

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* // ANTIMICROBIAL AGENTS 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*.

POLYMYXIN B IN COMBINATION WITH ANTIMICROBIALS LACKING *IN VITRO* ACTIVITY VERSUS POLYMYXIN B IN MONOTHERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH *ACINETOBACTER BAUMANNII* OR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTIONS / M. H. RIGATTO, F. J. VIEIRA, L. C. ANTOCHEVIS, T. F. BEHLE, N. T. LOPES, A. P. ZAVASCKI* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6575—6580.

Отсутствуют клинические данные о применении полимиксина В (ПМВ) в комбинации с другими антимикробными препаратами при лечении инфекций, обусловленных штаммами *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* с экстенсивной лекарственной устойчивостью (XDR). Было выполнено когортное исследование на больных отделений интенсивной терапии двух университетских клиник, чтобы оценить лечение тяжёлых *A.baumannii* и *P.aeruginosa* инфекций в/в ПМВ в течение ≥ 48 час. Варианты, ассоциированные с 30-суточной смертностью, оценивали с помощью модели пропорциональных рисков по Коксу. Всего в исследование был включён 101 больной; 33 (32,7%) больных лечили комбинацией ПМВ и антимикробных препаратов с недостаточной *in vitro* активностью, 68 (67,3%) — только ПМВ. В среднем показатель 30-суточной смертности составил 59,4% (60 больных), или 42,4% (14/33) и 67,6% (46/68) в группах комбинированной и монотерапии, соответственно ($p=0,03$). Комбинированная терапия независимо ассоциировалась с более низким показателем 30-суточной смертности (отношение рисков 0,33; 95% ДИ 0,17—0,64; $p=0,001$). Клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин также был защитным фактором, тогда как показатель остро и хронического физиологического состояния (APACHE II) и полимикробная инфекция ассоциировались с повышенной смертностью. После введения в модель выше изложенных положительных тенденций комбинированной терапии результаты не изменились. Защитный эффект имел место только для комбинаций с бета-лактамами или карбапенемами и в двух подгруппах больных: с *A.baumannii* инфекциями и инфекциями нижних дыхательных путей. Это первое клиническое исследование, показавшее преимущество комбинированной терапии над монотерапией ПМВ тяжёлых инфекций, вызванных XDR-устойчивыми штаммами *A.baumannii* и *P.aeruginosa*.

* Infectious Diseases Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

* Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА КАК ПЕРЕНОСЧИК ГЕНОВ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ МЕЖДУ КОНТИНЕНТАМИ.

THE HUMAN GUT MICROBIOME AS A TRANSPORTER OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES BETWEEN CONTINENTS / J. BENGTSSON-PALME, M. ANGELIN, M. HUSS, S. KJELLQVIST, E. KRISTIANSSON, H. PALMGREN, D. G. J. LARSSON, A. JOHANSSON* // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY OCTOBER 2015; 59: 10: 6551—6560.

Предшествующие исследования по распространению антибиотикоустойчивости путешественниками ограничивались избранным кругом культивируемых видов бактерий, упуская большую часть микробиома человека. Было выполнено метагеномное секвенирование случайной массивированной выборки клонированных фрагментов ДНК (shotgun method, дробление генома), позволяющее одновременно выявить более 300 генов антибиотикоустойчивости в фекальных пробах, отобранных у 35 шведских студентов до и после пребывания на Индийском полуострове и в Центральной Африке по обменной программе. Все пробы дополнительно культивировали для выявления энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), и последующего секвенирования генома. В целом таксономическое разнообразие и состав микробиома кишечника оставались стабильными до и после поездки, но у 23/35 студентов было повышенное количество *Proteobacteria*. Относительное содержание генов антибиотикоустойчивости возросло в большинстве случаев генов, кодирующих устойчивость к сульфонидам (в 2,6 раза), триметоприму (7,7 раз) и бета-лактамам (2,6 раза). Очень важно, что отмеченное увеличение наблюдалось при отсутствии какого-либо потребления антибиотиков. Из 18 студентов, посетивших Индийский п-ов, 12 приобрели БЛРС-продуцирующую *Escherichia coli*, чего не было у вернувшихся из Африки. Несмотря на попытки глубокого секвенирования, чувствительность метагенома не была достаточной, чтобы обнаружить приобретение мало распространённых генов, ответственных за данный БЛРС фенотип. Таким образом, метагеномное секвенирование кишечного микробиома шведских студентов, вернувшихся из Центральной Африки и Индийского п-ва, показало повышенное количество генов, кодирующих устойчивость к широко применяемым антибиотикам.

* Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden, Department of Clinical Microbiology, Bacteriology, Umeå University, Umeå, Sweden.