES AND CARBAPENEMASES AMONG ENTEROBACTERIACEAE ISOLATES CAUSING INTRA-ABDOMINAL AND URINARY TRACT INFECTIONS IN THE ASIA-PACIFIC REGION DURING 2008–2014: RESULTS FROM THE STUDY FOR MONITORING ANTIMICROBIAL RESISTANCE TRENDS (SMART) / S.-S. JEAN, PO-REN HSUEN\*, ON BEHALF OF THE SMART ASIA-PACIFIC GROUP // J ANTIMICROB CHEMOTHER 2017; 72 (1): 166–171.**

Исследовали устойчивость к антимикробным препаратам и молекулярные характеристики бета-лактамаз (БЛРС, АмрС бета-лактамазы и карбапенемазы) штаммов Enterobacteriaceae, возбудителей инфекций брюшной полости (ИБП) у госпитали-

зированных больных в азиатско-тихоокеанском регионе (АТР) в период 2008—2014 гг. Для определения типов бета-лактамаз у 2893 штаммов с МПК эртапенема  $>0,5$  мг/л использовали multiplex-ПЦР. Для большинства штаммов также фиксировали время выявления их в больнице. Уровень нечувствительности к имипенему среди 2728 (94,3%) штаммов Enterobacteriaceae с подтверждённой продукцией бета-лактамаз в АТР был низким (в среднем 7,9%), за исключением штаммов из Вьетнама (17,7%) и Филиппин (10,2%). Доминирующими типами БЛРС среди возбудителей ИБП были СТХ-М-15 и СТХ-М-14. Самыми многочисленными вариантами AmpC бета-лактамаз были  $bla_{CMY-2}$  у штаммов *Escherichia coli* и  $bla_{DHA-1}$  у штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Приобретение  $bla_{CMY-2}$  и  $bla_{DHA-1}$  аллелей штаммами Enterobacteriaceae, возбудителями ИБП, было в большей степени внебольничным (38,0% и 42,6%, соответственно). АСТ и MIR варианты AmpC были обнаружены, главным образом, в *Enterobacter species*. Штаммы *E.coli*, *K.pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*, несущие  $bla_{NDM-1,4,5,7}$ , обычно идентифицировали среди возбудителей ИБП, выделенных во Вьетнаме и на Филиппинах, а штаммы с  $bla_{OXA-48}$  исключительно во Вьетнаме. Высокий уровень устойчивости требует активной политики контроля для преодоления негативной тенденции развития антибиотикоустойчивости среди видов Enterobacteriaceae, возбудителей ИБП.

\* Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

**ВНЕБОЛЬНИЧНОЕ НОСИТЕЛЬСТВО  
БЛРС-ПРОДУЦЕНТОВ *ESCHERICHIA COLI*,  
АССОЦИИРУЕТСЯ СО ШТАММАМИ НИЗКОЙ  
ПАТОГЕННОСТИ: ШВЕДСКОЕ НАЦИОНАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ.**

COMMUNITY CARRIAGE OF ESBL-PRODUCING  
ESCHERICHIA COLI IS ASSOCIATED WITH STRAINS  
OF LOW PATHOGENICITY: A SWEDISH NATIONWIDE  
STUDY / S. NY, S. LÖFMARK, S. BÖRJESSON,  
S. ENGLUND, M. RINGMAN, J.BERGSTRÖM,  
P. NAUCLÉR, C. G. GISKE\*, S. BYFORS // J ANTIMICROB  
CHEMOTHER 2017; 72 (2): 582—588.

Внебольничное носительство БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* (*Ec*-БЛРС) является широко распространённым явлением, но необходимо было установить связь между носительством и инфекцией. Сравнивали молекулярные характеристики *Ec*-БЛРС у внебольничных носителей и штаммов, вызывающих инвазивные инфекции. В шведских общинах от рандомизировано отобран-

ных жителей было собрано 2134 фекальных проб, в которых было определено наличие *Ec*-БЛРС. Все добровольцы были опрошены о частных факторах риска носительства *Ec*-БЛРС. Ещё 418 штаммов *E.coli*, возбудителей инфекции кровотока (ИК), предполагаемых продуцентов БЛРС, были получены из шведских лабораторий. Все штаммы были гено- и фенотипированы. Результаты показали, что популяция *Ec*-БЛРС, полученная от носителей, характеризовалась низкой патогенностью по сравнению со штаммами, возбудителями ИК, соотношение штаммов *E.coli*, относящихся к филогруппе B2, ST131 и ST131 субклона H30-Rx, у носителей было низкое. У штаммов, выделенных от носителей, был более низкий уровень мультирезистентности. Показатель носительства *Ec*-БЛРС у здоровых шведских добровольцев составлял 4,7% (101/2134). Факторами риска, связанными с носительством, были путешествия в страны Азии (OR=3,6, 95% ДИ=1,4—9,2) и Африки (OR=3,6, 95% ДИ=1,7—7,7), диета, исключая свинину (OR=0,5, 95% ДИ=0,3—0,8 при употреблении свинины). Таким образом, факторы риска, ассоциированные с более высокой патогенностью, были более обычны при ИК, чем при носительстве. Это означает, что риск инвазивной *Ec*-БЛРС ИК может быть умеренным для многих носителей в общине, но в то же время носительство *Ec*-БЛРС штаммов высокого риска должно быть в центре внимания при профилактических мерах.

\* Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Stockholm, Sweden.  
Department of Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

**СРАВНЕНИЕ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ  
С БАКТЕРИЕМИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ  
ПРОДУЦИРУЮЩИМИ ИЛИ НЕ ПРОДУЦИРУЮЩИМИ  
КАРБАПЕНЕМАЗУ УСТОЙЧИВЫМИ  
К КАРБАПЕНЕМАМ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ  
ENTEROBACTERIACEAE.**

COMPARING THE OUTCOMES OF PATIENTS  
WITH CARBAPENEMASE-PRODUCING  
AND NON-CARBAPENEMASE-PRODUCING  
CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE  
BACTEREMIA / P. D. TAMMA, K. E. GOODMAN,  
A. D. HARRIS, T. TEKLE, A. ROBERTS, A. TAIWO,  
P. J. SIMNER\* // CLIN INFECT DIS 2017; 64 (3): 257—264.

Карбапенемоустойчивые энтеробактерии (КУЭ) как возбудители инфекций ассоциируются со значительным уровнем смертности. Поскольку существуют различные механизмы устойчивости к карбапенемам, остаётся невыясненным, зависят ли показатели смертности от механизма устойчивос-

ти, т.е. обладает ли механизм устойчивости прогностической информативностью. Было выполнено обсервационное сравнительное исследование показателей 14-дневной смертности у больных бактериемией, обусловленной продуцирующими карбапенемазу (КП) КУЭ и не продуцирующими карбапенемазу (не КП) КУЭ. На всех больных были собраны клинические данные. Идентификацию генов, кодирующих бета-лактамазы, у всех штаммов выполняли методом микрочипирования ДНК. За период исследования было установлено 83 уникальных эпизода монобактериальной КУЭ бактериемии: 37 (45%) КП-КУЭ и 46 (55%) не КП-КУЭ. Большинство КП-КУЭ штаммов содержали *bla*<sub>KPC</sub> (92%), далее *bla*<sub>NDM</sub> (5%) и *bla*<sub>OXA-48</sub>-типа (3%). Значения МПК меропенема у КП-КУЭ штаммов были  $\geq 16$  мкг/мл, тогда как у не КП-КУЭ штаммов  $\leq 1$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ). Всего в течение 14 дней умерло 18 (22%) больных, в т.ч. 12 (32%) в группе КП-КУЭ и 6 (13%) в группе не КП-КУЭ. В соответствии с тяжестью бактериемии в 1-й день, сопутствующими медицинскими обстоятельствами и различной антибиотикотерапией, отношение рисков смертности у больных группы КП-КУЭ было более чем в 4 раза выше, чем в группе не КП-КУЭ (OR 4,92; 95% ДИ 1,01–24,81). Итак, можно полагать, что КП-КУЭ могут быть более вирулентными, чем не КП-КУЭ, и ассоциируются с более плохими исходами, что подчёркивает важность определения механизмов устойчивости КУЭ при выборе антибиотикотерапии.

\* Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

**ПИПЕРАЦИЛЛИН/ТАЗОБАКТАМ  
КАК АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
КАРБАПЕНЕМАМИ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОГО  
ТРАКТА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ENTEROBACTERIACEAE,  
ПРОДУЦЕНТАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО  
СПЕКТРА: IN SILICO ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ.**

**PIPERACILLIN/TAZOBACTAM AS AN ALTERNATIVE  
ANTIBIOTIC THERAPY TO CARBAPENEMS  
IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT  
INFECTIONS DUE TO EXTENDED-SPECTRUM  
 $\beta$ -LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE:  
AN IN SILICO PHARMACOKINETIC STUDY/  
H. GUET-REVILLET, E. TOMINI, A. EMIRIAN,  
O. JOIN-LAMBERT, H. LÉCUYER, J.-R. ZAHAR\*,  
V. JULLIEN, // INT J ANTIMICROB AGENTS 2017;  
49: 1: 62–66.**

Вопрос о пиперациллине/тазобактаме (ТЗП) как альтернативе карбапенемам при инфекциях, вы-

званных Enterobacteriaceae, продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС-Е), остаётся спорным. На примере пиелонефрита оценивали возможности достижения целевых фармакодинамических (ФД) показателей в двух различных режимах ТЗП терапии при инфекциях, обусловленных продуцирующими БЛРС *Escherichia coli* (БЛРС-Ес) и *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС-Кр). Были определены значения МПК у 144 штаммов БЛРС-Ес и 111 штаммов БЛРС-Кр, возбудителей пиелонефрита. Вероятность достижения ФД показателей (50% *fT* > МПК и 100% *fT* > МПК) при дозах ТЗП 4 г/каждые 8 ч и 4,5 г/каждые 6 ч в виде короткой (1 ч) или пролонгированной (4 ч) инфузии, или 12–18 г/сут в виде длительной (суточной) инфузии определяли, используя 2 известные популяционные фармакокинетические модели и метод Монте Карло. Только 133 БЛРС-Ес и 74 БЛРС-Кр штамма, чувствительные к ТЗП и имеющие значения МПК, обеспечивающие необходимый диаметр зоны подавления, были пригодны для моделирования. Результаты, полученные на двух моделях, были сходными, но только пролонгированная и длительная инфузии позволяли достичь с 90% вероятностью 50% *fT* > МПК независимо от вида бактерии. Результат 100% *fT* > МПК с 70% вероятностью в отношении популяции БЛРС-Ес мог быть достигнут только при комбинации длительной и пролонгированной инфузии с максимальной дозой антибиотика. Достижение 100% *fT* > МПК с >90% вероятностью в отношении БЛРС-Кр было возможно только в режиме длительной инфузии дозы 18 г/сут. ТЗП может использоваться при пиелонефрите лёгкой формы, вызванном чувствительными БЛРС-Ес при подтверждении оптимальности выбранного режима введения антибиотика. Риск неудачи терапии в случае тяжёлой формы БЛРС-Кр пиелонефрита может быть выше, что свидетельствует в пользу применения длительной инфузии.

\*Laboratoire de microbiologie, Hôpital Avicenne, 125 rue Stalingrad, 93000 Bobigny, France.

**ВОЗВРАЩЕНИЕ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ  
БЕТАЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ, НО В КАЧЕСТВЕ  
АНТИВИРУЛЕНТНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ,  
ВЫЗВАННЫХ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**REDEPLOYING  $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS AS A NOVEL  
ANTIVIRULENCE STRATEGY FOR THE TREATMENT OF  
METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS  
INFECTIONS / E. M. WATERS, J. K. RUDKIN,  
S. COUGHLAN, G. C. CLAIR, J. N. ADKINS, S. GORE,  
G. XIA, N. S. BLACK, T. DOWNING, E. O'NEILL,  
A. KADIOGLU, J. P. O'GARA\* // J. INFECT. DIS. (2017)  
215 (1): 80–87.**

Инновационное применение существующих антибиотиков является важным стратегическим подходом, направленным на преодоление нарастающего кризиса, вызванного антибиотикоустойчивостью. Сообщается о новом подходе в лечении MRSA инфекций, продемонстрировавшем значительное ослабление вирулентности MRSA оксациллином, несмотря на устойчивость патогена к антибиотику. Методами *in vitro* и на *in vivo* моделях инвазивной пневмонии и сепсиса было показано, что у обработанных оксациллином штаммов MRSA вирулентность была значительно ослаблена. Этот эффект базируется преимущественно на оксациллинозависимой репрессии системы кворум-сенсинга, регулируемой дополнительным геном, и изменении строения клеточной стенки, что, в свою очередь, ведёт к повышению чувствительности бактерий к защитной бактерицидной системе хозяина. Полученные данные означают, что беталактамы антибиотики в качестве вспомогательных антивирулентных агентов следует включать в режим лечения больных с MRSA инфекциями. Этот подход представляет важное изменение лечения MRSA инфекций в современной клинической практике, значительно улучшающее исход болезни безопасным и недорогим способом.

\*Department of Microbiology, National University of Ireland, Galway, Ireland.

#### КЛИНДАМИЦИН ВЛИЯЕТ НА ВИРУЛЕНТНЫЕ ФАКТОРЫ СРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ А И УЛУЧШАЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ.

**CLINDAMYCIN AFFECTS GROUP A STREPTOCOCCUS VIRULENCE FACTORS AND IMPROVES CLINICAL OUTCOME / F. ANDREONI, C. ZÜRCHER, A. TARNUTZER, K. SCHILCHER, A. NEFF, N. KELLER, E. M. MAGGIO, C. POYART, R. A. SCHUEPBACH, A.S. ZINKERNAGEL\* // J INFECT DIS 2017; 215 (2): 269–277.**

Стрептококки группы А (GAS) обладают целым арсеналом вирулентных факторов, усугубляющих такие жизнеугрожающие инфекции, как некротизирующий фасцит (НФ). Современные терапевтические режимы включают хирургическую обработку раны и лечение антибиотиками, активными в отношении клеточной стенки патогена. Несмотря на отсутствие доказательности клинической эффективности, рекомендовано при лечении добавление клиндамицина. Как показали наблюдательные исследования, клиндамицин (КЛИ), был назначен только 63% больных с тяжёлой GAS инвазивной инфекцией, что отражает существующую клиническую дилемму. Задачей настоящего исследования было определить, улучшает ли КЛИ

исход лечения НФ за счёт модуляции вирулентных факторов у КЛИ-чувствительных и КЛИ-устойчивых штаммов GAS *in vitro* и *in vivo*. Обработка КЛИ *in vivo* снижала активность ДНК Sda1 и стрептолизина О (SLO), тогда как *in vitro* в субингибиторных концентрациях КЛИ индуцировал экспрессию и активность SLO, ДНКазы и протеазы клеточной оболочки *Streptococcus pyogenes*. По результатам экспериментов *in vivo*, можно предполагать, что КЛИ следует вводить больным НФ как можно раньше, а исследования *in vitro* подчёркивают существенное значение высоких доз КЛИ.

\* Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich, University Zurich, Rämistr. 100, Zürich 8091, Switzerland.

#### ПОНИМАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ОСТРОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА PSEUDOMONAS AERUGINOSA ИНФЕКЦИЮ: РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ И МУЛЬТИУСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ НА МОДЕЛИ ПЕРИТОНИТА У МЫШЕЙ.

**UNDERSTANDING THE ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION: DIFFERENCES BETWEEN SUSCEPTIBLE AND MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS IN A MOUSE PERITONITIS MODEL / S. GÓMEZ-ZORRILLA, L. CALATAYUD, C. JUAN, G. CABOT, F. TUBAU, A. OLIVER, M. A. DOMINGUEZ, J. ARIZA, C. PEÑA\* // INT J ANTIMICROB AGENTS 2017; 49: 2: 198–203.**

Нарастающее число штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) связано с распространением нескольких международных эпидемических клонов, т.н. клонов высокого риска. Связь между МЛУ и состоянием фитнеса остаётся невыясненной, также мало известно о воспалительной реакции хозяина на острые *P.aeruginosa* инфекции. Исследовали воспалительный отклик на штаммы, относящиеся к наиболее важным клонам высокого риска, и сравнивали с ответной реакцией на клинические чувствительные штаммы. Были изучены 9 штаммов *P.aeruginosa*, в т.ч. наиболее клинически важных клонов высокого риска с МЛУ (ST111, ST175 и ST235). Воспалительный отклик, выраженный выделением в сыворотку интерлейкинов, исследовали на модельном перитоните-сепсисе у мышей на 4, 8 и 12 ч. Уровни  $\alpha$ -фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) и интерлейкина-10 (IL-10) были значительно выше во всех 3 временных точках у мышей, инфицированных чувствительными штаммами, по сравнению с животными, инокулированными МЛУ штаммами. Уровни IL-6 на 8 и 12 ч были выше в случае клинических чувствительных штаммов ( $p=0,036$  и  $p=0,007$ , соответственно). Количество



бактерий (log КОЕ/мл) в перитонеальной жидкости было выше у клинических чувствительных штаммов, чем в группе МЛУ штаммов на 8 ч [6,00 (4,30—6,90) против 4,46 (3,30—5,34);  $p=0,005$ ] и 12 ч [7,75 (4,00—7,97) против 4,04 (2,58—4,94);  $p=0,003$ ]. МЛУ штаммы *P.aeruginosa* вызывали более слабый воспалительный отклик, чем чувствительные штаммы на экспериментальной модели инфекции у мышей, что может свидетельствовать о связи между фитнесом и множественной устойчивостью.

\* Infectious Diseases Service, Hospital Universitari de Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), University of Barcelona, Feixa Llarga s/n 08907, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

#### ГЛИКОЗИД ГИДРОЛАЗЫ РАЗРУШАЮТ ПОЛИМИКРОБНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЁНКИ В РАНАХ.

**GLYCOSIDE HYDROLASES DEGRADE POLYMICROBIAL BACTERIAL BIOFILMS IN WOUNDS / D. FLEMING, L. CHANIN\*, K. RUMBAUGH\* // ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER FEBRUARY 2017; 61: 2 E01998—16.**

Персистирующий характер хронических ран делает их очень чувствительными к инфицированию различными патогенами, способными вырабатывать внеклеточные полимерные соединения (ВПС). Эти ВПС делают бактериальную популяцию, т.е. биоплёнку, более чем в 1000 раз толерантнее к антибиотикам по сравнению с планктонными клетками, а излечение раны очень трудным. На соединения, способные разрушать биоплёнки, не затрагивая ткани хозяина, существует большой спрос в клинике. Была проверена эффективность разрушения биоплёнок *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в моно- и смешанной культуре двумя гликозид гидролазами,  $\alpha$ -амилазой и целлюлазой, гидролизующими комплекс полисахаридов. Предполагалось, что обработка гликозид гидролазами будет значительно снижать биомассу ВПС и переводить бактерии в планктонное состояние, делая их более чувствительными к антимикробным агентам. Действительно, обработка биоплёнок *S.aureus* и *P.aeruginosa*, выросших в условиях *in vitro* и *in vivo*, растворами  $\alpha$ -амилазы и целлюлазы приводила к существенному снижению биомассы, растворению биоплёнки и повышению эффективности последующей обработки антибиотиками. Итак, согласно полученным результатам, обработка гликозид гидролазами представляет безопасный, эффективный новый способ лечения инфекций, сопровождающихся образованием биоплёнок.

\*Department of Surgery, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA

\*Department of Immunology and Molecular Microbiology, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA.

\*TTUHSC Surgery Burn Center of Research Excellence, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, USA.

#### ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОСОЕДИНЕНИЙ НА *CANDIDA* SPP. ПО ОТДЕЛЬНОСТИ И В КОМБИНАЦИИ С ФЛУКОНАЗОЛОМ.

**ANTIFUNGAL EFFECTS OF PHYTOCOMPOUNDS ON *CANDIDA* SPECIES ALONE AND IN COMBINATION WITH FLUCONAZOLE / M. LU, T. LI, J. WAN, X. LI, L.YUAN, S. SUN\* // INT J ANTIMICROB AGENTS FEBRUARY 2017; 49: 2: 125—136.**

Инвазивные инфекции, вызванные *Candida* spp., доминируют среди внутрибольничных грибковых инфекций. Из-за возрастающего применения противогрибковых препаратов часто возникает устойчивость *Candida* spp. к антимикотикам, в частности к флуконазолу (ФЛК). Были предприняты попытки изыскать новые антимикотики или соединения, усиливающие чувствительность *Candida* spp. к существующим антимикотикам. Вторичные метаболиты растений представляют важный источник огромного числа новых лекарственных веществ и соединений, пригодных для последующей модификации. В последние годы было выполнено исследование антикандидозной активности фитосоединений, и в результате была выявлена серия фитосоединений с антикандидозными свойствами, как-то фенилпропаноиды, флавоноиды, терпеноиды и алкалоиды. Некоторые из этих соединений демонстрировали высокую противогрибковую активность (МПК  $\leq 8$  мкг/мл), некоторые, а именно, хонокиол, магнолол и шиконин, были эффективнее ФЛК и итраконазола в отношении лекарственноустойчивых *Candida* spp. Интересно, что некоторые фитосоединения не только проявляли антикандидозную активность, но и синергидный эффект с ФЛК, приводящий к восстановлению чувствительности к ФЛК. В обзоре суммированы данные по антикандидозной активности фитосоединений и взаимодействию их с ФЛК. Кроме того, широко обсуждены механизмы синергизма и структура антимикотических фитосоединений. Представленный анализ может служить основой для открытия противогрибковых агентов и разработки новых подходов в преодолении устойчивости к антимикотикам.

\*Department of Pharmacy, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong Province 250014, China. Fax: +86 531 8296 1267.

Подготовлено Н. С. Бондаревой (Москва)