

ДОСТАТОЧНО ЛИ ТОЛЬКО ТЕСТИРОВАТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ ВСЁ ЕЩЁ СЛЕДУЕТ НЕПОСРЕДСТВЕННО ОПРЕДЕЛЯТЬ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И КАРБАПЕНЕМАЗЫ?

ARE SUSCEPTIBILITY TESTS ENOUGH, OR SHOULD LABORATORIES STILL SEEK ESBLs AND CARBAPENEMASES DIRECTLY? /D. M. LIVERMORE*, J. M. ANDREWS, P. M. HAWKEY, P.-L. HO, Y. KENESS, Y. DOI, D. PATERSON, N. WOODFORD // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 7: 1569—1577.

В последних рекомендациях EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing) утверждается, что при низких пограничных значениях результаты тестирования чувствительности могут рассматриваться как основополагающие, даже для штаммов, содержащих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы. Подобные рекомендации исходят из CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), но с более высокими пограничными значениями для цефтазидима и цефепима, чем в EUCAST. Эта точка зрения поддержана фармакодинамическими данными и опытами на животных, наряду с анализом серий клинических эпизодов. Авторы статьи утверждают, что подобные рекомендации вводят в заблуждение по трём причинам. Во-первых, число случаев, где цефалоспорины и карбапенемы были эффективны в отношении инфекций, обусловленных продуцентами БЛРС и карбапенемаз, имеющих низкие значения МПК, соответствует числу случаев неудачной терапии. Во-вторых, рутинное тестирование чувствительности менее точно, чем аналитическое исследование, и отнесение продуцентов БЛРС и карбапенемаз со значениями МПК 1—8 мг/л к той или иной категории чувствительности, зависит от того, кто и как тестировал их. В-третьих, EUCAST продолжает защищать необходимость определения БЛРС и карбапенемаз при решении эпидемиологических задач, но не лечебных, и эта позиция ведёт к тому, что некоторые лаборатории не определяют их вообще, в результате чего утрачивается информация по контролю за критическими инфекциями. Короче говоря, целесообразнее продолжать прямое определение БЛРС и карбапенемаз и, в случае их обнаружения, исключать из терапии антибиотика, служащие им субстратами.

* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK, Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, Health Protection Agency-Colindale, London, UK.

БЫСТРОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ENTEROBACTERIACEAE, ОБРАЗУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА.

RAPID DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM- β -LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE / P. NORDMANN*, L. DORTET, L. POIREL // JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 2012; 50: 9: 3016—3022.

Увеличивается число сообщений о штаммах энтеробактерий, образующих подавляемые клавулановой кислотой бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Общепринятый метод определения БЛРС занимает от 24 до 48 час. Разработан биохимический тест NDP (Nordmann/Dortet/Poirel) для быстрого определения БЛРС у энтеробактерий, основанный на *in vitro* определении гидролиза цефалоспорины (цефотаксима), который подавляется при добавлении тазобактама. Активность БЛРС выражается в изменении цвета (от красного к жёлтому) pH-индикатора (красный фенольный) в результате образования в процессе гидролиза карбоксильной группы кислоты, который прекращается при добавлении тазобактама (положительный тест). Предложенный тест NDP был испытан при культивировании 215 продуцентов БЛРС и 40 штаммов, не продуцирующих БЛРС. Чувствительность и специфичность метода составила соответственно 92,6 и 100%. При детекции продуцентов СТХ-М бета-лактамаз чувствительность составила 100%. Несколько продуцентов БЛРС ($n=16$), сохраняющие чувствительность к цефотаксиму, не были определены. Метод был апробирован на потенциальных гемокультурах и показал исключительную чувствительность и специфичность (100%). Время определения не превышало одного часа, метод был эффективен по стоимости. Он может быть применён на любом медицинском оборудовании и удобен, в частности, для контроля за инфекцией.

* Service de Bactériologie-Virologie, INSERM U914 Emerging Resistance to Antibiotics, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine Paris Sud, K.-Bicêtre, France.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА И КАРБАПЕНЕМАЗЫ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* НЕПОСРЕДСТВЕННО В ГЕМОКУЛЬТУРАХ, ИСПОЛЬЗУЯ МИКРОЧИП НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ.

DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM β -LACTAMASE AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CARBAPENEMASE GENES DIRECTLY FROM BLOOD CULTURES BY USE OF A NUCLEIC ACID MICROARRAY /J. T. FISHBAIN*, O. SINYAVSKIY, K. RIEDERER, A. M. HUJER,

R. A. BONOMO // JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 2012; 50: 9: 2901–2904.

В связи с критическим ростом числа грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью настоятельно требуются современные технологии быстрой детекции генов бета-лактамаз расширенного спектра (bla_{ESBL}) и карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (bla_{KPC}). Был охарактеризован и оценён метод обнаружения bla_{ESBL} и bla_{KPC} генов непосредственно в положительных гемокультурах с помощью коммерческой системы микрочипов нуклеиновой кислоты. Из гемокультур, содержащих грамотрицательные бактерии, идентифицированные окрашиванием по Граму, была выделена бактериальная ДНК с помощью spin-колонок (BC-C) и быстрого лизиса водой (BC-W). Всего было протестировано 20 ESBL/KPC-положительных, 20 ESBL/KPC-отрицательных гемокультур, а также 20 не ферментирующих лактозу микроорганизмов. Двадцать штаммов, определённых тестированием фенотипа как ESBL-положительные, были протестированы на твёрдой среде (SM), а ДНК была выделена на spin-колодке (SM-C). В результате полученные 140 экстрактов ДНК были количественно и качественно оценены отношением абсорбции 260/280 нм и анализом с микрочипом слепым методом. Совпадение результатов фенотипирования и данных, полученных с помощью микрочипов, составило 98,3% для образцов BC-W, 90% — BC-C и 95% — SM-C. При сравнении с результатами фенотипирования чувствительность и специфичность BC-C образцов была равна 88,9 и 100%, а для BC-W образцов — 94,4 и 100% соответственно. BC-W образцы демонстрировали самое высокое совпадение с результатами тестирования по фенотипу. Предложенный метод с применением микрочипов нуклеиновой кислоты позволит определять bla_{ESBL} и bla_{KPC} гены непосредственно в гемокультуре, что уменьшает время идентификации важных патогенов.

* Departments of Medicine and Graduate Medical Education, St. John Hospital and Medical Center, Detroit, Michigan, USA

КАРБАПЕНЕМАЗЫ ТИПА ОХА-48: ЛОЖНАЯ УГРОЗА.

OXA-48-LIKE CARBAPENEMASES: THE PHANTOM MENACE / L. POIREL*, A. POTRON, P. NORDMANN // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 7: 1597–1606.

Растёт число сообщений о бета-лактамазах класса D типа ОХА-48, гидролизующих карбапенемы, среди видов энтеробактерий. К настоящему времени

идентифицировано 6 вариантов ОХА-48-подобных ферментов, самым распространённым является ОХА-48. Ферменты различаются несколькими аминокислотными замещениями или делециями (от 1 до 5 аминокислот). Ферменты гидролизуют с высокой степенью пенициллина, с низкой степенью — карбапенемы, умеренно — цефалоспорины широкого спектра и не чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз. В сочетании с нарушениями проницаемости клеточной стенки продуценты ферментов типа ОХА-48 проявляют высокий уровень устойчивости к карбапенемам. Исключение составляет ОХА-163, гидролизующая цефалоспорины широкого спектра, в очень низкой степени — карбапенемы и чувствительная к ингибиторам бета-лактамаз. Гены типа bla_{OXA-48} всегда содержатся в плазмиде и ассоциативно идентифицируются с инсерционной последовательностью, принимающей участие в их приобретении и экспрессии. Распространение гена bla_{OXA-48} связано, главным образом, с диссеминацией отдельной способной к переносу 62 кб плазмиды типа IncL/M, не переносящей других дополнительных генов устойчивости. Карбапенемазы типа ОХА-48 обнаружены, главным образом, в странах Северной Африки, Средиземноморья, Турции и Индии, служащих им самым главным резервуаром. Однако к настоящему времени зарегистрировано появление продуцентов ОХА-48 в странах Европы и несколько вспышек вызванных ими инфекций в больницах. Поскольку многие продуценты ОХА-48 не проявляют устойчивости к цефалоспорином широкого спектра или демонстрируют сниженную чувствительность к карбапенемам, выявление и определение их представляется проблемным. Для предотвращения и контроля за их диссеминацией требуются адекватные методы скрининга и определения.

* Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ МК-7655, НОВОГО ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, В СОЧЕТАНИИ С ИМИПЕНЕМОМ ПРОТИВ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ.

IN VITRO ACTIVITY OF MK-7655, A NOVEL β -LACTAMASE INHIBITOR, IN COMBINATION WITH IMIPENEM AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA / E. B. HIRSCH, K. R. LEDESMA, K.-T. CHANG, M. S. SCHWARTZ, M. R. MOTYL, V. H. TAM* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 7: 3753–3757.

Устойчивые к карбапенемам бактерии представляют серьёзную проблему в терапии из-за не-

хватки активных антибиотиков. Клиническую апробацию проходит новый бета-лактамазный ингибитор МК-7655. При исследовании бактерицидной активности комбинации имипенема и МК-7655 в отношении устойчивых к имипенему бактериальных штаммов использовали апробированную в лаборатории математическую модель. Исследование динамики гибели бактерий (time-kill studies, TKS) под действием имипенема и МК-7655 было выполнено со штаммом *Klebsiella pneumoniae* КР6339, образующим КРС-2, а также с 3 штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (РА24226, РА24227 и РА24228), характеризующимися делециями *OprD* порина и сверхэкспрессией *AmpC* . TKS выполняли, используя 25 комбинаций из клинически адекватных концентраций в формате 5×5. Бактериальную нагрузку на 24 часа измеряли в трёхкратной повторности и математически моделировали в трёхмерном изображении. Данные математического моделирования оценивали экспериментально на модельной инфекции с диализными мембранами (МИДМ), используя клинически релевантные режимы дозирования имипенема, с добавлением МК-7655 и без него. Комбинация имипенема и МК-7655 оказывала синергидный эффект на все штаммы. Индекс взаимодействия был равен: для КР6339, 0,50 (95% ДИ, 0,42–0,58); РА24226, 0,60 (95% ДИ, 0,58–0,62); РА24227, 0,70 (95% ДИ, 0,66–0,74); РА24228, 0,55 (95% ДИ, 0,49–0,61). На МИДМ комбинация имипенем+МК-7655 снижала бактериальную нагрузку на 24 ч, тогда как один имипенем был неэффективен в отношении всех штаммов. Длительная супрессия продолжительностью до 72 ч для 2 штаммов (КР6339 и РА 24227) достигалась дозами, адекватными 500 мг имипенема + 500 мг МК-7655, а для штамма РА24228 — при увеличении дозы имипенема до 1000 мг. Для определения оптимальных доз и комбинаций, которые могут быть применены в клинике, будут выполнены дополнительные исследования.

* University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas, USA.

ВЛИЯЕТ ЛИ ВЕЛИЧИНА МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПИПЕРАЦИЛЛИНА ДЛЯ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* НА КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД У ДЕТЕЙ С ПСЕВДОМОНАДНОЙ БАКТЕРИЕМИЕЙ?

DOES THE PIPERACILLIN MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION FOR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFLUENCE CLINICAL OUTCOMES OF CHILDREN WITH PSEUDOMONAL BACTEREMIA? / P. D. TAMMA*, A. E. TURNBULL, A. M. MILSTONE, A. J. HSU,

K. C. CARROLL, S. E. COSGROVE // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2012; 55: 6: 799—806.

Недавно Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) определил в качестве пограничного значения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к пиперациллину ≤ 16 мкг/мл вместо ≤ 64 мкг/мл, основываясь, главным образом, на модельных фармакокинетических-фармакодинамических (ФК-ФД) исследованиях. Но прежде чем расширять число классов антибиотиков для лечения *P.aeruginosa* инфекций, необходимо выяснить, коррелируют ли результаты ФК-ФД моделирования с клиническими исходами у детей. Было выполнено ретроспективное (2001—2010 гг.) когортное исследование у детей с *P.aeruginosa* бактериемией, которым был назначен пиперациллин, и проведено сравнение основных характеристик исходного состояния и клинических исходов у детей с МПК возбудителя, равными ≤ 16 мкг/мл и 32—64 мкг/мл. Основным показателем исхода была 30-дневная смертность. По критериям включения в исследование приняли участие 170 детей с *P.aeruginosa* бактериемией, леченных пиперациллином. У 124 (72%) детей значение МПК пиперациллина было равно ≤ 16 мкг/мл, а у 46 (28%) детей — 32—64 мкг/мл. Существенных различий по основным исходным характеристикам между двумя группами не было. 30-дневная смертность составила 9 и 24% в группах с МПК ≤ 16 и 32—64 мкг/мл соответственно. Согласно данным многовариантной логистической регрессии, у детей с повышенным значением МПК пиперациллина был выше риск летального исхода, чем у детей с более низкими значениями МПК (OR, 3,21; 95% ДИ, 1,26—8,16). Полученные результаты об ассоциации более высоких значений МПК пиперациллина с повышенной смертностью подтверждают обоснованность рекомендаций CLSI по снижению пограничных значений пиперациллина в отношении *P.aeruginosa* до ≤ 16 мкг/мл. При значениях МПК пиперациллина в отношении *P.aeruginosa* ≥ 32 мкг/мл следует рассматривать альтернативную антибиотикотерапию.

* Johns Hopkins Medical Institutions, Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, 200 North Wolfe St, Ste 3155, Baltimore, Maryland 21287.

ВЫСОКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ИНГИБИТОРНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАНКОМИЦИНА ЯВЛЯЕТСЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ФАКТОРОМ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ БАКТЕРИЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.

HIGH VANCOMYCIN MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION IS A PREDICTOR OF MORTALITY

IN METICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERAEMIA/Y. M. WI, J. M. KIM, E.-J. JOO, Y. E. HA, C.-I. KANG, K. S. KO, D. R. CHUNG, J.-H. SONG, K. R. PECK*/**INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 2: 108—113.**

Имеются сообщения о неблагоприятном исходе лечения ванкомицином бактериемии, обусловленной метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), несмотря на полную чувствительность возбудителя к антибиотику. В двух медицинских центрах Южной Кореи в 2009—2010 гг. было выполнено ретроспективное когортное исследование, включившее 137 эпизодов MRSA-бактериемии. Все 137 больных, включённых в исследование, были лечены ванкомицином. Штаммы, полученные от 13 (9,5%) из 137 больных, имели МПК ≥ 1 мкг/мл. 30-дневное кумулятивное выживание в этой группе больных составило 53,8%. Среди больных, инфицированных штаммами с МПК < 1 мкг/мл, этот показатель был равен 79,8%. (логарифмический ранговый критерий (log-rank test), $p=0,026$). Независимыми прогностическими факторами 30-дневной смертности больных с MRSA бактериемией были МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл [отношение рисков (HR) = 7,0; 95% ДИ 2,2—22,1; $p=0,001$], внутрибольничная бактериемия (HR = 5,4; 95% ДИ 1,4—20,1; $p=0,013$), быстрые фатальные сопутствующие заболевания (HR = 20,5; 95% ДИ 3,9—106,4; $p<0,001$), случаи септического шока (HR = 8,4; 95% ДИ 3,0—23,3; $p<0,001$), наличие осложнённых инфекций (HR = 5,6; 95% ДИ 2,0—15,8; $p=0,001$) и персистирующая бактериемия в течение 3 и более дней (HR = 4,2; 95% ДИ 1,4—12,7; $p=0,012$). У больных с высоким Pitt-индексом бактериемии (≥ 2) на выживание оказывало влияние продолжительность запаздывания с началом терапии ванкомицином (для умерших и выживших она составила 2,4 дня vs. 1,1 дня; $p=0,012$). Значение МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл играло существенную роль в показателе смертности больных MRSA-бактериемией. Полученные данные подтверждают, что при высоких значениях МПК ванкомицина необходимо рассматривать альтернативную анти-MRSA терапию больных с MRSA-бактериемией, особенно имеющих высокую балльную оценку по Pitt-шкале.

* Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Republic of Korea.

РОЛЬ ЗНАЧЕНИЯ МПК В ИСХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К АНТИБИОТИКАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ

БАКТЕРИЯМИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ.

IMPACT OF ANTIBIOTIC MIC ON INFECTION OUTCOME IN PATIENTS WITH SUSCEPTIBLE GRAM-NEGATIVE BACTERIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS /M. E. FALAGAS*, G. S. TANSARLI, P. I. RAFAILIDIS, A. KAPASKELIS, K. Z. VARDAKAS//**ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4214—4222.**

Задачей исследования было проанализировать значение величины МПК в пределах чувствительности к антибиотикам в исходе лечения инфекций, обусловленных грамотрицательными бактериями. По ресурсам PubMed и Scopus электронных баз данных был произведён поиск, и было выявлено 13 статей (1469 больных), исследующих вышеназванную закономерность. В 10 из них исследовали беталактамы. Инфекции, вызванные штаммами *Salmonella enterica*, имеющими более высокие значения МПК, чаще ассоциировались с неблагоприятным исходом лечения, чем вызванные штаммами с низкими значениями МПК (относительные риски, [RR], 5,75; 95% ДИ, 1,77 до 18,71). Среди энтеробактерий, не относящихся к *Salmonella*, исход лечения не зависел от значения МПК (RR, 1,18; 95% CI, 0,71—1,97); однако среди больных, инфицированных бактериями с более высокими значениями МПК, общее число летальных случаев было выше (RR, 2,03; 95% CI, 1,05 to 3,92). Неблагоприятный исход лечения больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями наблюдался чаще в случае более высоких значений МПК (RR, 5,54; 95% CI, 2,72 до 11,27). Показатель смертности среди больных, инфицированных неферментирующими грамотрицательными бактериями, имеющими высокие значения МПК, был также выше, чем в случае низких значений МПК (RR, 2,39; 95% CI, 1,19 до 4,81). Несмотря на ограниченное число данных всё же есть основание предположить, что существует связь между высокими значениями МПК в пределах чувствительности и неблагоприятным исходом лечения больных с инфекциями, обусловленными грамотрицательными бактериями.

*Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* К ВАНКОМИЦИНУ: ВЛИЯНИЕ ВАНКОМИЦИНА, ДАПТОМИЦИНА И ТЕЛАВАНЦИНА НА РАЗЛИЧНУЮ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ.

VANCOMYCIN TOLERANCE IN METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*

AUREUS: INFLUENCE OF VANCOMYCIN, DAPTOMYCIN, AND TELAVANCIN ON DIFFERENTIAL RESISTANCE GENE EXPRESSION/ W. E. ROSE*, M. FALLON, J. J. M. MORAN, J. P. VANDERLOO//ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4422—4427.

Штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), чувствительные к ванкомицину, но толерантные к его бактерицидному действию, снижают эффективность лечения. Сравнивали микробиологические характеристики клинических толерантного (VT-MRSA) и чувствительного (VS-MRSA) к ванкомицину штаммов, исследуя фенотип и генную регуляцию. Анализировали чувствительность к ванкомицину, даптомицину и телаванцину штаммов MRSA, собранных на протяжении 5 лет от леченных ванкомицином больных бактериемией, а также оценивали группу регуляторных (*agr*) генов и их функцию. Толерантность к ванкомицину определяли как величину отношения МБК/МПК, равную или более 32. Штаммы VT-MRSA и VS-MRSA различались по чувствительности к антибиотикам, их бактерицидной активности и экспрессии ключевых генов клеточной оболочки: *vraSR*, *dltA* и *mprF*. Все 115 штаммов были чувствительны к ванкомицину, даптомицину и телаванцину. Семь (6%) штаммов относились к VT-MRSA. Среди VT-MRSA штаммов с МБК/МПК ≥ 8 преобладали штаммы *agr* группы II. В отношении VT-MRSA штаммов, по данным «time-kill» исследований, бактерицидная активность ванкомицина была снижена, а активность даптомицина и телаванцина сохранялась. Значительно более высокая генная экспрессия у VT-MRSA наблюдалась после 72-часовой экспозиции с антибиотиком в субингибиторной концентрации. Самое заметное увеличение экспрессии *vraSR* ($p=0,002$ по сравнению с VS-MRSA штаммами) вызывал ванкомицин. Даптомицин и телаванцин также повышали экспрессию всех исследованных генов, в наибольшей степени экспрессию *mprF* ($p<0,001$). Более продолжительная экспозиция с антибиотиком (72 ч против 24 ч) приводила к существенному увеличению генной экспрессии у VT-MRSA. Хотя клиническая роль VT-MRSA штаммов ещё не полностью ясна, полученные данные дают основание полагать, что при сохранении чувствительности у них изменена регуляция генов в сторону адаптации к действию антибиотиков, что может происходить во время увеличения продолжительности экспозиции.

* Pharmacy Practice Division, University of Wisconsin-Madison School of Pharmacy, Madison, Wisconsin, USA.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МУТАЦИИ В *agrC* ЧАСТИЧНО ВОССТАНАВЛИВАЮТ ФИТНЕСС *IN VITRO* У *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, УСТОЙЧИВОГО К ИНГИБИТОРУ ПЕПТИД ДЕФОРМИЛАЗЫ.

COMPENSATORY MUTATIONS IN *agrC* PARTLY RESTORE FITNESS *IN VITRO* TO PEPTIDE DEFORMYLASE INHIBITOR-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* /A. ZORZET, J. M. ANDERSEN, A. I. NILSSON, N. F. MØLLER, D. I. ANDERSSON* //JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2012; 67: 8: 1835—1842.

Задачей исследования было выяснить, как на генетическом уровне можно восстановить состояние «фитнесса» при устойчивости к ингибитору пептид деформилазы, обусловленной *fnt* мутациями. Выделенные устойчивые мутанты были охарактеризованы по скорости роста *in vitro* и в опытах на нейтропенических мышах, МПК и последовательности ДНК. В результате серийных пассажей на культуральной среде были выделены более быстро растущие «компенсированные» мутанты, и выполнено полное секвенирование генома устойчивых и «компенсированных» мутантов. Мутанты *Staphylococcus aureus*, устойчивые к ингибитору пептид деформилазы, актинонину, имели мутации в *fnt* гене, обеспечивающие высокий уровень устойчивости к актинонину и сниженную скорость роста бактерий. «Компенсированные» мутанты, оставаясь полностью устойчивыми к актинонину, продемонстрировали возросшую скорость роста на протяжении 30—60 генераций. Секвенирование целого генома и локальное секвенирование ДНК предполагаемых мутированных генов выявило у большинства «компенсированных» штаммов нарушения в гене *agrC*. На модели инфекции инородного тела бедра мышей рост устойчивых и «компенсированных» мутантов был сходен с ростом дикого штамма. Итак, устойчивость к ингибиторам пептид деформилазы, вызванная *fnt* мутациями, снижает скорость роста, но эти издержки могут быть компенсированы за счёт мутаций в *agrC* гене. Мутанты, дефектные по *fnt* (при наличии и без компенсаторных *agrC* мутаций) хорошо растут на модельной инфекции животных, что даёт основание предполагать, что они могут быть возбудителями инфекций у человека.

* Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Uppsala, Sweden.

ИНГИБИТОР КВОРУМ СЕНСИНГА ФУРАНОН C-30 ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ БИОПЛЁНКИ *STREPTOCOCCUS MUTANS* И ЕГО *luxS* МУТАНТНЫМ ШТАММОМ.

USE OF THE QUORUM SENSING INHIBITOR FURANONE C-30 TO INTERFERE WITH BIOFILM FORMATION BY STREPTOCOCCUS MUTANS AND ITS luxS MUTANT STRAIN /Z. HE, Q. WANG, Y. HU, J. LIANG*, Y. JIANG, R. MA, Z. TANG, Z. HUANG* //INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 2012; 40: 1: 30–35.

Streptococcus mutans является главным этиологическим агентом зубного кариеса. К его важным вирулентным факторам относится способность образовывать биоплёнки на поверхностях зубов. Оценивали колориметрическим методом (метод МТТ) действие фуранона С-30, ингибитора кворум сенсинга, на образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS* мутантом в 96-ячейковых микротитровальных чашках при 37°C в разных концентрациях фуранона С-30 (0,0, 2,0 и 4,0 мкг/мл) и различных временных интервалах (4, 14 и 24 час.). Структуру и толщину биоплёнок оценивали конфокальным лазерным сканирующим микроскопированием (КЛСМ). Экспрессию генов кворум сенсинга (*fff*, *smu630*, *brpA*, *gbpB*, *gtfB*, *vicR*, *comDE* и *relA*) исследовали ПЦР в реальном времени. Результаты показали, что синтетический фуранон С-30 может подавлять образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS*-мутантным штаммом, не влияя собственно на рост. При этом, по данным КЛСМ, размеры биоплёнки, образованной обоими штаммами, значительно снижены ($p < 0,05$), биоплёнки становятся более тонкими и слабоприкреплёнными по мере возрастания концентраций фуранона С-30. Экспрессия протестированных генов в биоплёнках при добавлении фуранона С-30 была подавлена. Таким образом, согласно полученным результатам, синтетический фуранон С-30 может эффективно подавлять образование биоплёнки *S. mutans* и его *luxS* мутантом.

*Shanghai Research Institute of Stomatology, Department of Endodontics, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, 639 Zhizaoju Road, Shanghai 200011, China.

ПОДАВЛЕНИЕ ЭЗОМЕПРАЗОЛОМ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЁНКИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA И STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

INHIBITION OF BIOFILM FORMATION BY ESOMEPRAZOLE IN PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND STAPHYLOCOCCUS AUREUS /V. SINGH, V. ARORA, M. J. ALAM, K. W. GAREY* //ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4360–4364.

Staphylococcus aureus и *Pseudomonas aeruginosa* — нозокомиальные патогены, ответственные за образование биоплёнок. Ингибиторы протонной

помпы (ИПП), такие как эзомепразол, могут обладать дополнительными антимикробными свойствами. Изучали способность эзомепразола предотвращать плотный поверхностный рост бактерий и образование биоплёнки, а также проявлять синергидный бактерицидный эффект в сочетании со стандартными антибиотиками. Противоплёночную активность эзомепразола (0,25 мМ) определяли на 2 штаммах *S. aureus* и 2 штаммах *P. aeruginosa*. Биоплёнки получали в 96-луночных чашках Калгари. На протяжении 72-часовой экспозиции с эзомепразолом измеряли число КОЕ в плотно растущих колониях и биомассу. Бактерицидную активность после дополнительной 24-часовой обработки ванкомицином (*S. aureus*) и меропенемом (*P. aeruginosa*) с предварительной экспозицией с эзомепразолом или без неё также оценивали по числу КОЕ и биомассе. Штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa*, обработанные эзомепразолом, характеризовались снижением роста и биомассы ($p < 0,001$, каждый параметр). После 72-часовой экспозиции с эзомепразолом снижение КОЕ/мл у штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* составило $1 - \log_{10}$ по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а измеряемая абсорбция контрольных штаммов *P. aeruginosa* была на 100% выше абсорбции штаммов, обработанных эзомепразолом ($p < 0,001$). По сравнению с бактериями, обработанными только антибиотиками, клетки, обработанные эзомепразолом, характеризовались высокой степенью гибели и сниженной биомассой патогена ($p < 0,001$, каждый параметр). Ослабленный рост биоплёнки после 24-часовой экспозиции штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* с эзомепразолом наблюдали визуально при сравнении с необработанным контролем. Таким образом, было показано подавляющее действие эзомепразола в отношении образующих биоплёнки штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

* University of Houston, College of Pharmacy, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA.

НОВЫЕ АНТИБИОТИКИ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ СИНТЕЗ РЕСПИРАТОРНОЙ АТФ У ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.

NOVEL ANTIBIOTICS TARGETING RESPIRATORY ATP SYNTHESIS IN GRAM-POSITIVE PATHOGENIC BACTERIA /W. BALEMANS, L. VRANCKX, N. LOUNIS, O. POP, J. GUILLEMONT, K. VERGAUWEN, S. MOL, R. GILISSEN, M. MOTTE, D. LANÇOIS, M. DE BOLLE, K. BONROY, H. LILL, K. ANDRIES, D. BALD, A. KOUL* // ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2012; 56: 8: 4131–4139.

Появление бактерий, устойчивых к лекарствам, выявило недостаточность медицинских средств и

острую потребность в антибиотиках, нацеленных на новые мишени в бактериях. Такой мишенью у *Mycobacterium tuberculosis* является АТФ синтаза, активность которой может быть специфически заблокирована диарилхинолином ТМС207. Но активность ТМС207 ограничивается микобактериями и не влияет или слабо влияет на рост других грамположительных и грамотрицательных бактерий. Были идентифицированы диарилхинолины с активностью в отношении ключевых грамположительных патогенов и с антибактериальным спектром, более широким, чем у других лекарств диарилхинолинового класса. Новые соединения подавляют рост *Staphylococcus aureus* в состоянии как планктонного роста, так и метаболически покоящихся бактерий, растущих в форме плёнки. Эксперименты «time-kill» показали бактерицидное действие отдельных соединений. Мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, были картированы в АТФ синтазе, а биохимическим анализом и исследованиями взаимодействия лекарства и мишени было установлено, что АТФ синтаза является мишенью данных соединений. Более того, резкое подавление экспрессии АТФ синтазы существенно подавляло рост *S.aureus*, свидетельствуя о решающей роли фермента в росте и метаболизме бактерии. Полученные данные являются обоснованием для использования соединений диарилхинолинового класса в качестве антибактериальных препаратов против ключевых грамположительных патогенов и для расширения антибактериального спектра соединений этого класса при сохранении в качестве мишени АТФ синтазы. Разработка соединений диарилхинолинового класса может представлять собой многообещающую стратегию в преодолении инфекций, вызванных грамположительными патогенами.

*Department of Antimicrobial Research, Janssen Infectious Diseases and Diagnostics BVBA, Johnson & Johnson, Turnhoutseweg, Beerse, Belgium.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА И МЕНИНГИТА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ШТАММОМ *ESCHERICHIA COLI*, ОТНОСЯЩЕГОСЯ К КЛОНУ O25B: H4-ST131 И ОБРАЗУЮЩЕГО СТХ-М-15.

EFFICACY OF BACTERIOPHAGE THERAPY IN EXPERIMENTAL SEPSIS AND MENINGITIS CAUSED BY A CLONE O25B: H4-ST131 *ESCHERICHIA COLI* STRAIN PRODUCING CTX-M-15 /F. POUILLON, M. CHOMTON, H. BLOIS, C. COURROUX, J. NOELIG, P. BIDEZ, E. BINGEN, S. BONACORSI* / *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* 2012; 56: 7: 3568–3575.

Оценивали фаговую терапию экспериментальных инфекций, обусловленных возбудителем летального менингита новорожденных — штаммом S242 *Escherichia coli*, принадлежащим к широко распространённому клону O25b: H4-ST131 и образующим СТХ-М-15 бета-лактамазу расширенного спектра. Литический фаг EC200^{PP}, активный в отношении S242, был выделен из природной воды. После определения *in vitro* и *ex vivo* стабильности и фармакокинетических свойств EC200^{PP} на крысах провели оценку терапевтической эффективности одноразовой дозы 10⁸ PFU на модельных инфекциях сепсиса и менингита, характеризующихся 100% летальностью. Человеческая сыворотка частично нейтрализовала EC200^{PP}. В селезёнке и почках наблюдали высокую концентрацию фага, тогда как в моче и ЦНС титры были низкими. Тем не менее при модельном сепсисе после введения EC200^{PP} через 1 и 7 ч после инфицирования выживало соответственно 100 и 50% крысят. На модельной инфекции менингита в результате введения EC200^{PP} через 1 и 7 час после инфицирования выживание животных составило 100%. Наиболее отсроченное лечение ассоциировалось с селекцией фагоустойчивых мутантов S242. Однако типичный мутант был высокочувствителен к бактерицидной активности человеческой сыворотки и был авирулентен на животной модели. Таким образом, EC200^{PP} представляет собой высокоактивный терапевтический препарат при сепсисе и менингите, вызванных широко распространённым клоном *E.coli* O25: H4-ST131 со множественной лекарственной устойчивостью.

*Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Equipe d'accueil EA3105, and AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France.

Подготовлено Бондаревой Н. С.