

**ОТКРЫТИЕ АНТИВИРУЛЕНТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**DISCOVERY OF ANTIVIRULENCE AGENTS AGAINST
METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS /
V. KHODAVERDIAN, M. PESHO, B. TRUITT,
L. BOLLINGER, P. PATEL, S. NITHIANANTHAM, G. YU,
E. DELANEY, E. JANKOWSKY, M. SHOHAM* //
ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY
AUGUST 2013; 57: 8: 3645—3652.**

Соединения с антивирулентными свойствами подавляют образование вирулентных факторов, но не обладают бактериостатическим и бактерицидным действием. С помощью компьютерного поиска были обнаружены антивирулентные соединения в отношении метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), штамм USA300, широко распространённого возбудителя внебольничных инфекций в США. Эти соединения влияют на реакцию регулятора AgrA, действующего как транскрипционный фактор при экспрессии некоторых важных токсинов *S. aureus*, и на вирулентные факторы, участвующие в патогенезе. Подобный виртуальный поиск сопровождался поиском и по базам данных коммерческих производителей. Обнаруженные низкомолекулярные соединения подавляли образование токсинов альфа-гемолизина и фенолорастворимого модулина в дозозависимом режиме, не подавляя бактериальный рост. Они представляют собой биарильные соединения, у которых ароматические кольца или слиты (конденсированные), или разделены коротким линкером. Одно из этих соединений утверждено FDA в качестве нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (дифлунизал) и являет собой пример нового использования старого препарата. Антивирулентные соединения могут быть полезны для профилактики и в качестве дополнительных средств при антибиотикотерапии MRSA-инфекций.

* Department of Biochemistry, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

**ВЛИЯНИЕ СУБИНГИБИТОРНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ
АНТИБИОТИКОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ВИРУЛЕНТНЫХ
ФАКТОРОВ У ВНЕБОЛЬНИЧНОГО
МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО
STAPHYLOCOCCUS AUREUS.**

**EFFECTS OF SUBINHIBITORY CONCENTRATIONS
OF ANTIBIOTICS ON VIRULENCE FACTOR EXPRESSION
BY COMMUNITY-ACQUIRED METHICILLIN-RESISTANT
STAPHYLOCOCCUS AUREUS / M. P. OTTO, E. MARTIN,**

**C. BADIOU, S. LEBRUN, M. BES, F. VANDENESCH,
J. ETIENNE, G. LINA, O. DUMITRESCU* // JOURNAL
OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013;
68: 7: 1524—1532.**

Было проверено влияние субингибиторных концентраций (суб-МПК) антистафилококковых антибиотиков на экспрессию Пантон-Валентайн лейкоцидина (PVL), альфа-гемолизина (HLa) и белка A (SpA) внебольничными метициллиноустойчивыми *Staphylococcus aureus* (SA-MRSA). Пять клинических штаммов, представляющих основные широко распространённые SA-MRSA клоны, культивировали с суб-МПК (1/8, 1/4 и 1/2 МПК) 5 антибиотиков (клиндамицин, даптомицин, линезолид, тигециклин и ванкомицин). Через 4 и 6 ч инкубации образцы культур использовали для сравнительной количественной ПЦР в реальном времени с праймерами, специфичными к *pvl*, *hla*, *spa* и *gyrB*. Концентрации PVL, Hla и SpA измеряли в супернатанте (PVL, Hla) и в клетках (SpA), используя специфические методы ELISA. У всех проверенных штаммов клиндамицин и линезолид значительно снижали уровни мРНК для PVL и SpA. Тигециклин также снижал уровни мРНК для PVL и SpA у 3 из 5 и 4 из 5 штаммов соответственно. Даптомицин и ванкомицин не оказывали существенного влияния. Количественная оценка PVL и SpA была подтверждена зависимостью подавления образования PVL и SpA от концентрации клиндамицина и, в меньшей степени, линезолида и тигециклина. Экспрессию мРНК Hla снижал только клиндамицин, тогда как линезолид, тигециклин и даптомицин демонстрировали гетерогенные штаммо-зависимые результаты, а ванкомицин не оказывал значительного влияния. Анализ уровня Hla показал, что подавление выделения Hla в большей степени зависит от концентрации клиндамицина, чем линезолида. Итак, влияние суб-МПК на проявление вирулентности зависит как от антибиотика, так и вирулентного фактора. Клиндамицин и линезолид существенно подавляли экспрессию различных вирулентных факторов у SA-MRSA. Тигециклин специфически подавлял экспрессию PVL. Даптомицин и ванкомицин в указанных концентрациях не оказывали существенного влияния.

* Centre National de Référence des Staphylocoques, 7 rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France.

**МУТАНТЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS
ПО ФОРМИЛ-МЕТИОНИЛ ТРАНСФЕРАЗЕ
ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ СНИЖЕНИЕМ ОБРАЗОВАНИЯ
ВИРУЛЕНТНЫХ ФАКТОРОВ И ПАТОГЕННОСТИ.**

STAPHYLOCOCCUS AUREUS FORMYL-METHIONYL TRANSFERASE MUTANTS DEMONSTRATE REDUCED VIRULENCE FACTOR PRODUCTION AND PATHOGENICITY / T. LEWANDOWSKI, J. HUANG, F. FAN, S. ROGERS, D. GENTRY, R. HOLLAND, P. DEMARSH, K. AUBART*, M. ZALACAIN // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2013; 57: 7: 2929—2936.

Ингибиторы пептид деформилазы (ПДФ) представляют новый класс антибактериальных соединений с новым механизмом действия. Мутации, ведущие к инаktivации формил-метионил трансферазы (ФМТ), фермента, формирующего инициаторную метионил-тРНК, приводят к альтернативной инициации белкового синтеза, не нуждающегося в деформилировании, и являются предопределяющей причиной устойчивости к ингибиторам ПДФ у *Staphylococcus aureus*. Показано, что мутации, приведшие к утрате функции ФМТ, оказывают плейотропное влияние, заключающееся в снижении скорости роста, фенотипе негемолитического типа, резком снижении образования множественных внеклеточных белков, включая такие вирулентные факторы, как α -гемолизин, Пантон-Валентайн лейкоцидин (PVL), которые ассоциируются с патогенностью *S. aureus*. Вследствие этого, ФМТ-мутанты *S. aureus*, вызывающие модельные инфекции пиелонефрита у нейтропенических и не-нейтропенических мышей, сильно ослаблены, и показатель выживаемости животных значительно выше по сравнению с инфекциями, вызванными диким штаммом *S. aureus*. Исследование недавно открытого влияния на образование внеклеточных вирулентных факторов показало, что у нулевых ФМТ-мутантов более серьезные изменения фитнеса, чем предполагалось ранее, которые приводят к существенной утрате патогенности и ограниченной способности к инвазивной инфекции.

* Antibacterial Discovery Performance Unit, Infectious Diseases Therapeutic Area, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania, USA.

ВЛИЯНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА НА ТОРМОЖЕНИЕ *IN VIVO* ОБРАЗОВАНИЯ СТАФИЛОКОККОВЫХ ТОКСИНОВ И УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ НА МОДЕЛИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕЙ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* У КРОЛИКОВ.

EFFECTS OF LINEZOLID ON SUPPRESSING *IN VIVO* PRODUCTION OF STAPHYLOCOCCAL TOXINS AND IMPROVING SURVIVAL OUTCOMES IN A RABBIT MODEL OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NECROTIZING

PNEUMONIA / B. AN DIEP*, A. AFASIZHEVA, H. N. LE, O. KAJIKAWA, G. MATUTE-BELLO, C. TKACZYK, B. SELLMAN, C. BADIOU, G. LINA, H. F. CHAMBERS // THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 2013; 208: 1: 75—82.

Линезолид рекомендован для лечения пневмонии и других инвазивных инфекций, вызванных метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA), на том основании, что линезолид подавляет *in vivo* образование сильных стафилококковых токсинов, включая Пантон-Валентайн лейкоцидин (PVL) и α -гемолизин (Hla), хотя доказательств этого недостаточно. Для определения сравнительного терапевтического действия линезолида (500 мг/кг 3 раза в сутки) и ванкомицина (30 мг/кг 2 раза в сутки), вводимых через 1,5; 4 и 9 ч после инфицирования, на выживаемость и *in vivo* образование бактериальных токсинов, использовали модель некротизирующей пневмонии, обусловленной клоном MRSA USA 300, у кроликов. Показатель смертности у нелеченных животных составил 100%, у леченных ванкомицином 83—100%, у леченных линезолидом через 1,5; 4 и 9 ч после инфицирования 25, 50 и 100% соответственно. По сравнению с нелечеными и лечеными ванкомицином животными повышенная выживаемость кроликов, получавших линезолид спустя 1,5 часа после инфицирования, была связана с уменьшением бактериальной нагрузки, подавлением образования PVL и Hla, сниженным образованием нейтрофил-хемоаттрактантного интерлейкина 8 в лёгких. Только раннее лечение линезолидом приводило к значительному подавлению синтеза токсинов и повышению показателя выживаемости на модели MRSA-некротизирующей пневмонии.

* Department of Medicine, University of California, 1001 Potrero Ave, Bldg 30, Rm 3300, San Francisco, CA 94110.

АКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ В ОТНОШЕНИИ ВАРИАНТОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ОБРАЗУЮЩИХ МЕЛКИЕ КОЛОНИИ: ОБЗОР ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ *IN VITRO*, НА ЖИВОТНЫХ И В КЛИНИКЕ.

ANTIBIOTIC ACTIVITY AGAINST SMALL-COLONY VARIANTS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: REVIEW OF *IN VITRO*, ANIMAL AND CLINICAL DATA / L. G. GARCIA, S. LEMAIRE, B. C. KAHL, K. BECKER, R. A. PROCTOR, O. DENIS, P. M. TULKENS, F. VAN BAMBEKE* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 7: 1455—1464.

Патогенные *Staphylococcus aureus* используют различные стратегии для персистенции в организме

хозяина, среди которых переход к фенотипу с образованием мелких колоний (SCV) имеет особое биологическое и терапевтическое значение. Фенотип SCV характеризуется слабой скоростью роста, нетипичной морфологией колоний и необычными биохимическими свойствами, что создаёт трудности при идентификации в клинической микробиологической лаборатории. Метаболические отклонения нарушают чувствительность к антибиотикам, что в сочетании со способностью выживать внутри клеток и образовывать биоплёнки некоторыми штаммами приводят к терапевтическим неудачам. В настоящем обзоре приведены литературные данные по активности антибиотиков в отношении SCV *S.aureus in vitro*, на животных и в клинике. *In vitro* SCV с дефектом транспорта электронов и тимидин-зависимостью имели высокие значения МПК для аминогликозидов и антифолатов соответственно. Значения МПК антибиотиков других классов были сравнимы с МПК родительских штаммов, но антибиотики обладали меньшей бактерицидностью. При внутриклеточной локализации ауксотрофы по тимидину, гемину или менадиону демонстрировали контрастный (противоположный) отклик на антибиотики, что зависело от различий их внутриклеточного состояния. На животных моделях SCV часто персистируют в различных местах, включая метастатические, несмотря на введение активных антибиотиков. Имеются сообщения из клиник о нескольких случаях селекции SCV после продолжительного применения не только аминогликозидов и антифолатов, но и антибиотиков некоторых других классов. Для эффективной эрадикации SCV требуются недели и даже месяцы интенсивной комбинированной политерапии, вплоть до хирургического вмешательства. Дальнейшие исследования должны привести к оптимизации лечения инфекций, вызванных SCV формами *S.aureus*.

* Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, avenue E. Mounier 73 B1.73.05, B—1200 Bruxelles, Belgium.

ВАРИАНТЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS, ОБРАЗУЮЩИЕ МЕЛКИЕ КОЛОНИИ, НЕЗАВИСИМО АССОЦИИРУЮТСЯ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛЁГОЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SMALL-COLONY VARIANTS ARE INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH WORSE LUNG DISEASE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS / D. J. WOLTER, J. C. EMERSON, S. MCNAMARA, A. M. BUCCAT, X. QIN, E. COCHRANE, L. S. HOUSTON, G. B. ROGERS, P. MARSH, K. PREHAR, C. E. POPE, M. BLACKLEDGE, E. DÉZIEL, K. D. BRUCE,

B. W. RAMSEY, R. L. GIBSON, J. L. BURNS, L. R. HOFFMAN* // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2013; 57: 3: 384—391. PRESENTED IN PART: 2012 NORTH AMERICAN CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION CONFERENCE, ORLANDO, FLORIDA, OCTOBER 13, 2012.

Заболевание муковисцидозом лёгких (МВ) сопровождается хроническим инфицированием дыхательных путей разнообразными бактериями. Из респираторных выделений взрослых и детей европейского происхождения, больных МВ лёгких, с помощью специальной, но редко используемой, техники культивирования были выделены медленно растущие антибиотикоустойчивые мутанты *Staphylococcus aureus*, известные как «small-colony» варианты (SCV). SCV могут быть селекционированы либо при экспозиции с отдельными антибиотиками, либо при выращивании с другим МВ патогеном, *Pseudomonas aeruginosa*. Была сделана попытка определить распространённость, клиническую значимость и возможные механизмы селекции *S.aureus* SCV в когорте больных МВ детей в США. Было проведено 2-годичное исследование 100 детей с МВ с использованием техники культивирования, чувствительной к *S.aureus* SCV, и оценены связи с клиническими показателями с помощью мультивариантных регрессивных моделей. Инфекция *S.aureus* SCV была определена у 24% участников исследования и ассоциировалась с более сильным снижением лёгочной функции на протяжении исследования ($p=0,07$ с учётом возраста и лёгочной функции при включении в исследование). Эта связь сохранялась после корректировки на другие МВ патогены, включая *P.aeruginosa* и метициллиноустойчивый *S.aureus*. Это означает, что, возможно, имеет место *in vivo* селекция за счёт лечения триметоприм-сульфаметоксазолом или ко-инфекции с *P.aeruginosa*. Итак, инфекция *S.aureus* SCV независимо ассоциируется с плохим респираторным исходом МВ у детей. Поскольку во многих клинических микробиологических лабораториях специально не определяют *S.aureus* SCV, для подтверждения и расширения полученных результатов требуются широкомасштабные изменения в работе обычных лабораторий и клинических подходах к указанным бактериям.

* University of Washington, Department of Pediatrics, Pulmonary Division, 4800 Sand Point Way NE, Box A—5937, Seattle, WA 98105.

ОБЩИЙ РЕЗЕРВУАР ДЛЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ГЕНА CCRV МЕЖДУ КООГУЛАЗОНЕГАТИВНЫМИ СТАФИЛОКОККАМИ И МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВЫМ STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

SHARED RESERVOIR OF *CCR*B GENE SEQUENCES BETWEEN COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI AND METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / A. C. FLUIT*, N. CARPAIJ, E. A. M. MAJOUR, M. J. M. BONTEN, R. J. L. WILLEMS // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 8: 1707–1713.

Устойчивость к метициллину *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков (CoNS) вызвана экспрессией пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) 2a с низким аффинитетом, кодируемого геном *mecA*. Этот ген располагается на хромосомальной стафилококковой кассете *mec* (SCC*mec*) нескольких описанных типов и подтипов. CoNS и *S.aureus* имеют общие типы SCC*mec*, и можно полагать, что CoNS являются потенциальным резервуаром *mecA* для *S.aureus*. Доказательством этого является, главным образом, ПЦР-типирование SCC*mec* или методы секвенирования на ограниченном числе штаммов. В исследовании было определено генетическое родство *ccrB* последовательностей, содержащихся в SCC*mec* элементах метициллиноустойчивых штаммов CoNS и *S.aureus* из обширной и разнообразной по времени и месту сбора коллекции. Часть *ccrB* генов 367 метициллиноустойчивых CoNS и 94 *S.aureus* (MRSA) была секвенирована и сравнена. Полученные данные показали, что 92 из 94 (98%) MRSA штаммов содержали *ccrB* гены, включая различные *ccrB* аллели, которые не отличались от *ccrB* генов метициллиноустойчивых CoNS. Всего 273 из 367 (74%) CoNS имели общие с MRSA последовательности *ccrB* гена. Высокая степень идентичности *ccrB* последовательностей в географически, во времени и генотипически разнообразном наборе штаммов *S.aureus* и CoNS свидетельствует о частом горизонтальном переносе SCC*mec* между CoNS и *S.aureus*, который возможно внёс свой вклад в появление MRSA.

* Department of Medical Microbiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦЕФТАРОЛИНА В ОТНОШЕНИИ СТАФИЛОКОККОВ С ПОНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ЛИНЕЗОЛИДУ, ДАПТОМИЦИНУ И ВАНКОМИЦИНУ, ВЫДЕЛЕННЫХ В БОЛЬНИЦАХ США С 2008 ПО 2011 ГГ.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFTAROLINE TESTED AGAINST STAPHYLOCOCCI WITH REDUCED SUSCEPTIBILITY TO LINEZOLID, DAPTOMYCIN, OR VANCOMYCIN FROM U.S. HOSPITALS, 2008 TO 2011 /H. S. SADER*, R. K. FLAMM, R. N. JONES // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2013; 57: 7: 3178–3181.

Несмотря на высокую активность ванкомицина, линезолида и даптомицина в отношении стафилококков, спорадически выделяют штаммы с пониженной чувствительностью к этим антибиотикам. С января 2008 г. по декабрь 2011 в 82 медицинских центрах США последовательно было выделено 19350 штаммов *Staphylococcus aureus* (51% устойчивых к метициллину, MRSA) и 3270 коагулазонегативных стафилококков, и референс-методом микроразведений в бульоне была протестирована их чувствительность к цефтаролину и антибиотикам сравнения. Четырнадцать (14; 0,07%) штаммов *S.aureus* характеризовались пониженной чувствительностью к линезолиду (МПК \geq 8 мкг/мл), 18 (0,09%) к даптомицину (МПК \geq 2 мкг/мл) и 369 (1,9%) к ванкомицину (МПК \geq 2 мкг/мл; 368 штаммов с МПК 2 мкг/мл и 1 штамм с МПК 4 мкг/мл). Пятьдесят один штамм (51; 1,6%) CoNS был устойчив к линезолиду (МПК \geq 8 мкг/мл), а 4 штамма (0,12%) были не чувствительны к даптомицину (МПК \geq 2 мкг/мл). Цефтаролин был в целом очень активен в отношении *S.aureus* (МПК_{50/90}, 0,5/1 мкг/мл; 98,5% чувствительность), включая MRSA (MIC_{50/90}, 0,5/1 мкг/мл; 97,2% чувствительность). Все не чувствительные к даптомицину и 85,7% устойчивых к линезолиду штаммов *S.aureus* были чувствительны к цефтаролину. Чувствительность к цефтаролину, даптомицину и линезолиду штаммов *S.aureus* с МПК ванкомицина \geq 2 мкг/мл соответственно составляла 91,9; 96,2 и 98,9%. Штаммы CoNS были чувствительны к цефтаролину (МПК_{50/90}, 0,25/0,5 мкг/мл; 99,1% штаммов подавлялись при концентрации \leq 1 мкг/мл), в т. ч. штаммы, устойчивые к метициллину (МПК_{50/90}, 0,25/0,5 мкг/мл), линезолиду (МПК_{50/90}, 0,25/0,5 мкг/мл), и не чувствительные к даптомицину (4 штамма; МПК в пределах 0,03–0,12 мкг/мл). Таким образом, цефтаролин продемонстрировал высокую *in vitro* активность в отношении стафилококков с пониженной чувствительностью к линезолиду, даптомицину и ванкомицину и может рассматриваться как антибиотик выбора при лечении инфекций, обусловленных стафилококками со множественной устойчивостью.

* JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA.

НАЛИЧИЕ И ДИССЕМИНАЦИЯ ГЕНА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТИ *CFR* У ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ. ОБЗОР.

PRESENCE AND DISSEMINATION OF THE MULTIRESTANCE GENE *CFR* IN GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE

BACTERIA / J. SHEN, Y. WANG, S. SCHWARZ* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 8: 1697—1706.

Появление гена мультирезистентности *cfz* у стафилококков является предметом всеобщего внимания. В дополнение к устойчивости к фениколам, линкозамидам, стрептограмину А и отдельным 16-членным макролидам ген *cfz* также обеспечивает устойчивость к оксазолидинону линезолиду, являющемуся антибиотиком «последней линией обороны» при лечении тяжёлых инфекций, вызванных устойчивыми грамположительными бактериями. Ген *cfz* часто локализуется на плазмидах, некоторые из которых описаны, отличающихся структурой, размерами и наличием дополнительных генов устойчивости. Такие плазмиды являются важным резервуаром для распространения гена *cfz* не только внутри одного вида бактерий, но и других видов и родов. Более того, ген *cfz* обнаруживается в тесной близости с различными инсерционными последовательностями, которые, возможно, также играют важную роль в его диссеминации. В обзоре суммируются последние данные о генетическом окружении гена мультирезистентности *cfz* с акцентом на мобильные генетические элементы и сопутствующие гены резистентности, которые могут способствовать его распространению.

* Institute of Farm Animal Genetics, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Höltystrasse 10, 31535 Neustadt-Mariensee, Germany.

АКТИВНОСТЬ BAL30072 И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ИЛИ МЕРОПЕНЕМОМ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ENTEROBACTERIACEAE И НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ.

ACTIVITY OF BAL30072 ALONE OR COMBINED WITH β -LACTAMASE INHIBITORS OR WITH MEROPENEM AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE AND NON-FERMENTERS / S. MUSHTAQ, N. WOODFORD, R. HOPE, R. ADKIN, D. M. LIVERMORE* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 7: 1601—1608.

Исследовали активность BAL30072, диоксипиридон моносульфактама, как одного, так и в комбинации с BAL29880 (для подавления AmpC), и/или клавуланатом (подавляет бета-лактамазы расширенного спектра, ESBL), и меропенемом (1:1) в отношении устойчивых к карбапенемам Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий. Культуры микроорганизмов были получены

из многих больниц Великобритании. МПК определяли разведениями в агаре по методике CLSI. Карбапенемазы идентифицировали ПЦР и секвенированием. BAL30072 подавлял 69% карбапенемоустойчивых Enterobacteriaceae при ≤ 4 мг/л, включая 60—87% штаммов, продуцирующих OXA-48, IMP, NDM и VIM ферменты или сочетающих непроницаемость мембраны с образованием AmpC или ESBL, а также 40% штаммов, продуцирующих KPC ферменты. Для комбинации BAL30072+BAL29880+клавуланат показатель чувствительности превышал 90%, за исключением штаммов с KPC карбапенемазами, относящихся к международному секвенс-типу (ST) 258 *Klebsiella pneumoniae* клона и сохраняющих устойчивость. При концентрации 4 мг/л BAL30072 был активен в отношении всех OprD-дефицитных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, 8/12 штаммов с устойчивостью к беталактамам по типу помпового выброса и 19/25 продуцентов металло-бета-карбапенемаз. Этот показатель незначительно увеличивался при добавлении ингибиторов. Большинство культур *Acinetobacter baumannii*, образующих OXA или NDM карбапенемазы, было чувствительно к BAL30072 в концентрации ≤ 4 мг/л, кроме продуцентов OXA-58, остающихся устойчивыми, возможно, не из-за присутствия бета-лактамазы. Добавление меропенема к BAL30072 повышало активность в отношении некоторых штаммов, что не было отчётливо связано с механизмом устойчивости, кроме OprD-дефицитных штаммов *P.aeruginosa*, в отношении которых имело место существенное усиление активности. Итак, BAL30072 обладал хорошей активностью в отношении бактерий с различными типами устойчивости к карбапенемам. Добавление клавуланата и/или BAL29880 расширяло спектр активности в отношении устойчивых к карбапенемам Enterobacteriaceae, но не неферментирующих бактерий. Добавление меропенема приводило к небольшому увеличению активности в отношении отдельных штаммов. Общераспространённой оставалась устойчивость представителей *K.pneumoniae* ST258 KPC клона, даже при добавлении обоих ингибиторов или меропенема.

* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK.

ХРОМОСОМНАЯ OXA-48 КАРБАПЕНЕМАЗА ВЫСОКОВИРУЛЕНТНОГО ШТАММА ESCHERICHIA COLI.

CHROMOSOME-MEDIATED OXA-48 CARBAPENEMASE IN HIGHLY VIRULENT ESCHERICHIA COLI / R. BEYROUTHY, F. ROBIN, A. COUGNOUX, G. DALMASSO, A. DARFEUILLE-MICHAUD, H. MALLAT, F. DABBOUSSI, M. HAMZÉ,

R. BONNET* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 7: 1558—1561.

Распространено мнение, что бактерии со множественной устойчивостью к антибиотикам слабо-вирулентны. Однако характер вирулентности устойчивых к карбапенемам Enterobacteriaceae не изучен. Проведено исследование вирулентности и механизма устойчивости внекишечного патогенного штамма (LEB15) *Escherichia coli* (ExPEC) с пониженной чувствительностью к карбапенемам. МПК определяли методом микроразведений. Гены, кодирующие бета-лактамазу идентифицировали ПЦР и секвенированием, генетическое окружение анализировали PFGE (гель-электрофорез в пульсирующем поле) и ПЦР-картированием. Генетический фон исследовали мультилокусным секвенс-типированием (MLST). Гены, кодирующие вирулентные факторы и «островки патогенности» (PAIs), определяли мультиплексной ПЦР. Вирулентность оценивали на модели сепсиса у мышей. Штамм LEB15 продуцировал хромосомальную OXA-48 карбапенемазу. Сложный *bla*_{OXA-48}-кодирующий транспозон Tn1999.2 был встроен в LEB15 хромосому. Штамм относился к MLST кластеру появившихся ExPEC штаммов (ST-127/ST-22). Он обладал высоким показателем патогенности и восемью PAI (I₅₃₆, II₅₃₆, III₅₃₆, IV₅₃₆, VI₅₃₆, I_{CFT073}, II_{CFT073} и II_{J96}), вызывал необычно высокую летальность на модели сепсиса у мышей. Итак, штамм LEB15 сочетал атипично широкий набор вирулентных факторов, обеспечивающих ему фенотип «убийцы», и пониженную чувствительность к карбапенемам, благодаря наличию в хромосоме бета-лактамазного гена *bla*_{OXA-48}. Подобная ассоциация вирулентности и карбапенемазы в штаммах *E.coli* может создать большие проблемы в будущем при лечении *E.coli* инфекций.

* CHU, Laboratoire de Bacteriologie, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France.

ВЫЯВЛЕНИЕ В ГЕРМАНИИ NDM-7, НОВОГО ВАРИАНТА НЬЮ-ДЕЛИЙСКОЙ МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ С ПОВЫШЕННОЙ КАРБАПЕНЕМАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

DETECTION OF NDM-7 IN GERMANY, A NEW VARIANT OF THE NEW DELHI METALLO- β -LACTAMASE WITH INCREASED CARBAPENEMASE ACTIVITY / S. GÖTTIG*, A. G. HAMPRECHT, S. CHRIST, V. A. J. KEMPF, T. A. WICHELHAUS // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 8: 1737—1740.

В настоящем исследовании охарактеризован новый вариант нью-дельийской металло-бета-лак-

тамы (NDM). Мультирезистентный штамм *Escherichia coli* был выделен из раны, глотки и прямой кишки больного йеменца, помещённого во франкфуртский университетский госпиталь, Германия. Наличие бета-лактамазы было установлено ПЦР и секвенированием. Штамм был исследован методами тестирования чувствительности, конъюгации и трансформации и плазмидного анализа. Штамм *E.coli* был устойчив ко всем бета-лактамам, включая карбапенемы. ПЦР-анализ выявил бета-лактамазные гены *bla*_{CMY-2}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{TEM-1} и *bla*_{NDM}. Секвенирование показало, что ген *bla*_{NDM} отличается от *bla*_{NDM-1} двумя точечными мутациями в положениях 388 (G→A) и 460 (A→C), что соответствовало замещениям аминокислот Asp130Asn и Met154Leu. Данный вариант NDM был идентифицирован как NDM-7. Ген *bla*_{NDM-7} был локализован на самостоятельной (отдельной) трансферабельной плазмиде IncX3 размером 60 тпн. Трансформанты *E.coli* TOP10, несущие NDM-7, характеризовались более высокими значениями МПК бета-лактамов, в т.ч. карбапенемов, чем трансформанты, содержащие NDM-1. Мультилокусным секвенс-типированием установлено, что штамм *E.coli* принадлежит к новому секвенс-типу (ST599). В результате исследования идентифицирован новый вариант NDM у *E.coli*, NDM-7, характеризующийся высокой способностью гидролизовать бета-лактамы антибиотиков. Разнообразные NDM варианты, локализованные на независимой трансферабельной плазмиде и обнаруженные у разных видов грамотрицательных бактерий в различных странах, свидетельствуют о возможности эффективной глобальной диссеминации гена *bla*_{NDM}.

* Institute for Medical Microbiology and Infection Control, Hospital of Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany.

АКТИВНОСТЬ БИАПЕНЕМА (RPX2003) В КОМБИНАЦИИ С БОРСОДЕРЖАЩИМ ИНГИБИТОРОМ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ RPX7009 В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ENTEROBACTERIACEAE.

ACTIVITY OF BIAPENEM (RPX2003) COMBINED WITH THE BORONATE β -LACTAMASE INHIBITOR RPX7009 AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE / D. M. LIVERMORE*, S. MUSHTAQ // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 8: 1825—1831.

Появление карбапенемаз у Enterobacteriaceae требует новых подходов в терапии. В настоящее время интерес представляют комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. RPX7009 — новый борсодержа-

ший ингибитор некоторых бета-лактамаз классов А и С. Разработана его комбинация с биапенемом (RPX2003) и исследована её *in vitro* активность. Было протестировано 300 штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих основные типы карбапенемаз, и определена МПК методом разведений в агаре с RPX7009 (2, 4 и 8 мг/л) или в формате «шахматной доски» с двукратными разведениями RPX7009 от 0.25 до 32 мг/л. RPX7009 не обладал непосредственной антибактериальной активностью, но усиливал активность биапенема в дозозависимом режиме в отношении Enterobacteriaceae, продуцирующих КРС, SME или IMI/NMC-A карбапенемазы: при концентрациях менее 2 мг/л снижал МПК биапенема до ≤ 1 мг/л у более чем 90% штаммов. RPX7009 слабо усиливал активность биапенема в отношении штаммов Enterobacteriaceae, обладающих дополнительно активностью бета-лактамаз AmpC типа или расширенного спектра, а также пониженной проницаемостью мембран, хотя частичное увеличение активности в отношении таких штаммов будет зависеть от значения пограничных концентраций. RPX7009 не влиял на МПК биапенема у штаммов, образующих металло- (IMP, NDM или VIM) или OXA-48 бета-лактамазы; но большинство штаммов с такими ферментами менее устойчивы к биапенему, чем к имипенему или, особенно, эртапенему. Комбинация биапенем/RPX7009 (Carbavance) преодолевает в большинстве случаев устойчивость, обусловленную КРС и другими карбапенемазами класса А. Карбапенемазы класса В и D не подавлялись ею, но эти ферменты обеспечивали меньшую устойчивость к биапенему, чем к другим карбапенемам.

* Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА И ЭРТАПЕНЕМА В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ПРОДУЦИРУЮЩИХ И НЕ ПРОДУЦИРУЮЩИХ КРС-2 И ИМЕЮЩИХ СХОДНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ МПК.

EFFICACY OF DORIPENEM AND ERTAPENEM AGAINST KPC-2-PRODUCING AND NON-KPC-PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WITH SIMILAR MICS / M. HAGIHARA, J. L. CRANDON, C. URBAN, D. P. NICOLAU* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 7: 1616—1618.

В условиях клиники при выборе антибиотикотерапии обычно руководствуются профилем антибиотикочувствительности у возбудителя инфекции. Оценивали активность дорипенема и эртапенема в отношении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, имею-

щих сходные значения МПК, но разные генотипы: продуцирующий и не продуцирующий карбокси-пенемазу КРС. На модели инфекции бедра у мышей были протестированы 5 не чувствительных к дорипенему, 3 образующих КРС карбапенемазы и 2 с модификацией поринов плюс образующих AmpC бета-лактамазу штаммов *K.pneumoniae*. МПК эртапенема у всех штаммов была >32 мг/л. Режимы введения дорипенема [2 г каждые 8 час. (4-часовая инфузия)] и эртапенема [1 г каждые 24 ч (0,5 часовая инфузия)] имитировали профиль «время-концентрация» у человека; начало введения антибиотиков — через 2 часа после инокуляции. Изменения бактериальной нагрузки оценивали после 24-часовой терапии. В согласии со значением МПК лечение эртапенемом имело минимальный эффект в случае всех штаммов. При сравнении активности дорипенема в отношении продуцирующих и не продуцирующих КРС штаммов, имеющих значение МПК 8 мг/л, более высокая активность наблюдалась у не-продуцентов КРС ($p < 0,001$). Такие же результаты были получены при сравнении 2 штаммов-продуцентов КРС с МПК 24 мг/л и >32 мг/л и не-продуцентов КРС с МПК 32 мг/л: активность в отношении последних была значительно выше ($p < 0,001$). Итак, при сходных значениях МПК дорипенема его активность выше в отношении штаммов, не образующих КРС по сравнению с продуцентами КРС. Поскольку *in vitro* МПК обычно является единственным критерием при выборе антибиотика, последующий за определением МПК генетический анализ может сыграть свою роль в прогнозировании *in vivo* активности.

* Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, CT, USA.

СВЯЗЬ НОВОЙ ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АМИНОГЛИКОЗИДАМ RMTF С NDM КАРБАПЕНЕМАЗОЙ У ENTEROBACTERIACEAE, ВЫДЕЛЕННЫХ В ИНДИИ И ВЕЛИКОБРИТАНИИ.

ASSOCIATION OF THE NOVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE DETERMINANT RMTF WITH NDM CARBAPENEMASE IN ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED IN INDIA AND THE UK / L. HIDALGO, K. L. HOPKINS, B. GUTIERREZ, C. M. OVEJERO, S. SHUKLA, S. DOUTHWAITE, K. N. PRASAD, N. WOODFORD, B. GONZALEZ-ZORN* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 7: 1543—1550.

16S рРНК метилтрансферазы (Rmt) являются тем механизмом, который обеспечивает высокий уровень устойчивости к клинически значимым аминогликозидам и связан с другим важным ме-

ханизмом устойчивости, таким как NDM-1. Задачей исследования было выявить гены, кодирующие указанные ферменты в штаммах с высоким уровнем устойчивости (МПК > 200 мг/л) к гентамицину и амикацину, выделенных в индийских больницах, и провести поиск нового фермента RmtF в 132 английских штаммах, содержащих NDM-1. Все высокоустойчивые к аминогликозидам штаммы были обследованы на присутствие *armA* и *rmtA-E* с помощью ПЦР, а опыты по клонированию были выполнены со штаммами, не содержащими эти гены. Определение субстрата (мишени) метилирования новой RmtF метилтрансферазы было выполнено методом ионизационной время-пролётной (MALDI) масс-спектрометрии. Далее штаммы, содержащие RmtF, были охарактеризованы по чувствительности, PFGE, электропорации, ПЦР-типированию репликаона и мультилокусному секвенс-типированию плазмид, несущих *rmtF*. Высокий уровень устойчивости к аминогликозидам был выявлен у 140/1000 (14%) последовательных индийских штаммов Enterobacteriaceae. ArmA, RmtB и RmtC были идентифицированы у 46%, 20% и 27% этих штаммов соответственно. Новый ген *rmtF* был определён у 34 аминогликозидоустойчивых штаммов (общая распространённость 3,4%), большинство штаммов (59%) также содержало ген *bla_{NDM}*; *rmtF* был обнаружен у 6 продуцентов NDM, выделенных в Великобритании. Он был локализован на различных плаزمидах. Четыре (4) и 2 штамма соответственно были устойчивы к тигециклину и колистину. Таким образом, у представителей Enterobacteriaceae часто обнаруживали ассоциацию RmtF с NDM на различных плазмидах. Это представляет клинический интерес, поскольку, как было показано, RmtF- и NDM-положительные штаммы были дополнительно устойчивы к тигециклину и колистину, антибиотикам последнего резерва при лечении тяжёлых бактериальных инфекций.

* Department of Animal Health and VISAVET, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

СООТНОШЕНИЕ СТРУКТУРА–ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ У ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ АМФОТЕРИЦИНА В.

STRUCTURE–ANTIFUNGAL ACTIVITY RELATIONSHIPS OF POLYENE ANTIBIOTICS OF THE AMPHOTERICIN B GROUP / A. N. TEVYASHOVA, E. N. OLSUFYEVA, S. E. SOLOVIEVA, S. S. PRINTSEVSKAYA, M. I. REZNIKOVA, A. S. TRENIN, O. A. GALATENKO, I. D. TRESHALIN, E. R. PEREVERZEVA, E. P. MIRCHINK, E. B. ISAKOVA, S. B. ZOTCHEV, M. N. PREOBRAZHENSKAYA* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2013; 57: 8: 3815–3822.

Выполнен всеобъемлющий сравнительный анализ соотношения структура–противогрибковая активность серии биосинтетических аналогов нистатина и их новых полусинтетических производных, а также амфотерицина В (АМВ) и его полусинтетических производных. Результаты анализа показали существенное влияние структуры полиоловой области С-7 — С-10 на активность полиеновых антибиотиков. Согласно сравнительному анализу положения гидроксильных групп в молекуле антибиотика и *in vitro* противогрибковой активности, наиболее активными были соединения, содержащие гидроксильные группы в С-8 и С-9 или С-7 и С-10 положениях. Антибиотики с ОН группами в положениях С-7 и С-9 обладали наименьшей активностью. Замещение карбоксила С-16 метильной группой незначительно влияло на *in vitro* противогрибковую активность антибиотиков с немодифицированной аминогруппой микозамина. И, наоборот, активность N-модифицированных производных модулировалась при наличии СН₃ или СООН группы в положении С-16. У самых активных соединений были определены величина максимальной переносимой дозы и противогрибковая активность на модели кандидозного сепсиса у лейкопенических мышей (индукция циклофосфамидом). Исследование полученной библиотеки полусинтетических полиеновых антибиотиков привело к открытию соединений, а именно, N-(1-лизил)-BSG005 (соединение 3n) и, особенно, 1-глутамат 2-(N,N-диметиламино) этил амид S44HP (соединение 2j), с высокой противогрибковой активностью, сравнимой в *in vitro* и *in vivo* тестах с АМВ, но с улучшенными токсикологическими свойствами.

* Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia.

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА, ОКАЗЫВАЕМОГО АЗОЛАМИ И АМФОТЕРИЦИНОМ В НА ПАТОГЕННЫЙ ГРИБОК CRYPTOCOCCUS GATTII.

THE ROLE OF OXIDATIVE AND NITROSATIVE BURSTS CAUSED BY AZOLES AND AMPHOTERICIN B AGAINST THE FUNGAL PATHOGEN CRYPTOCOCCUS GATTII / G. FREITAS FERREIRA, L. DE MATOS BALTAZAR, J. RIBEIRO ALVES SANTOS, A. SOUZA MONTEIRO, L. ALVES DE OLIVEIRA FRAGA, M. APARECIDA RESENDE-STOIANOFF, D. ASSIS SANTOS* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2013; 68: 8: 1801–1811.

При том, что самыми общепризнанными механизмами действия амфотерицина В (АМВ) и азолов считается их действие на синтез эргостерола, возможны и другие типы влияния этих соедине-

ний на клетки гриба. Исследовали роль эндогенных форм активного кислорода (РОС) и перекиси нитрита, образуемых азолами и АМВ, у *Cryptococcus gattii*. Для оценки влияния оксидативного и нитрозативного стрессов, индуцированных указанными антимикотиками на *C.gattii*, исследовали такие параметры, как образование перекисей липидов, содержание эргостерола, образование РОС и перекиси нитрита, ферментативная активность антиоксидантной системы, *in vitro* взаимодействие антимикотиков с ингибиторами пероксидазы и пероксид-дисмутазы и утилизатором пероксинитрита. Как показали результаты, итраконазол вызывает образование РОС и перекисей липидов в клетках *C.gattii* на ранних стадиях обработки, что не наблюдалось с флуконазолом. Это явление сильно увеличивает активность ферментов антиоксидантной системы, что было подтверждено явлением синергизма между ингибито-

ром каталазы и итраконазолом. АМВ приводил к пероксидации липидов благодаря усиленному образованию оксидативных и нитрозативных радикалов активизированной пероксидазой. Полученные данные были подтверждены также синергидным взаимодействием между ингибиторами каталазы/супероксид-дисмутазы и АМВ. Кроме того, влиянию этого антимикотика противодействовал «ловец» пероксинитрита. Таким образом, оксидативный и нитрозативный стрессы играют важную роль в противогрибковой активности итраконазола и АМВ в отношении *C.gattii*.

* Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brazil.

Подготовлено Н. С. Бондаревой