

ТЕНДЕНЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ ЗА 16-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД.

TRENDS AND MOLECULAR MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN CLINICAL STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM COMPANION ANIMALS OVER A 16 YEAR PERIOD / N. COUTO, C. MONCHIQUE, A. BELAS, C. MARQUES, L. T. GAMA, C. POMBA* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 6: 1479—1487.

Исследовали эволюцию устойчивости к антимикробным препаратам, соответствующие механизмы и молекулярные характеристики *Staphylococcus* spp., с 1999 г. по 2014 г. Была определена чувствительность к 38 антимикробным препаратам у 632 клинических штаммов стафилококков, выделенных от домашних животных (собаки, кошки, лошади и др.). С помощью ПЦР выявлены 20 генов антимикробной устойчивости, включая *mecA* и *mecC*. Метициллинорезистентные (MR) стафилококки были охарактеризованы методами *spa* (*Staphylococcus aureus*), SCC*mec*, MLST и PFGE типированием. Статистический анализ был выполнен по SAS v. 9.3, различия считали релевантными (значимыми) при $p \leq 0,05$. Ген *mecA* был идентифицирован у 74 штаммов стафилококков (11,6%): 11 MRSA (40,7%), 40 MR *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP; 8,7%) и 23 MR коагулазонегативных стафилококков (CoNS, 26,7%). Со временем устойчивость к большинству антимикробных препаратов и число *mecA*-положительных штаммов значительно увеличились. Было установлено 18 *spa* типов, в т.ч. 2 новых. MRSA штаммы были разделены на 3 PFGE группы, включающие ST22-IV, ST105-II, ST398-V и ST5-VI. Большинство MR *Staphylococcus epidermidis* относились к клональному комплексу 5 (CC5), включая новые ST, и составляли 8 PFGE кластеров. MRSP были сгруппированы в 5 PFGE типов и включали ST45-NT, ST71-II-III, ST195-III, ST196-V, ST339-NT, ST342-IV и новый ST400-III. У MR *Staphylococcus haemolyticus* было установлено 2 PFGE кластера. Значительный рост устойчивости к антимикробным препаратам и числа *mecA*-положительных штаммов в последнее время вызывает озабоченность. Более того, некоторые штаммы обладают множественной устойчивостью (MDR), которая усложняет лечение антибиотиками и увеличивает риск их переноса человеку или штаммам, выделенным от него. Были обнаружены некоторые клональные связи у MRSA и MR *S.epidermidis*, циркулирующих в больницах и среди населения, что даёт основание предполагать, что домашние животные могут

быть инфицированы ими и содействовать диссеминации опасных для человека клонов. Необходимы неотложные меры по установлению клинических пограничных значений чувствительности и руководства по назначению антимикробных средств.

* Antimicrobial and Biocide Resistance Laboratory, CIISA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa (FMV-UL), Av. da Universidade Técnica, 1300-477 Lisboa, Portugal.

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ НА ЭВОЛЮЦИЮ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*.

IMPACT OF ANTIBIOTIC USE ON THE EVOLUTION OF *ENTEROCOCCUS FAECIUM* / J. I. WURSTER, J. T. SAAVEDRA, M. S. GILMORE* // THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 2016; 213: 12: 1862—1865.

Энтерококки – обычные обитатели желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) животных, от беспозвоночных до человека и ранее эволюционировали в первичном микробном сообществе ЖКТ. Это предположение подтверждается их вездесущностью и направлением развития их генома как показателем адаптации к хозяину в зависимости от его потребностей питания, диеты или от питательных потребностей других членов консорциума ЖКТ. В результате широкого применения антибиотиков за последние 75 лет *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* эволюционировали в разных направлениях, некоторые из которых привели к возникновению MDR-возбудителей инфекций, ставших эндемиками во многих больницах. Конкуренция среди микробов кишечника очень велика. В связи с этим необходимо принимать во внимание концепцию «цена фитнеса» при обсуждении микробов, приобретших антибиотикорезистентность. Энтерококки не только приобретают устойчивость к антибиотикам, но используют и другие пути адаптации к уникальным условиям больничной экологической ниши. Встаёт вопрос, являются ли штаммы с множественной устойчивостью результатом более чем 80-летней истории адаптации к необычным условиям роста в кишечнике больного, леченного антибиотиками (с последующими циклами пребывания в условиях больницы, выживания при дезинфекции, чистки, высушивания, реколонизации новых больных) и как эффективно они конкурируют в нормальном кишечнике человека. Ответ на этот вопрос сможет объяснить, почему ванкомициноустойчивые штаммы *Enterococcus* (VRE) и вызываемые ими инфекции стали обычным явлением в больницах.

це, но редкими среди населения. (См. статью Montealegre et al в этом же выпуске журнала).

* Department of Ophthalmology and Department of Microbiology and Immunobiology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, 243 Charles St, Gilmore Lab, Connector Bldg Rm CB703, Boston, MA 02114.

ДЕЙСТВИЕ НИЗКИХ ДОЗ АМОКСИЦИЛЛИНА НА БИОПЛЁНКИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* USA300.

EFFECTS OF LOW-DOSE AMOXICILLIN ON *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* USA300 BIOFILMS / K. D. MLYNEK, M. T. CALLAHAN, A. V. SHIMKEVITCH, J. T. FARMER, J. L. ENDRES, M. MARCHAND, K. W. BAYLES, A. R. HORSWILL, J. B. KAPLAN* // ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHERAPY 2016: 60; 5: 2639–2651

Ранее было показано, что суб-МПК бета-лактамов антибиотиков стимулируют образование биоплёнок большинством метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA). Определяли влияние суб-МПК амоксициллина (AMX) на образование биоплёнки эпидемическим внебольничным штаммом MRSA USA300. Было установлено, что суб-МПК AMX повышает способность клеток USA300 прикрепляться к поверхностям и образовывать биоплёнки в статических и проточных условиях. Биоплёнки, образованные в присутствии суб-МПК AMX, были толще, содержали больше пилей и тоннельных структур, были менее пористыми, чем плёнки, образованные в отсутствие антибиотика. Образование биоплёнки в присутствии суб-МПК AMX коррелировало с образованием внеклеточной ДНК (е-ДНК). Однако, количества е-ДНК, выделяемой только при лизисе, индуцированном AMX, было недостаточно для стимуляции биоплёнки. Суб-МПК двух других антибиотиков, действующих на клеточную стенку, но имеющих другие механизмы действия — d-цикloserин и фосфомицин — также стимулировали е-ДНК-зависимое образование биоплёнки, возможно, вследствие адаптации клетки на стресс клеточной стенки. Поиск в библиотеке USA300 транспозонов мутантов, дефицитных по образованию биоплёнки в присутствии суб-МПК AMX, выявил известные медиаторы устойчивости к бета-лактамам и образованию биоплёнки у *S. aureus*, а также новые гены, ранее не ассоциированные с данными фенотипами. Полученные результаты связывают явления стресса клеточной стенки и образования биоплёнки MRSA. Зависимое от е-ДНК образование биоплёнки штаммом USA300 при низких дозах AMX, может быть использовано для

идентификации новых генов, играющих роль в устойчивости MRSA к бета-лактамам и образованию биоплёнки.

*Department of Biology, American University, Washington, DC, USA.

ИНАКТИВАЦИЯ ИЛИ ПОДАВЛЕНИЕ AcrAB-TolC ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ ШТАММОВ ENTEROBACTERIACEAE, ОБРАЗУЮЩИХ КАРБАПЕНЕМАЗУ, К КАРБАПЕНЕМАМ.

INACTIVATION OR INHIBITION OF AcrAB-TolC INCREASES RESISTANCE OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE TO CARBAPENEMS / H. T. H. SAW, M. A. WEBBER, S. MUSHTAQ, N. WOODFORD, L. J. V. PIDDOCK* // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 6: 1510–1519.

Предметом исследования было определение роли системы мультитекарственного помпового выброса AcrAB-TolC на устойчивость к карбапенемам у образующих карбапенемазу штаммов Enterobacteriaceae и влияние ингибитора помпового выброса PABN на указанную устойчивость. BSAC методом разведения в агаре была определена чувствительность к 6 бета-лактамовым антибиотикам у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* серовар Typhimurium и их соответствующих AcrAB-TolC мутантов, каждый из которых содержал несущие карбапенемазу плазмиды (pKpQIL-UK с *bla*_{KPC} и pNDM-HK с *bla*_{NDM}). Также была определена чувствительность к эртапенему в присутствии 25 и 100 мг/л PABN у 86 недублирующихся клинических штаммов-продуцентов карбапенемазы: OXA-48-подобные ($n=18$), IMP ($n=12$), VIM ($n=16$), NDM ($n=20$) и KPC ($n=20$). С помощью SDS-PAGE был определён белковый профиль наружной мембраны. У продуцирующих карбапенемазу AcrAB мутантов *K. pneumoniae* и *E. coli*, а также TolC мутанта *Salmonella Typhimurium* устойчивость к карбапенемам увеличилась. У *Salmonella Typhimurium* повышение значения МПК карбапенема коррелировало с утратой OmpF. Шестьдесят два ($n=62$; 72%) клинических штамма были более устойчивы к эртапенему в присутствии PABN. Методом SDS-PAGE было показано влияние присутствия PABN на образование порина наружной мембраны, ассоциирующееся с повышенным значением МПК эртапенема. Таким образом, пониженная чувствительность к карбапенемам у продуцирующих карбапенемазу Enterobacteriaceae в отсутствие AcrAB и TolC и/или при наличии ингибитора помпового выброса (например, PABN) вызвана изменениями экспрессии порина (OmpF). Инги-

биторы помпового выброса не усиливают активность карбапенемов, но скорее могут повышать уровень устойчивости у продуцентов карбапенемазы.

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

АКТИВНОСТЬ ЦЕФТАЗИДИМ-АВИБАКТАМА В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ ENTEROBACTERIACEAE, ПРОДУЦИРУЮЩИХ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ АМРС И РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, СОБРАННЫХ В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ INFORM В ПЕРИОД 2012—2014 ГГ.

ACTIVITY OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM AGAINST EXTENDED-SPECTRUM- AND AMPC β -LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE COLLECTED IN THE INFORM GLOBAL SURVEILLANCE STUDY FROM 2012 TO 2014 / J. A. KARLOWSKY, D. J. BIEDENBACH, K. M. KAZMIERCZAK*, G. G. STONE, D. F. SAHM // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 5: 2849—2857.

Была оценена *in vitro* активность цефтазидим-авибактама в отношении 34062 штаммов Enterobacteriaceae, выделенных от больных с инфекциями внутрибрюшинными, мочевого тракта, кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей и кровотока, собранных в рамках глобального INFORM (International Network For Optimal Resistance Monitoring) обследования (176 лабораторий медицинских центров 39 стран) с 2012 г. по 2014 г. В целом, 99,5% штаммов Enterobacteriaceae были чувствительны к цефтазидим-авибактаму, согласно пограничным значениям FDA (чувствительные, МПК \leq 8 мкг/мл; устойчивые, МПК \geq 16 мкг/мл). У отдельных видов Enterobacteriaceae, значения МПК₉₀ были от 0,06 мкг/мл для *Proteus* spp. до 1 мкг/мл для *Enterobacter* spp. и *Klebsiella pneumoniae*. Чувствительные к карбапенему штаммы *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, и *Proteus mirabilis*, относящиеся к фенотипу с бета-лактамазой расширенного спектра (БЛРС) или с МПК \geq 16 мкг/мл при неподтверждённом с помощью подавления клавулановой кислотой БЛРС фенотипе, далее были охарактеризованы с помощью методики микропипирования с дополнительным применением ПЦР для обнаружения генов специфической или плазмидной АмРС бета-лактамазы. Цефтазидим-авибактам был высоко активен в отношении штаммов *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, и *P.mirabilis*, продуцирующих (подтверждено на молекулярном уровне) БЛРС ($n=5354$; МПК₉₀, 0,5 мкг/мл; 99,9% чувствительность), плазмидную АмРС ($n=246$; МПК₉₀, 0,5 мкг/мл; 100% чувствительность) и БЛРС и АмРС бета-лактамазы одновременно

($n=152$; МПК₉₀, 1 мкг/мл; 100% чувствительность). Итак, цефтазидим-авибактам продемонстрировал высокую активность в отношении клинических штаммов Enterobacteriaceae из глобальной коллекции, включая продуценты БЛРС и АмРС бета-лактамазы.

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

ПОЯВЛЕНИЕ ПАН-РЕЗИСТЕНТНОЙ ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗЫ KLEBSIELLA PNEUMONIAE НА КРИТЕ, ГРЕЦИЯ (ОЖИДАЕМАЯ ПРОБЛЕМА).

EMERGENCE OF PAN-RESISTANCE IN KPC-2 CARBAPENEMASE-PRODUCING KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN CRETE, GREECE: A CLOSE CALL / E. BATHOORN, C. TSIOUTIS, J. M. DA SILVA VOORHAM, E. V. SCOULICA, E. IOANNIDOU, K. ZHOU, J. W. ROSSEN, A. GIKAS, A. W. FRIEDRICH*, H. GRUNDMANN // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 5: 1207—1212.

КРС-2- продуцирующая *Klebsiella pneumoniae* (КРС-КР) ST258 быстро распространяется и часто ассоциируется с тяжёлыми внутрибольничными инфекциями. Антибиотиками выбора в таких случаях остаются только колистин и тигецилин. Описан генетический базис КРС-КР штаммов, выделенных на Крите, Греция. Была протестирована чувствительность 34 клинических штаммов, выделенных от госпитализированных больных в 2010 г. и 2013—14 гг. Секвенированием целого генома этих штаммов были проанализированы гены приобретённой устойчивости и мутированные гены. Все КРС-КР штаммы принадлежали к ST258 за исключением одного ST147 штамма. Среди штаммов 2014 г. 26% были нечувствительны ко всем антибиотикам по сравнению с 0% 11 штаммов, выделенных в 2010 г. Устойчивость к колистину была связана с мутациями в *mgrB*, присутствующими у 61% штаммов 2014 г. MLST-анализ ядра генома показал, что пан-резистентные штаммы близко родственны и находятся в двух отдельных кластерах. Установлено, что на Крите КРС-КР штаммы быстро эволюционируют в направлении пан-резистентности. Были идентифицированы маркёры пан-резистентности и показано, что MLST ядра генома является перспективным инструментом для молекулярного выявления (фингер-принтинга) КРС-КР ST258.

*Department of Medical Microbiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands.

**ФАГОЦИТОЗ И ГИБЕЛЬ УСТОЙЧИВОЙ
К КАРБАПЕНЕМАМ ST258 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*
ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕЙТРОФИЛОВ ЧЕЛОВЕКА.**

**PHAGOCYTOSIS AND KILLING OF CARBAPENEM-
RESISTANT ST258 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*
BY HUMAN NEUTROPHILS / S. D. KOBAYASHI,
A. R. PORTER, D. W. DORWARD, A. J. BRINKWORTH,
L. CHEN, B. N. KREISWIRTH, F. DELEO* // THE JOURNAL
OF INFECTIOUS DISEASES 2016; 213: 10: 1615—1622.**

Устойчивые к карбапенемам штаммы *Klebsiella pneumoniae* классифицируются мультилокусным сиквенс-типированием (MLST) как ST258 и относятся к широко распространённым мультилекарственно устойчивым (MDR) внутрибольничным патогенам. Лечение инфекций, вызванных такими микроорганизмами, затруднено, смертность при этом высокая. Причина подобной «успешности» ST258, помимо устойчивости к антибиотикам, до конца не определена. Была проверена гипотеза о том, что ST258 *K.pneumoniae* обладает повышенной способностью избегать гибели от воздействия нейтрофилами человека, первой линии клеточной защиты от бактериальных инфекций. Связывание и поглощение ST258 нейтрофилами человека было ограниченным, соответственно, была ограничена и гибель бактерий. С другой стороны, трансмиссионная электронная микроскопия показала быстрое поглощение и деградацию внутри нейтрофильных фагосом любого захваченного организма, что свидетельствовало о том, что выживание при обработке нейтрофилами в большей степени зависит от ограниченности фагоцитоза, чем от микробиоцидной устойчивости после поглощения. Авторы полагают, что мощным терапевтическим приёмом при лечении инфекций, обусловленных устойчивой к карбапенемам ST258 *K.pneumoniae*, явилось бы усиление фагоцитоза нейтрофилами.

* Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 903 S 4th St, Hamilton, MT 59840.

**IN VITRO И IN VIVO АКТИВНОСТЬ OP0595, НОВОГО
ДИАЗАБИЦИКЛОокТАНА, В ОТНОШЕНИИ
CTX-M-15- ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ *ESCHERICHIA COLI*
И KPC-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.**

**IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITIES OF OP0595, A NEW
DIAZABICYCLOoctANE, AGAINST CTX-M-15-POSITIVE
ESCHERICHIA COLI AND KPC-POSITIVE *KLEBSIELLA
PNEUMONIAE*/ A. MORINAK*, Y. TSUTSUMI,
K. YAMADA, Y. TAKAYAMA, S. SAKAKIBARA,
T. TAKATA, T. ABE, T. FURUUCHI, S. INAMURA,**

**Y. SAKAMAKI, N. TSUJII, T. IDA // ANTIMICROBIAL
AGENTS CHEMOTHERAPY 2016; 60: 5: 3001—3006.**

Одним из направлений эволюции грамотрицательных бактерий является образование бета-лактамаз различного спектра действия, что создаёт проблемы антимикробной химиотерапии. Новый диазабициклооктан OP0595, ингибитор сериновых бета-лактамаз, действует как антибиотик, и как независимый от наличия бета-лактамазы «усилитель» действия бета-лактамов в отношении Enterobacteriaceae. Была определена оптимальная концентрация OP0595 одного и в комбинации с пиперациллином, цефепимом и меропенемом в *in vitro* «time-kill» исследованиях и на модельных *in vivo* инфекциях, вызванных 5 штаммами CTX-M-15-положительной *Escherichia coli* и 5 штаммами KPC-положительной *Klebsiella pneumoniae*. Было установлено, что концентрация OP0595, равная 4 мкг/мл достаточна для эффективного действия всех комбинаций со всеми 3-мя бета-лактамами. Как в исследованиях *in vitro* «time-kill», так и на *in vivo* модельных инфекциях комбинация цефепим-OP0595 была более эффективна, чем один цефепим, в отношении всех протестированных бета-лактамазо-положительных штаммов, тогда как один OP0595 был слабее или совсем не эффективен. Полученные данные означают, что использование OP0595 в комбинациях с бета-лактамами позволяет выявить все антимикробные функции OP0595.

* Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Yokohama, Japan.

**НОВЫЕ СКОНСТРУИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ
ФАГОВОГО ЛИЗИНА КАК ЭФФЕКТИВНОЕ
АНТИМИКРОБНОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ
ACINETOBACTER BAUMANNII С МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ.**

**NOVEL ENGINEERED PEPTIDES OF A PHAGE LYSIN
AS EFFECTIVE ANTIMICROBIALS AGAINST
MULTIDRUG-RESISTANT *ACINETOBACTER
BAUMANNII* / M. THANDAR, R. LOOD, B. Y. WINER,
D. R. DEUTSCH, C. W. EULER, V. A. FISCHETTI* //
ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY 2016;
60: 5: 2671—2679.**

Acinetobacter baumannii — грамотрицательная патогенная бактерия, ответственная за ряд внутрибольничных инфекций. Рост и распространение клонов *A.baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью в последнее время стали стимулом поиска альтернативных методов лечения, в т.ч. бактериофаговых эндолизинов с высокой антибактериальной активностью. Общей чертой таких лизинов является присутствие С-терми-

нального домена с положительным зарядом высокого потенциала, предположительно, повышающего проницаемость наружной мембраны. Было показано, что аминокислоты 108 и 138 С-терминального домена фагового лизина P_{ly}F307, названного P307, самодостаточны для бактерицидного действия в отношении *A. baumannii* (>3 logs). Более того, P307 может быть модифицирован для улучшения активности, наиболее активное производное — P307_{SQ-8C} (>5-log kill). Оба соединения, P307 и P307_{SQ-8C}, проявили высокую *in vitro* активность в отношении клеток *A. baumannii*, заключённых в биоплёнке. Сверх того, значения МПК P307_{SQ-8C} были сравнимы со значениями МПК левофлоксацина и цефтазидима, и он действовал синергидно с полимиксином В. Как было показано, пептиды действуют бактерицидно, разрушая бактериальную цитоплазматическую мембрану, но не лизируют красные кровяные тельца и клетки В человека. Однако сыворотка подавляет их литическую активность. На модели кожной инфекции мышей, вызываемой *A. baumannii*, P307_{SQ-8C} за 2 ч снижал бактериальную нагрузку на 2 logs. Настоящее исследование продемонстрировало перспективность использования пептидных производных бактериофагов лизина для обработки местных инфекций и удаления биоплёнок, образованных грамотрицательными патогенами.

* Laboratory of Bacterial Pathogenesis and Immunology, The Rockefeller University, New York, New York, USA.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРТИЛИЗИНА ART-175 В ОТНОШЕНИИ УСТОЙЧИВЫХ И ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*.

EFFICACY OF ARTILYSIN ART-175 AGAINST RESISTANT AND PERSISTENT *ACINETOBACTER BAUMANNII* / V. DEFRAINE, J. SCHUERMANS, B. GRYMOPREZ, S. K. GOVERS, A. AERTSEN, M. FAUVART, J. MICHIELS, R. LAVIGNE, Y. BRIERS* // *ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY* JUNE 2016; 60: 6: 3480—3488.

Эндолизины, образуемые бактериофагом, представляют новый класс антибактериальных средств с уникальным механизмом действия, а именно, разрушение пептидогликана. Грамотрицательные бактерии нечувствительны к эндолизинам из-за защитного действия наружной мембраны. Артилизины преодолевают этот барьер. Их действие может быть оптимизировано благодаря соединению с отдельными эндолизинами с помощью специфических пептидов, дестабилизирующих наружную мембрану. Артилизин Art-175 представляет модифицированный вариант эндо-

лизина KZ144, присоединённый к N-терминальному концу SMAP-29. Ранее была показана высокая чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к Art-175. В настоящем исследовании сообщается о сильном бактерицидном действии Art-175 на клетки MDR *Acinetobacter baumannii*, находящиеся в стационарной фазе, вплоть до полной элиминации инокулята высокой плотности ($\geq 10^8$ CFU/ml). Помимо активно делящихся клеток, Art-175 также убивает персистирующие клетки. Мгновенную гибель клеток *A. baumannii* при контакте с Art-175 можно наблюдать после иммобилизации бактерий в проточной микрочайке. Гибель клеток происходит из-за осмотического лизиса после разрушения пептидогликана. Скорость гибели клеток увеличивается при добавлении 0,5 мМ ЭДТА. Устойчивость к Art-175 не развивается ни под действием селективного прессинга, ни в результате развития перекрёстной устойчивости при существующих механизмах устойчивости. Таким образом, Art-175 высоко активен в отношении как *A. baumannii*, так и *P. aeruginosa*, двух наиболее опасных патогенов из порядка Pseudomonadales.

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

* Laboratory of Applied Biotechnology, Department of Applied Biosciences, Ghent University, Ghent, Belgium.

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ УСТОЙЧИВЫМ К ПОЛИМИКСИНУ В *ACINETOBACTER BAUMANNII*.

STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF POLYMYXIN B-RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* INFECTIONS/ T. CEVALLOS MENEGUCCI, J. ALBIERO, L. BUSATO MIGLIORINI, J. LEAL BORGES ALVES, G. FUKITA VIANA, J. MAZUCHELI, F. ELAINE CARRARA-MARRONI, C. LUIZ CARDOSO, M. CRISTINA BRONHARO TOGNIM* // *INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS* 2016; 47: 5: 380—385.

Проанализирована активность меропенема (MEM), фосфомицина (FOF) и полимиксина В (PMB), по отдельности и в комбинациях, а также оценена оптимизация фармакодинамического индекса MEM и FOF в отношении 6 клонально не родственных штаммов *Acinetobacter baumannii*, образующих ОХА-23 (включая 3 штамма, устойчивые к PMB). Комбинации антибиотиков оценивали методом «шахматной доски», при значении индекса фракционной ингибиторной концентрации $\leq 0,5$ их взаимодействие рассматривали как синергидное. Фармакодинамический

анализ схем дозирования MEM и FOF выполнен по модели Монте Карло. При значениях фармакодинамического индекса ($\%fT > \text{МПК}$) MEM и FOF, равных $\geq 40\%$ и $\geq 70\%$, соответственно, возможность достижения цели (РТА) $\geq 0,9$ рассматривалось как адекватная. Наивысшую синергидную активность в отношении РМВ-устойчивых штаммов показали комбинации РМВ+MEM и РМВ+FOF+MEM ($\text{FICI} \leq 0,125$). Штаммы, согласно критериям CLSI ранее относящиеся к РМВ-устойчивым, были переведены в категорию чувствительных. Фармакодинамическая оценка показала, что при МПК FOF, равной ≤ 16 мкг/мл введение лекарства болюсным дозированием, и пролонгированной инфузией позволяет достичь адекватного значения РТА, тогда как при МПК, равной 32 мкг/мл — только при инфузии достигается адекватное значение РТА. При значении МПК MEM 4 мкг/мл адекватное значение РТА $\geq 0,9$ может быть получено при болюсной схеме лечения по 1,5 г каждые 6 ч (1,5 г / 6 ч) и инфузии по схемам: 1,0 г / каждые 8 ч; 1,5 г / 6 ч и 2,0 г / 8 ч. Результаты антимикробного и фармакодинамического анализов могут помочь в лечении инфекций, вызванных MDR *A.baumannii*. Однако клинические исследования *in vivo*, в т.ч. в/в антимикробная FOF терапия важны для оценки истинной роли этих соединений.

* Laboratório de Microbiologia, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, CEP 87020-900 Maringá, Paraná, Brazil.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОЛИСТИНА И МЕРОПЕНЕМА НА ФК/ФД МОДЕЛИ С ДИКИМ И УСТОЙЧИВЫМ ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*.

DYNAMIC INTERACTION OF COLISTIN AND MEROPENEM ON A WT AND A RESISTANT STRAIN OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AS QUANTIFIED IN A PK/PD MODEL / A. F. MOHAMED, A. N. KRISTOFFERSSON*, M. KARVANEN, E. I. NIELSEN, O. CARLS, L. E. FRIBERG // JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY 2016; 71: 5: 1279—1290.

Комбинированная терапия может быть стратегическим приёмом, обеспечивающим эффективную бактерицидность при лечении инфекций, вызванных грамотрицательной бактерией *Pseudomonas aeruginosa*, склонной к развитию устойчивости. Задачей исследования было разработать ФК/ФД модель, описывающую *in vitro* кривую бактерицидного действия колистина (KOL) и меропенема (MEM) как по отдельности, так и в

комбинации на штаммы *P.aeruginosa*: дикого типа (WT) и устойчивого к MEM. *In vitro* «time-kill» исследования были выполнены с *P.aeruginosa* WT (ATCC 27853) (МПК: MEM 1 мг/л; KOL 1 мг/л) и MEM-устойчивым штаммом (ARU552) (МПК: MEM 16 мг/л; KOL 1,5 мг/л). ФК/ФД модели, характеризующие устойчивость, были приспособлены для подсчёта бактерий в NONMEM. Окончательная модель была использована для прогнозирования гибели клеток ARU552 при различных концентрациях KOL и MEM в комбинациях. Модель с камерами для растущих и покоящихся клеток, в которых бактерицидное действие KOL снижалось при продолжительной экспозиции, а небольшая часть (0,15%) исходного инокулюма была устойчива к MEM, описывала бактерицидный эффект двух антибиотиков и развитие устойчивости. Для типичного больного была спрогнозирована ударная доза KOL в комбинации с высокой дозой MEM (2000 мг каждые 8 час), результатом чего была достигнута ясно выраженная гибель устойчивого к MEM штамма за 24 час. Разработанная ФК/ФД модель успешно описывала во времени изменение количества бактерий после экспозиции с KOL и MEM, по отдельности и в комбинации, для обоих штаммов и определяла динамическое взаимодействие антибиотиков. Выполненное исследование продемонстрировало применение ФК/ФД модели и подтвердило полезность комбинированной терапии высоких доз KOL и MEM для преодоления устойчивости к MEM.

* Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden.

РАЗРУШЕНИЕ БИОПЛЁНКИ МУКОИДНОГО ШТАММА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* OLIGOG CF-5/20, ОЛИГОМЕРОМ АЛЬГИНАТА, НА МОДЕЛИ ЛЁГочНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЫШЕЙ.

OLIGOG CF-5/20 DISRUPTION OF MUCOID *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BIOFILM IN A MURINE LUNG INFECTION MODEL / W. HENGZHUANG*, Z. SONG, O. CIOFU, E. ONSHUYEN, P. D. RYE, N. HØIBY // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MAY 2016; 60: 5: 2620—2626.

Рост в виде биоплёнки является универсальным, эффективным и пластичным способом выживания бактерий в условиях враждебной среды. В период инфекции биоплёнка обеспечивает устойчивость и толерантность к иммунной защитной системе хозяина и антибиотикам, позволяя популяции биоплёнки выживать и процветать в условиях, когда погибает планктонная популяция. Следовательно, разрушение биоплёнки является

ключевым моментом для эрадикации персистирующих бактериальных инфекций при многих типах их хронического течения. В исследовании разрушающего биооплёнку действия альгинатного олигомера OligoG CF-5/20 были использованы методы определения *in vitro* минимальной убивающей биооплёнку концентрации (МВЕС) и *in vivo* модель хронической инфекции, сопровождающейся образованием биооплёнки. Подобного типа инфекции были инициированы внутритрахеальным введением мышам клеток мукоидного клинического штамма *Pseudomonas aeruginosa*, включённых в полимерные альгинатные частицы. Разрушение биооплёнки в лёгких инфицированных мышей под действием OligoG CF-5/20 в дозо-зависимом режиме наблюдали через 24 ч со снижением КОЕ более чем на 2,5- \log . Более того, в *in vitro* определениях 5% OligoG CF-5/20 снижал МВЕС колистина с 512 мкг/мл до 4 мкг/мл. Полученные результаты подтверждают возможности OligoG CF-5/20 в качестве разрушающего биооплёнку препарата, имеющего клиническое значение для снижения микробной нагрузки при хронических инфекциях, сопровождающихся образованием биооплёнок.

* Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark
* Department of Immunology and Microbiology, Costerton Biofilm Center, University of Copenhagen, Denmark.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ОБРАБОТКА БИОПЛЁНОК АЗТРЕОНАМОМ И ТОБРАМИЦИНОМ — НОВЫЙ ПОДХОД В ПРЕОДОЛЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ИНФЕКЦИЙ.

SEQUENTIAL TREATMENT OF BIOFILMS WITH AZTREONAM AND TOBRAMYCIN IS A NOVEL STRATEGY FOR COMBATING *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CHRONIC RESPIRATORY INFECTIONS / E. ROJO-MOLINERO*, M. D. MACIA, R. RUBIO, V. MOYA, G. CABOT, C. LÓPEZ-CAUSAPÉ, J. L. PÉREZ, R. CANTÓN, A. OLIVER // ANTIMICROBIAL AGENTS CHEMOTHERAPY MAY 2016; 60: 5: 2912—2922.

Обычно хроническую колонизацию у больных муковисцидозом контролируют, используя один антибиотик в форме аэрозоля. Оценивали терапевтическую эффективность и динамику антибиотикостойчивости биооплёнок *Pseudomonas*

aeruginosa при последовательном применении ингаляции азтреонамом (АТМ) и тобрамицином (ТОВ). Для этого использовали лабораторные штаммы PAO1, PAOMS (гипермутабельный), PAOMA (мукоидный), и PAOMSA (мукоидный и гипермутабельный), а также два гипермутабельных муковисцидозных штамма, 146-HSE (ливерпульский эпидемический штамм [LES-1]) и 1089-HSE (ST1089). Образование биооплёнок происходило в проточной клеточной системе. Зрелые биооплёнки были обработаны пиковой и 1/10 пиковой концентрациями АТМ (700 мг/л и 70 мг/л), ТОВ (1000 мг/л и 100 мг/л), а также альтернативными комбинациями (АТМ/ТОВ/АТМ и ТОВ/АТМ/ТОВ) в течение 2 ($t=2$), 4 ($t=4$) и 6 дней ($t=6$). Определяли число жизнеспособных клеток и устойчивые мутанты. Динамику структурных изменений в биооплёнке отслеживали конфокальным лазерным сканирующим микроскопированием с помощью программ COMSTAT и IMARIS. Монотерапия ТОВ приводила к интенсивному снижению КОЕ, которое не всегда коррелировало со снижением биомассы и/или бактерицидным действием на биооплёнки, особенно муковисцидозных штаммов. Бактерицидный эффект АТМ был ниже, при этом установлено влияние на биомассу и структуру биооплёнки, в т.ч. волокнистость. Альтернативные варианты ТОВ и АТМ усиливали противооплёночную активность как в отношении лабораторных, так и муковисцидозных штаммов по сравнению с действием индивидуальных антибиотиков, повышая бактерицидное действие и/или снижение биомассы, особенно при пиковых концентрациях. Устойчивые штаммы не были обнаружены ни при одном режиме обработки пиковыми концентрациями, но, как ни странно, — при обработке 1/10 пиковых концентраций. Полученные данные являются основанием для клинической оценки режимов последовательной обработки антибиотиками как превосходящей применяемую в настоящее время монотерапию.

* Servicio de Microbiología and Unidad de Investigaci3n, Hospital Universitario Son Espases, Instituto de Investigaci3n Sanitaria de Palma (IdISPa), Palma de Mallorca, Spain

* Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).

Подготовлено Н. С. Бондаревой (Москва)