

# АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Новый подход к созданию антибактериальных препаратов позволит «перепрограммировать» патогенные микроорганизмы на самоуничтожение

Специалисты университета Северной Каролины (США) вплотную приблизились к созданию новых антимикробных препаратов, механизм действия которых основан на разрыве цепочки ДНК конкретных штаммов микроорганизмов.

У многих патогенных микроорганизмов существует собственная система приобретенного специфического иммунитета, которая защищает их от враждебных вирусов-бактериофагов. Такой противовирусный иммунитет обеспечивают локусы CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – кластерные регулярно-прерывистые короткие палиндромные повторы. Если бактерия выживает после атаки вируса, она способна записывать «трофейную» генетическую информацию в эти участки ДНК. При повторном взаимодействии с таким же вирусом информация из локусов CRISPR используется для защиты с помощью специфической CRISPR-ПНК. Как только CRISPR-ПНК идентифицирует враждебный вирус, она запускает процесс уничтожения его ДНК.

Ученым удалось обратить этот механизм защиты против самих же бактерий. Создание специальной CRISPR-ПНК, нацеленной не на вирусную ДНК, а на ДНК конкретного штамма микроорганизма, приводит к его самоуничтожению. Таким образом иммунная реакция бактерий превращается в аутоиммунную. Несмотря на то что этот механизм самоуничтожения еще не полностью изучен, уже сейчас он позволяет очень избирательно и эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы, в том числе обладающие высокой резистентностью к антибиотикам.

В ходе исследований на смешанных микробных культурах CRISPR-ПНК уничтожали сальмонеллы без какого-либо негативного воздействия на непатогенную симбиотическую микрофлору желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сложно переоценить точность такого подхода: CRISPR-ПНК уничтожала только конкретный штамм, не затрагивая другие штаммы с почти идентичной ДНК. Подобный механизм уничтожения определенных бактерий впервые дает возможность контролировать количественный и качественный состав популяций микроорганизмов.

В настоящее время исследователи работают над проблемой доставки CRISPR-ПНК к патогенным микроорганизмам в клинических условиях. В случае успешного создания методов доставки CRISPR-ПНК новые препараты смогут избирательно воздействовать на конкретные штаммы патогенных микроорганизмов и благодаря точности действия будут лишены многих недостатков современных антибиотиков. Кроме того, с помощью таких средств могут быть преодолены большинство видов резистентности.

Chase L. Beisel et al. *mBio* vol. 5 no. 1 e00928-13 doi: 10.1128/mBio.00928-13. Epub 2014 Jan 28

## Обзор исследований эффективности антибиотикотерапии в профилактике обострений ХОЗЛ

Последнее время наблюдается повышение интереса к профилактическому использованию антибиотиков с целью уменьшения количества обострений при хроническом obstructивном заболевании легких (ХОЗЛ) и улучшения качества жизни пациентов. В Институте медицинских исследований Вулкока (Австралия) провели обзор последних исследований эффективности этого подхода к профилактике ХОЗЛ.

В 7 исследованиях в период с 2001 по 2011 год принимали участие 3170 пациентов с ХОЗЛ средней тяжести. В 5 исследованиях применялась непрерывная антибиотикотерапия, в 2 – прерывистая. Использовались следующие антибиотики: азитромицин, эритромицин, кларитромицин и моксифлоксацин. Продолжительность исследований варьировала от 3 до 36 мес. Средний возраст пациентов составил 66 лет. Три исследования включали пациентов с частыми обострениями. В 2 работах потребовались системное назначение стероидов, антибиотиков, а также оксигенотерапия. При использовании непрерывной антибиотикотерапии количество пациентов с обострениями уменьшилось с 69 до 54%. Кроме того, снизилась частота обострений. Прерывистая антибиотикотерапия не приводила к существенному сокращению количества пациентов с осложнениями и снижению частоты обострений. Тем не менее в обоих случаях улучшалось качество жизни пациентов. Ни один из двух методов не оказал значимого влияния на показатели функциональных тестов легких и прогнозу заболевания при госпитализации. Кроме того, некоторые препараты приводили к развитию побочных эффектов. Так, назначение азитромицина было связано с выраженным снижением слуха. Наибольшее количество нежелательных реакций, в частности со стороны ЖКТ, регистрировалось на фоне прерывистой терапии моксифлоксацином. Некоторые побочные эффекты, такие как увеличение интервала QT на ЭКГ, появление тиннитуса, потребовали отмены указанного препарата. Хотя такие нежелательные реакции в исследуемой группе встречались не намного чаще, чем в контрольной, они требуют пристального внимания клиницистов. При использовании моксифлоксацина особенно актуальна проблема резистентности: микроорганизмы, первоначально чувствительные к этому антибиотику, в ходе его профилактического применения быстро развивают резистентность.

Непрерывная профилактическая антибиотикотерапия позволяет существенно снизить количество обострений у пациентов с ХОЗЛ. Следует отметить, что данный вывод справедлив только в отношении макролидов, поскольку в ходе исследования непрерывного назначения антибиотиков использовалась только эта группа препаратов. Эффективность прерывистой терапии остается невыясненной и требует дальнейших исследований. Учитывая проблему резистентности, с профилактической целью антибактериальные препараты следует назначать с осторожностью, принимая во внимание как преимущества такой терапии для конкретного пациента, так и негативные последствия чрезмерного назначения антибиотиков для общества.

Herath S.C., Poole P. *Cochrane Database Syst Rev.*; 11:CD009764. doi: 10.1002/14651858.CD009764.pub2. 2013 Nov 28

## Обзор исследований эффективности антибиотикотерапии в профилактике катетерассоциированных инфекций кровотока

Для выполнения гемодиализа, обеспечения парентерального питания, проведения длительной химиотерапии широко используется доступ к центральным венам с помощью различных имплантируемых устройств. Несмотря на международные руководства по стерильной установке и техническому обслуживанию таких устройств, контаминация с дальнейшим развитием катетерассоциированных инфекций кровотока все еще остается

распространенным осложнением при их использовании. Профилактическое назначение антибиотиков способно снижать частоту подобных осложнений. Целью работы ученых из Нидерландов было оценить эффективность антибиотиков в профилактике грамположительных инфекций кровотока при установке, промывании и закрытии долговременных центральных венозных катетеров по результатам наиболее достоверных исследований.

Проведен обзор 11 рандомизированных контролируемых исследований двух независимых авторов. В общей сложности проанализированы данные 828 онкологических пациентов, которые нуждались в установке различных имплантируемых устройств для обеспечения доступа к кровотоку. В 5 исследованиях пациентам назначали ванкомицин, тейкопланин и цефтазидим перед установкой долговременных катетеров, в 6 исследованиях – ванкомицин, амикацин и тауролидин совместно с гепарином для промывания и закрытия долговременных катетеров. В контрольных группах антибиотики не использовались.

Назначение антибактериальных препаратов перед установкой долговременных катетеров приводило к снижению риска катетерассоциированных инфекций кровотока на 28%. В то же время использование антибиотиков совместно с гепарином для промывания и закрытия катетеров снижало риск развития указанных осложнений на 53%.

По словам исследователей, назначение антибиотиков является оправданным прежде всего при промывании и закрытии долговременных катетеров, т. е. существенно снижает риск осложнений. Однако достоверные показатели снижения риска в определенных возрастных группах пациентов на сегодня отсутствуют.

Необходимо учитывать, что профилактическое использование антибиотиков совместно с гепарином увеличивает резистентность патогенных микроорганизмов. Антимикробные средства должны назначаться лишь пациентам с повышенным риском развития инфекций кровотока. Дальнейшие исследования в этой области следует направить на определение конкретных групп риска, в которых профилактическое назначение антибиотиков будет наиболее оправданно.

Van de Wetering M.D. et al. *Cochrane Database Syst Rev.*; 11:CD003295. doi: 10.1002/14651858.CD003295.pub3 2013 Nov 25

## Новый подход к созданию антибиотиков для борьбы с инфекциями мочевыводящих путей

В свете актуализации проблемы антибиотикорезистентности специалисты Института биотехнологий Фландрии (г. Брюссель, Бельгия) разработали новое химическое соединение, обладающее широкими возможностями противомикробного действия. Особенно многообещающим это открытие представляется в отношении лечения инфекций мочевыводящих путей.

В отличие от большинства современных антибиотиков новое вещество не уничтожает бактерии, а скорее нейтрализует их. Преимущество такого подхода заключается в снижении риска развития и распространения резистентности. Следует отметить, что полезные микроорганизмы не подвергаются негативному воздействию.

Как известно, множество видов патогенных микроорганизмов перед непосредственным инфицированием клетки должны сначала прикрепиться к ее поверхности. Для адгезии бактерии используют пили – нитевидные образования. Например, для того чтобы предотвратить свое вымывание из мочевыводящих путей, уропатогенные штаммы *E. coli* используют пили для прикрепления к клетке-хозяину. В 2011 г. был описан молекулярный механизм формирования бактериальной адгезии, что открыло перспективы для разработки новых препаратов.

В настоящее время исследователи направили усилия на создание ингибитора, который будет противодействовать адгезии патогенной бактерии на клетку-хозяина. В экспериментах *in vitro* новое химическое соединение предотвращало прикрепление уропатогенных штаммов *E. coli*. Использование ингибитора приводило к почти моментальной потере способности к адгезии у бактериальной клетки. В то же время снижение способности к адгезии не оказывало влияния на рост бактериальных клеток.

По мнению исследователей, использование механизма ингибирования бактериальной адгезии позволит создать препараты, нейтрализующие уропатогенные штаммы *E. coli*. Не следует также забывать, что многие другие микроорганизмы используют схожие механизмы адгезии. Следовательно, дальнейшие исследования в этой области помогут создать препараты для нейтрализации широкого спектра патогенных микроорганизмов.

Han Remaut et al. *J Antimicrob Chemother.* (2013) doi: 10.1093/ajac/ckd013 2013 Dec 8

## Генетически обусловленные механизмы антибиотикорезистентности *Streptomyces platensis*

Эффективная терапия определенных инфекционных заболеваний в настоящее время не является единственной целью создания новых противомикробных препаратов. Помимо разработки действенных и безопасных антибиотиков, исследователи стремятся также предотвратить развитие резистентности к этим препаратам. По мнению ученых из Научно-исследовательского института Скриппса (США), ключ к решению данной проблемы лежит в тщательном изучении механизмов резистентности некоторых микроорганизмов.

Особый интерес для изучения механизмов резистентности представляет *Streptomyces platensis*, которая защищает себя от других микроорганизмов, выделяя противомикробные химические соединения. *S. platensis* принадлежит к крупному семейству бактерий, продуцирующих около 2/3 всех потенциально полезных антибиотиков природного происхождения. Одними из представителей таких антибиотиков, которые были открыты сравнительно недавно, являются платенцин и платенсимидин. *S. platensis* продуцирует платенцин и платенсимидин для защиты от других микроорганизмов. Указанные вещества ингибируют синтез жирных кислот, нарушение которого препятствует формированию клеточной стенки бактерий. Однако до недавнего времени оставалось загадкой, почему платенцин и платенсимидин уничтожают другие бактерии, не затрагивая *S. platensis*.

В ходе исследования удалось выявить два генетических механизма резистентности к платенцину и платенсимидину. В двух генах *S. platensis* заложена информация о значительном упрощении синтеза жирных кислот. Этот важный биохимический процесс настолько упрощается, что бактерия теряет восприимчивость к воздействию платенцина и платенсимидина.

Таким образом, генетически обусловленные механизмы ауторезистентности *Streptomyces platensis* позволяют приблизиться к пониманию антибиотикорезистентности многих патогенных микроорганизмов.

Ryan M. Peterson et al. *Chemistry & Biology*; doi: 10.1016/j.chembiol.2014.01.005 2014 Feb 20

Подготовил Игорь Кравченко