УДК 577.182.37

Л. П. ТРЕНОЖНИКОВА, Г. Б. ФЕДОРОВА, Т. В. МЕКА-МЕЧЕНКО, А. Х. ХАСЕНОВА, А. С. БАЛГИМБАЕВА, С. Ш. ШАКИЕВ, У. А. САГЫМБЕК, Г. С. КАТРУХА

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКА А-70 – КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ЭТАМИЦИНОВОЙ ГРУППЫ, АКТИВНОГО ПРОТИВ КЛИНИЧЕСКИХ КОККОВЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК,
Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, г. Москва,
Казахский Научный Центр Карантинных и Зоонозных Заболеваний им. М. Айкимбаева

В Институте микробиологии и вирусологии МОН РК получен комплексный антибиотик А-70, высокоактивный против клинических кокковых возбудителей инфекций: стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков и аэрококков с различными типами устойчивости к лекарственным препаратам. Антибиотик А-70 представляет собой комплекс соединений группы пептолидов-гетеропептидолактонов, в его составе обнаружены этамицин А и новые, ранее не известные компоненты. Антибиотик А-70 оказывает выраженный лечебный эффект для опытных зараженных мышей на модели экспериментальной стафилококковой (MRSA) инфекции, а также вызывает увеличение продолжительности жизни зараженных мышей.

Важной причиной возникновения и распространения инфекционных заболеваний является появление лекарственно-устойчивых форм возбудителей [1-4]. В настоящее время метициллинрезистентные стафилококки (MRSA) занимают лидирующее положение среди наиболее опасных возбудителей инфекционных заболеваний, вызывающих вспышки внутрибольничных инфекций, которые трудно поддаются лечению современными лекарственными препаратами [5-7]. MRSA являются возбудителями наиболее тяжелых форм инфекций (ангиогенного сепсиса, пневмонии, остеомиелита, эндокардита, генерализованной раневой инфекции и т.д.), особенно в отделениях реанимации, интенсивной терапии, неонатологии, кардиохирургии. Инфицирование больных MRSA может происходить и за пределами лечебных учреждений. Частота выделения MRSA в различных регионах мира составляет 50–60% и более. Многие антибиотические препараты (беталактамы, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны, линкозамиды и др.), а в последнее время и гликопептиды (ванкомицин) становятся бесполезными при лечении инфекций, вызываемых MRSA, что приводит к высокому уровню летальности. Летальность при инфекциях, вызываемых MRSA, в 2,5 раза выше, чем в случае инфекций, возбудителями которых являются чувствительные штаммы. Клинический и экономический ущерб от MRSA-инфекций, наносимый больному, Клинике и обществу, является значительным и продолжает расти. Вопросы лечения MRSA-инфекций являются крайне актуальными в настоящее время и будут оставаться таковыми в обозримом будущем. Экспансия стафилококковых инфекций требует определения новых тактических направлений и поиска новых лекарственных препаратов, как эффективного пути преодоления этого явления. Таким образом, изучение антибиотиков, активных против кокковых возбудителей инфекций с множественной ассоциированной лекарственной устойчивостью, является актуальной проблемой [9, 10].

Штамм *Streptomyces spp.* ИМВ 70 образует антибиотик А-70, активный против полирезистентных кокковых возбудителей инфекций, включая штаммы MRSA. Штамм ИМВ 70 депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов ФГУП ГосНИИгенетика, коллекционный номер ВКПМ Ac-1792.

Антибиотик А-70, высокоактивен против клинических кокковых возбудителей инфекций: стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков и аэрококков с различными типами устойчивости к лекарственным препаратам. Отмечена высокая активность антибиотика А-70 в

отношении клинических MRSA штаммов с устойчивостью против аминогликозидов (гентамицин), макролидов (эритромицин), линкозамидов (линкомицин), фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), минимальная подавляющая концентрация составляет 0,5-0,025 мкг/мл. Антибиотик А-70 проявил активность в отношении вирулентных культур патогенных микроорганизмов: *B. anthracis, Listeria monocytogenes, Erysipelothrix rhusiopathiae* и *Y. pestis.*

Порошок-сырец антибиотика А-70 по параметрам острой токсичности, согласно ГОСТу 12.1.007-76, относится к 4 классу опасности – веществам малоопасным.

Пятикратное введение антибиотика А-70 оказывает выраженный лечебный эффект для опытных зараженных мышей на модели экспериментальной стафилококковой инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus* (MRSA), а также вызывает увеличение продолжительности жизни зараженных мышей. Лечебная доза антибиотика А-70, при которой выживает 50% инфицированных мышей, равна 1,8 мг/мышь или 3,8 мг/мл. После лечения антибиотиком обнаруживались только единичные абсцессы во внутренних органах. Изучена лечебная эффективность антибиотика А-70 на экспериментально зараженных возбудителем листериоза мышах. Антибиотик А-70 в дозе 500 мг на мышь обладает лечебным действием при листериозной инфекции.

Токсичность, эмбриотоксичность и местное раздражающее действие антибиотика не выявлено. Хроническая токсичность препарата не зарегистрирована. Антибиотик А-70 не вызывает пирогенного действия у кроликов. Порошок-сырец антибиотика А-70 не обладает кумулятивным действием. Сенсибилизирующий эффект на повторное введение препаратов антибиотика А-70 отсутствует.

Антибиотик А-70 представляет собой комплекс соединений группы пептолидов-гетеропептидолактонов, которая в настоящее время привлекает особое внимание в связи с высокой эффективностью антибиотиков данной группы при лечении особо тяжелых инфекций, вызванных возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Идентификацию антибиотика А-70 по данным физико-химического анализа (масс-спектры, УФ-спектры, биологическая активность, качественные реакции и др.) проводили с использованием компьютерной базы данных природных биологически активных веществ - BNPD, разработанной профессором Я. Берди (Венгрия). Было установлено, что один из основных компонентов антибиотического комплекса А-70 совпадает по всем критериям с антибиотиком этамицином, который относится к группе пептолидов – гетеропептидолактонов. Антибиотики этой группы обладают высокой антибактериальной активностью и синергидным действием. Комплекс полусинтетических антибиотиков этой группы «Synercid» F. Hoffmann-La Roche Ltd., в состав которого входят антибиотики квинпристин и далфопристин обладает активностью в отношении ряда устойчивых к ванкомицину болезнетворных бактерий и применяется в медицинской практике [10-12]. В составе антибиотического комплекса А-70 обнаружены новые, не описанные в литературе, представители группы пептолидов-гетеропептидолактонов, исследование свойств которых представляет интерес для науки и практической медицины. Подобные препараты являются высоко востребованными в мировой медицинской практике и их разработка особенно важна для Казахстана, где отсутствует производство собственных антибиотических веществ.

Выраженная активность антибиотика А-70 против кокковых возбудителей инфекций с множественной ассоциированной лекарственной устойчивостью, включая клинические штаммы MRSA и MRCNS, отсутствие острой и хронической токсичности, наличие выраженного лечебного эффекта в отношении сепсиса, вызванного стафилококком (MRSA), свидетельствует о том, что антибиотик А-70 является потенциально важным для медицины антибиотиком.

ЛИТЕРАТУРА

1 Singer R.S., Finch R., Wegener H.C., Bywater R., Walters J., Lipsitch M. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beigs // The Lancet Infect. Dis. – 2003. – V. 3. – P. 47-51.

2 Talbot G.H., Bradley J., Edwards Jr. J.E., Gilbert D., Scheld M., Bartlett J.G. Bad bags Need Drugs: An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. – 2006. – V. 42. – P. 657-668.

3 Яковлев С.В. Максимальная (деэкалационная) эмпирическая терапия жизнеопасных инфекций в стационаре // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 37-43.

4 Яковлев С.В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: « горячие точки» резистентности // Укр. ж. екстрем. мед. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 30-38.

5 Embil J., Almunnef M., Nicole D., Makki S., Cunningham G., Wylie J., Nicole L., Memish Z. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Profiles oceans apart-Canadian and Saudi Arabian experiences // J. Chemother. – 2001. – V. 13, N 1. – P. 28-33.

6 Veldhuijzen I.K., Bronzwaer S.L, Degener J., Kool J. European anti-microbial resistance surveillance system: Staphylococcus aureus susceptibility test results // Clin. Microbiol. Infect. – 2000. – V. 6, N 1. – P. 209-210.

7 Chambers H. F. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus // Emerg. Infect. Dis. -2001. – N 7. – P. 178-182; Tomic V., Svetina-Sorli P., Trinkaus D. Successful infection control practices for reducing the nosocomial transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital // Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – V. 9б N 1. – P. 60-65.

8 Zhang A., Demain A.L. Natural Products. Drug Discovery and Therapeutical Medicine. – 2005. – 382 p.

9 Newman D.J., Cragg M.G. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years // J. Nat. Prod. – 2007. – V. 70. – P. 461-477.

10 Paradisi F, Corti G., Messeri D. Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics // Med Clin North Am. – 2001. – V. 85(1). – P. 1-17.

11 Feger C., Moreillon P., Vouillamoz J. Dalfopristine/quinupristine combinations with cefpirome. – Patent US7005416. – 2006.

12 Allington D.R., Rivey M.P. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review // Clin Ther. –2001. – V. 23(1). – P. 24-44.

Л. П. Треножникова, Г. Б. Федорова, Т. В. Мека-Меченко, А. Х. Хасенова,
А. С. Балғымбаева, С. Ш. Шакиев, У. А. Сағымбек, Г. С. Катруха

ӘРТҮРЛІ ТИПТЕГІ ДӘРІЛІК ҚАУЫМДАСТЫҚҚА ТҰРАҚТЫ ТҮРЛІ ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРДЫ ҚОЗДЫРАТЫН КОККТАРҒА БЕЛСЕНДІ – ЭТАМИЦИН ТОБЫНДАҒЫ КЕШЕНДІ ПРЕПАРАТ А-70 АНТИБИОТИГІН ЗЕРТТЕУ

ҚР ҒБМ микробиология және вирусология институтында А-70 жиынтық антибиотигі алынған, әртүрлі типтегі дәрілік препараттарға тұрақты, түрлі жұқпалы ауруларды қоздыратын клиникалық кокктарға: стафилококк, стрептококк, микрококк, энтерококк және аэрококктарға қарсы белсенділігі жоғары. Антибиотик А-70 пептолиттер-гетеропептидолоктондар тобының құрылымының кешенін ұсынады, оның құрамында этамин А және жаңа бұрын белгісіз компоненттер табылған. Эксперименталды стафилококк инфекциясына, тәжірибе жүргізу үшін үлгіге алынған тышқандарға жұқтырғанда, *Staphylococcus aureus* (MRSA) ауру тудырған, оны емдеуге А-70 антибиотигін енгізгенде, айқын емдік әсер көрсетеді, сонымен бірге ауру жұқтырған тышқандардың өмірін ұзаратады.

L. P. Trenozhnikova, G. B. Fedorova, T. V. Meka-Mechenko, A. H. Hasenova,
A. S. Balgimbayeva, S. Sh. Shakiev, U. A. Sagimbek, G. S. Katruha

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКА А-70 – КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ЭТАМИЦИНОВОЙ ГРУППЫ, АКТИВНОГО ПРОТИВ КЛИНИЧЕСКИХ КОККОВЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

At Institute of Microbiology and Virology of Ministry of Science and Education of Kazakhstan Republic complex antibiotic A-70, highly active against clinical coccas agents of infections is received: staphylo-cocci , streptococci, micrococci, enterococci and aerococci with various types of stability to medical products. Antibiotic A-70 represents a complex of compounds of group peptolids-heteropeptidelactones, components are found in its structure ethamicine A and new unknown components. Antibiotic A-70 renders the expressed medical effect for the experimental infected mice on model of experimental staphylococcal (MRSA) an infection, and also causes increase in life expectancy of the infected mice.