

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1.

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко

Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 1.

T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, бета-лактамазы

Резюме

Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1.

Т.Н. Мудрицкая, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Е.И. Григоренко

В настоящее время в эпоху сердечно-сосудистых заболеваний все еще недооценивается возрастание инфекционных болезней, течение которых становится все более тяжелым и проблемным для лечения. Одной из основных проблем является все более изощренные способы приобретения резистентности отдельными представителями микроорганизмов, которые нельзя не учитывать при планировании лечения. Инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, чаще требуют удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении, применения комбинированной антибактериальной терапии с включением резервных препаратов, часто с проблемным профилем безопасности. Настоящий обзор литературы содержит анализ публикаций, посвященных характеристике механизмов резистентности у отдельных возбудителей и спектр их защитных свойств в отношении отдельных антибактериальных препаратов. В статье подробно обсуждается современная классификация бета-лактамов. Приведены современные представления о защитном механизме образования биопленок. Инфекции, протекающие с образованием биопленок представляют серьезную проблему для практического здравоохранения, ибо стандартные подходы к терапии не позволяют достичь удовлетворительных клинических результатов. Знание механизмов и способов регуляции резистентности является важной теоретической базой для выбора оптимальной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, биопленки, стафилококк, синегнойная палочка, клебсиела.

Мудрицкая Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Жукова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Костюкова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: elenakostyukova@ Rambler.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: egrigorenko@ yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Abstract.**Once again about antibiotics, their safety and antibiotic resistance. Part 1.***T.N. Mudritskaya, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, E.I. Grigorenko*

Currently, in the era of cardiovascular diseases, the increase in infectious diseases is still underestimated, the course of which is becoming more severe and difficult to treat. One of the main problems is more and more sophisticated ways of acquiring resistance by individual representatives of microorganisms, which cannot be ignored when planning treatment. Infections caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms often require lengthening the length of stay in a hospital, the use of combined antibiotic therapy with the inclusion of reserve drugs, often with a problematic safety profile. This literature review contains an analysis of publications devoted to the characterization of the mechanisms of resistance in individual pathogens and the spectrum of their protective properties in relation to individual antibacterial drugs. The article discusses in detail the modern classification of beta-lactamases. The modern concepts of the protective mechanism of biofilm formation are presented. Biofilm-forming infections pose a serious problem for practical health care, since standard approaches to therapy do not allow achieving satisfactory clinical results. Knowledge of the mechanisms and methods of resistance regulation is an important theoretical basis for choosing the optimal antibiotic therapy.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, biofilms, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

В настоящее время в связи с развитием эпидемии COVID-19 отмечается определенный всплеск интереса к терапии антибиотиками. В научно-медицинском сообществе и в практическом здравоохранении возникают жаркие дискуссии по поводу возможности их применения при инфекции SARS-CoV-2, мнения врачей меняется от обязательного их использования до полного их неприятия и запрещения. Проблема заключается в том, что при выборе терапии COVID-19 мы можем опираться пока только на мнения экспертов, данные исследований по понятным причинам пока практически отсутствуют. Цель нашего обзора рассмотреть некоторые проблемные вопросы практического применения антимикробных препаратов и одной из ключевых является проблема преодоления антибиотикорезистентности. В 2001г Всемирной Организацией Здравоохранения был принят документ «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности» [4].

Из-за чрезвычайно быстрого распространения в мире устойчивых штаммов микроорганизмов в последнее время эксперты ВОЗ предлагают рассматривать феномен антимикробной резистентности как своеобразную новую инфекцию. На 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 г был принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам (GLASS). Неуклонное распространение устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам ведет к неэффективности проводимой терапии и чрезвычайно высоким рискам неблагоприятных исходов. Уже в последние десятилетия XX века в научной литературе стали появляться сообщения о росте устойчивости некоторых микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Оказалось, что многие бактерии обладают видовым признаком, природной резистентностью к антибиотикам. Под

природной резистентностью понимают сохранение бактериями жизнеспособности в присутствии высоких доз (в сравнении с обычными дозами) антибиотика. Часто это связано с отсутствием мишени у микроорганизма для действия антибиотика. Например, отсутствие пептидогликана у внутриклеточных микроорганизмов определяет их нечувствительность к бета-лактамам антибиотикам [13]. Приобретенная резистентность характерна для некоторых штаммов микроорганизмов сохранять устойчивость в присутствии антибиотика в концентрациях, способных подавлять основную часть микробной популяции.

Механизмы резистентности к антибиотикам у бактерий

В настоящее время известны следующие механизмы резистентности к антибиотикам у бактерий: 1- модификация мишени. 2- разрушение антибиотика еще до проникновения его в цитоплазму бактериальной клетки, осуществляемое с помощью специфических ферментов, бета-лактамаз. 3- уменьшение проницаемости стенки бактерии для антибиотика и/или выкачивание его из клетки, так называемым эффлюкс-насосом («efflux-pump»). 4- структурные изменения мишеней для антибиотика (проникающий внутрь клетки антибиотик не находит своей мишени). 4- продукция ложных (альтернативных) мишеней, резистентных к действию антибиотика.

Бета-лактамы

Резистентность к бета-лактамам антибиотикам, пенициллинам и цефалоспорином обусловлена специфическими ферментами бета-лактамазами, которые способны вызывать гидролиз одной из

связей бета-лактаминового кольца [12]. В настоящее время в мире насчитывается более 400 различных бета-лактамаз и количество их продолжает расти. Они различаются по своему происхождению, плазмидные или хромосомно-кодируемые и по последовательности их аминокислотного состава. Существуют разные классификации бета-лактамаз по функциональным и по биологическим молекулярным признакам. Безусловно функциональная классификация более удобна, она позволяет осуществлять оптимальный выбор антибактериального препарата. Однако все более изощренные и ускоряющиеся (мутации, обмен генами и др.) способы развития устойчивости микроорганизмов, появление мультирезистентных штаммов требуют знаний о молекулярных механизмах развития резистентности. Информация о локализации и структуре генов бета-лактамаз может быть использована для быстрых и эффективных методов тестирования типов резистентности. Функциональная классификация подразумевает деление бета-лактамаз на три группы [11]. В первую группу относят бета-лактамазы, которые принадлежат молекулярному классу С (бета-лактамазы типа AmpC), они обладают высокой активностью в отношении цефалоспоринов и мало чувствительны в отношении ингибиторов ферментов (сульбактам, клавулановая кислота, тазобактам). Во вторую группу входят бета-лактамазы классов А и D, которых выделяют подклассы 2a, 2b, 2be, 2br, 2e и 2f. Грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus* spp. и *Bacillus* spp. продуцируют бета-лактамазы 2a подкласса, активно гидролизующие антибиотики пенициллинового ряда. Бета-лактамазы 2b подкласса TEM-1, TEM-2 и SHV-1 также обладают активностью в отношении пенициллинов, но неактивны против цефалоспоринов. В подтип 2be входят мутантные формы бета-лактамаз типа TEM и SHV, кроме пенициллинов они способны разрушать цефалоспорины I-IV поколения. Ферменты этой подгруппы получили название бета-лактамазы “расширенного” спектра действия – ESBL (“extended spectrum beta-lactamases”). Бета-лактамазы подтипов 2b, 2be, 2br могут подавляться ингибиторами бета-лактамаз. Мутировавшие бета-лактамазы типа TEM и SHV, относящиеся к подтипу br, нечувствительны к ингибиторам, они получили название бета-лактамазы типа IRT. В подгруппу 2e входят бета-лактамазы гены которых локализованы в хромосомах. Бета-лактамазы, способные разрушать карбапенемы входят в подгруппу 2f. В третью группу относят цинксодержащие бета-лактамазы или металло-бета-лактамазы. Подобные ферменты продуцируются патогенными штаммами *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Shigella flexneri*, *P. aeruginosa*. Эти бета-лактамазы наиболее агрессивны, они способны разрушать все типы бета-лактамов, в том числе и карбапенемы и практически нечувствительны к ингибиторам бета-лактамаз. Внедрение в последнее время методов генной инженерии в повседневную практику позволило полу-

чить данные по строению геномов многих патогенных микроорганизмов, изучить структуру большинства бета-лактамаз, локализацию генов и аминокислотные последовательности этих ферментов, что стало основой молекулярной классификации [11]. Согласно которой выделяют сериновые бета-лактамазы, активное взаимодействие которых с бета-лактаминами осуществляется за счет остатка серина и металло-бета-лактамазы, в активном центре которых находятся ионы металлов, чаще ионы цинка. В зависимости от того какой аминокислотный остаток в активном центре присоединяется к сериновому выделяют три класса бета-лактамаз А, С и D. К классу А относятся гены бета-лактамаз TEM, SHV, CTX-M, именно они определяют широкий спектр устойчивости к бета-лактаминам антибиотикам. Гены этих ферментов находятся в плазмидах, что обуславливает их широкое распространение. Первый фермент TEM-1 был получен из клеток *E. coli* еще в середине прошлого века. Несколько позднее TEM-1 был найден в *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. В дальнейшем была выявлена бета-лактамаза отличающаяся единственной мутацией Gln39Lys и получившая имя TEM-2. Бета-лактамазы TEM-1 и TEM-2 являются пенициллиназами. Дальнейшие мутации этих ферментов в результате применения антибиотиков из группы цефалоспоринов привели к возникновению новых мутантных форм с высокой специфичностью к цефалоспориновым, так называемые бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Бета-лактамазы ESBL находят у семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и рода *Acinetobacter*, но наиболее часто встречаются *Klebsiella pneumoniae*. От типа мутации зависит активность бета-лактамаз в отношении того или иного антибиотика, например мутация Gln39Lys привела к появлению фермента, разрушающего одинаково цефотаксим и цефтазидим, а фермент, содержащий мутацию Arg164Ser более агрессивно разрушает цефтазидим, но менее активен в отношении цефотаксима. Другой тип мутации вызвал нечувствительность к ингибиторам ферментов, кавамам – вариант устойчивости IRT из группы br. Комбинации мутаций первого и второго типа привели к возникновению варианта TEM, обладающего комбинированным типом устойчивости ESBL+IRT. Вторая по значимости резистентности к бета-лактаминам является группа ферментов SHV-1, которую чаще всего выявляют в хромосомах штаммов *Klebsiella pneumoniae*. В отличие от TEM-1, мутантные формы SHV происходят в результате точечных замен и делеций (SHV-9 и SHV-10) и вставок (SHV-16). Мутантные формы SHV обладают фенотипом устойчивости бета-лактамаз расширенного спектра. Бета-лактамазы CTX M получили свое название из-за высокой скорости гидролиза в отношении цефотаксима. Гены этой группы имеют плазмидную локализацию. Ферменты группы CTX-M также имеют высокую скорость гидролиза цефотаксима и

низкую активность в отношении цефтазидима. Гены этих ферментов имеют плазмидную локализацию и большое распространение этих ферментов связано не с точечными мутациями, а распространением в составе плазмид. Бета-лактамазы класса C в основном кодируются в хромосоме штамма хозяина. Гены этих бета-лактамаз *ampC* находят в хромосомах самых различных микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *P. aeruginosa* и др.). Клиническое значение этих бета-лактамаз в отношении проявления антибиотикорезистентности сильно зависит от штамма микроорганизма. Для проявления резистентности к ампициллину и цефалоспорином 1-го поколения таким микроорганизмам как *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* и др. необходима активация экспрессии гена *ampC* под воздействием генов *ampD*, *ampG*, *ampR* и промежуточным и продуктами синтеза пептидогликанов. У *E. Coli* резистентность к цефалоспорином II–IV поколения осуществляется в результате неконтролируемой гиперэкспрессии *amp C*, вызванной мутацией гена *ampD*. Бета-лактамазы класса *ampC* играют важную роль в развитии резистентности к цефалоспорином и обладают определенной устойчивостью к ингибиторам ферментов. В настоящее время существуют доказательства передачи бета-лактамаз *ampC* между штаммами различных родов микроорганизмов. Эффективный обмен генетическим материалом обуславливает быстрое распространение бета-лактамаз этого класса. Первоначально сериновые бета-лактамазы OXA, относящиеся к классу D получили свое название из-за высокой активности в отношении бета-лактамов оксациллинового ряда. Однако в дальнейшем мутация OXA с заменой Gly167Asp привела к появлению у них активности в отношении цефалоспоринов III и IV поколения, азтреонама и карбапенемов, но они ингибируются клавулановой кислотой и тазобактамом. В отличие от сериновых металло-бета-лактамазы (IMP) в активном центре содержат два атома цинка. В настоящее время известны плазмидо-кодируемые металло-бета-лактамазы IMP-1 и IMP-6 (*Serratia marcescens*), IMP-8 (*Klebsiella pneumoniae*), IMP-9 (*Shigella flexneri*), IMP-10 и IMP-11 (*Paeruginosa*). Предполагается, что это самые опасные бета-лактамазы из-за их способности дезактивировать карбапенемы, наиболее эффективные из бета-лактаманых антибиотиков [11].

Постоянное появление все более новых мутантных форм бета-лактамаз, высокая скорость распространения мутантов в популяции, наличие комбинированных форм резистентности у одного штамма микроорганизмов создает многие проблемы для дальнейшего использования антибиотикотерапии [5]. Накапливается все больше доказательств, что устойчивость к определенному бета-лактаманому антибиотику в определенном регионе или даже определенном лечебном учреждении может раз-

виваться уже в течение двух-трех месяцев, поэтому для преодоления ее целесообразно каждые три месяца целесообразно производить смену антибактериального препарата на другой [5,11].

Фторхинолоны

Поскольку в последнее время широкое распространение получило применение фторхинолонов в схемах лечения пневмоний, сопровождающих эпидемию SARS-Cov-2, представляет интерес состояние проблемы развития резистентности к этим препаратам. По данным отечественных авторов устойчивость к фторхинолонам среди внебольничных изолятов энтеробактерий составляет 18,2%, среди нозокомиальных возбудителей резистентность к указанным препаратам достигает 49,3% [6]. Основным механизмом антибактериального действия фторхинолонов осуществляется через бактериальные топоизомеразы – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, ферменты изменяющие пространственную конфигурацию ДНК при ее репликации. Гены этих ферментов находятся на бактериальной хромосоме. Главная функция топоизомеразы IV заключается в разрезании на отдельные хромосомы формирующуюся в ходе репликации линейную молекулу ДНК. Другой фермент ДНК-гираза своим активным центром связываясь с молекулой ДНК обеспечивает разделение двух цепочной молекулы ДНК и затем ее сшивание. Фторхинолон обладает высокой аффинностью к комплексу ДНК-ДНК-гираза и образует так называемый “хинолоновый карман”. После попадания фторхинолона в “хинолоновый карман” продвижение ДНК-гиразы приостанавливается и в результате останавливается весь процесс репликации. Формирование резистентности к фторхинолонам связано с снижением аффинности препарата к комплексу ДНК-ДНК-гираза, которое происходит из-за мутаций в полипептидных цепях ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. При этом на снижение аффинности влияют лишь те мутации, которые происходят только в области «хинолонового кармана» [11]. Представляет интерес также, что при применении фторхинолонов происходит своеобразная селекция устойчивых штаммов в результате подавления размножения чувствительных. Выживание мутировавших штаммов зависит от концентрации препарата, чем выше концентрация препарата, тем менее вероятно формирование устойчивости. При определенных концентрациях препарата селекция вообще не происходит. Такие концентрации называются «концентрации, предотвращающие мутации» – MPC (mutation prevention concentration) [11]. Эти данные конечно чрезвычайно интересны для клинического применения, но как известно фторхинолоны не относятся к безопасным препаратам и превышение дозировок может вести к серьезным побочным эффектам (см. 2 часть). Учитывая, что топоизомеразы выполняют различные функции, то фермент к которому определен фторхинолон имеет наи-

лучшее сродство является первичной мишенью для данного препарата. Установлено, что у грамотрицательных бактерий первичной мишенью для фторхинолонов является ДНК-гираза, для грамположительных микроорганизмов первичной мишенью может быть топоизомераза IV. Разные препараты из группы фторхинолонов могут иметь различные мишени, например для спарфлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина первичной мишенью является ДНК-гираза. Гемифлоксацин, ситафлоксацин и клинафлоксацин вероятно имеют сродство к обоим ферментам. Развитие резистентности к фторхинолонам может происходить ступенеобразно, если накопились штаммы с мутацией в первичной мишени, то антибактериальный эффект может проявляться за счет взаимодействия с другим ферментом. Фторхинолоны с одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, находятся, вероятно, в чрезвычайно выгодном положении, поскольку мало вероятно появление мутаций в генах одновременно в двух ферментах и развитие резистентности для таких препаратов характерно в меньшей степени [13]. Однако устойчивость фторхинолонам может быть обусловлена и другим механизмом. Активное выведение препарата из внутренней среды микробной клетки может осуществляться белковыми транспортными системами, так называемыми эффлюксными насосами. Особенно распространен подобный метод устойчивости у грамотрицательных бактерий. Из фторхинолонов в наибольшей степени подвержен выведению норфлоксацин, в меньшей степени – ципрофлоксацин и офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин практически не выводятся. В РФ наиболее актуальна устойчивость к фторхинолонам среди возбудителей внутрибольничных инфекций, особенно у *P. aeruginosa* (более 60%), но уже отмечается рост резистентности пневмококков [19, 13].

Макролиды, кетолиды и линкосамиды

В эту группу входят различные по своей химической природе антимикробные препараты, но имеющие общие механизмы прямого антибактериального действия и устойчивости к антибиотикам. Механизм действия этих препаратов базируется на блокировании биосинтеза белка в результате связывания с 50S субъединицей рибосомы. Устойчивость к макролидам проявляется в модификации мишени, активном выведении препарата и быстрой инактивацией препарата. Наиболее распространенным и обеспечивающим высокий уровень устойчивости является механизм метилирования мишени. Метилирование аденина в положении 2058 23S рРНК, осуществляется метилтрансферазами, гены которых называются *erm* (erythromycin ribosome methylation), описано более 40 *erm* генов, локализованных на плазмидах бактерий. Связь с 23S рРНК препятствует сборке 50S

субъединицы и процессу элонгации [11]. В клинической практике макролиды применяют в отношении широкого спектра грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и атипичных патогенов (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.). В отношении грамотрицательных бактерий макролиды используют только при инфекциях, вызванных *Helicobacter pylori*. Вышеназванные мутации в генах рРНК являются основным механизмом устойчивости к макролидам у *Helicobacter pylori*. Считается, что другие грамотрицательные бактерии мало чувствительны из-за плохого проникновения этих антибиотиков через пориновые каналы, определенную роль может также играть и эффлюксный механизм. У грамположительных бактерий активное выведение антибиотиков осуществляется двумя транспортными системами ABC семейством (ATP-binding-cassette) транспортеров и семейством MFS (the major facilitator superfamily) [11]. Клинически значима система выведения, кодируемая *mef*-геном из семейства транспортеров MFS, распространенная среди *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* и многих других грамположительных микроорганизмов. В Российской Федерации (РФ) устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам колеблется от 18 до 27,4% [12].

Аминогликозиды

Мишенью действия аминогликозидов является 30S бактериальной рибосомы, иногда устойчивость к аминогликозидам бывает связана с модификацией этой мишени. Однако основным методом устойчивости к аминогликозидам считается модификация молекулы препарата под воздействием специфических ферментов. В результате модифицированная молекула аминогликозида теряет способность соединяться с рибосомами и подавлять биосинтез белка в микробной клетке. Описано более 50 ферментов инактивирующих аминогликозиды [13]. В зависимости от пути связывания с различными молекулами выделены три группы: AAC – присоединяющие молекулу уксусной кислоты, APH – присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, ANT – присоединяющие молекулу нуклеотида- аденина [13]. Гены ферментов локализованы на плазмидах, что приводит к более быстрому внутри и межвидовому распространению устойчивости. При этом у грамотрицательных бактерий встречается другой механизм устойчивости, метилирование 16S рРНК что обеспечивает резистентность к аминогликозидам очень высокого уровня. В РФ отмечается высокая частота резистентности грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что связано с широким применением гентамицина, устойчивость к амикацину значительно реже [13,14]. Среди грамположительных микроорганизмов клиническое значение имеет распространение бифункционального фермента AAC(6')-APH(2''), разрушающих большинство аминогликозидов, кроме стрептоми-

цина, наличие этого фермента является маркером устойчивости к гентамицину [13]. Природная резистентность некоторых микроорганизмов связана с нарушением транспорта антибиотика через цитоплазматическую мембрану, особенно это свойственно микробам с преимущественно анаэробным метаболизмом (стрептококки, энтерококки). Совместное применение аминогликозидов с бета-лактамами, нарушающими структуру цитоплазматической мембраны, приводит к улучшению транспорта аминогликозидов и синергизму действия антибиотиков. Существуют данные об активном выведении аминогликозидов из микробной клетки.

Продолжение в следующем номере.

Литература

- Анганова Е.В., Ветихина А.В., Распопина А.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. // Микробиология. 2017.- № 5.- С.70-77.
- Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В. и др. Резистентность продуцирующих карбоненемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- № 1.- С.47-52.
- Галева Ж.А., Зырянов С.К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17.- № 4.- С.262-265.
- Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, 2001.
- Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019, Том 21, №4. – С 310-215
- Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17, №3. С 228-237
- Кузьмина А.В., Поливанов В.А., Асечкина П.А., Зырянов С.К. Вопросы безопасности антибактериальных препаратов в современной клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17, №2. С 146-156.
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, Том 17.- №3. С 170-186
- Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Руднева Е.П., Чистякова В.П. *Pseudomonas aeruginosa*: характеристика биопленочного процесса. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология 2012;1:3-8
- Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистым стафилококками. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- №1. С 189-195.
- Сидоренко С.В., Тишков В.П. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. // Успехи биологической химии, 2004.- т.44.- 263-306.
- Синкопальников А.П. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019, Том 21.- №1. С 27-38
- Страчунский А.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. 2001. – 420 с.
- Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Пиванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019, Том 21.- № 2.- С.147-159.
- Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 3.- С. 208-212.
- Фоминых С.Г. Рейтинг врачебных заблуждений при назначении антимикробных средств: ретроспективный анализ экспертной работы врача-клинического фармаколога. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 1.- С.73-79.
- Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. Антибиотики и Химиотерапия. 2020; 65(5-6):70-77.
- Чеботарь И.В. Механизмы антибиопленочного иммунитета. Вестник РАМН 2012; 12:22-29.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский А.Н. Механизмы антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017, Том 19.- № 4.- С.308-319.
- Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шасин Д.А. Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020, Том 22.- № 1.- С.4-19.
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.А. Нейтрофилы и биопленка: диалектика взаимоотношений. // Журн микробиол. 2013; 6:105-111
- Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия 2017, Том 19.- № 1.- С.37-41.
- Burton M.F., Steel P.G. The chemistry and biology of LL-37. Natural product reports 2009; 26(12):1572-84.
- Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:112. DOI: 10.1086/595011
- ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides a systematic review. // Pharmazie 2010; 65(9):631-40.
- Hauser AR, Cobb E, Bodi M et. al. Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. // Crit Care Med 2002;30:521-528.
- Ittner K.P. Gatifloxacin and dysglycemia in older adults. N Engl J Med. 2006; 354(25):2725-2726.
- Martin R.M., Bachman M.A. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
- Mosholder A.D, Mathew J, Alexander J.J, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. N Engl J Med 2013; 368:1665-8.
- Overhage J, Campisano A, Bains M, Torfs E.C., Rehm B.H., Hancock R.E. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. Infect Immun 2008; 76(9):4176-82.
- Phlžova L, Navratilova L, Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drugresistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. Microbiol Drug Resist. 2017;23(4):413420. DOI: 10.1089/mdr.2016.0017
- Ray W.A, Murray K.T, Hall K. et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012; 366:1861-90.
- Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESCAPE. J Infect Dis 2008; 197(8):1079-81.
- Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004; 350:1013-22.
- Singla S., Harjai K., Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* to three different antibiotics. J Antibiot. 2013;66(2):6166. DOI: 10.1038/ja.2012.101
- Stahlmann R., Lode H.M. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert Opin Drug Saf. 2013;12(4):497-505.
- Wingender J., Flemming H.C. The biofilm matrix. Nature Rev Microbiol 2010; 13:623-333.
- Woodford N., Dallow J.W., Hill R.L., Paleon M.F., Pike R., Ward M.E., et al. Ertapenem resistance among *Klebsiella* and *Enterobacter* submitted in the UK to a reference laboratory. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(4):456459. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.020