

отчётов, микробиологические исследования, относящиеся к активности ТМП/СМЗ, и клинические исследования, опубликованные после 2000 г. По данным надзорных исследований, показатель нечувствительности *Acinetobacter* spp., был в пределах от 4 до 98,2%, в 23 из 28 исследований нечувствительность к ТМП-СМЗ превышала 50%, а в 15 работах была более 70%. В исследованиях, касающихся MDR *Acinetobacter* spp., уровень нечувствительности составлял 5,9—100%, в 19 из 21 работ сообщается о более чем 70% нечувствительности. Группа штаммов *Acinetobacter baumannii* с экстенсивной лекарственной устойчивостью (XDR) обладала полной (100%) устойчивостью (данные 5/6 исследований). Устойчивые к карбапенемам штаммы *Acinetobacter* spp. были более чем на 80% нечувствительны к ТМП/СМЗ (22/26 исследований). В одном исследовании полимиксиноустойчивого *A.baumannii* показатель чувствительности равнялся 54% (13/24). Сообщается только о 7 случаях оценки ТМП/СМЗ при *Acinetobacter* spp. инфекциях, главным образом в комбинациях с другими антибиотиками, результаты которых были успешными. Несмотря на то что ТМП/СМЗ, как правило, неактивен в отношении *Acinetobacter* spp., его можно принимать во внимание в случаях, когда нет другого выбора.

* Alfa Institute of Biomedical Sciences, 9 Neapoleos Street, 15123, Marousi, Athens, Greece.

ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ФОСФОМИЦИН-ТОБРАМИЦИН В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПО ДИНАМИКЕ БАКТЕРИЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ (TIME-KILL ASSAY) И КОНЦЕНТРАЦИЯМ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИМ МУТАЦИИ.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FOSFOMYCIN-TOBRAMYCIN COMBINATION AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATES ASSESSED BY TIME-KILL ASSAYS AND MUTANT PREVENTION CONCENTRATIONS / M. DÍEZ-AGUILAR, M. I. MOROSINI*, A. P. TEDIM, I. RODRÍGUEZ, Z. AKTAS, R. CANTÓN // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6039—6045.

На 8 клинических штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, принадлежащих к популяции дикого типа по фосфомицину, ФСМ, (МПК 64 мкг/мл) и с различной чувствительностью к тобрамицину, ТБМ, (МПК 1—64 мкг/мл), определяли антибактериальную активность комбинации ФСМ-ТБМ по динамике гибели клеток (time-kill assay). У 5 из этих штаммов (МПК ТБМ 1—64 мкг/мл) была определена концентрация, предотвращающая образование мутантов (КПМ), и «окно се-

лекции мутантов» (ОСМ) в аэробных и анаэробных условиях, имитирующих условия при инфекциях, сопровождающихся образованием биоплёнок. Комбинация ФСМ-ТБМ обладала синергидным бактерицидным действием в отношении штаммов, несущих мутации в репрессорном гене *mexZ* и имеющих МПК ТБМ, равную 4 мкг/мл. Подобный эффект не наблюдали у штаммов с МПК 1—2 мкг/мл из-за сильного бактерицидного действия ТБМ. В аэробных и анаэробных условиях значения КПМ фосфомицина были выше, чем тобрамицина (2048 мкг/мл и выше против 16—256 мкг/мл). Интересно, что это ассоциировалось с узкими или нулевыми значениями ОСМ в аэробных и анаэробных условиях. Синергидный эффект комбинации (данные «time-kill» исследований) в отношении высокоустойчивых к ТБМ штаммов, продуцирующих аминокликозид нуклеотидилтрансферазы, отсутствовал, а ОСМ было широким в обоих условиях. В ходе исследования КПМ у чувствительных к ФСМ штаммов дикого типа и мутантов *P.aeruginosa*, полученных в экспериментах по определению КПМ, были обнаружены мутации в *glpT* гене, ответственные за устойчивость. Все мутанты имели изменения в GlpT аминокислотной последовательности, результатом которых была усечённая пермеаза, обеспечивающая устойчивость к ФСМ. Можно полагать, что комбинация ФСМ-ТБМ может быть альтернативой при инфекциях, вызванных *P.aeruginosa*, поскольку продемонстрировала синергидную и бактерицидную активность в отношении штаммов, чувствительных и с низким уровнем устойчивости к ТБМ, а также предотвращала появление устойчивых мутантов в аэробных и анаэробных условиях.

* Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain.

* Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

IN VITRO СИНЕРГИДНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА НОВИЦИДИНА С РИФАМПИНОМ, ЦЕФТРИАКСОНОМ И ЦЕФТАЗИДИМОМ В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ К АНТИБИОТИКАМ ENTEROBACTERIACEAE.

ANTIMICROBIAL PEPTIDE NOVICIDIN SYNERGIZES WITH RIFAMPIN, CEFTRIAZONE, AND CEFTAZIDIME AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE / O. SOREN*, K. SIDELMANN BRINCH, D. PATEL, Y. LIU, A. LIU, A. COATES, Y. HU* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6233—6240.

Распространение устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам представляет серьёзную угрозу, а инфекции, вызванные такими микроорганизмами, повсеместно являются основной причиной смертности. Традиционный подход к разработке новых лекарств неизбежно ведёт к появлению новых устойчивых штаммов, что делает новые лекарства неэффективными. Восстановление терапевтического потенциала существующих антибиотиков является весьма привлекательной новой стратегией. Новицидин, новый катионный антимикробный пептид, эффективный против грамотрицательных бактерий, был исследован в качестве «усилителя» антибиотиков. Действие комбинаций его с рифампином, цефтриаксоном и цефтазидимом было апробировано на 94 антибиотикоустойчивых клинических штаммах грамотрицательных бактерий и 7 штаммах-продуцентах NDM-1 бета-лактамазы. Методом шахматной доски было показано синергидное взаимодействие новицидина с рифампином в отношении более 70% штаммов и значительное снижение МПК. Комбинации новицидина с цефтриаксоном и цефтазидимом проявили синергидный эффект в отношении 89,7% штаммов, устойчивых к цефтриаксону, и 94,1% штаммов, устойчивых к цефтазидиму. Полученные результаты были подтверждены исследованиями динамики гибели клеток у многих штаммов. Более того, при комбинациях новицидина с рифампином и цефтриаксоном увеличивался постантибиотический эффект. Выявление деполяризации мембран показало, что новицидин нарушает заряд цитоплазматических мембран грамотрицательных бактерий. *In vitro* токсикологические тесты показали низкую гематолитическую активность новицидина и отсутствие негативного действия на культуры клеток. Таким образом, было *in vitro* продемонстрировано «обновление» терапевтического потенциала цефтриаксона и цефтазидима в отношении грамотрицательных бактерий и усиление активности рифампина. Данная стратегия может найти большое применение в клинике в рамках общей борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями инфекций.

* Institute for Infection and Immunity, St George's, University of London, London, United Kingdom.

СИНЕРГИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕМБРАНО-АКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ, ПОЛИМИКСИНА В И ГРАМИЦИДИНА С, НА MDR ШТАММЫ И БИОПЛЁНКИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

SYNERGISTIC EFFECT OF MEMBRANE-ACTIVE PEPTIDES POLYMYXIN B AND GRAMICIDIN S

ON MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS AND BIOFILMS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* / M. BERDITSCH, T. JÄGER, N. STREMPPEL, T. SCHWARTZ, J. OVERHAGE, A. S. ULRICH* // ANTIMICROBIALAGENTS CHEMOTHERAPY SEPTEMBER 2015; 59: 9: 5288—5296.

Pseudomonas aeruginosa с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) является основным возбудителем тяжёлых госпитальных инфекций. В настоящее время полимиксин В (ПМВ), несмотря на нежелательные побочные эффекты, является последним средством при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Синергидный эффект комбинаций лекарств позволяет снизить необходимые терапевтические дозы и, следовательно, их токсичность. Исследовали синергидное взаимодействие двух циклических антимикробных пептидов, ПМВ и грамицидина S (ГС) в отношении различных штаммов *P.aeruginosa*, используя количественный метод шахматной доски и диазорезорцин в качестве индикатора роста. Из 28 исследованных штаммов у 20 был показан отчётливый синергидный эффект, индекс фракционной ингибиторной концентрации (ИФИК) был $\leq 0,5$. Надо заметить, что синергидный эффект не был выявлен в отношении некоторых клинических штаммов *P.aeruginosa*, росших в виде мелких колоний, имевших ИФИК в пределах $>0,5 - \leq 0,70$. Кроме подавления роста планктонных клеток, комбинация пептидов значительно снижала рост биоплёнки по сравнению с обработкой индивидуальными пептидами. При обработке зрелых биоплёнок комбинацией ПМВ и ГС был отмечен более быстрый и продолжительный эффект на их метаболическую активность, чем при действии отдельными пептидами. Итак, установлено синергидное взаимодействие двух циклических мембрано-активных пептидов в отношении 17 MDR штаммов *P.aeruginosa* и биоплёнок *P.aeruginosa* PAO1. Использование комбинации ПМВ и ГС представляет многообещающую перспективу при местном применении и профилактике острых и хронических инфекций, вызванных MDR и плёнкообразующими штаммами *P.aeruginosa*.

* Institute of Organic Chemistry, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Germany.

* Institute of Biological Interfaces, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Germany.

КОМБИНАЦИЯ ПОЛИМИКСИНА В С НЕДОСТАТОЧНО *IN VITRO* АКТИВНЫМИ АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ МОНОТЕРАПИИ ПОЛИМИКСИМОМ В ТЯЖЁЛОБОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ *ACINETOBACTER BAUMANNII* И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.