

**Н.Н. Козань. Взаимосвязь общих фенотипических признаков человека и цитологических параметров нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. – Статья.**

**Аннотация.** В статье представлены данные цитологического исследования нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и установлена их взаимосвязь с антропометрическими и антропометрическими параметрами у лиц гуцульской, бойковской, лемковской этнотерриториальной групп, компактно проживающих на территории Прикарпатья.

**Ключевые слова:** судебная медицина, идентификация личности, фенотип, генотип.

**N. Kozan. Communication of general phenotypological survey of human and cytological parameters of neutrophilic granulocytes of peripheral blood. – Article.**

**Summary.** The article presents the data of the cytological study of peripheral blood neutrophilic granulocytes and establishes their interrelation with anthroposcopic and anthropometric parameters in individuals of Hutsul, Boyk, Lemko ethno-territorial groups that live compactly on the territory of the Precarpathian region.

**Key words:** forensic medicine, person identification, phenotype, genotype.

**УДК 615.33:615.355:579.61**

**В.А. Малиновский**

кандидат биологических наук,  
доцент кафедры общей и клинической фармакологии  
Одесский медицинский институт  
Международного гуманитарного университета,  
г. Одесса, Украина

**Е.А. Окунь**

студентка второго курса фармацевтического факультета  
Одесский медицинский институт  
Международного гуманитарного университета,  
г. Одесса, Украина

## **ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ**

**Аннотация.** Дана характеристика бета-лактамазам микробного происхождения, обуславливающим устойчивость бактерий к бета-лактамным антибиотикам. Показано, что наиболее эффективным способом восстановления активности антибиотиков является их использование в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

**Ключевые слова:** резистентность, бета-лактамазы, ингибиторы бета-лактамаз, клавуланат, сульбактам.

Антибиотики являются наиболее эффективными лекарственными препаратами для клинического лечения инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями. Среди них особое место занимают бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы), поскольку они относятся к группе антибактериальных лекарственных средств, с которых и началась эра антибиотиков и которые не только показывают высокую эффективность при лечении различных бактериальных инфекций уже более 65-ти лет, но и составляют более 65% рынка всех антибиотиков [5; 9]. Они же и стали первыми мишенями для ряда бактерий, эволюционно развивших способность их инактивировать с помощью специфических ферментов, получивших название бета-лактамаз [4]. Следует отметить, что ещё в 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) принят фундаментальный документ «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности», акцентирующий внимание на проблеме антибиотикоустойчивости [17], а в 2004 г. в плане реализации этой стратегии на совещании экспертов ВОЗ в Веринигероде (Федеративная Республика Германия) предложено рассматривать феномен антимикробной резистентности, в частности антибактериальной резистентности (далее – АБР), как новую инфекцию [8].

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. При-

родная резистентность характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишеней для действия антибиотика, и антибиотик в этом случае клинически неэффективен. Приобретенная же устойчивость возникает вследствие отбора микроорганизмов либо за счет возникновения мутаций хромосомной или плазмидной ДНК, либо путем горизонтального переноса генов устойчивости в популяции. Формирование резистентности предопределено или осуществляется на генетическом уровне [7]. Все известные на сегодняшний день биохимические механизмы АБР можно подразделить на несколько групп: 1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов (далее – АБП); 2) инактивация АБП; 3) активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс); 4) нарушение проницаемости оболочки микробной клетки; и 5) защита мишени [8].

Самые распространенные в настоящее время виды резистентности связаны с выработкой бактериями ферментов бета-лактамаз, способных гидролизовать бета-лактамно кольцо антибиотиков. Эти ферменты эволюционируют с высокой скоростью, характеризуются структурной изменчивостью и высокой мутабельностью. Их количество уже насчитывает более 1 300 представителей [2].

В настоящее время известны два основных типа бета-лактамаз, которые структурно и каталитически отличаются друг от друга. К первому типу относятся *сериновые* бета-лактамазы класса А (2а-, 2b-, 2br-пенициллиназы, 2be-, 2ber-, 2e-цефалоспорины расширенного спектра, 2be-, 2ber-монобактамазы, 2с-, 2се-карбенициллиназы, 2се-цефепимазы и 2f-карбапенемазы), класса С (1- и 1е-цефалоспорины), класса D (2d-клоксациллиназы, 2de-цефалоспорины расширенного спектра и 2df-карбапенемазы). Вторым типом представлен *металло-бета-лактамазами* единственного класса В (3а-, 3b-карбапенемазы) [11; 3].

Устойчивость к бета-лактамам антибиотикам также обусловлена тем, что бактерии способны приобретать плазмиды, содержащие несколько генов, кодирующих бета-лактамазы различных классов. В последнее время были выявлены грамотрицательные бактерии, которые содержат плазмиды с генами, кодирующими несколько металло-бета-лактамаз, включая металло-бета-лактамазу New-Dehli (NDM-1). Такие плазмиды быстро распространяются среди различных видов бактерий. В результате появляются бактерии, обладающие множественной устойчивостью (MDR – multiple drug resistance) ко всем известным лактамным антибиотикам [10].

Для подавления роста устойчивых штаммов микроорганизмов было предложено использовать необратимые ингибиторы бета-лактамаз. Такие ингибиторы были получены в результате проработки нескольких стратегий: во-первых, путём дизайна молекул антибиотиков, изначально имеющих более высокую устойчивость к действию бета-лактамаз; во-вторых, подбором клинически значимых комбинаций бета-лактаменных антибиотиков и ингибиторов бета-лактамаз; в-третьих, синтезом ингибиторов бета-лактамаз, представляющих собой такие же бета-лактаменные структуры с низким уровнем аффинности по отношению к пенициллинсвязывающим белкам (далее – ПСБ), но тем не менее образующих стабильные комплексы с бета-лактамазами [6; 4; 5; 9].

«Идеальный» ингибитор бета-лактамаз должен обладать следующими свойствами: а) высокой аффинностью к клинически значимым бета-лактамазам; б) необратимым подавлением ферментов; в) активностью при минимальной концентрации в органических жидкостях; г) отсутствием индуцирующего влияния на продукцию самих бета-лактамаз; д) одинаковой фармакокинетикой с «препаратом партнёром»; е) возможностью перорального и парентерального применения; ж) отсутствием токсичности или ее минимальными проявлениями [4].

К ингибиторам бета-лактамаз, которые в настоящее время нашли широкое клиническое применение, относятся: клавуланат (клавулановая кислота), сульбактам и тазобактам [14].

*Клавулановая кислота* получена ещё в середине 70-х гг. XX в. при биосинтезе *Streptomyces spp.* и активна относительно большого числа хромосомных и плазмидных бета-лактамаз грамположительных и грамотрицательных бактерий. Сульбактам и тазобактам структурно являются полусинтетическими производными пеницилловой кислоты, а точнее, ее солями – сульфонами. Все они имеют одинаковый механизм действия, который направлен на связывание и образование стабильных комплексов с бета-лактамазами [1]. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько доступных комбинаций бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, большинство из которых в своей основе имеют антибиотик из группы пенициллинов. Клавуланат – первый ингибитор бета-лактамаз, получивший широкое клиническое применение, является почти идеальным ингибитором. Он высокоактивен в отношении бета-лактамаз класса А, особенно хромосомных бета-лактамаз *Bacteroides spp.*, *S. diversus*, *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, стафилококковых пенициллиназ, а также бета-лактамаз TEM и SHV, которые часто вырабатываются представителями семейства Enterobacteriaceae, Haemophilus

*influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Хотя наблюдается рост устойчивости микробов, обусловленный выработкой бета-лактамаз, большинство клинически значимых бета-лактамаз сохраняет свою чувствительность к клавуланату [15].

Сам по себе клавуланат, проявляя слабые свойства антибиотика, способен связываться с ПСБ грамположительных и грамотрицательных бактерий, как и другие бета-лактамы. У пневмококков он селективно связывается с ПСБ. Сделано предположение, что дополнительное связывание с различными ПСБ и последующий аутолиз приводят к усилению активности бета-лактамных антибиотиков за счет присутствия клавуланата в дополнение к его анти-бета-лактамазной активности. Кроме того, амоксициллин/клавуланат усиливает способность полиморфноядерных нейтрофилов к внутриклеточному киллингу [12].

В комбинированных препаратах клавуланат применяется в сочетании с амоксициллином, ампициллином, карбенициллином или тикарциллином. Изначально форма выпуска амоксициллина/клавуланата для взрослых была представлена комбинацией амоксициллина в дозе 250 мг и клавулановой кислоты в дозе 125 мг для взрослых и 3,2 мг/кг для детей (суточные дозы 250–375 мг и 6,4–10 мг/кг, соответственно). До недавнего времени амоксициллин/клавуланат назначали по 375 мг (в соотношении 2 : 1), но позднее стали увеличивать дозировку – по 625 мг (в соотношении 4 : 1) каждые 8 ч. Суточная доза клавуланата при этом превышает уровень, необходимый для инактивации β-лактамаз, и увеличивает частоту нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, дисбактериоз и др. [1].

Другим широко распространённым ингибитором бета-лактамаз в комбинации с ампициллином, амоксициллином и цефоперазоном является **сульбактам** – полусинтетическое производное пеницилловой кислоты. Он является также необратимым ингибитором и по своим характеристикам вполне удовлетворяет условиям «идеального» ингибитора бета-лактамаз, так как: во-первых, обладает высокой стабильностью и активностью в жидких средах; во-вторых, хорошо проникает в ткани организма; в-третьих, применяется как внутрь, так и парентерально (внутримышечно и внутривенно); в-четвёртых, не является индуктором бета-лактамаз; в-пятых, сам активен в отношении некоторых бактерий, например, *Neisseria spp.*, *Bacteroides fragilis* и *Acinetobacter species* [16]. В отличие от клавуланата сульбактам более стабилен в водных растворах, обладает более выраженной самостоятельной антибактериальной активностью и более устойчив к действию большинства плазмидных бета-лактамаз. Сульбактам воздействует на бета-лактамазы II–IV классов, вызывая их необратимую блокаду [13].

Комбинированные антимикробные препараты амоксициллин/клавуланат (далее – А/К), как и ампициллин/сульбактам (далее – А/С), широко применяется в самых разнообразных областях медицины. В педиатрической практике при оценке динамики развития резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей к А/С она не возросла за 5-летний период, в отличие, например, от цефалоспоринов I поколения и котримоксазола. А/К и А/С широко используются и для периоперационной антибиотикопрофилактики (далее – ПАП) у взрослых и детей. Согласно ряду международных и отечественных рекомендаций, ингибиторозащищенные аминопенициллины и комбинации цефалоспоринов I–II поколения с метронидазолом являются препаратами выбора для ПАП при операциях на дистальных отделах пищеварительного тракта, лор-органах, желчевыводящих путях и органах репродуктивной системы. Ингибиторозащищенные аминопенициллины успешно используют также при интраабдоминальных инфекциях. При анализе результатов 79 рандомизированных исследований клиническая эффективность А/С составляла 87%, что соответствовало эффективности карбапенемов, комбинациям цефотаксима с метронидазолом, клиндамицина с тобрамицином, цефалоспоринов II поколения и пиперациллин/тазобактама (далее – П/Т). При вторичном перитоните клиническая эффективность А/К оказалась сходной с имипенемом, однако частота эрадикации возбудителя была несколько ниже. А/С и А/К также успешно используются в гинекологии. Так, А/С проявляет достаточную эффективность при остром или обострённом хроническом сальпингоофорите. При инфицированных поражениях стоп у больных сахарным диабетом А/С и А/К в целом были одинаково эффективны при сравнении их с линезолидом. Тем не менее у беременных, которым противопоказаны фторхинолоны, А/К остается препаратом выбора. По данным сравнительного исследования, частота назального носительства *S.pneumoniae* и *H.influenzae* оказалась сходной после лечения амоксициллином/сульбактамом у 289 детей с нерезидивирующим острым средним отитом. Более того, при назначении им А/К и А/С клиническая эффективность через 12–14 и 28–42 дней от начала лечения была сходной (98,3% и 95,1% для А/К и 98,3% и 94,2% для А/С) [6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций. *Пульмонология и аллергология*. 2008. № 4. С. 33–38.
2. Изучение каталитических свойств бета-лактамаз / В. Григоренко и др. *Вестник Московского университета*. Серия 2 «Химия». 2015. Т. 56. № 6. С. 336–342.
3. Дуда О., Горбаль Н., Масалітіна О. Роль бета-лактамаз у формуванні антибіотикорезистентності. *Ліки України*. 2015. № 5 (191). С. 4–8.
4. Козлов Р., Веселов А. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2006. Т. 8. № 2. С. 173–185.
5. Оганесян Н. Новые данные об ингибиторах ферментов, модифицирующих антибиотики. *Биологический журнал Армении*. 2015. № 4 (67). С. 31–37.
6. Ингибиторзащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии / Э. Ортенберг и др. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005. Т. 7. № 4. С. 393–402.
7. Селюк М., Козачок Н., Селюк О. Пути решения антибиотикорезистентности. *Семейная медицина*. 2013. № 2 (46). С. 28–32.
8. Сидоренко С., Тишков В. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. *Успехи биологической химии*. 2004. Т. 44. С. 263–306.
9. Efficacy of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in the prevention of infection and dry socket after third molar extraction. A systematic review and meta-analysis / M.-I. Arteagoitia et al. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2016. V. 21. № 4. P. 494–504.
10. Bush K. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Current Opinion in Microbiology*. 2010. V. 13. № 5. P. 558–564.
11. Bush K., Jacoby G. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010. V. 54. № 3. P. 969–976.
12. Finlay J., Miller L., Poupard J. A review of the antimicrobial activity of clavulanate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. V. 52. № 1. P. 18–23.
13. Kazmierczak A.  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Antibacterial and Antifungal Agents: monograph* / editor A. Bryskier. Washington DC : ASM-Press, 2005. 1426 p.
14. Konaklieva M. Molecular Targets of  $\beta$ -Lactam-Based Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *Antibiotics*. 2014. V. 3. № 2. P. 128–142.
15. Livermore D.  $\beta$ -Lactamase-mediated resistance and opportunity for its control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. V. 41 (suppl. D). P. 25–41.
16. Rodríguez-Guardado A., Blanco A., Cartón J.A. Ampicillin/Sulbactam in Combination : A Review of its Use in the Treatment of Severe Bacterial Infections. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2010. № 2. P. 1–13.
17. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2001. 105 p.

**В.О. Малиновський, Е.А. Окунь. Інгібітори бета-лактамаз. – Стаття.**

**Анотація.** Дана характеристика бета-лактамаз мікробного походження, що зумовлює стійкість бактерій до бета-лактамних антибіотиків. Показано, що найбільш ефективним способом відновлення активності антибіотиків є їх використання в комбінації з інгібіторами бета-лактамаз.

**Ключові слова:** резистентність, бета-лактамази, інгібітори бета-лактамаз, клавуланат, сульбактам.

**V. Malinovskii, E. Okun. Inhibitors of beta-lactamases. – Article.**

**Summary.** Characteristic of beta-lactamases of microbial origin that causing bacteria resistance toward beta-lactam antibiotics is given. It is shown that the most effective way of antibiotics activity recovery is by their use in combination with beta-lactamases.

**Key words:** resistance, beta-lactamases, inhibitors of beta-lactamases, clavulanate, sulbactam.