

ЭВОЛЮЦИОНИРУЮЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ. ОБЗОР.

EVOLVING RESISTANCE AMONG GRAM-POSITIVE PATHOGENS/J. M. MUNITA, A. S. BAYER, C. A. ARIAS*// CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2015; 61: 2: S48—S57.

Антимикробная терапия является ключевым компонентом современной врачебной практики и краеугольным камнем при разработке комплексных клинических мер для тяжелобольных. К сожалению, возрастающая проблема устойчивости к антимикробным препаратам в настоящее время представляет основную угрозу, подвергающую риску здоровье тысяч больных во всём мире. Грамположительные патогены демонстрируют чрезвычайно большой генетический арсенал средств адаптации и развития устойчивости фактически ко всем применяемым в клинике антимикробным препаратам. По мере того как всё больше препаратов для преодоления устойчивости при грамположительных инфекциях находятся в распоряжении клиницистов, наблюдается новый виток её эволюции. Таким образом, устойчивость к антимикробным агентам должна рассматриваться как эволюционный процесс, требующий постоянного наблюдения и непрерывных усилий для идентификации появляющихся механизмов устойчивости, чтобы оптимизировать применение антибиотиков и разрабатывать стратегические подходы для решения этой проблемы. В обзоре представлена широкая панорама клинических аспектов антибиотикоустойчивости грамположительных патогенов, сфокусированная на исследовании механизмов, позволяющих данным организмам избежать бактерицидного воздействия обычно применяемых антимикробных средств.

* University of Texas Medical School at Houston, 6431 Fannin St, MSB 2.112, Houston, TX 77030.

УГЛУБЛЁННОЕ ПОНИМАНИЕ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ТРАЕКТОРИЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ФТОРХИНОЛОНАМ У *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*.

INSIGHTS INTO THE EVOLUTIONARY TRAJECTORIES OF FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*/G. ZHANG, C. WANG, Z. SUI, J. FENG*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 9: 2499—2506.

Обычно рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к фторхинолонам происходит за счёт мутаций в специфических сайтах, но вариационная динамика мутаций в процессе эволюции резистентно-

сти и взаимодействие этих мутаций ещё не достаточно выяснены. Задачей исследования было изучить динамику частоты аллелей у популяций, эволюционирующих под прессингом фторхинолонов, и понять взаимодействие между мутациями, имеющимися в эволюционных траекториях. В результате серийных пассажей в условиях антибиотического прессинга были получены 33 популяции, которые были исследованы секвенированием по методу Paired-End Illumina. Путём трансформации родительского штамма ПЦР фрагментами, содержащими соответствующие мутации, были сконструированы мутанты наблюдаемых эволюционных траекторий. Число мутаций в мишенях, соответствующих фенотипической адаптации к моксифлоксацину (MFX) и левофлоксацину (LVX), прогрессивно возрастало. Для достижения высокого уровня устойчивости к MFX требовалось больше мутаций, чем к LVX. Проникающие взаимодействия, включая положительный эпистаз между мутациями, играют свою роль в направлении эволюции устойчивости к обоим антибиотикам. На примере у двойного мутанта S81F/S79F в *parC* были установлены две мутации (R447C и P454S) в *gyrB*, которые обеспечивали двукратное увеличение устойчивости к MFX и LVX. Кроме того, были установлены динамика частоты аллелей в эволюционирующих популяциях и прямая корреляция с уровнем устойчивости. Клональное взаимодействие между аллелями мутаций вносит свой вклад в динамику эволюции устойчивости на молекулярном уровне. Полученные результаты позволяют по-новому понять направления эволюции устойчивости к фторхинолонам и могут служить теоретической основой для прогнозирования развития устойчивости и разработки стандартов применения этих антибиотиков в клинике.

* State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China.

* Beijing Key Laboratory of Microbial Drug Resistance and Resistome, Beijing 100101, China.

ТЕЙХОБАКТИН, ПЕРВЫЙ АНТИБИОТИК НОВОГО КЛАССА, ОТКРЫТЫЙ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ ICHIP.

TEIXOVACTIN, THE FIRST OF A NEW CLASS OF ANTIBIOTICS DISCOVERED BY ICHIP TECHNOLOGY/L. J. V. PIDDOCK*// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 10: 2679—2680.

Тейхобактин — недавно описанный антибиотик нового класса, продуцируемый неизвестным ра-

нее почвенным микроорганизмом (временно названным *Eleftheria terrae*). Антибиотик был выделен с помощью нового метода iChip, обеспечивающего рост и образование антибиотика бактерией из окружающей среды, а также его выделение и последующую идентификацию. Тейхобактин был активен в отношении только грамположительных организмов и микобактерий и обладал новым механизмом действия, заключающимся в подавлении биосинтеза пептидогликана. Не было найдено *in vitro* устойчивых к тейхобактину штаммов *Staphylococcus aureus* и *Mycobacterium tuberculosis*. В экспериментальных инфекциях, вызванных MRSA и *Streptococcus pneumoniae* у мышей, тейхобактин эффективно снижал бактериальную нагрузку. Несмотря на начальную стадию изучения и отсутствие гарантий его продвижения на рынок, использование технологии iChip вселяет надежду на открытие с её помощью новых активных антибиотиков.

* Antimicrobials Research Group, Institute of Microbiology and Infection, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK.

IN VITRO АКТИВНОСТЬ AZD0914, НОВОГО ИНГИБИТОРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДНК ГИРАЗЫ/ТОПОИЗОМЕРАЗЫ IV, В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ГРАМПЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ СО СЛОЖНЫМИ ПИТАТЕЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ПАТОГЕНОВ.

IN VITRO ACTIVITY OF AZD0914, A NOVEL BACTERIAL DNA GYRASE/TOPOISOMERASE IV INHIBITOR, AGAINST CLINICALLY RELEVANT GRAM-POSITIVE AND FASTIDIOUS GRAM-NEGATIVE PATHOGENS / D. J. BIEDENBACH*, M. D. HUBAND, M. HACKEL, B. L. M. DE JONGE, D. F. SAHM, P. A. BRADFORD// ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6053–6063.

AZD0914, новый спиропиримидинтрионовый ингибитор бактериальной ДНК гиразы, активен в отношении бактериальных видов, обычно выделяемых из проб от инфицированных больных, включая устойчивые к фторхинолонам штаммы. Была оценена *in vitro* активность AZD0914 в отношении глобальной коллекции клинических штаммов основных грамположительных и грамотрицательных со сложными питательными потребностями микроорганизмов, собранных в 2013 г. Была продемонстрирована высокая активность AZD0914 со значениями МПК₉₀, равными 0,25 мг/л, в отношении *Staphylococcus aureus* ($n=11680$) коагулазонегативных стафилококков ($n=1923$), стрептококков ($n=4380$) и *Moraxella catarrhalis* ($n=145$); 0.5 мг/л для *Staphylococcus lug-*

dunensis ($n=120$) и *Haemophilus influenzae* ($n=352$); 1 мг/л для *Enterococcus faecalis* ($n=1241$) и 2 мг/л в отношении *Haemophilus parainfluenzae* ($n=70$). Активность в отношении *Enterococcus faecium* была более ограниченная (МПК₉₀ 8 мг/л). Спектр и высокая активность AZD0914 распространялись на фторхинолоноустойчивые штаммы в каждой видовой группе бактерий, в т.ч. метициллиноустойчивых стафилококков, пенициллиноустойчивых стрептококков, ванкомициноустойчивых энтерококков, образующих бета-лактамазу *Haemophilus* spp., и *M.catarrhalis*. Полученные *in vitro* данные являются основанием для продолжения исследования по применению AZD0914 в отношении разнообразных групп патогенных микроорганизмов.

* International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA.

OP0595, НОВЫЙ ДИАЗАБИЦИКЛООКТАН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ, АНТИБИОТИКА И «УСИЛИТЕЛЯ» БЕТА-ЛАКТАМОВ.

OP0595, A NEW DIAZABICYCLOOCTANE: MODE OF ACTION AS A SERINE β -LACTAMASE INHIBITOR, ANTIBIOTIC AND β -LACTAM 'ENHANCER'/A. MORINAKA*, Y. TSUTSUMI, M. YAMADA, K. SUZUKI, T. WATANABE, T. ABE, T. FURUUCHI, S. INAMURA, Y. SAKAMAKI, N. MITSUNASHI, T. IDA, D. M. LIVERMORE// JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2015; 70: 10: 2779–2786.

Образование грамотрицательными бактериями бета-лактамаз во всё возрастающем разнообразии является проблемой для антимикробной химиотерапии. OP0595, независимо открытый Meiji Seika Pharma и Fedora Pharmaceuticals, представляет собой новый диазабициклооктановый ингибитор сериновых бета-лактамаз, а также сам является антибиотиком и независимым от наличия бета-лактамаз «усилителем» бета-лактамов. Ингибиторную активность в отношении сериновых бета-лактамаз и аффинитет к ПСБ определяли соответственно с нитроцефином и боциллином FL. Значение МПК OP0595 одного и в комбинации с бета-лактамами соединениями измеряли в соответствии с рекомендациями CLSI. Морфологические изменения у *Escherichia coli* контролировали фазо-контрастным микроскопированием. При ковалентном связывании с активным центром сериновой СТХ-М-44 и AmpC значения ИК₅₀ OP0595 для бета-лактамаз классов А и С были менее 1000 нМ. Активность OP0595 распространялась на многие энтеробактерии и ассоциирова-