

Встановлено, що із всіх досліджених штамів *Y. enterocolitica*, найбільш часто плазмиду вірулентності мали штами серотипу O:3.

У групі CRMOX “–” у жодного штаму не була визначена плазмідна ДНК і реакція аглютинації на наявність антигену вірулентності була негативною у всіх випадках.

Метод визначення CRMOX фенотипу є простим, доступним та недорогим в порівнянні із методом виділення плазмідної ДНК, не потребує спеціальних діагностичних сироваток, в порівнянні із методом визначення антигену вірулентності іерсиній, тому може бути рекомендованим для моніторингу патогенних для людини штамів *Y. enterocolitica*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бехтерева М.К. Особенности иерсиниозов у детей на современном этапе / М.К. Бехтерева, В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова // Инфекции, обусловленные иерсиниями. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 2011. — С. 28–29.
2. Лабораторная диагностика иерсиниозов в современных условиях / Е.А. Воскресенская, Г.Я. Ценева, Е.А. Богумильчик, Г.И. Кокорина // Инфекции, обусловленные иерсиниями. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 2011. — С. 41–44.
3. Смирнов И.В. Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы / И. В. Смирнов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2004. — Том 6, № 1. — С. 10–21.
4. Ценева Г.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний / Г.А. Ценева, Н.Ю. Солодовникова, Е.А. Воскресенская // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2002. — Том 4, № 3. — С. 248–266.
5. Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза: Методические указания МУ 3.1.1.2438–09 / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Госсанэпиднадзор России. — Официальное издание. — М.: Москва, 2009. — 68 с.
6. Юшук Н.Д. Иерсиниозы / Н. Д. Юшук, Г.Я. Ценева, Г.Н. Кареткина, Л.Е. Бродов. — М.: Медицина, 2003. — 206 с.
7. Bockemuhl J. H-NS Represses *inv* Transcription in *Yersinia enterocolitica* through Competition with RovA and Interaction with YmoA / J. Bockemuhl, J. Wong // J. Bacteriol. — 2006. — Vol. 188, № 14. — P. 5101–5112.
8. Grant T. Identification of virulence-associated characteristics in clinical isolates of *Yersinia enterocolitica* lacking classical virulence markers / T. Grant, V. Bennet-Wood, R.M. Robinson-Browne // Infect Immun. — 1998. — № 66. — P. 1113–1120.
9. Riley G. Detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* by Using Congo Red-Magnesium Oxalate Agar Medium / G. Riley, S. Toma // J. Clinical Microbiology. — 1989. — Vol. 27, № 1. — P. 213–214.
10. Wren B.W. Genetic analysis from *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis* / B.W. Wren, A.L. Olsen, R. Stabler, S.R. Li // Contrib. Microbiol. Immunol. — 1995. — Vol. 13. — P. 318–320.

КУЛЬТУРАЛЬНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЗМИДЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ pYV У ШТАММОВ *YERSINIA ENTEROCOLITICA* КАК ФАКТОРА ПАТОГЕННОСТИ

Ж.Э. Вялых, Е.О. Воловенко, Л.В. Килипко, Л.П. Костиук, Л.А. Кулинич, Л.М. Руденко

Проведены сравнительные исследования молекулярного, культурального, и антигенного методов определения плазмиды вирулентности pYV у штаммов *Yersinia enterocolitica*. Показано, что культуральный метод определения CRMOX фенотипа простой, доступный и недорогой в сравнении с молекулярным методом и не требует специальных диагностических сывороток в сравнении с антигенным методом. Культуральный метод определения CRMOX фенотипа может применяться для определения патогенных, содержащих плазмиду pYV штаммов *Y. enterocolitica*.

CULTURAL METHOD OF PLAZMID VIRULENCE pYV DETERMINATION AT STRAINS OF *YERSINIA ENTEROCOLITICA* AS THE FACTOR OF PATHOGENICITY

Zh.E. Vyalykh, E.O. Volovenko, L.V. Kilipko, L.P. Kostyuk, L.A. Kulinich, L.M. Rudenko

Comparative researches are conducted of molecular, bacteriological, and antigen methods of determination the plasmid virulence pYV at the cultures of *Yersinia enterocolitica*. It is shown, that cultural method of determination the CRMOX phenotype is accessible and inexpensive in comparison with a molecular method and does not require the special diagnostic wheys by comparison to an antigen method. Cultural method of determination the CRMOX phenotype may be applied to determine the pathogenic, which include plasmide of pYV strains *Y. enterocolitica*.

УДК 577.15:579.842.1/.2:577.18

О.В. Покас¹, М.М. Лоскутова¹,
І.Ф. Барцицька²

ПОШИРЕННЯ β -ЛАКТАМАЗ РОЗШИРЕНОГО СПЕКТРУ ДІЇ СЕРЕД МНОЖИННОРЕЗИСТЕНТНИХ ДО АНТИБІОТИКІВ ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ

- ¹ ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України”, м. Київ
- ² ДЗ “Центральна санепідстанція МОЗ України”, м. Київ

Нозокоміальні інфекції (НІ) залишаються найбільш поширеним видом ускладнень, що розвиваються у госпіталізованих пацієнтів [6]. Ці інфекції погіршують прогноз, збільшують час перебування в стаціонарі та вартість лікування, знижують ефективність антибіотикотерапії,

сприяють поширенню в стаціонарі резистентних штамів. Грамнегативні бактерії (ГНБ) складають одну з найбільших груп серед мікроорганізмів — збудників НІ, а в останній час ситуація ускладнюється тим, що збільшилась роль ентеробактерій, які продукують β -лактамази розширеного спектру дії (ES β L)[5]. Першим штамом з ES β L був *K. pneumoniae*, ізолюваний в Німеччині у 1983 р., резистентний до цефотаксиму, а у 1984–1987 рр. були відмічені спалахи внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ), під час яких виділили 490 резистентних до цефотаксиму штамів *K. pneumoniae* та інших ГНБ. Причому всі штами мали однакову ES β L, яка передавалась за допомогою плазмід СТХ-1 [3]. У подальшому найбільш частими продуцентами ES β L виявилися штами *E. coli*, які склали 10,0–20,0% з усіх ізолятів в лікарняних закладах західноєвропейських країн, а також *Klebsiella spp.*, частота виділення яких коливалась в межах 20,0–43,0% в середині 90-х років. В деяких лікарнях їх відсоток сягав до 60,0% [10]. ES β L також можуть зустрічатися у госпітальних штамів *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.* та інших ентеробактерій. В останні роки все частіше рееструють ES β L у неферментуючих бактерій *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* та інших. В цілому описано понад 170 різновидів цих ферментів [3, 12, 13]. Їх перелік постійно розширюється, а виявлення штамів — носіїв ES β L потребує постійного моніторингу.

Так, епідемію ES β L, що мала місце з 2005 р. у Великобританії, було виявлено завдяки ціленаправленому моніторингу резистентних штамів мікроорганізмів. Було визначено, що резистентність *E. coli* до цефалоспоринів третього покоління при бактеріемії зростає з 2% до 9% протягом 5-річного періоду (з 2001 по 2005 рр.). Завдяки цій інформації Великобританія, разом з Іспанією, Італією, та Грецією потрапила до групи країн, де кількість штамів *E. coli*, резистентних до цефалоспоринів III покоління при бактеріеміях становить 5–10%, в той час, як подібні показники в Німеччині, Швеції, та Франції не перевищують 1–5%. Ізолювані у Великобританії штами *E. coli* продукували ES β L, які відносились до класу СТХ-М, 90% належала до 1 групи та 8% до 9 групи. [9].

Важливим фактором ризику інфікування ES β L-продукуючими бактеріями є застосування β -лактамів, які містять оксिमіногрупу (цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим або азтреонам)[14].

На сьогодні резистентність нозокоміальних ентеробактерій до β -лактамів, яка обумовлена продукцією ES β L, являє собою важливу проблему охорони здоров'я у всьому світі. Особливе значення ES β L-продуцентів визначається насамперед їх здатністю проявляти резистентність до всіх сучасних цефалоспоринів, які широко застосовуються для лікування НІ. Необхідно також враховувати, що ці штами часто виявляють резистентність також і до не- β -лактамічних препаратів, зокрема до фторхінолонів та аміноглікозидів [15,16]. Причинами збільшення резистентності ES β L-продуцентів до не- β -лактамічних препаратів є ко-селекція резистентності, пов'язана з частішою дією на нозокоміальні штами різних антибіотиків, а також зчеплення генів, кодуючих ES β L, аміноглікозидомодифікуючі ферменти та фактори стійкості до хінолонів на плазмідах [7]. Дослідження, які проводилися в різних країнах, вказують на наявність суттєвих відмінностей в частоті резистентності ES β L-продукуючих штамів до всіх потенціально активних по відношенню до даної групи мікроорганізмів антибіотиків [8, 11, 16].

Метою нашої роботи було визначення розповсюдження ES β L-продукуючих штамів серед множиннорезистентних до антибіотиків ентеробактерій, виділених у госпіталізованих пацієнтів. Отримані дані можуть слугувати для розробки рекомендацій по антибактеріальній терапії інфекцій, спричинених ентеробактеріями — продуцентами ES β L.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідженню підлягали штами ізолювані з біологічного матеріалу у хворих хірургічного профілю, які знаходились на лікуванні в лікувально-профілактичних закладах різних регіонів України та надходили до ДЗ “Центральна СЕС МОЗ України” згідно до положень Наказу МОЗ України № 167 “Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”. Остаточну ідентифікацію виділених штамів проводили до виду з використанням ЕНТЕРОтест24, виробництва PLIVA-*lachema* (Чехія) та API E, виробництва BioMerieux (Франція), неферментуючих бактерій родів *Pseudomonas* та *Acinetobacter* — тест-систем НЕФЕРМтест24 та API 20 NE виробництва *BioMerieux* (Франція) [2]. У деяких випадках ідентифікацію проводили з використанням мікробіологічного аналізато-

ра VITEK 2 System виробництва *BioMerieux*, Франція.

Для вивчення чутливості отриманих мікроорганізмів до антибіотиків використовували диско-дифузійний метод за Bauer-Kirby. При проведенні тестів на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків застосовували середовище Мюллер-Хінтона, виробництва *BioMerieux*, Франція. При виборі дисків з антибіотиками для постановки тесту антибіотикочутливості досліджуваних штамів мікроорганізмів, виділених у обстежених пацієнтів, ми притримувались методичних вказівок МВ 9.9.5-143-2007[1]. В деяких випадках чутливість до антибіотиків проводили з використанням мікробіологічного аналізатора VITEK 2 System виробництва *BioMerieux*, Франція. Аналіз антибіотикорезистентності виділених мікроорганізмів проводили за допомогою комп'ютерної програми WHO-NET 5.1.

До множинностійких відносили штамів, що виявляли стійкість принаймні до 5 груп антимікробних препаратів. Грамнегативні бактерії, які проявляли стійкість до цефалоспоринів III покоління, а саме до цефотаксиму, цефтріаксону та цефтазидиму були вивчені на наявність ES β L (β -лактамаз розширеного спектру). Дослідження проводили методом "подвійних дисків", використовували комерційні диски з цефалоспоринами III покоління і з амоксициліном/клавуланатом [1]. Контроль якості середовищ та дисків з антибіотиками проводили із застосуванням еталонних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено 314 множинностійких штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених у

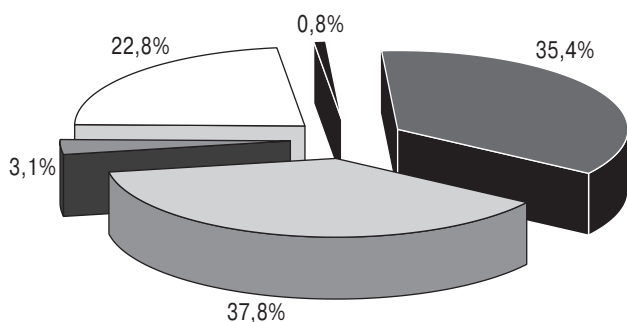


Рис. 1. Частка представників окремих родів серед множинностійких ентеробактерій: ■ — *E. coli*; □ — *Klebsiella*; ■ — *Citrobacter spp.*; □ — *Enterobacter spp.*; ■ — інші

стаціонарних хворих на гнійно-запальні захворювання з різних регіонів України. 163 штамів були виділені з ран, з промивних водів бронхів — 7, із зіву — 22, з мокротиння — 12, плевральної рідини — 14, трахеального аспірату — 4, з сечі — 70, з крові — 3, з ліквору — 1 штамп. Серед цієї групи мікроорганізмів переважали неферментуючі грамнегативні бактерії — 45,5% від всіх виділених штамів. З них 40,4% були представлені родиною *Pseudomonas*, а 5,1% — *Acinetobacter*. Представники родини *Enterobacteriaceae* склали 40,5% штамів. Частка штамів стафілококів становила 13,1%, з них тільки один штамп визначений як *S. epidermidis*.

Серед ентеробактерій 37,8% становили штамів *Klebsiella pneumoniae*, 35,4 — *E. coli*, майже п'яту частину — *Enterobacter spp.* Представники роду *Citrobacter* були представлені в незначній кількості — 3,1%. (рис. 1).

При дослідженні антибіотикочутливості визначено множинну резистентність практично у всіх штамів. Всі штамів ентеробактерій (127) характеризувались резистентністю або зниженою чутливістю хоча б до одного із цефалоспоринів III покоління. При проведенні фенотипового тестування на наявність ES β L за допомогою метода "подвійних дисків" із використанням дисків з цефтазидимом, цефотаксимом, цефтріаксоном та амоксицилін/клавулановою кислотою визначено 70 штамів-продуцентів ES β L, що становило 55,1% від загальної кількості ентеробактерій. Штамів були розподілені таким чином: серед усіх *E. coli* — 32 штамів (45,7%), серед *Klebsiella pneumoniae* — 22 штамів (31,4%), серед *Enterobacter spp.* — 14 штамів (20%), 2 штамів *Citrobacter spp.* (2,8%). Серед представників окремих родів ентеробактерій штамів-продуценти ES β L виділені з різною частотою (рис. 2).

Як видно з рис. 2. найбільша продукція ES β L виявлена у штамів *E. coli* — 71,1%. Щодо інших родів ентеробактерій, то можна сказати, що майже половина множинностійких штамів продукують цей фермент.

Нами була проаналізована чутливість до антибіотиків ES β L-продукуючих штамів різних родів ентеробактерій. Так, серед штамів *Klebsiella pneumoniae* по відношенню до цефалоспоринових антибіотиків тільки 4,5 \pm 4,4% штамів були чутливі до цефтріаксону та 9,1 \pm 6,1% до цефепіму. Чутливість до нетилміцину та амікацину (50,0 \pm 10,6% та 40,9 \pm 10,5%) була вищою, ніж до гентаміцину та тобраміцину (27,3 \pm 9,5%

та $14,3 \pm 7,5\%$). До фторхінолонового антибіотика ципрофлоксацина не було жодного чутливого штаму, до інгібітор-захищеного пеніциліну — амоксицилін/клавуланової кислоти чутливими виявились лише $4,5 \pm 4,4\%$ штамів. Найбільш активним антибіотиком був іміпенем, хоча і по відношенню до нього було $4,5\%$ стійких штамів.

Серед штамів *E. coli* продуцентів ES β L не було жодного чутливого штаму до цефоперазону та цефотаксиму, $3,1 \pm 3,0\%$ штамів були чутливі до цефалотину та цефтріаксону, $6,2 \pm 4,3\%$ — до цефепіму. Також низькою була чутливість до амоксицилін/клавуланової кислоти — $9,4 \pm 5,2\%$. Найбільшою активністю по відношенню до цих штамів володів іміпенем, але насторожує той факт, що $21,9 \pm 7,3\%$ штамів виявилися стійкими до цього препарату. З аміноглікозидних антибіотиків найбільш виразну інгібуючу дію проявляли амікацин ($34,4 \pm 8,4\%$), найменшу — тобраміцин ($12,5 \pm 5,8\%$) (без достовірної різниці за кількістю чутливих штамів до них). До ципрофлоксацину не було жодного чутливого штаму.

Принаймні *in vitro* $7,1 \pm 6,9\%$ штамів *Enterobacter sp.* зберігали чутливість до цефалотину та цефтріаксону. Найбільша чутливість була до нетилміцину з аміноглікозидів і становила $42,9 \pm 13,2\%$, дещо нижча до амікацину — $28,6 \pm 12,1\%$ чутливих штамів. Ципрофлоксацин проявляв інгібуючу дію в $28,6 \pm 12,1\%$ випадків. Всі штами проявляли резистентність до інгібітор захищеного пеніциліну — амоксицилін/клавуланової кислоти. Іміпенем був ефективним у $78,6 \pm 10,9\%$ випадків.

Порівнюючи рівні чутливості різних родів ентеробактерій продуцентів ES β L (рис. 3), можна сказати, що найбільш активним антибіотиком до цих штамів залишається іміпенем, особливо стосовно штамів *K. pneumoniae*. За даними російських дослідників [4] іміпенем та меропенем, які відзначаються високою стабільністю до більшості β -лактамаз класу А, проявляли активність по відношенню практично всіх ES β L-продукуючих штамів. Тільки один штам *P. mirabilis* ($2,8\%$), виділений

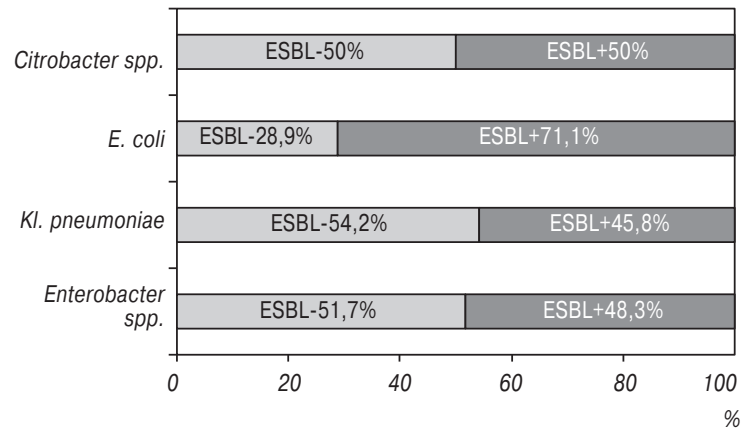


Рис. 2. Частота виявлення β -лактамаз розширеного спектру дії (ES β L) серед множин стійких штамів окремих родів ентеробактерій

в 1997 р., був помірно-стійкий до іміпенему. В 2003 р. всі досліджені штами були чутливі до карбапенемів.

З аміноглікозидних антибіотиків найменш активними по відношенню до всіх штамів виявилися гентаміцин та тобраміцин ($12,5$ – $27,3\%$

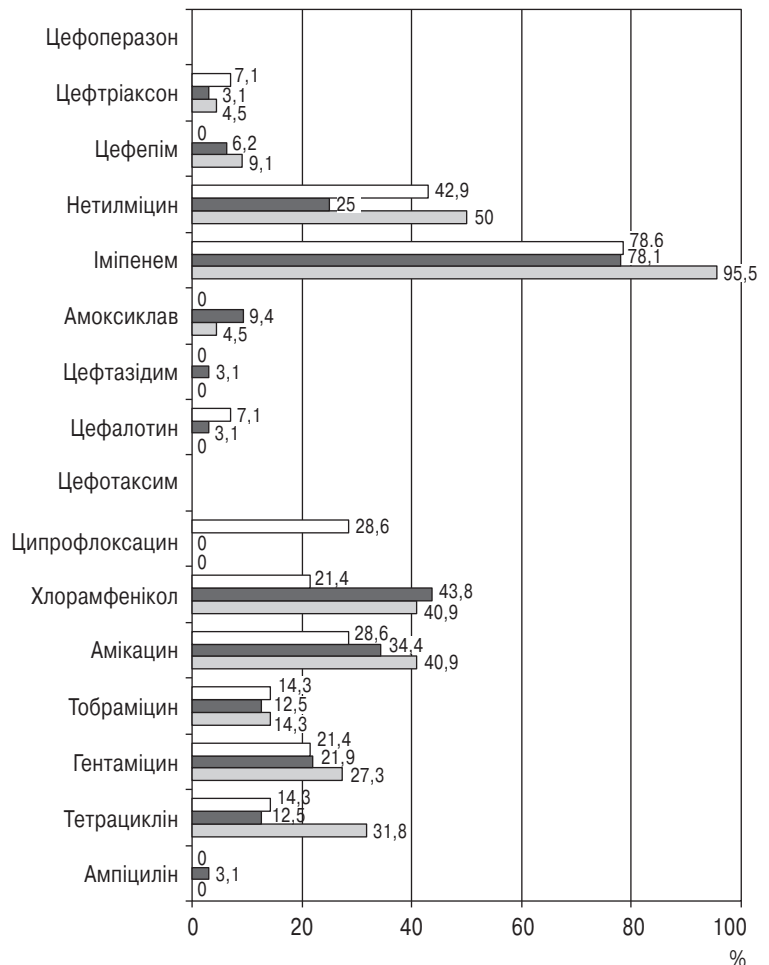


Рис. 3. Рівень чутливості до антибіотиків ES β L-продукуючих штамів різних родів ентеробактерій: ■ — *K. pneumoniae*; ■ — *E. coli*; □ — *Enterobacter*

чутливих штамів). Найбільш чутливими до нетил-міцину були штами *K. pneumoniae* та *Enterobacter spp.* За даними російських дослідників [4] гентаміцин був найменш активним із всіх досліджених препаратів по відношенню до всіх ентеробактерій (8,2–8,3% чутливих до нього штамів). Амікацин в 1997–1998 рр. проявляв активність по відношенню до 82% штамів, а в 2003 р. частка чутливих до нього штамів зменшилася до 62%. Серед *E. coli* і *K. pneumoniae* частота стійких штамів зросла від 14,6 до 37,0% та з 23,1 до 38,7% відповідно. В наших дослідженнях встановлено, що ципрофлоксацин тільки по відношенню до штамів *Enterobacter spp.* пригнічував ріст в 28,6% випадків, інші роди були стійкими до цього препарату. В Росії також відзначають збільшення частки стійких ентеробактерій до цього препарату, частота резистентності в 2003 р. складала 82,0% для *E. coli*, 42,5% — для *K. pneumoniae*.

Також нами виявлена низька чутливість до інгібітор захищеного пеніциліну — амоксицилін/клавуланової кислоти (9,4% чутливих штамів *E. coli* та 4,5% — *K. pneumoniae*). Тобто, отримані дані, демонструють ще нижчі показники чутливості, ніж дані отримані в Росії, де чутливість ентеробактерій до цього препарату складала 18,3% [4].

ВИСНОВКИ

Отже, серед досліджених нами множинно-резистентних штамів ентеробактерій виявлена продукція ES β L у 55,1% мікроорганізмів, майже половина штамів *Klebsiella pneumoniae* та *Enterobacter spp.* володіли цією здатністю, найбільша кількість ES β L-продукуючих штамів була серед *E. coli* (71,1%). Імпінем характеризується найбільш високою активністю по відношенню до цих штамів, особливо стосовно штамів *K. pneumoniae*. Цефепім та амоксицилін/клавуланова кислота проявляють низьку активність по відношенню до ES β L-продукуючих штамів. У досліджених штамів виявлена також низька чутливість до не- β -лактамних антибіотиків: ципрофлоксацину, гентаміцину, тобраміцину, в зв'язку з чим дані препарати не можна використовувати для емпіричної терапії нозокоміальних інфекцій, викликаних представниками родини ентеробактерій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007 "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". Київ. — 2007. — 79 с.

2. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Скала Л.З., Сидоренко С.В. Нехорошева А.Г., Лукин И.Н., Грудина С.А. — Москва. — 2004. — С. 35–39.
3. Эйдельштейн М.В. β -лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. — 2001. — № 3. — С. 223–242.
4. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 323–336.
5. Ben-Ami R., Schwaber M.J., Venezia-Navon S. Influx of extended spectrum- β -lactamase producing enterobacteriaceae into the hospital // Clin. Infect. Dis. — 2006. — № 42. — P. 925–934.
6. Gastmeier P. Nosocomial infection surveillance and control policies // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2004. — № 17. — P. 295–301.
7. Grauffunder E.M., Preston K.E., Evans A.M., Venezia R.A. Risk factors associated with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital // J Antimicrob Chemother. — 2005. — № 56. — P. 139–145.
8. Jones R.N., Pfaller M.A. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* With resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe // Clin Microbiol Infect. — 2003. — № 9. — P. 708–712.
9. Marcel J., Alfa M., Baquero F. Healthcare-associated infections: think globally, act locally // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — № 14. — P. 895–907.
10. Medeiros A.A. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics // Clin. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 15. — P. 361–364.
11. Nijssen S., Florijn A., Bonten M.J. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates // Int J Antimicrob Agents. — 2004. — № 24. — P. 585–591.
12. Oral S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria / In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. — 2004. — P. 253–270.
13. Paterson D., Ko W.C., Von Gottberg A. et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections // Ann. Intern. Med. — 2004. — № 140. — P. 26–32.
14. Pfaller M.A., Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum- β -lactamases // Clin. Infect. Dis. — 2006. — № 42. — P. 153–163.
15. Procop G.W., Tuohy M.J., Wilson D.A. Cross-class resistance to non- β -lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* // Am J Clin Pathol. — 2003. — № 120. — P. 265–267.
16. Spanu T., Luzzaro F., Perilli M. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs // Antimicrob Agents Chemother. — 2002. — № 46. — P. 196–202.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ β -ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ СРЕДИ МНОЖЕСТВЕННОРЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИБИОТИКАМ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

Е.В. Покас, М.Н. Лоскутова, И.Ф. Барцицкая

На основе исследования 127 штаммов множественно-резистентных к антибиотикам энтеробактерий выявлена продукція ES β L у 55,1% мікроорганізмів. Най-

большее количество ES β L-продуцирующих штаммов было среди *E. coli* — 71,1%. Определено, что эти штаммы имеют низкую чувствительность к не- β -лактамам антибиотикам. Наиболее активным препаратом к ES β L-продуцирующим штаммам остается имипенем.

THE SPREADING OF EXTENDED-SPECTRUM OF ACTION β -LACTAMASE AMONG THE ENTEROBACTERIA WHICH ARE MULTIRESTANT TO THE ANTIBIOTICS

O.V. Pokas, M.M. Loskutova, I.F. Barcickaya

On the basis of investigation of 127 strains of the enterobacteria which are multiresistant to the antibiotics, the production of ES β L was revealed in 55,1% of microorganisms. The largest quantity of ES β L-productive strains was among *E.coli* — 71,1%. It is defined, that these strains have low sensitivity to the non- β -lactamase antibiotics. Imipenem remains the most active to ES β L-productive strains preparation.

УДК 632.953:578.832

**Л.Д. Жаркова¹, С.Л. Рибалко¹,
С.Т. Дядюн¹, Е.О. Коваленко²,
К.І. Гетьман², В.С. Підгорський²**

АНТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЛЕКТИВІР

¹ ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України"

² Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України

Останнім часом найбільш перспективним вважається створення антивірусних препаратів, які впливають на перші стадії репродукції вірусів — адсорбцію та злиття вірусів з клітиною. Нові антивірусні препарати моделюються як ліганди імітації або імітатори рецепторів, що конкретно заміщують природні компоненти при взаємодії з клітиною хазяїна. До таких препаратів належать лектини — це білки або глікопротеїни, які мають здатність специфічно та зворотно взаємодіяти з глікокон'югатами клітин, не виключаючи порушення структури останніх. Лектини присутні у будь-якій біологічній системі, відіграють провідну роль у процесах вуглеводно-білкового впізнавання та мають широкий спектр біологічної дії. До таких препаратів належить препарат Лективір, синтезований та виділений з ростового середовища росту сапрофітної культури *Bacillus subtilis* в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Лектин розпізнає тонкі відмінності в структурі сіалових кислот: їх кількість, типи, форми,

зв'язки. Найбільшу спорідненість він проявляє до сіаловмісних глікокон'югатів, які мають α 2,3— α 2,6 зв'язки. Саме таку структуру мають термінальні частини олігоцукрів глікопротеїну в багатьох вірусів, що відіграють ключову роль у розпізнаванні вірусами клітин-мішеней.

Препарат Лективір нетоксична речовина з високою специфічною активністю. Це глікопротеїн, який містить у своєму складі 76,0% білка та 5,1% вуглеводів.

Метою дослідження було вивчення антивірусної активності (на моделі грипозної інфекції) препарату Лективір.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використовували алантоїсні культури штамів вірусів грипу, які були одержані з мурею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського, РФ:

- штам вірусу грипу A/PortChalmers/1/73 (H3N2) — інфекційний титр алантоїсної культури 7,0 lg EID₅₀, титр гемаглютиніну — 1:256 ГАО/0,2 мл;
- штам A/FM/1/47 (H1N1) — інфекційний титр алантоїсної культури — 7,0 lg EID₅₀/0,2 мл, титр гемаглютиніну — 1:512 ГАО/0,2 мл;
- штам вірусу грипу A/FM/1/47(H1N1) адаптований до легеневої тканини мишей. Інфекційний титр — 4,0 lg LD₅₀, титр гемаглютиніну — 1:256 ГАО/0,2 мл.

Лективір. Препарат одержано в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Активна субстанція — лектин, синтезується та виділяється у середовище росту сапрофітної культурою *Bacillus subtilis*.

Лективір визначає тонкі відмінності в структурі сіалових кислот — їх кількість, типи, форми, зв'язки. Найбільшу спорідненість він проявляє до сіаловмісних глікокон'югатів, які мають α 2,3 або α 2,6 зв'язки.

На основі модифікації субстанції лектину розроблена лікарська форма препарату, яка одержала назву Лективір.

Реакція гемаглютинації. Реакцію гемаглютинації (РГА) ставили паралельно з 1% курячими еритроцитами або 0,75% еритроцитами морської свинки за загально прийнятою методикою [2].

Визначення нейрамінідазної активності. Визначення нейрамінідазної активності проводили за методом Aminoff [4]. До розведень нейрамінідази (0,1 мл) додавали 0,1 мл препаратів в різних