УДК 616.24-002-022.7-053.2-085:615.33.012 DOI: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109278

Абатуров А.Е.[1], Крючко Т.А.[2]
[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
[2]ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальных пневмоний

3. Разрабатываемые антибактериальные препараты

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:590-603. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109278

Резюме. *Стремительное распространение антибиотикорезистентных бактериальных штаммов ставит на повестку дня необходимость разработки новых антибактериальных средств и пересмотра рекомендаций этиологического лечения бактериальных инфекций, в том числе и пневмоний. В настоящее время разрабатываются новые антибактериальные препараты, нарушающие биосинтез пептидогликана, тейхоевых и липотейхоевых кислот, а также прикрепление факторов вирулентности к стенке бактерии. Новые молекулы старых классов антибиотиков и представители новых классов антибиотиков, мишенями которых являются липиды II и III, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, аланин-рацемаза и сортаза А, в самом недалеком будущем станут практическими инструментами в клинической практике. Цели и механизмы действия новых антибактериальных соединений предопределяют их клиническую перспективность в будущих стратегиях лечения инфекционных бактериальных заболеваний.*

Ключевые слова: *бактериальная пневмония; дети; антибактериальные препараты*

Введение

В настоящее время разрабатываются новые антибактериальные средства, нарушающие биосинтез пептидогликана (peptidoglycan — PG), тейхоевых и липотейхоевых кислот, а также прикрепление факторов вирулентности к стенке бактерии. Препараты, нарушающие биосинтез PG, представлены: 1) лекарственными средствами, способными связываться с липидом II; 2) ингибиторами аланин-рацемазы, конверсирующей L-аланин в D-аланин. Медикаментозные средства, препятствующие биосинтезу тейхоевой кислоты (wall teichoicacid — WTA), в основном являются тароцинами, а ингибиторы синтеза липотейхоевой кислоты (lipoteichoic acid — LTA) представлены единственным соединением — компаундом-1771. Средства, нарушающие прикрепление факторов вирулентности к стенке бактерии, представлены ингибиторами сортазы А (sortase A — SrtA) [36, 44, 66].

1. Антибиотики, связывающиеся с липидом II

С учетом того, что липид II является ключевым молекулярным предшественником структурных компонентов клеточной стенки, который находится на поверхности бактериальной клетки, его считают уникальной мишенью для различных антибиотиков (рис. 1), включая гликопептиды (ванкомицин и его аналоги), гликолиподепсипептиды, лантибиотики [36].

Гликопептиды

Среди многочисленных антибиотиков ванкомицин отличается радикально долгим сроком использования в клинической медицине. Так, введенный в клиническую практику еще в 1956 году, он по-прежнему используется для лечения инфекций, вызванных MRSA и полирезистентными стрептококковыми штаммами. Гликопептиды ингибируют

© «Здоровье ребенка», 2017
© Издатель Заславский А.Ю., 2017
© «Child's Health», 2017
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabaturov@i.ua
For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

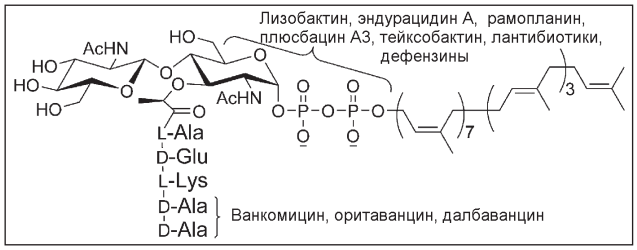


Рисунок 1. Химическая структура липида II грамположительных бактерий и сайты связывания ингибиторов липида II [44, с дополнением]

синтез стенки грамположительных бактерий, взаимодействуя с терминальной последовательностью d-Ala-d-Ala липида II, что подавляет биосинтез клеточной стенки бактерий. С учетом появления ванкомицинрезистентных бактериальных штаммов разработаны и проектируются аналоги ванкомицина, преодолевающие антибиотикорезистентность грамположительных бактерий (табл. 1) [12].

Антибиотики данной группы, как и оксазолидиноны, отличаются высокой бактерицидной активностью против грамположительных бактерий (табл. 2).

В ряде работ показано, что далбаванцин [15], оритаванцин [14], дипиколил-ванкомицин (dipicolyl-vancomycin) [71], димерная форма ванкомицина [72], телаванцин [11] могут быть использованы при лечении инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными грамположительными бактериями.

Далбаванцин

Далбаванцин обладает бактерицидной активностью в отношении грамположительных патогенов, включая *Staphylococcus aureus*, в том числе MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecali* [25]. Бактерицидная активность против грамположительных бактерий у далбаванцина в 4–8 раз выше, чем у ванкомицина, и выше, чем у тейкопланина [4, 24]. Среди 1484 мультирезистентных изолятов MRSA общая восприимчивость к далбаванцину составляет 99,8 % [38]. К далбаванцину чувствительны причинно-значимые бактериальные возбудители в 41,3 % случаев при инфекциях нижних дыхательных путей или пневмонии [4], в связи с чем далбаванцин рекомендуется при лечении пневмонии [67].

Дипиколил-ванкомицин

Venkateswarlu Yarlagadda и соавт. [71] для борьбы с ванкомицинрезистентными бактериями (vancomycin-resistant bacteria — VRB) разработали конъюгат дипиколил-ванкомицин (Dipi-van), который характеризуется ингибированием биосинтеза клеточной стенки VRB, активность которой превышает на два порядка уровень подавления синтеза PG ванкомицином.

Оритаванцин

Оритаванцин проявляет высокую бактерицидную активность *in vitro* против многих грамположительных бактерий, в том числе и против бактерий *Staphylococcus aureus*, независимо от их восприимчивости к действию метициллина или ванкомицина: $МПК_{50}$ для hVISA, VISA и VRSA составляют 0,25, 0,5 и 0,5 мг/мл соответственно. Против стрептококков и энтерококков оритаванцин приблизительно в 4–6 раз более активен, чем ванкомицин. Необходимо отметить, что оритаванцин проявляет бактерицидную активность и в присутствии различных генов резистентности к ванкомицину, включая vanA, что отличает его от далбаванцина и телаванцина. Оритаванцин обладает длительным периодом полувыведения — от 200 до 300 часов [34, 41]. Оритаванцин в настоящее время одобрен FDA только для лечения острых бактериальных заболеваний кожи (acute bacterial skin and skin structure infections — ABSSSI). Однако многие исследователи считают, что оритаванцин может быть применен при лечении заболеваний, в том числе и пневмоний, которые вызваны грамположительными патогенами и сопровождаются бактериемией [56, 62, 65]. В то же время, несмотря на наличие достаточного массива данных, свидетельствующих об эффективности оритаванцина *in vitro*, клинические исследования малочисленны и их результаты не обладают достоверностью, которая позволила бы выработать дифференцированные показания для назначения оритаванцина при VRB-ассоциированных инфекциях [5].

Телаванцин

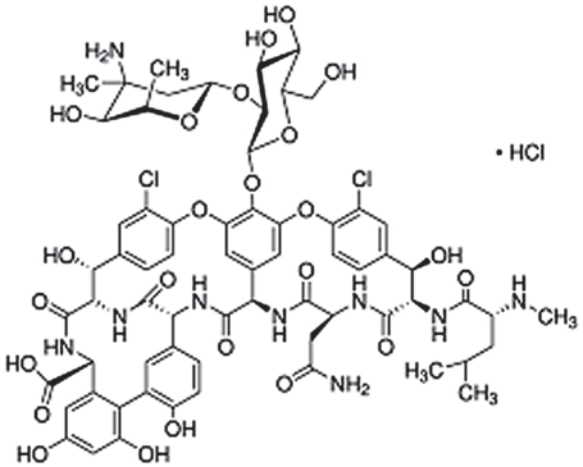
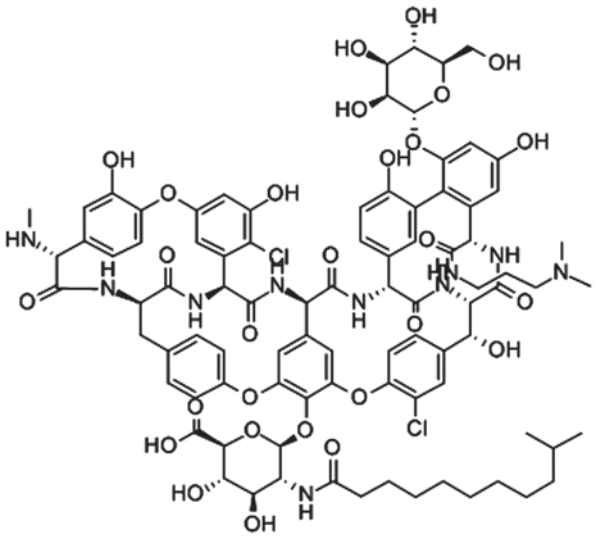
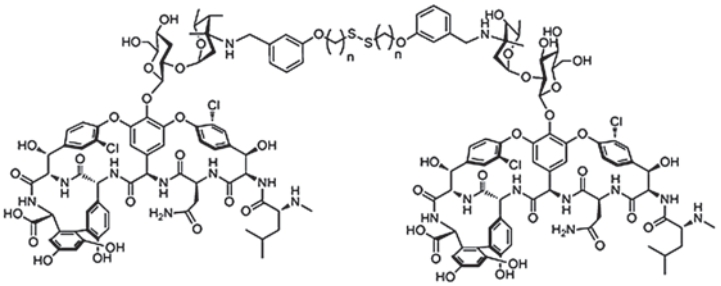
Телаванцин примерно в 4 раза эффективнее ванкомицина и равноценен по силе бактерицидного действия против стафилококков далбаванцину и оритаванцину [42]. Кроме того, телаванцин проявляет активность против VRB. Средние значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) составляют 0,12, 0,25 и 0,5 мг/мл для hVISA, VISA и ванкомицинрезистентных (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* — VRSA) клонов *Staphylococcus aureus* соответственно. Также телаванцин проявляет выраженную бактерицидную активность против *Enterococcus* spp., включая ванкомицинрезистентные энтерококки (vancomycin-resistant enterococci — VRE) [29]. Согласно данным крупных рандомизированных исследований (III фазы), в которых было проведено сравнение эффективности терапии госпитальной пневмонии телаванцином, вводимым внутривенно в дозе 10 мг/кг каждые 24 часа, и ванкомицином, вводимым внутривенно в дозе 1 грамм каждые 12 часов на протяжении 7–21 суток, вне зависимости от причинно-значимого возбудителя — *Staphylococcus aureus*, MRSA, ванкомицинрезистентные бактерии — эффективность телаванцина была выше, чем ванкомицина [43]. Считают, что телаванцин (одобренный European Medicines Agency), безусловно, может быть использован при лечении пневмонии, особенно у пациентов с пнев-

монией, вызванной MRSA. Ali Hassoun и соавт. [19] рекомендуют использовать телаванцин в качестве основного препарата при лечении как внебольничных, так и госпитальных пневмоний, вызванных MRSA. Однако из-за высокого риска нежелательных побочных явлений и потенциальной нефротоксичности препарата требуется осторожность при его клиническом использовании [9].

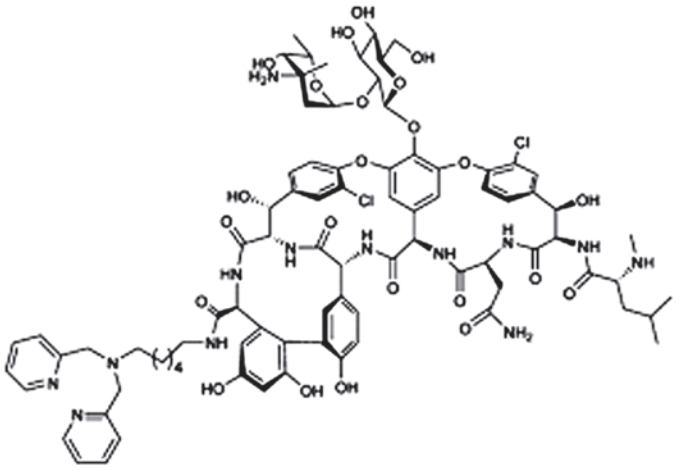
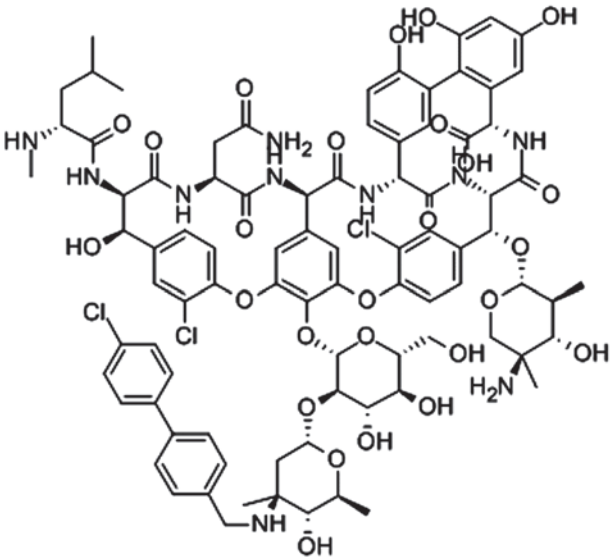
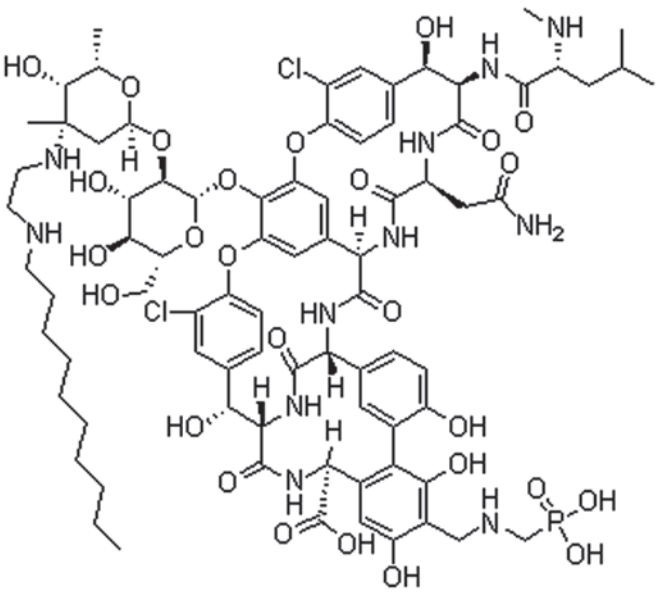
Гликолиподепсипептиды

Ванкомицин и родственные гликопептиды являются не единственными антибактериальными соединениями, связывающими не ферменты, а субстраты бактериального биосинтеза. Гликолиподепсипептиды, которые являются натуральными продуктами нерибосомальных пептид-синтетаз (nonribosomal peptide synthetase — NRPS), также

Таблица 1. Ванкомицин и его аналоги

Препарат	Спектр антимикробной активности	Авторы
1	2	3
Ванкомицин (vancomycin) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA	[26]
Далбаванцин (dalbavancin) 		[15]
Димерная форма ванкомицина (vancomycin-dimer) 		[72]

Окончание табл. 1

1	2	3
Дипиколил-ванкомицин (dipicolyl-vancomycin) 		[71]
Оритаванцин (Oritavancin) 		[62]
Телаванцин (Telavancin) 		[9]

могут взаимодействовать с липидом II и ингибировать формирование клеточной стенки бактерии. Натуральные антибактериальные средства, мишенями которых является липид II, представлены лизобактином, эндурацидином А, рамопланином, плюсбацином A_3 и тейксобактином (табл. 3). Рамопланин, лизобактин, тейксобактин и другие соединения данной группы связываются с областью липида II, которая включает пирофосфат и первый остаток сахара, но не стеблевой домен пептида [36].

Рамопланин

Рамопланин является первым идентифицированным гликолиподепсипептидным антибиотиком, который получен при ферментации *Actinoplanes* sp. ATCC 33076 и обладает бактерицидной активностью против MDR-патогенов, включая MRSA и VRE. Однако, демонстрируя высокий уровень антибактериальной активности *in vitro*, рамопланин характеризуется очень низкой переносимостью при внутривенном введении инфицированным экспериментальным животным. Для преодоления данного ограничения применения рамопланина создаются новые его дериваты [16]. Рамопланин разработан как препарат для перорального применения у пациентов, колонизированных VRE, он также обладает выраженной активностью против *Clostridium difficile* [40].

В 2017 году Mercedes de la Cruz и соавт. [13] продемонстрировали разнообразие штаммов актиномицетов, которые продуцируют рамопланинподобные соединения, и представили анализ антимикробной активности данных соединений. Авторы считают, что новые аналоги рамопланина, продуцируемые актиномицетами, могут стать основой для разработки новых антибиотиков.

Таблица 2. Бактерицидная активность in vitro гликопептидов и оксазолидинонов [12]

Патоген	$МПК_{90}$ (мкг/мл)					
	Гликопептиды				Оксазолидиноны	
	Ванкомицин	Далбаванцин	Оритаванцин	Телаванцин	Тедизолид	Линезолид
MSSA	1	0,06	0,06	0,06	0,5	2–4
MRSA	1	0,06	0,06	0,06	0,5	2–4
VISA	8	0,5–2	1	0,12	0,5	4
hVISA	2	0,5	2	0,12	0,5	1
Линезолидрезистентные *Staphylococcus aureus* (*cfr*-ген средней резистентности)	1			0,06	0,5–1	8–32
Линезолидрезистентные *Staphylococcus aureus* (23S рРНК мутации)	2			0,06	8	> 32
Коагулазонегативные стафилококки	2	0,06–0,12	0,06	0,06	0,5	1–2
Ванкомицинчувствительные *Enterococcus faecalis*	2	0,06	0,03	0,12	1	2
Ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecalis*	> 32	> 4	0,03, 0,5	> 2	0,5	2
Ванкомицинчувствительные *Enterococcus faecium*	1	0,12	≤ 0,008	0,03	1	2–4
Ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium*	> 32	> 4	≤ 0,008, 0,12	2	0,5	2
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,03	≤ 0,008	≤ 0,015	0,25	1
β-гемолитические стрептококки	0,5	≤ 0,03	0,12	0,03	0,5	1
Viridans group Streptococcus	1	≤ 0,03	0,03, 0,06	0,03	0,25	1

Примечания: MSSA (methicillin-susceptible Staphylococcus aureus) — метициллинчувствительные бактерии Staphylococcus aureus; hVISA (heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus) — гетерорезистентные ванкомицинсреднечувствительные бактерии Staphylococcus aureus; VISA (vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus) — ванкомицинсреднечувствительные бактерии Staphylococcus aureus.

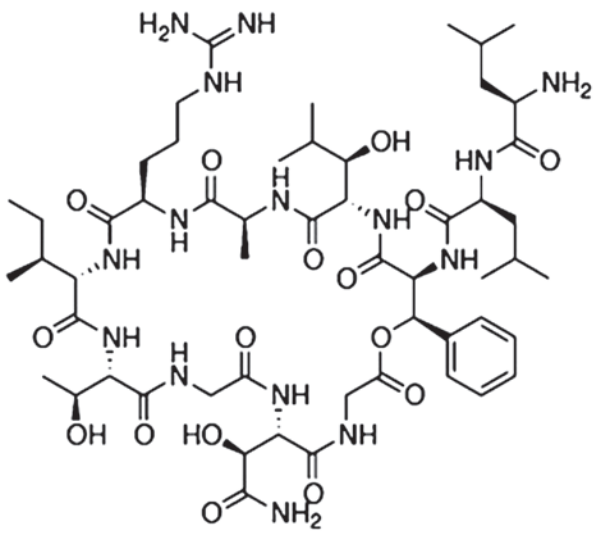
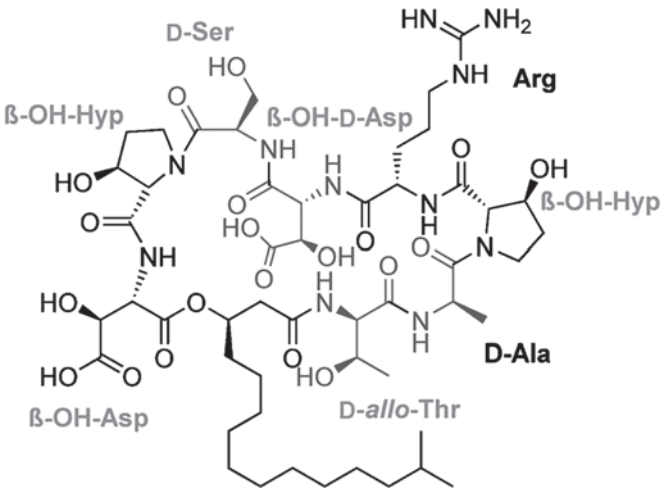
Лизобактин

Лизобактин (катанозин B) продуцируется несколькими родами грамотрицательных глинистых почвенных бактерий. Антибактериальный эффект за счет ингибирования биосинтеза PG впервые был обнаружен в 1987 году. Было установлено, что лизобактин оказывает сильное бактерицидное действие *in vitro* на MRSA и VRE, а также эффективен при системных стафилококковых и стрептококковых инфекциях у мышей. В 2011 году был идентифицирован кластер генов, участвующих в синтезе лизобактина [18, 21]. Группа авторов под руководством Suzanne Walker [33] в *Lysobacter ezymogenes* идентифицировала лизобактин, который оказывает выраженное бактерицидное действие против грамположительных бактерий. Гибель клеток, вызванная лизобактином и рамопланином, обусловлена только ингибированием биосинтеза PG. Необходимо отметить, что лизобактин в отличие от рамопланина не оказывает литического действия на человеческие эритроциты. С учетом высокой бактерицидной активности против широкого спектра антибиотикорезистентных патогенов лизобактин может быть перспективным кандидатом для дальнейшего развития антибактериальных препаратов [33].

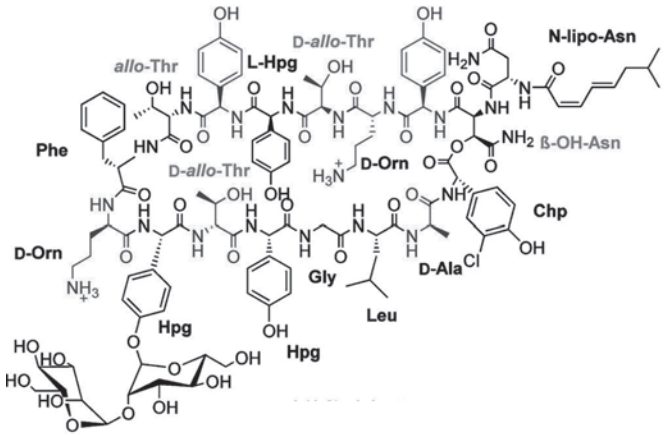
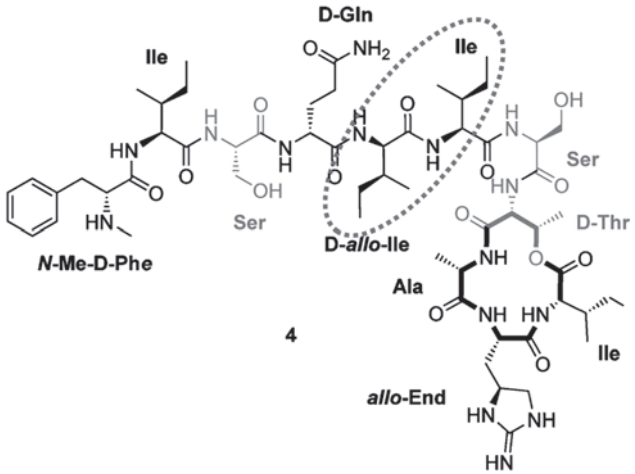
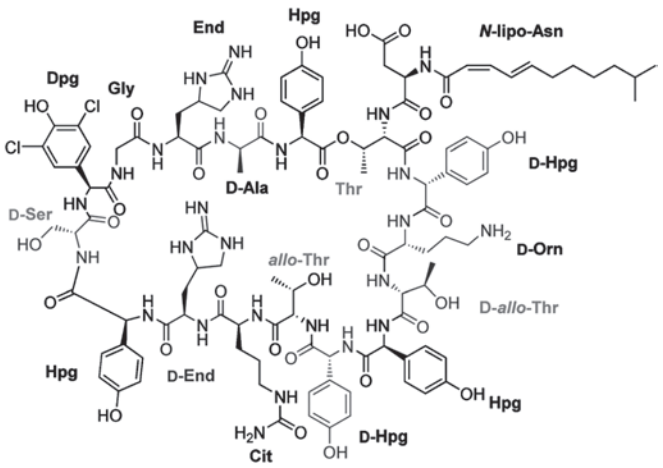
Плюсбацин A_3

Плюсбацин A_3 представляет собой циклический липодепсипептид, выделенный из ферментационного бульона *Pseudomonas* sp. PB-6250, полученной из пробы почвы, собранной в префектуре Окинава (Япония). Молекулярная структура плюсбацина A_3 была определена в 1992 году [60].

Таблица 3. Натуральные антибактериальные средства, мишенями которых является липид II

Препарат	Спектр антимикробной активности	Авторы
1	2	3
Лизобактин (Lysobactin/katanosin B) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA	[33]
Плюсбацин A_3 (plusbacin A_3) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA	[45]

Окончание табл. 3

1	2	3
Рамопланин (Ramoplanin) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA и VRE	[13]
Тейксобактин (Teixobactin) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA и VRE	[54]
Эндурацидин А (Enduracidin A) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA	[69]

Плюсбацин A_3 ингибирует синтез клеточной стенки грамположительных бактерий, блокируя включение N-ацетилглюкозамина в зарождающийся PG. Согласно результатам исследований Robert D. O'Connor и соавт. [45] плюсбацин A_3 обладает двумя механизмами бактерицидного действия. Авторы считают, что плюсбацин A_3, во-первых, разрушает ближайший к поверхности мембраны слой PG за счет ингибирования трансгликозилирования и связывания с мономером липида II. Нарушение слоя PG происходит даже в том случае, если отсутствует прямой контакт «хвоста» плюсбацина A_3 с

липидом II. Возникающая дезорганизация бислоя деполяризует мембрану бактерии, однако без последующего образования пор в клеточной стенке и лизиса бактерий. Во-вторых, вызывает деструкцию бактериальной мембраны за счет высвобождения АТФ из-за нарушения АТФ-связывающих кассетных транспортеров (рис. 2).

Плюсбацин A_3 обладает выраженной антибиотической активностью против MRSA и VRE с МПК от 0,78 до 3,13 мкг/мл. Как и ванкомицин, плюсбацин A_3 ингибирует образование зарождающегося пептидогликана, однако, в отличие от ванкомицина, он ингибирует образование промежуточных продуктов липидов, используемых в биосинтезе бактериальных клеточных стенок. Считают, что плюсбацин A_3 обладает значительным потенциалом для его применения при лечении инфекций, вызванных VRB [68].

Тейксобактин

Тейксобактин представляет собой новый липидсвязывающий депсипептид, выделенный из β-протобактерии *Eleftheria terrae* в 2015 году [37]. Тейксобактин характеризуется мощной бактерицидной активностью против многих грамположительных бактерий, включая VRB (МПК тейксобактина колеблется в пределах от 0,25 до 1 мг/мл). Тейксобактин связывается с липидом II и липидом III, тем самым ингибируя синтез WTA клеточной стенки. Считают, что антибактериальную активность молекулы тейксобактина определяет фрагмент L-аллоэндурацидидина [70]. Данный депсипептид не индуцирует развития резистентности у бактерий. Тейксобактин показал эффективность *in vivo* при терапии легочной MRSA-ассоциированной инфекции у мышей [66]. Anish Parmar и соавт. [34] создали семь аналогов тейксобактина, которые, возможно, станут молекулярной основой для разработки новых антибиотических средств.

Эндурацидины

Эндурацидины представляют собой редкий структурный класс депсипептидов, представители которого содержат уникальный пятичленный циклический гуанидиновый фрагмент. Впервые эндурацидины как антибиотические средства маннопептимицины были выделены в 2002 году Haiyin He и соавт. [20] из *Streptomyces hygroscopicus* LL-AC98. Эндурацидины A и B были впервые выделены из *Streptomyces fungicidicus* B 5477 из образца почвы, взятого в Нисиномии (Япония). Эндурацидины активны против грамположительных бактерий, включая антибиотикорезистентные штаммы, и не проявляют никакой активности против грамотрицательных бактерий (кроме *Neisseria gonorrhoeae*), грибов или дрожжей. Эндурацидин A и B используют в качестве кормовой добавки антибиотика для

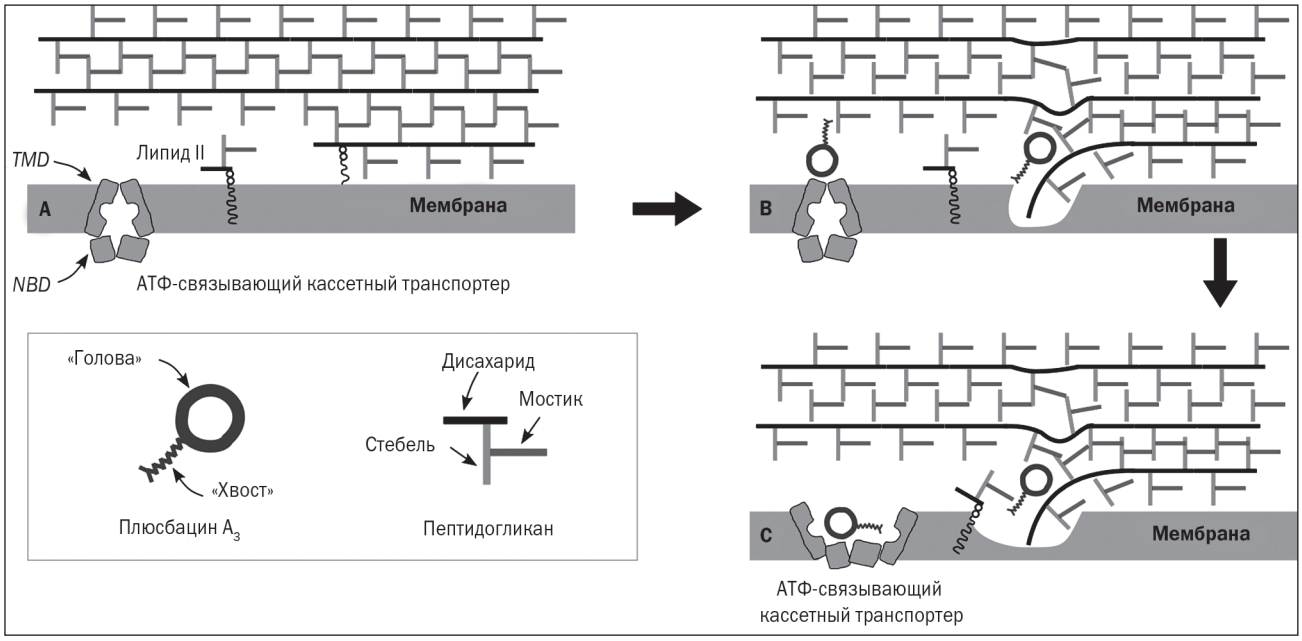


Рисунок 2. Механизм действия плюсбацина A_3 [45]

Примечания: A — схематическое изображение пептидогликановых слоев вблизи бислойной мембраны бактерий Staphylococcus aureus; B — «головная» группа молекулы плюсбацина A_3, располагаясь рядом с мостиком (темно-серый цвет) в гидрофобной области пептидогликана, способствует тому, что ее «хвостовая» группа вытесняет цепь гликанов (черный цвет), которая дезорганизует структуру бислоя мембраны. Структура «голова и хвост» молекулы плюсбацина A_3 предотвращает расширение возникающего пептидогликана, нарушая процесс связывания PG с липидом II; C — плюсбацин A_3 в гидрофильной области клеточной стенки нарушает АТФ-связывающие кассетные транспортеры, что приводит к высвобождению АТФ и разрушению бактериальной мембраны; TMD (transmembrane domain) — трансмембранный домен; NBD (nucleotide-binding domain) — нуклеотидсвязывающий домен.

свиней и цыплят под торговой маркой Enradin® [1]. Исследования эффективности применения эндурацидинов показали, что они способствуют выздоровлению экспериментальных животных, инфицированных MRSA [55, 63].

2. Ингибиторы аланин-рацемазы

Ингибиторы аланин-рацемазы разрабатываются как противотуберкулезные препараты. Аланин-рацемаза представляет собой фермент, катализирующий конверсию L-аланина в D-аланин, который используется при синтезе PG в организации клеточной стенки бактерий. Поскольку у человека нет известных гомологов, аланин-рацемаза считается важнейшей мишенью для антибактериальных средств. Класс ингибиторов аланин-рацемазы включает в себя O-карбамил-d-серин, D-циклосерин, хлорвинилглицин, алафофин и др. Установлено, что D-циклосерин обладает выраженной активностью против микобактерий, однако его клиническое применение ограниченно из-за выраженной токсичности. Аналоги D-циклосерина и его производные могут стать новым терапевтическим инструментом лечения легочных форм туберкулеза [2].

3. Ингибиторы синтеза тейхоевых кислот

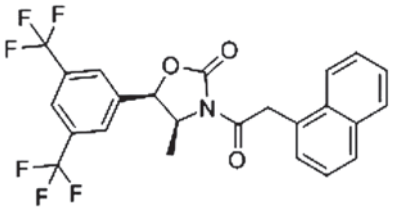
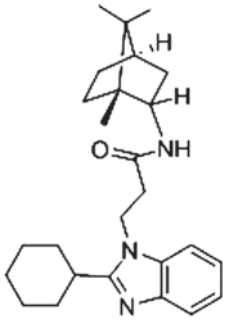
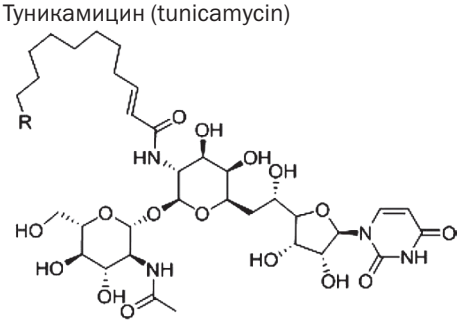
Относительно недавно были идентифицированы ингибиторы ранней стадии синтеза тейхоевых кислот. Данные соединения, получившие название «тароцины», демонстрируют выраженную синергичность бактерицидного действия с широким спектром β-лактамных антибиотиков против различных клинических изолятов MRSA (табл. 4) [31].

Тароциты и другие ингибиторы синтеза тейхоевых кислот могут стать одним из компонентов рациональной комбинированной терапии с использованием β-лактамных агентов при лечении инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, в том числе и MRSA.

4. Ингибиторы синтеза липотейхоевых кислот

Ингибитор 1771 синтазы LTA (LTA synthase — LtaS) [2-оксо-2-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-иламино) этил 2-нафто [2,1-b] фуран-1-илацетат] специфически блокирует активность *Staphylococcus aureus*-LtaS, которая полимеризует 1,3-глицерофосфат в полимеры LTA [58]. Установлено, что компа-

Таблица 4. Тароцины

Препарат	Спектр антимикробной активности	Авторы
Тароцин A (tarocin A, оксазалидон) 	Грамположительные бактерии, в том числе MRSA	[32]
Тароцин B (tarocin B, бензимидазол) 		
Туникамицин (tunicamycin) 		

унд 1771 обладает выраженной бактерицидной активностью не только против бактерий *Staphylococcus aureus*, но и против MDR энтерококков [52].

5. Ингибиторы сортазы А

Сортаза А представляет собой мембранный фермент, ответственный за закрепление протеинов на поверхности клеточной стенки грамположительных бактерий. Она катализирует расщепление поверхностного протеина между треониновым и глициновым остатками, что позволяет в последующем карбоксильной группе треонинового остатка поверхностного протеина присоединяться к аминогруппе пентаглицинового мостика PG клеточной мембраны бактерии (рис. 3) [57].

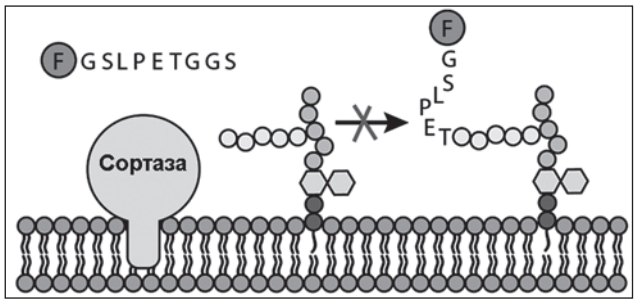


Рисунок 3. Механизм действия сортазы А [57]

Поверхностные протеины, которые подвергаются обработке SrtA, обладают сигнатурой сигнала сортировки, который содержит LPXTG в С- терминальном регионе молекулы (табл. 5) [7].

Таким образом, SrtA, катализируя закрепление факторов вирулентности на поверхности клеточной стенки стафилококков, энтерококков и стрептококков, играет критическую роль в патогенезе инфекционного процесса, вызванного грамположительными бактериями [6, 10].

Идентифицировано несколько групп химических соединений, подавляющих активность SrtA: 1) натуральные ингибиторы SrtA; 2) синтетические малые молекулы; 3) пептидные дериваты [17].

Таблица 5. Протеины с мотивом LPXTG бактерий Staphylococcus aureus [7]

Протеин	Аббревиатура	Функция	Патогенный процесс
Коллагенсвязывающий адгезин (Collagenebinding adhesin)	Can	Адгезия коллагена (I и IV типа)	Адгезия
Фактор адгезии А (Clumping factor A)	ClfA	Адгезия тромбоцитов (опосредованная фибрином), связывает регуляторный фактор комплемента I	Адгезия, колонизация, уклонение от механизмов врожденной иммунной защиты
Фактор адгезии В (Clumping factor B)	ClfB	Адгезия тромбоцитов (опосредованная фибрином), связывает цитокератин 10	Адгезия, колонизация, уклонение от механизмов врожденной иммунной защиты
Фибронектинсвязывающий белок гомолог А (Fibronectin-binding protein homolog A)	FnbA	Адгезия фибриногена, фибронектина и эластина	Адгезия, колонизация, образование биопленки
Фибронектинсвязывающий белок гомолог В (Fibronectin-binding protein homolog B)	FnbB	Адгезия фибронектина и эластина	Адгезия, колонизация, образование биопленки
Протеин С с серин-аспартатными повторами (Serin-Aspartate repeat protein C)	SdrC	Адгезия	Адгезия, колонизация
Протеин D с серин-аспартатными повторами (Serin-Aspartate repeat protein D)	SdrD	Адгезия	Адгезия, колонизация
Протеин Е с серин-аспартатными повторами (Serin-Aspartate repeat protein E)	SdrE	Адгезия	Адгезия, колонизация
Протеин А (Protein A)	Spa	Связывает иммуноглобулиновый домен Fc, компонент комплемента С3	Модуляция врожденных и адаптивных иммунных реакций
Поверхностный белок С *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* surface protein C)	SasC	Связывается с внеклеточным матриксом	Адгезия, формирование биопленки
Поверхностный белок G *Staphylococcus aureus* (*S.aureus* surface protein G)	SasG	Связывается с внеклеточным матриксом	Адгезия, формирование биопленки
Плазминчувствительный белок (Plasmin sensitive protein)	Pls	Метициллинрезистентный поверхностный белок	Антибиотикорезистентность

Таблица 6. Характеристика натуральных ингибиторов SrtA

Ингибитор	Источник	МПК (мкг/мл) *Staphylococcus aureus*	Авторы
(–)-дискорхабдин Z ((–)-discorhabdin Z)	*Sceptrella sp.*	> 100	[23]
β-ситостерол-3-О-глюкопиранозид	*Fritillaria verticillata*	200	[28]
Берберина хлорид (berberine chloride)	*Callosobruchus chinensis*	100	[49]
Бромдезокситопентин (bromodeoxytopsentin)	*Spongosorites sp.*	100	[47]
Галисульфат 1 (halisulfate 1)	*Coscinoderma sp.*	1,56–25	[3]
Изоапатамин (isoaaptamin)	*Aaptos aaptos*	50	[22]
Кверцетин (quercetin)	*Rhus verniciflua*	> 900	[37]
Кураринол (kurarinol)	*Sophora flavescens*	99	[46]
Куркумин (curcumin)	*Curcuma longa L*	> 200	[53]
Мирицетин (myricetin)	Китайские травы и фрукты	> 900	[27]
Морин (morin)	Китайские травы и фрукты	> 900	[27]
Эпигаллокатехин галлат (epigallocatechin gallate)	Зеленый чай		[61]

Натуральные ингибиторы сортазы А

Краткая характеристика натуральных ингибиторов SrtA представлена в табл. 6.

Meng Song и соавт. [61] продемонстрировали, что эпигаллокатехин галлат (EGCG) ингибирует SrtA *Streptococcus pneumoniae* и способствует выживанию мышей при стрептококковой пневмонии, особенно в ранние сроки после инфицирования. Также авторы показали, что как уровень бактериальной нагрузки в легких, так и степень деструкции легочной ткани инфицированных мышей, леченных EGCG, значительно ниже по сравнению с мышами, не получавшими EGCG.

Синтетические малые молекулы, ингибирующие сортазу А

Класс малых молекул, ингибирующих SrtA, представлен: метил(2E)-2,3-бис(4-метоксифенил) проп-2-еноатом [48]; (Z)-3-(2,5-диметоксифенил)-2-(4-метоксифенил)акрилонитрилом [50]; арил(β-амино)этилкетонами [39]; роданинами [30], пиридазинонами [8, 35] и пиразолтионами [64].

Субстратные дериваты, ингибирующие сортазу А

Ингибиторы SrtA класса пептидных субстратных дериватов представлены аналогами пептидилдиазометана и пептидилхлорметана Cbz (бензилоксикарбонила) — Leu-Pro-Ala-Thr-CHN_2 и Cbz-Leu-Pro-Ala-Thr-CH_2Cl. Данные ингибиторы ковалентно связывают протеазу, образуя комплекс Михаэлиса, который инактивирует SrtA [59].

По мнению Stella Cascioferro [7], SrtA является идеальной мишенью для препаратов, направленных на подавление активности механизмов вирулентности грамположительных бактерий.

Заключение

Распространение антибиотикорезистентных бактериальных штаммов диктует необходимость разработки новых антибактериальных средств и пересмотра рекомендаций этиологического лечения бактериальных инфекций, в том числе и пневмоний. Для решения проблемы антибиотикорезистентности Европейский союз (инициатива IMI), правительство США (https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antiboticresistant_ bacteria.pdf) и консорциум Wellcome Trust, NIAID (NIH), BARDA и правительство Великобритании — CARB-X (http://www.carb-x.org) выделяют значительные финансовые средства [51], что реализуется во множестве разнообразных научных исследований, в том числе в разработке новых антибиотиков.

Представленные в обзоре новые антибиотики проходят разные фазы исследований. Так, например, тедизолид, далбаванцин уже используются в клинике, а другие антибиотики еще не прошли даже клинических испытаний. По всей вероятности, новые молекулы старых классов антибиотиков и представители новых классов антибиотиков, мишенями которых являются липиды II и III, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, аланин-рацемаза и сортаза А, в самом недалеком будущем станут практическими инструментами в клинической практике. Цели и механизмы действия новых антибактериальных соединений предопределяют их клиническую перспективность в будущих стратегиях лечения инфекционных бактериальных заболеваний. Большое количество антибактериальных соединений и разнообразие их механизмов действия дают основание осторожно предположить, что сегодняшние проблемы антибиотикорезистентности, возникающие при лечении внебольничных и нозокомиальных пневмоний, будут в недалеком будущем разрешены.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Atkinson DJ, Naysmith BJ, Furkert DP, Brimble M.A. Enduracididine, a rare amino acid component of peptide antibiotics: Natural products and synthesis. Beilstein J Org Chem. 2016 Nov 7;12:2325-42. doi: 10.3762/bjoc.12.226.

2. Azam MA, Jayaram U. Inhibitors of alanine racemase enzyme: a review. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016 Aug;31(4):517-26. doi: 10.3109/14756366.2015.1050010.

3. Bae J, Jeon JE, Lee YJ, et al. Sesterterpenes from the tropical sponge Coscinoderma sp. J Nat Prod. 2011 Aug 26;74(8):1805-11. doi: 10.1021/np200492k.

4. Biedenbach DJ, Jones RN. Multicenter evaluation of the in vitro activity of dalbavancin tested against staphylococci and streptococci in 5 European countries: results from the DECIDE Surveillance Program (2007). Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Jun;64(2):177-84. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.019.

5. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. Infect Dis Ther. 2016 Mar;5(1):1-15. doi: 10.1007/s40121-016-0103-4.

6. Bradshaw WJ, Davies AH, Chambers CJ, et al. Molecular features of the sortase enzyme family. FEBS J. 2015 Jun;282(11):2097-114. doi: 10.1111/febs.13288.

7. Cascioferro S, Totsika M, Schillaci D. Sortase A: an ideal target for anti-virulence drug development. Microb Pathog. 2014 Dec;77:105-12. doi: 10.1016/j.micpath.2014.10.007.

8. Chan AH, Yi SW, Weiner EM, et al. NMR structure-based optimization of Staphylococcus aureus sortase A pyridazinone inhibitors. Chem Biol Drug Des. 2017 Feb;90(3):327-44. doi: 10.1111/cbdd.12962.

9. Chuan J, Zhang Y, He X, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Telavancin for Treatment of Infectious Disease: Are We Clearer? Front Pharmacol. 2016 Sep 23;7:330. doi: 10.3389/fphar.2016.00330.

10. Clancy KW, Melvin JA, McCafferty DG. Sortase transpeptidases: insights into mechanism, substrate specificity, and inhibition. Biopolymers. 2010;94(4):385-96. doi: 10.1002/bip.21472.

11. Corey GR, Rubinstein E, Stryjewski ME, et al. Potential role for telavancin in bacteremic infections due to gram-positive pathogens: focus on Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2015 Mar 1;60(5):787-96. doi: 10.1093/cid/ciu971.

12. Crotty MP, Krekel T, Burnham CA, Ritchie DJ. New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides. J Clin Microbiol. 2016 Sep;54(9):2225-32. doi: 10.1128/JCM.03395-15.

13. de la Cruz M, González I, Parish CA, et al. Production of Ramoplanin and Ramoplanin Analogs by Actinomycetes. Front Microbiol. 2017 Mar 6;8:343. doi: 10.3389/fmicb.2017.00343.

14. Duncan LR, Sader HS, Flamm RK, et al Oritavancin in vitro activity against contemporary Staphylococcus aureus isolates responsible for invasive community- and healthcare-associated infections among patients in the United States (2013-2014). Diagn Microbiol Infect Dis. 2016 Nov;86(3):303-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.025.

15. Esposito S, Bianchini S. Dalbavancin for the treatment of paediatric infectious diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 Dec;35(12):1895-901. doi: 10.1007/s10096-016-2756-z.

16. Fulco P, Wenzel RP. Ramoplanin: a topical lipoglycodepsipeptide antibacterial agent. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006 Dec;4(6):939-45. doi: 10.1586/14787210.4.6.939.

17. Gao C, Uzelac I, Gottfries J, Eriksson LA. Exploration of multiple Sortase A protein conformations in virtual screening. Sci Rep. 2016 Feb 5;6:20413. doi: 10.1038/srep20413.

18. Hall EA, Kuru E, VanNieuwenhze MS. Solid-phase synthesis of lysobactin (katanosin B): insights into structure and function. Org Lett. 2012 Jun 1;14(11):2730-3. doi: 10.1021/ol300926d.

19. Hassoun A, Friedman B, Saravolatz LD. Telavancin in the recent Hospital acquired and Ventilator associated pneumonia (HAP/VAP) 2016 guideline. Clin Infect Dis. 2017 Mar 24. doi: 10.1093/cid/cix272.

20. He H, Williamson RT, Shen B, et al, Mannopeptimycins, novel antibacterial glycopeptides from Streptomyces hygroscopicus, LL-AC98. J Am Chem Soc. 2002 Aug 21;124(33):9729-36. PMID: 12175230.

21. Hou J, Robbel L, Marahiel MA. Identification and characterization of the lysobactin biosynthetic gene cluster reveals mechanistic insights into an unusual termination module architecture. Chem Biol. 2011 May 27;18(5):655-64. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.02.012.

22. Jang KH, Chung SC, Shin J, et al. Aaptamines as sortase A inhibitors from the tropical sponge Aaptos aaptos. Bioorg Med Chem Lett. 2007 Oct 1;17(19):5366-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.08.007.

23. Jeon JE, Na Z, Jung M, et al. Discorhabdins from the Korean marine sponge Sceptrella sp. J Nat Prod. 2010 Feb 26;73(2):258-62. doi: 10.1021/np9005629.

24. Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015 May;82(1):73-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.017.

25. Jones RN, Schuchert JE, Mendes RE. Dalbavancin Activity When Tested against Streptococcus pneumoniae Isolated in Medical Centers on Six Continents (2011 to 2014). Antimicrob Agents Chemother. 2016 May 23;60(6):3419-25. doi: 10.1128/AAC.00116-16.

26. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010 Sep;38(9):1802-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3b96.

27. Kang SS, Kim JG, Lee TH, Oh KB. Flavonols inhibit sortases and sortase-mediated Staphylococcus aureus clumping to fibrinogen. Biol Pharm Bull. 2006 Aug;29(8):1751-5. PMID: 16880637.

28. Kim SH, Shin DS, Oh MN, et al. Inhibition of sortase, a bacterial surface protein anchoring transpeptidase, by beta-sitosterol-3-O-glucopyranoside from Fritillaria verticillata. Biosci Biotechnol Biochem. 2003 Nov;67(11):2477-9. doi: 10.1271/bbb.67.2477.

29. Klinker KP, Borgert SJ. Beyond Vancomycin: The Tail of the Lipoglycopeptides. Clin Ther. 2015 Dec 1;37(12):2619-36. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.11.007.

30. Kruger RG, Dostal P, McCafferty DG. An economical and preparative orthogonal solid phase synthesis of fluorescein and rhodamine derivatized peptides: FRET substrates for the Staphylococcus aureus sortase SrtA transpeptidase reaction. Chem Commun (Camb). 2002 Sep 21;(18):2092-3. PMID: 12357793. doi: 10.1039/B206303D.

31. Labroli MA, Caldwell JP, Yang C, et al. Discovery of potent wall teichoic acid early stage inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2016 Aug 15;26(16):3999-4002. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.06.090.

32. Lee SH, Wang H, Labroli M, et al. TarO-specific inhibitors of wall teichoic acid biosynthesis restore β-lactam efficacy against methicillin-resistant staphylococci. Sci Transl Med. 2016 Mar 9;8(329):329ra32. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7364.

33. Lee W, Schaefer K, Qiao Y, et al. The Mechanism of Action of Lysobactin. J Am Chem Soc. 2016 Jan 13;138(1):100-3. doi: 10.1021/jacs.5b11807.

34. Lehoux D, Ostiguy V, Cadieux C, et al. Oritavancin Pharmacokinetics and Bone Penetration in Rabbits. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):6501-5. doi: 10.1128/AAC.00981-15.

35. Li W, Fan Z, Geng K, et al. Late-stage diversification of biologically active pyridazinones via a direct C-H functionalization strategy. Org Biomol Chem. 2015 Jan 14;13(2):539-48. doi: 10.1039/c4ob02061h.

36. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature. 2015 Jan 22;517(7535):455-9. doi: 10.1038/nature14098.

37. Liu B, Chen F, Bi C, et al. Quercitrin, an inhibitor of Sortase A, interferes with the adhesion of Staphylococcal aureus. Molecules. 2015 Apr 13;20(4):6533-43. doi: 10.3390/molecules20046533.

38. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria:

an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

39. Maresso AW, Wu R, Kern JW, et al. Activation of inhibitors by sortase triggers irreversible modification of the active site. J Biol Chem. 2007 Aug 10;282(32):23129-39. doi: 10.1074/jbc.M701857200.

40. Mathur H, Rea MC, Cotter PD, et al. The potential for emerging therapeutic options for Clostridium difficile infection. Gut Microbes. 2014;5(6):696-710. doi: 10.4161/19490976.2014.983768.

41. Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Oritavancin microbiologic features and activity results from the surveillance program in the United States. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54 Suppl 3:S203-13. doi: 10.1093/cid/cir923.

42. Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, et al. Update of the telavancin activity in vitro tested against a worldwide collection of Gram-positive clinical isolates (2013), when applying the revised susceptibility testing method. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015 Apr;81(4):275-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.12.011.

43. Nannini EC, Corey GR, Stryjewski ME. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia: findings from the ATTAIN studies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Aug;10(8):847-54. doi: 10.1586/eri.12.81.

44. Ng V, Chan WC. New Found Hope for Antibiotic Discovery: Lipid II Inhibitors. Chemistry. 2016 Aug 26;22(36):12606-16. doi: 10.1002/chem.201601315.

45. O'Connor RD, Singh M, Chang J, et al. Dual Mode of Action for Plusbacin A3 in Staphylococcus aureus. J Phys Chem B. 2017 Feb Chang 23;121(7):1499-1505. doi: 10.1021/acs.jpcb.6b11039.

46. Oh I, Yang WY, Chung SC, et al. In vitro sortase A inhibitory and antimicrobial activity of flavonoids isolated from the roots of Sophora flavescens. Arch Pharm Res. 2011 Feb;34(2):217-22. doi: 10.1007/s12272-011-0206-0.

47. Oh KB, Mar W, Kim S, et al. Bis(indole) alkaloids as sortase A inhibitors from the sponge Spongosorites sp. Bioorg Med Chem Lett. 2005 Nov 15;15(22):4927-31. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.08.021.

48. Oh KB, Kim SH, Lee J, et al Discovery of diarylacrylonitriles as a novel series of small molecule sortase A inhibitors. J Med Chem. 2004 May 6;47(10):2418-21. doi: 10.1021/jm0498708.

49. Oh KB, Oh MN, Kim JG, et al. Inhibition of sortase-mediated Staphylococcus aureus adhesion to fibronectin via fibronectin-binding protein by sortase inhibitors. Appl Microbiol Biotechnol. 2006 Mar;70(1):102-6. PMID: 16010573. doi: 10.1007/s00253-005-0040-8.

50. Oh KB, Nam KW, Ahn H, et al. Therapeutic effect of (Z)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl) acrylonitrile (DMMA) against Staphylococcus aureus infection in a murine model. Biochem Biophys Res Commun. 2010 May 28;396(2):440-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.04.113.

51. Outterson K, Rex JH, Jinks T, et al. Accelerating global innovation to address antibacterial resistance: introducing CARB-X. Nat Rev Drug Discov. 2016 Sep;15(9):589-90. doi: 10.1038/nrd.2016.155.

52. Paganelli FL, van de Kamer T, Brouwer EC, et al. Lipoteichoic acid synthesis inhibition in combination with antibiotics abrogates growth of multidrug-resistant Enterococcus faecium. Int J Antimicrob Agents. 2017 Mar;49(3):355-363. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.12.002.

53. Park BS, Kim JG, Kim MR, et al. Curcuma longa L. constituents inhibit sortase A and Staphylococcus aureus cell adhesion to fibronectin. J Agric Food Chem. 2005 Nov 16;53(23):9005-9. PMID: 16277395. doi: 10.1021/jf051765z.

54. Parmar A, Prior SH, Iyer A, et al. Defining the molecular structure of teixobactin analogues and understanding their role in antibacterial activities. Chem Commun (Camb). 2017 Feb 7;53(12):2016-2019. doi: 10.1039/c6cc09490b.

55. Peromet M, Schoutens E, Yourassowsky E. Clinical and microbiological study of enduracidin in infections due to methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. Chemotherapy. 1973;19(1):53-61. PMID: 4490722. doi: 10.1159/000221439.

56. Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A review of the currently available treatment options. J Glob Antimicrob Resist. 2016 Dec;7:178-186. doi: 10.1016/j.jgar.2016.07.010.

57. Rentero Rebollo I, McCallin S, Bertoldo D, et al. Development of Potent and Selective S. aureus Sortase A Inhibitors Based on Peptide Macrocycles. ACS Med Chem Lett. 2016 Apr 14;7(6):606-11. doi: 10.1021/acsmedchemlett.6b00045.

58. Richter SG, Elli D, Kim HK, et al. Small molecule inhibitor of lipoteichoic acid synthesis is an antibiotic for Gram-positive bacteria. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Feb 26;110(9):3531-6. doi: 10.1073/pnas.1217337110.

59. Scott CJ, McDowell A, Martin SL, et al. Irreversible inhibition of the bacterial cysteine protease-transpeptidase sortase (SrtA) by substrate-derived affinity labels. Biochem J. 2002 Sep 15;366(Pt 3):953-8. doi: 10.1042/BJ20020602.

60. Shoji J, Hinoo H, Katayama T, et al. Structures of new peptide antibiotics, plusbacins A1-A4 and B1-B4. J Antibiot (Tokyo). 1992 Jun;45(6):824-31. doi: 10.7164/antibiotics.45.824. PMID: 1500346.

61. Song M, Teng Z, Li M, et al. Epigallocatechin gallate inhibits Streptococcus pneumoniae virulence by simultaneously targeting pneumolysin and sortase A. J Cell Mol Med. 2017 Apr 12. doi: 10.1111/jcmm.13179.

62. Stewart CL, Turner MS, Frens JJ, et al. Real-World Experience with Oritavancin Therapy in Invasive Gram-Positive Infections. Infect Dis Ther. 2017 Jun;6(2):227-89. doi: 10.1007/s40121-017-0156-z.

63. Tanayama S, Fugono T, Yamazaki T. Enduracidin, a new antibiotic. IV. The fate of enduracidin administered parenterally into rabbits. J Antibiot (Tokyo). 1968 May;21(5):313-9. PMID: 5726287.

64. Uddin R, Lodhi MU, Ul-Haq Z. Combined pharmacophore and 3D-QSAR study on a series of Staphylococcus aureus Sortase A inhibitors. Chem Biol Drug Des. 2012 Aug;80(2):300-14. doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01403.x.

65. Van Bambeke F. Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram-Positive Infections: A Comparative Review. Drugs. 2015 Dec;75(18):2073-95. doi: 10.1007/s40265-015-0505-8.

66. van Harten RM, Willems RJ, Martin NI, Hendrickx AP. Multidrug-Resistant Enterococcal Infections: New Compounds, Novel Antimicrobial Therapies? Trends Microbiol. 2017 Jun;25(6):467-79. pii: S0966-842X(17)30016-1. doi: 10.1016/j.tim.2017.01.004.

67. Welte T, Pletz MW. Antimicrobial treatment of nosocomial meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia: current and future options. Int J Antimicrob Agents. 2010 Nov;36(5):391-400. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.045.

68. Wohlrab A, Lamer R, VanNieuwenhze MS. Total synthesis of plusbacin A3: a depsipeptide antibiotic active against vancomycin-resistant bacteria. J Am Chem Soc. 2007 Apr 11;129(14):4175-7. doi: 10.1021/ja068455x.

69. Wu MC, Styles MQ, Law BJ, et al. Engineered biosynthesis of enduracidin lipoglycopeptide antibiotics using the ramoplanin mannosyltransferase Ram29. Microbiology. 2015 Jul;161(7):1338-47. doi: 10.1099/mic.0.000095.

70. Yang H, Chen KH, Nowick JS. Elucidation of the Teixobactin Pharmacophore. ACS Chem Biol. 2016 Jul 15;11(7):1823-6. doi: 10.1021/acschembio.6b00295.

71. Yarlagadda V, Sarkar P, Samaddar S, Haldar J. A Vancomycin Derivative with a Pyrophosphate-Binding Group: A Strategy to Combat Vancomycin-Resistant Bacteria. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 Jun 27;55(27):7836-40. doi: 10.1002/anie.201601621.

72. Yarlagadda V, Sarkar P, Manjunath GB, Haldar J. Lipophilic vancomycin aglycon dimer with high activity against vancomycin-resistant bacteria. Bioorg Med Chem Lett. 2015 Dec 1;25(23):5477-80. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.10.083.

Получено 01.08.2017

Абатуров О.Є.[1], Крючко Т.О.[2]
[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна
[2]ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Етіологічна терапія бактеріальних пневмоній сьогодні та в майбутньому 3. Антибактеріальні препарати, що розробляються

Резюме. Стрімке зростання антибіотикорезистентних бактеріальних штамів ставить на порядок денний необхідність розробки нових антибактеріальних засобів і перегляду рекомендацій етіологічного лікування бактеріальних інфекцій, у тому числі пневмоній. У даний час розробляються нові антибактеріальні препарати, що порушують біосинтез пептидоглікану, тейхоєвої і ліпотейхоєвої кислот, а також прикріплення факторів вірулентності до стінки бактерії. Нові молекули старих класів антибіотиків і представники нових класів антибіотиків, мішенями яких є ліпіди II і III, тейхоєва та ліпотейхоєва кислоти, аланін-рацемаза і сортаза А, в найближчому майбутньому стануть практичними інструментами в клінічній практиці. Цілі та механізми дії нових антибактеріальних сполук зумовлюють їх клінічну ефективність та перспективність у майбутніх стратегіях лікування інфекційних бактеріальних захворювань.
Ключові слова: бактеріальна пневмонія; діти; антибактеріальні препарати

A.E. Abaturov[1], T.A. Kryuchko[2]
[1]SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine
[2]HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Present and future etiological treatment of bacterial pneumonia 3. The antibacterial drugs under development

Abstract. The rapid spread of antibiotic-resistant bacterial strains necessitates the development of new antibacterial agents and a review of the guidelines for etiological treatment of bacterial infections, including pneumonia. Currently, new antibacterial agents are being developed that disrupt the biosynthesis of peptidoglycan, teichoic and lipoteichoic acids, and also block the attachment of virulent factors to the bacterial wall. New molecules of old classes of antibiotics and representatives of new classes of antibiotics with their targets (lipid II and III, teichoic and lipoteichoic acids, alanine racemase, and sortase A) will become practical tools in clinical practice in the very near future. The goals and mechanisms of action of new antibacterial compounds predetermine their clinical prospects in future strategies for the treatment of infectious bacterial diseases.
Keywords: bacterial pneumonia; children; antibacterial drugs