

**СКРИНИНГ С ПОМОЩЬЮ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ С МЕДЬЮ ВЫЯВЛЯЕТ СОЕДИНЕНИЯ С СИЛЬНЫМИ АНТИБИОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ В ОТНОШЕНИИ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.**

**COPPER COMPLEXATION SCREEN REVEALS COMPOUNDS WITH POTENT ANTIBIOTIC PROPERTIES AGAINST METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* / M. HAEILI, C. MOORE, C. J. C. DAVIS, J. B. COCHRAN, S. SHAN, T. B. SHRESTHA, Y. ZHANG, S. H. BOSSMANN, W. H. BENJAMIN, O. KUTSCH\*, F. WOLSCHEENDORF // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2014; 58: 7: 3727–3736.**

Антибактериальные свойства макрофагов, выражающиеся в уничтожении чужеродных бактерий, обусловлены ионами меди. Но, несмотря на важность ионов меди в инициации иммунных функций, скоординированных попыток использования ионов меди в терапии бактериальных инфекций пока нет. Предложена новая высокопродуктивная поисковая база, специально разработанная для поиска и характеристики соединений с антибактериальными свойствами в отношении метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA), зависящими от наличия ионов меди. В работе детализирован механизм сильного целенаправленного антибактериального действия одного из идентифицированных соединений, глиоксальбис-N4-метилтиосемикарбазон, GTSM, в отношении MRSA. Полученные данные показывают, что активность комплекса GTSM-медь выходит за пределы общего представления об антибактериальном действии аккумулярованных ионов меди и, в противоположность распространённому мнению, комплексы меди могут сами проявлять специфическую активность по отношению к виду и мишени. На основании экспериментальных данных авторы полагают, что ионы меди вызывают структурные изменения, связываясь лигандой с неактивным GTSM и перенося антибактериальные свойства на хелатное соединение. GTSM в свою очередь определяет специфическую мишень и использует чувствительный к окислительно-восстановительному потенциалу механизм, благодаря которому ионы меди оказываются у мишени или в непосредственной близости от неё. Согласно предложенной доказательной концепции поиска, активация меди нередкое явление и широко распространена среди известных лекарственных средств. Итак, активированные медью соединения могут представлять новый класс анти-MRSA препаратов и расширять зависимые от меди природные иммунные функции хозяина. И, наконец, предложен подробный план поисковой работы, исследующей антибактериальные свойства ионов меди на границе раздела хозяин-патоген.

\* Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA.

**ART-175 — ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО В ОТНОШЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ И ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.**

**ART-175 IS A HIGHLY EFFICIENT ANTIBACTERIAL AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS AND PERSISTERS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / Y. BRIERS, M. WALMAGH, B. GRYMONPREZ, M. BIEBL, J.-P. PIRNAY, V. DEFRAINE, J. MICHIELS, W. CENENS, A. AERTSEN, S. MILLER, R. LAVIGNE\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY JULY 2014; 58: 7: 3774–3784.**

Артилизины представляют новый класс антибактериальных соединений с ферментативным механизмом действия, ковалентно связывающих бактериофаговый эндолизин, который разрушает пептидогликан, с пептидом-мишенью, транспортирующим эндолизин через наружную мембрану грамотрицательных бактерий. Art-085 и его оптимизированный гомолог с повышенной термостабильностью Art-175 состоят из овечьего миелоидного пептида, содержащего 29 аминокислотных остатков (SMAP-29) и соединённого с KZ144 эндолизином. В отличие от KZ144 Art-085 и Art-175 проникают через наружную мембрану и быстро и эффективно (5 log единиц) убивают клетки *Pseudomonas aeruginosa*, в т. ч. мультирезистентных штаммов. Микроскопия (с замедленной съёмкой) подтвердила, что Art-175 пробивает пептидогликановый слой в течение 1 мин., индуцируя выпячивание мембраны и полный лизис. Art-175 высокорезистентен к действию спонтанно развивающихся устойчивых мутантов. Более того, устойчивость к 21 применяемому на практике антибиотику, в основе которой лежат различные механизмы, не сопровождалась перекрёстной устойчивостью к Art-175. Поскольку для проявления активности Art-175 не требуются условия для активного метаболизма микроорганизма, он оказывает сильное бактерицидное действие на персистирующую форму *P.aeruginosa* (более 4 log по сравнению с необработанным контролем). Таким образом, Art-175 является принципиально новым антибактериальным средством с широкой областью приложения в гигиене, ветеринарии и медицине и уникальными возможностями в отношении персистирующих хронических инфекций.

\*Laboratory of Gene Technology, Department Biosystems, KU Leuven, Heverlee, Belgium.

**НОВЫЕ АМФИФИЛЬНЫЕ НЕАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВОЙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛИПОПОЛИСАХАРИДАМИ.**

**NEW AMPHIPHILIC NEAMINE DERIVATIVES ACTIVE AGAINST RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND THEIR INTERACTIONS WITH LIPOPOLYSACCHARIDES / G. SAUTREY, L. ZIMMERMANN, M. DELEU, A. DELBAR, L. S. MACHADO, K. JEANNOT, F. VAN BAMBEKE, J. M. BUYCK, J.-L. DECOUT, M.-P. MINGEOT-LECLERCQ\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2014; 58: 8: 4420—4430.**

Разработка новых антимикробных препаратов необходима для преодоления широко распространённого появления бактерий с мультилекарственной устойчивостью, например устойчивой к колистину *Pseudomonas aeruginosa*. Ранее была синтезирована серия амфифильных неаминовых производных, активно действующих на бактериальные мембраны, среди которых наивысшей активностью и наименьшей цитотоксичностью обладали 3',6-ди-*O*-[(2"-нафтил)пропил]неамин (3',6-di2NP), 3',6-ди-*O*-[(2"-нафтил)бутил]неамин (3',6-di2NB) и 3',6-ди-*O*-нонилнеамин (3',6-diNn). Далее были охарактеризованы активность этих соединений в отношении колистиноустойчивых штаммов *P.aeruginosa* и механизм действия, особенно их способность взаимодействовать с липополисахаридом (ЛПС) и изменять наружную бактериальную мембрану (НБМ). Все три амфифильных неаминовых производных были активны в отношении клинических колистиноустойчивых штаммов (МПК 2—8 мкг/мл). Самое активное соединение (3',6-diNn) оказывало бактерицидное действие при значении концентрации, равной МПК, а при 2МПК — подавляло образование биоплёнки. Они связывались с ЛПС, повышая проницаемость наружной мембраны. Создание длинных и линейных алкильных цепей (нонил) оптимизировало связывание с ЛПС и проницаемость наружной мембраны. Действие амфифильных неаминовых производных на мицеллы ЛПС предположительно состоит в изменении перекрёстных связей липополисахаридов и разрушении гидрофобного ядра мицелл. Форма молекулы 3',6-диалкил неаминовых производных обусловлена природой гибридных гидрофобных частей (нафтилалкил вместо алкил) и подвижностью гидрофобной части и является решающей в разжижающем эффекте и способности замещать катионы мостиковых связей ЛПС. Результаты настоящего исследования могут быть использованы для разработки новых амфифильных неаминовых производных, активных в отношении устойчивых к колистину штаммов *P.aeruginosa*.

\*Université Catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Brussels, Belgium.

**НОВЫЙ КЕТОЛИД RBX 14255, АКТИВНЫЙ В ОТНОШЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*.**

**A NOVEL KETOLIDE, RBX 14255, WITH ACTIVITY AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* / V. SAMUEL RAJ, TARANI KANTA BARMAN, VANDANA KALIA, KEDAR PURNAPATRE, SMITA DUBE, RAMKUMAR G., PRAGYA BHATEJA, TARUN MATHUR, TRIDIB CHAIRA, DILIP J. UPADHYAY, YOGESH B. SURASE, R. VENKATARAMANAN, ANJAN CHAKRABARTI, BISWAJIT DAS, PRADIP K. BHATNAGAR // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2014; 58: 8: 4283—4289.**

В работе представлен новый кетолид RBx 14255, полусинтетическое производное кларитромицина, и его *in vitro* и *in vivo* активность в отношении чувствительного и устойчивого к макролидам *Streptococcus pneumoniae*. RBx 14255 показал исключительную *in vitro* активность против макролидоустойчивого *S.pneumoniae*, в т. ч. телитромициноустойчивого штамма *S.pneumoniae* 3390 NDDR. RBx 14255 также сильно подавлял синтез белка у *S.pneumoniae* 3390 NDDR. Аффинитет RBx 14255 к рибосомам был выше, чем у других испытанных лекарственных соединений. Эффективность RBx 14255 *in vivo* определяли на модели лёгочной инфекции мышей, индуцированной интраназальной инокуляцией *S.pneumoniae* ATCC 6303, и системной инфекции, вызванной штаммом *S.pneumoniae* 3390 NDDR. Величина 50% эффективной дозы (ED<sub>50</sub>) RBx 14255 в отношении *S.pneumoniae* ATCC 6303 на модели лёгочной инфекции мышей составила 3,12 мг/кг массы тела. Кроме того, при системной инфекции, обусловленной макролидоустойчивым штаммом *S.pneumoniae* 3390 NDDR, препарат RBx 14255 обеспечивал 100% выживание мышей в дозе 100 мг/кг 4 раза в сутки (QID), а в дозе 50 мг/кг QID фармакокинетические показатели RBx 14255 были сравнимы с таковыми телитромицина.

\*Department of Infectious Diseases, New Drug Discovery Research, Ranbaxy Research Laboratories, R & D III, Gurgaon, India.

**НЕОБЫЧНЫЙ КЛАСС АНТРАЦИКЛИНОВ, ПОТЕНЦИРУЮЩИЙ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ С ПРИРОДНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**AN UNUSUAL CLASS OF ANTHRACYCLINES POTENTIATE GRAM-POSITIVE ANTIBIOTICS IN INTRINSICALLY RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA / G. COX, K. KOTEVA, G. D. WRIGHT\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 7: 1844–1855.**

Ортогональный подход в поиске новых антибактериальных средств заключался в идентификации низкомолекулярных соединений, потенцирующих или усиливающих активность существующих антибактериальных препаратов. Задачей исследования было выявить природные адьювантные (вспомогательные) вещества для рифампицина в отношении устойчивой культуры *Escherichia coli*. Штамм *E.coli* BW25113 был обнаружен среди 1120 образцов экстрактов из культуральной жидкости актиномицетов, культивируемых в присутствии субингибиторных концентраций (2 мг/л) рифампицина. Активное вещество, наиболее сильно потенцирующее рифампицин, было выделено методами определения активности и идентифицировано ЯМР-спектроскопией. Механизм потенцирования определяли тестированием чувствительности и биохимическими методами. Антрациклиновый антибиотик 301A<sub>1</sub> был выделен из культуральной жидкости штамма *Streptomyces* (WAC450); он оказывал сильное синергидное действие в комбинации с рифампицином (индекс фракционной ингибиторной концентрации, FIC, равен 0,156) и демонстрировал умеренный синергизм с линезолидом (FIC=0,25) в отношении *E.coli* и *Acinetobacter baumannii*. Активность ассоциировалась с подавлением активного выброса. Но синергидный фенотип утрачивался при тестировании со штаммами *E.coli*, содержащими мутации в *rpoB* гене. При исследовании взаимосвязи структура-активность было установлено, что другие антрациклины не оказывают синергидный эффект в комбинации с рифампицином, а удаление углеводной части молекулы антибиотика 301A<sub>1</sub> лишает его активности. Итак, скрининг части библиотеки природных соединений позволил идентифицировать низкомолекулярное антибиотическое адьювантное соединение, способное повышать чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам, к которым они обычно изначально устойчивы. Результаты продемонстрировали большие возможности данного подхода к расширению эффективности антибиотиков перед лицом угрозы возрастающей устойчивости грамотрицательных бактерий.

\* Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, M. G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, McMaster University, 1280 Main St W, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada.

**СТРАТЕГИИ, АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОМУ ПРИНЦИПУ ИССЛЕДОВАНИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ. ОБЗОР.**

**ALTERNATIVE STRATEGIES FOR PROOF-OF-PRINCIPLE STUDIES OF ANTIBACTERIAL AGENTS / A. DALHOFF\*, A. WEINTRAUB, C. E. NORD // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2014; 58: 8: 4257–4263.**

Доказательство активности нового антибактериального соединения *in vitro*, а также его эффективности *in vivo* в условиях, релевантных клиническим, достигается 1) использованием соответствующих неклинических моделей инфекций и изучения фармакокинетики-фармакодинамики (ФК-ФД); 2) проверкой результатов исследования в клинических испытаниях, определении доз и схемы лечения во II фазе клинических испытаний. Этот подход требует много времени и затрат средств. Более того, оптимальные показатели ФК-ФД для нового антибактериального соединения не могут быть выведены на основании исследований на экспериментальных животных. Следовательно, должны быть разработаны альтернативные стратегии для подтверждения того, что новый антибактериальный препарат активен в клинически релевантных условиях. В обзоре суммированы доказательства того, что количественный анализ изменений числа жизнеспособных клеток патогена у инфицированных пациентов или оценка влияния ФД исследуемого вещества на индикаторные организмы резидентской микрофлоры человека или колонизирующие бактерии у здоровых волонтеров при параллельном мониторинге ФК в сыворотке и локальном сайте представляют альтернативу классическому доказательному принципу исследований во II фазе испытаний.

\* University Medical Center Schleswig-Holstein, Institute for Infection Medicine, Kiel, Germany.

**D-АМИНОКИСЛОТЫ УСИЛИВАЮТ АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЁНОК КЛИНИЧЕСКИХ РАНЕВЫХ ИЗОЛЯТОВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS И PSEUDOMONAS AERUGINOSA.**

**D-AMINO ACIDS ENHANCE THE ACTIVITY OF ANTIMICROBIALS AGAINST BIOFILMS OF CLINICAL WOUND ISOLATES OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND PSEUDOMONAS AERUGINOSA / C. J. SANCHEZ JR.\*, K. S. AKERS, D. R. ROMANO, R. L. WOODBURY, S. K. HARDY, C. K. MURRAY, J. C. WENKE // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2014; 58: 8: 4353–4361.**

Внутри раны микроорганизмы существуют преимущественно в форме плёнки, что ассоциируется с хроническим течением инфекции и представляет огромную проблему. Поскольку антибиотики часто неэффективны в отношении биоплёнок, представляет интерес использование диспергирующих веществ в местной терапии раневых инфекций, содержащих биоплёнки. Была проведена оценка диспергирующей активности d-аминокислот (d-АК) в отношении биоплёнок, образованных клиническими раневыми изолятами *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, и определяли, усиливают ли комбинации d-АК с антибиотиками (клиндамицин, цефазолин, оксациллин, рифампин, ванкомицин для *S.aureus* и амикацин, колистин, ципрофлоксацин, имипенем и цефтазидим для *P.aeruginosa*) активность в отношении биоплёнок. Показано, что d-метионин, d-фенилаланин, d-триптофан в концентрации  $\geq 5$  мМ эффективно диспергировали зрелые биоплёнки клинических штаммов *S.aureus* и *P.aeruginosa*, и эффект усиливался, когда они были объединены в эквимоларной концентрации (d-Met/d-Phe/d-Trp). В комбинации с d-АК активность рифампина в отношении биоплёнок *S.aureus* значительно усиливалась, что выражалось в снижении минимальной подавляющей биоплёнку концентрации (МПБК) с 32 до 8 мкг/мл и количества жизнеспособных клеток в биоплёнке более чем на 2 log по сравнению с контролем. Добавление d-АК также усиливало активность колистина и ципрофлоксацина в отношении биоплёнок *P.aeruginosa*, снижая значение МПБК и число жизнеспособных бактерий на  $>2$  log и 1 log при 64 и 32 мкг/мл соответственно по сравнению с лечением одними антибиотиками. Полученные данные означают, что диспергирующая активность d-АК в комбинации с антибиотиками может представлять эффективную стратегию высвобождения бактерий из биоплёнок, что соответственно приводит к усилению антибиотической активности.

\* United States Army Institute of Surgical Research, Extremity Trauma and Regenerative Medicine, Fort Sam Houston, Texas, USA.

**ОЦЕНКА НОВОЙ КОМБИНАЦИИ ДАПТОМИЦИНА С ЦЕФТРИАКСОНОМ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К ВАНКОМИЦИНУ ЭНТЕРОКОККОВ НА *IN VITRO* ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ-ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ВЕГЕТАЦИЙ.**

**EVALUATION OF THE NOVEL COMBINATION OF DAPTOMYCIN PLUS CEFTRIAXONE AGAINST VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN AN**

***IN VITRO* PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC SIMULATED ENDOCARDIAL VEGETATION MODEL / A. H. SNYDER, B. J. WERTH, K. E. BARBER, G. SAKOULAS, M. J. RYBAK\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 8: 2148—2154.**

Даптомицин продемонстрировал синергидный эффект с беталактамами в отношении *Enterococcus faecium*, и эта комбинация успешно используется для лечения инфекций, устойчивых к даптомицину. Исследовали один даптомицин и в комбинации с цефтриаксоном в отношении ванкомициноустойчивых энтерококков (VRE) на *in vitro* фармакокинетической-фармакодинамической (ФК-ФД) модели, имитирующей эндокардиальные вегетации (ИЭВ). Проведена оценка даптомицина (6 и 12 мг/кг/сутки) одного или с 2 г цефтриаксона каждые 24 ч в отношении 2 клинических штаммов *E.faecium* (8019 и 5938) и 1 штамма *E.faecalis* (6981) и в течение 96 ч на *in vitro* ФК-ФД ИЭВ модели. Для оценки изменений заряда на поверхности клетки, индуцированных беталактамами, использовали FITC-меченный поли-l-лизин. В отношении штаммов 8019 и 6981 даптомицин (6 мг/кг) плюс цефтриаксон и даптомицин (12 мг/кг) один или в комбинации с цефтриаксоном были значительно активнее, чем один даптомицин (6 мг/кг) от 48 до 96 час. ( $p \leq 0,005$ ). Добавление цефтриаксона существенно усиливало активность даптомицина (6 мг/кг) на 96 ч (для штамма 8019, снижение  $-0,55$  против  $3,64 \log_{10}$  КОЕ/г; для штамма 6981, снижение  $1,11$  против  $5,67 \log_{10}$  КОЕ/г;  $p < 0,001$ ) и улучшало действие даптомицина (12 мг/кг) в отношении штамма 8019 на 96 ч. Комбинация даптомицин (12 мг/кг)+цефтриаксон не демонстрировала заметной активности против 5938 (МПК даптомицина 32 мг/л). К 96 ч у 8019 и 6981 развивалась нечувствительность к даптомицину (6 мг/кг). Экспозиция с ампициллином или цефтриаксоном снижала поверхностный заряд даптомицина у 8019, значительно увеличивая связывание с FITC-поли-l-лизином. Комбинация даптомицина с цефтриаксоном может быть перспективной при эрадикации глубоко расположенных инфекций с большой бактериальной нагрузкой. Дальнейшие исследования позволят проверить усиление активности даптомицина и инициации иммунного бактерицидного действия на VRE под влиянием цефтриаксона и других беталактамов.

\* Anti-Infective Research Laboratory, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Detroit, MI 48201, USA.

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИКОПЕПТИДОВ СВЯЗАНО С ПОВЫШЕННОЙ СМЕРТНОСТЬЮ ОТ БАКТЕРИЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ *ENTEROCOCCUS FAECALIS*.**

**GLYCOPEPTIDE USE IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY IN ENTEROCOCCUS FAECALIS BACTERAEMIA /H. FOO\*, M. CHATER, M. MALEY, S. J. VAN HAL // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 8: 2252–2257.**

Энтерококки — важный возбудитель госпитальных и внебольничных инфекций, из которых самой общей является бактериемия. Несмотря на то, что неадекватная антимикробная терапия ассоциируется с относительно худшими исходами, значение выбора антибиотика, а именно, бета-лактамов вместо гликопептидов, недостаточно описано. Была сделана попытка определить влияние выбора антибиотика на исход лечения *Enterococcus faecalis* (EF) бактериемии. С 2006 по 2013 гг. в Liverpool и Bankstown Lidcombe больницах Сиднея, Австралия, было выполнено ретроспективное когортное исследование с анализом медицинских и лабораторных данных случаев EF бактериемии. Были получены клинические и микробиологические показатели всех больных, получавших соответствующую терапию бета-лактамами или гликопептидами. Были сравнены исходы и прогностические факторы смертности в обеих группах. В случае 172 эпизодов клинически значимой EF бактериемии 126 больных получали соответствующую терапию бета-лактамами, 46 — гликопептидами. Общий показатель 30-дневной смертности составил 15,1% и был значительно выше в группе получавших гликопептиды (26,1% против 11,1%;  $p=0,015$ ). Терапия гликопептидами была независимым прогностическим фактором 30-дневной смертности [OR 2,46 (95% ДИ 1,01–6,02),  $p=0,048$ ], наряду с индексом APACHE [OR 1,10 (95% ДИ 1,02–1,18),  $p=0,011$ ] и злокачественными заболеваниями [OR 2,58 (95% ДИ 1,03–6,49),  $p=0,044$ ]. Таким образом, применение гликопептидов ассоциируется с повышенной смертностью больных при EF бактериемии. При лечении бактериемии, обусловленной чувствительным к бета-лактамам возбудителем, бета-лактамы следует рассматривать как антибиотики выбора.

\* Delogy and Infectious Diseases, Sydney South West Pathology Service, Liverpool, Sydney, NSW, Australia.

**ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ПРИОБРЕТЕНИЯ МЕТИЦИЛЛИНОУСТОЙЧИВОГО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ПРИ ДОЛГОВРЕМЕННОМ ПРЕБЫВАНИИ В ЛЕЧЕБНОМ УЧРЕЖДЕНИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ В ФОРМАТЕ «СЛУЧАЙ–СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ».**

**FLUOROQUINOLONE USE IS A RISK FACTOR FOR METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ACQUISITION IN LONG-TERM CARE**

**FACILITIES: A NESTED CASE–CASE–CONTROL STUDY / C. COUDERC\*, S. JOLIVET, A. C. M. THIÉBAUT, C. LIGIER, L. REMY, A.–S. ALVAREZ, C. LAWRENCE, J. SALOMON, J.–L. HERRMANN, D. GUILLEMOT, ON BEHALF OF THE ANTIBIOTIC USE AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANT TO ANTIBIOTICS (ASAR) STUDY GROUP // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2014; 59: 2: 206–215.**

Назальная колонизация метициллиноустойчивым *Staphylococcus aureus* (MRSA) представляет хорошо известный фактор риска последующей инфекции и ключевой момент её распространения. В данном исследовании идентифицировали специфические факторы риска приобретения MRSA в 4 французских лечебных учреждениях длительного пребывания (январь 2008 г. — октябрь 2010 г.). Состояние назальной колонизации и возможные факторы риска оценивали еженедельно в течение 13 недель после поступления. Вариации, связанные с приобретением *S.aureus*, определяли в наблюдательном «случай–случай–контроль» исследовании, используя условные модели логистической регрессии. В группы «случай» входили больные, приобретшие MRSA или MSSA, «контролем» служили больные с постоянно отрицательными результатами в назальных мазках. Критериями для сравнения были лечебный центр, дата выполнения первого назального мазка и время экспозиции. Из 451 включённого в исследование больного на 76 «случаев» MRSA приходилось 207 «контролей» и на 112 «случаев» MSSA 208 «контролей». В качестве факторов, значимо ассоциированных с приобретением MRSA, согласно данным мультивариантного анализа, были фторхинолоны (OR, 2,17; 95% ДИ, 1,01–4,67), мужской пол (2,09; 1,10–3,98), более интенсивная терапия при поступлении (3,24; 1,74–6,04), а в случае приобретения MSSA — вспомогательные гигиенические процедуры (2,85; 1,27–6,42) и приспособления для мочеиспускания (1,79; 1,01–3,18). Итак, полученные данные дают основание полагать, что фторхинолоны являются фактором риска приобретения MRSA. Меры контроля по ограничению распространения MRSA в лечебных учреждениях длительного пребывания следует основывать на оптимизации назначения фторхинолонов.

\* Unité de Pharmaco-Épidémiologie et Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15, France.

**АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* СО СНИЖЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ЦЕФТАРОЛИНУ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СТРУКТУРНАЯ ПЕРСПЕКТИВЫ.**

**ANALYSIS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CLINICAL ISOLATES WITH REDUCED SUSCEPTIBILITY TO CEFTAROLINE: AN EPIDEMIOLOGICAL AND STRUCTURAL PERSPECTIVE / R. A. ALM\*, R. E. MCLAUGHLIN, V. N. KOS, H. S. SADER, J. P. IACONIS, S. D. LAHIRI // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 8: 2065—2075.**

Цефтаролин, одобренный к применению в Европе в 2012 г., активен в отношении метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* (MRSA) со значением МПК 1-2 мг/л в зависимости от географического ареала выделения. В ходе выполнения общеевропейской обзорной программы из 8037 проверенных штаммов были идентифицированы 4 штамма *S. aureus* с МПК более 2 мг/л. Задачей исследования было охарактеризовать эти штаммы, чтобы выяснить механизм устойчивости к цефтаролину. Определения МПК были выполнены методом микроразведений в бульоне, а анализ последовательности — секвенированием целого генома. Изменения, коррелирующие с величиной МПК, выявлены только в пенициллинсвязывающем белке 2a (ПСБ2a) из числа протеинов, известных как необходимые для полного проявления устойчивости к метициллину. Штаммы с МПК цефтаролина 2 мг/л содержали Glu<sub>239</sub>Lys мутацию в не связывающем пенициллин домене, тогда как 4 штамма с МПК цефтаролина 8 мг/л имели дополнительную Glu<sub>447</sub>Lys мутацию в пенициллинсвязывающем домене. Роль этих мутаций была проанализирована с помощью известной рентген-структуры ПСБ2a *S. aureus* и предложенной модели устойчивости к цефтаролину. Анализ геномных ядер показал, что штаммы со сниженной чувствительностью к цефтаролину, эпидемиологически родственны. И так, на активность цефтаролина в отношении MRSA влияют мутации в ПСБ2a. И как показали результаты обзорного исследования, в редких случаях изменения на первой ступени в не связывающем пенициллин домене вместе с изменениями на второй ступени в пенициллинсвязывающем домене могут вести к возрастанию МПК цефтаролина выше 2 мг/л.

\* Infection Innovative Medicines Unit, AstraZeneca R&D Boston, Waltham, MA, USA.

**МЕЖДУ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИМИ И БАКТЕРИЦИДНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ПРЕОБЛАДАЕТ АНТАГОНИЗМ.**

**ANTAGONISM BETWEEN BACTERIOSTATIC AND BACTERICIDAL ANTIBIOTICS IS PREVALENT / P. S. OCAMPO\*, V. LÁZÁR, B. PAPP, M. ARNOLDINI, P. ABEL ZUR WIESCH, R. BUSA-FEKETE, G. FEKETE,**

**C. PÁL, M. ACKERMANN, S. BONHOEFFER // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2014; 58: 8: 4573—4582.**

При назначении комбинированной терапии редко принимается в расчёт ход эволюции устойчивости при бактериальных инфекциях. Расширение применения комбинированной терапии требует знания взаимодействия лекарств в ингибиторных концентрациях. Свыше 50 лет назад было замечено, что бактерицидные лекарства наиболее сильны в отношении активно делящихся клеток, а эффективность подавления роста, индуцируемого бактериостатическими лекарствами, снижается при комбинировании с бактерицидными лекарствами. Задача работы состояла в системном исследовании данной гипотезы. Вначале были сконструированы кривые гибели клеток во времени (time-kill curve) под действием 5 различных антибиотиков, взятых в клинически значимых концентрациях, которые продемонстрировали при этом наличие антагонизма между бактерицидными и бактериостатическими антибиотиками. Исследования были расширены за счёт отбора комбинационных пар из 21 антибиотика в субингибиторных концентрациях. Было обнаружено, что сильное антагонистическое взаимодействие особенно выражено в комбинациях бактериостатических и бактерицидных антибиотиков. И, наконец, т.к. предложенная гипотеза предполагала действие антибиотиков различных классов на фенотип, указанные эксперименты были воспроизведены в микродинамическом устройстве и с помощью микроскопии с замедленной съёмкой, для того чтобы непосредственно наблюдать и количественно оценивать рост и деление отдельных клеток при контролируемых концентрациях антибиотиков. Наблюдения за отдельными клетками подтверждали существование антагонизма между бактериостатическими и бактерицидными антибиотиками. Однако было обнаружено неожиданное разнообразие откликов клетки на действие комбинаций с антагонистическим эффектом, что предполагает множественность механизмов, лежащих в основе взаимодействия антибиотиков.

\*Institute of Integrative Biology, ETH Zürich, Zürich, Switzerland.

\*Department of Environmental Microbiology, Eawag, Dübendorf, Switzerland.

**IN VITRO И IN VIVO РОСТ БИОПЛЁНКИ STREPTOCOCCUS PYOGENES И ЕЁ РОЛЬ В КОЛОНИЗАЦИИ, ВИРУЛЕНТНОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ.**

**STREPTOCOCCUS PYOGENES BIOFILM GROWTH IN VITRO AND IN VIVO AND ITS ROLE IN COLONIZATION, VIRULENCE, AND GENETIC EXCHANGE / L. R. MARKS, L. MASHBURN-WARREN, M. J. FEDERLE, A. P. HAKANSSON\* // THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 2014; 210: 1: 25—34.**

Стрептококки группы А (СГА) обычно колонизируют ротоглотку и повреждённые участки кожи. Колонизация стрептококками мало изучена, и не ясна роль биоплёнки, поскольку на сегодняшний день не проводились эксперименты с биоплёнкой в условиях, воспроизводящих среду хозяина. В данном исследовании биоплёнки СГА выращивали на кератиноцитах человека в различных условиях, и эту модель использовали для оценки колонизации, инвазивности заболевания и естественной изменчивости. СГА, выросшие на эпителиальных клетках, но не образующие биоплёнки на абиотических поверхностях, продуцировали биоплёнки, по свойствам сходные с наблюдаемыми при колонизации *in vivo*. Бактериальная нагрузка этих плёнок в назальной лимфоидной ткани (НЛТ) мышей была в 100 раз выше, чем в случае бактерий, выросших на бульоне; в период септической инфекции клетки были невирулентны, что было связано, в частности, с подавлением генов, задействованных в локализованном инвазивном заболевании. Впервые было показано, что СГА, естественно трансформируются в процессе роста плёнки и колонизации НЛТ *in vivo*. Данные, полученные на новой модели, дают возможность исследовать образование биоплёнки СГА *in vitro* и *in vivo* и её важную роль в процессе СГА колонизации и объяснить известное разнообразие генома в СГА популяции.

\* Department of Microbiology and Immunology, University at Buffalo, State University of New York, 145 BRB, 3435 Main St, Buffalo, NY 14214

**РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ БИОПЛЁНОК ACINETOBACTER BAUMANNII И STAPHYLOCOCCUS AUREUS ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ПОЛИМЕРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ ОТ ДЕЙСТВИЯ ТОБРАМИЦИНА.**

**DIFFERENTIAL PROTECTION FROM TOBRAMYCIN BY EXTRACELLULAR POLYMERIC SUBSTANCES FROM ACINETOBACTER BAUMANNII AND STAPHYLOCOCCUS AUREUS BIOFILMS / E. K. DAVENPORT, D. R. CALL, H. BEYENAL\* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY AUGUST 2014; 58:8: 4755—4761.**

Определяли механизмы, с помощью которых внеклеточные полимерные соединения (ВПС), обнаруженные в биоплёнках двух патогенов, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus aureus*, мо-

гут защищать бактерии от действия тобрамицина. Взаимодействие ВПС-антибиотик следовало изучать в гомогенной среде, не имеющей ограничений в переносе масс. Для этого был разработан метод выращивания биоплёнки, получения ВПС и обработки планктонных культур выделенными ВПС и тобрамицином. Было показано, что планктонные культуры по-разному реагируют на обработку различными ВПС (*A.baumannii* в сравнении с *S.aureus*) в присутствии тобрамицина. ВПС, полученные из *A.baumannii*, действуют как универсальный протектор, подавляя активность тобрамицина в отношении бактериальной клеточной стенки, независимо от вида бактерии; ВПС *S.aureus* не обладали защитным действием. Добавление ионов  $Mg^{2+}$  или  $Ca^{2+}$  снижало защитное действие ВПС *A.baumannii*. При избирательном разрушении белков или ДНК в ВПС защитная способность ВПС не изменялась, что может свидетельствовать о незначительной роли указанных соединений в протекторном действии. Настоящее исследование является первым, в котором было продемонстрировано, как ВПС защищают патогенные бактерии от антибиотиков в гомогенной системе, не имеющей ограничений переноса масс. На основании полученных результатов можно полагать, что ВПС защищают бактериальную популяцию биоплёнки, в частности, сорбируя антибиотики на поверхности и тем самым ограничивая диффузию антибиотика внутрь биоплёнки, что, вероятно, не является единственным механизмом защиты.

\* Gene and Linda Voiland School of Chemical Engineering and Bioengineering, Washington State University, Pullman, Washington, USA.

**БЫСТРАЯ ДИАГНОСТИКА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧВОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ: ПРИШЛО ВРЕМЯ СМЕНЫ ПАРАДИГМЫ?**

**RAPID NUCLEIC ACID DIAGNOSTICS FOR THE DETECTION OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA: IS IT TIME FOR A PARADIGM SHIFT? / N. TUIE, K. REDDINGTON, T. BARRY, A. ZUMLA, V. ENNE\* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 7: 1729—1733.**

Ключевым моментом в решении проблемы серьёзной устойчивости к антибиотикам является применение метода быстрой диагностики нуклеиновых кислот. Успешное введение новых диагностических технологий даёт преимущества не только в лечении больного, но и контроле за инфекцией и управлении антибиотикотерапией.

Но необходимо преодолеть ещё много препятствий, таких, как сложность механизмов устойчивости грамотрицательных бактерий, различия между фенотипом и генотипом, трудность отделения патогенов от фоновых комменсалов. Лишь немногие фирмы производят тест-системы, предназначенные для частичного или специального определения детерминант резистентности грамотрицательных бактерий и основанные на разного типа ПЦР-технологиях. Разработка новых технологий, как-то секвенирование целого генома и комбинация MALDI-TOF с ПЦР является многообещающей с точки зрения введения улучшенных диагностических методов в будущем.

\*Nucleic Acid Diagnostics Research Laboratory (NADRL), Microbiology, School of Natural Sciences, National University of Ireland, Galway, Ireland.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К КАРБАПЕНЕМАМ У НЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К КАРБАПЕНЕМАМ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, СОБРАННЫХ В ЕВРОПЕЙСКИХ И СРЕДИЗЕМНОМОРСКИХ СТРАНАХ В 2009—2011 ГГ.**

**EPIDEMIOLOGY AND CARBAPENEM RESISTANCE MECHANISMS OF CARBAPENEM-NON-SUSCEPTIBLE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* COLLECTED DURING 2009—11 IN 14 EUROPEAN AND MEDITERRANEAN COUNTRIES / M. CASTANHEIRA\*, L. M. DESHPANDE, A. COSTELLO, T. A. DAVIES, R. N. JONES // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2014; 69: 7: 1804—1814.**

Задачей исследования было оценить родственные связи и механизмы устойчивости у не чувствительных к карбапенемам штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, собранных в европейских и средиземноморских странах в 2009—2011 гг. У штаммов, не чувствительных к дорипенему (МПК >2 мг/л), определяли чувствительность к имипенему, меропенему, дорипенему, азтреонаму, цефтазидиму, цефепиму при отсутствии или с добавлением фенил-аргинин- $\beta$ -нафтиламида (РА $\beta$ N), ингибитора помпового выброса, или клоксациллина, ингибитора AmpC. Скрининг карбапенемаз выполняли с помощью ПЦР и секвенирования. Экспрессию хромосомальных генов *ampC*, *mexA*, *mexC*, *mexE* и *mexX* определяли количественной ПЦР в реальном времени и мультилокусным сиквенс-типированием (МЛСТ), используя *P.aeruginosa* PA01 или группу чувствительных штаммов в качестве штаммов сравнения. Клональность оценивали гель-электрофорезом в пульсирующем поле (PFGE) и МЛСТ. Из 529 (25,6%) не чувствительных к карбапенемам штаммов *P.aeruginosa*

106 содержали гены металло- $\beta$ -лактамаз (М $\beta$ Л): VIM-2 (76 штаммов), VIM-4 (14), VIM-1 (7) и VIM-5 (5), IMP-15 и 3 новых М $\beta$ Л (IMP-33, VIM-36 и VIM-37) в каждом штамме. Было отмечено возрастающее преобладание продуцентов М $\beta$ Л в 2011 г. (30,6%) по сравнению с предшествующими 2009 и 2010 гг. (13,4 и 12,3% соответственно). Штаммы характеризовались большим генетическим разнообразием, был определён 401 уникальный профиль. В М $\beta$ Л-продуцирующих кластерах были определены CC235 и ST111. Ингибиторное действие комбинации Ра $\beta$ N/клоксациллин было в пределах 90,0—56,5%/1,3—21,2%. Преобладающими механизмами природной устойчивости были снижение или утрата OprD у 94,9% штаммов *P.aeruginosa*, затем наличие AmpC (44,4%) и MexAB-OprM (20,1%). При анализе группы чувствительных штаммов MexAB-OprM по распространённости был сравним со снижением/утратой OprD. Возрастающее преобладание М $\beta$ Л в разных европейских странах вызывает беспокойство, а природные механизмы устойчивости генетически разнообразной популяции не чувствительных к карбапенемам штаммов являются предметом более пристального изучения в этих странах.

\*JMI Laboratories, North Liberty, IA 52317, USA.

**РАЗРАБОТКА И РАТИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К БЕТАЛАКТАМАМ СТРЕПТОКОККОВ ГРУППЫ VIRIDANS, ВЫЗЫВАЮЩИХ БАКТЕРИЕМИЮ У НЕЙТРОПЕНИЧЕСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.**

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A CLINICAL MODEL TO PREDICT THE PRESENCE OF  $\beta$ -LACTAM RESISTANCE IN VIRIDANS GROUP STREPTOCOCCI CAUSING BACTEREMIA IN NEUTROPENIC CANCER PATIENTS / S. A. SHELBURNE III, R. E. LASKY, P. SAHASRABHOJANE, J. T. TARRAND, K. V. I. ROLSTON\* // CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2014; 59: 2: 223—230.**

Озабоченность развитием тяжёлой инфекции, вызванной устойчивыми к бета-лактамам стрептококками группы viridans (СГВ), является главным фактором при выборе эмпирической терапии больных с фебрильной нейтропенией антибиотиками, активными в отношении грамположительных бактерий. Была сделана попытка разработать и проверить правильность модели, прогнозирующей развитие устойчивости к бета-лактамам у СГВ, вызвавших инфекцию кровотока (ИК) у нейтропенических больных. Для разработки клинической прогностической модели были исполь-



зованы данные 569 уникальных случаев ИК, обусловленной СГВ, у нейтропенических больных за период 2000—2010 гг. в MD Anderson Раковом Центре. Проверка модели была проведена в 163 случаях ИК в 2011—2013 гг., а также определена *in vitro* активность бета락тамов в отношении выделенных в этот период возбудителей ИК. *In vitro* устойчивость к бета락тамам обычно принимается в расчёт при лечении фебрильной нейтропении только при выделении СГВ с МПК пенициллина  $\geq 2$  мкг/мл. Из 732 больных, инфицированных СГВ, у 129 (17%) были выделены штаммы с МПК пенициллина  $\geq 2$  мкг/мл, а 98% больных этой когорты имели, по крайней мере, один из следующих факторов риска: текущее применение бета락тамов в качестве профилактической меры; приём бета락тамов в пред-

шествующие 30 дней; наличие СГВ ИК. Ограничение использования при эмпирической терапии антибиотиков, активных в отношении грамположительной инфекции у нейтропенических больных, имеющих хотя бы 1 из 3 факторов риска, должно состоять в снижении такого назначения до 42%. Итак, простой клинический критерий может помочь при выборе терапии грамположительной инфекции у больных с фебрильной нейтропенией при риске развития серьёзной устойчивости СГВ инфекции к бета락тамам.

\*Department of Infectious Diseases, MD Anderson Cancer Center, Unit 1460, 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030 USA.

**Материал подготовлен Н. С. Бондаревой**