

Левковець М.С.

студент,

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ДО ВАНКОМІЦИНУ, МЕХАНІЗМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

В останні роки в усьому світі відзначається значне зростання резистентності збудників бактеріальних інфекцій до антимікробних препаратів. При проведенні антибіотикотерапії виникають дві проблеми: збільшення частоти виділення резистентних штамів мікроорганізмів і нестача антибіотиків, здатних подавляти їх розвиток і поширення.

Staphylococcus aureus є відомим за своєю високою здатністю до набуття стійкості до багатьох антибіотиків. Загальне навантаження на стафілококову хворобу, особливо спричинену штамми резистентними до метициліну *S. aureus* (MRSA), збільшується в багатьох країнах як в закладах охорони здоров'я, так і в суспільстві [1].

Глікопептидні антибіотики, в особливості ванкоміцин, традиційно були основою лікування MRSA. Він зв'язується з дипептидом D-Ala4-D-Ala5 ліпиду II клітинної стінки бактерій і запобігає трансглікозиляції та транспептидації, що каталізуються пеніцилінзв'язуючими білками (PBP2 і PBP2a), і перешкоджає реконструкції пептидоглікану.

Різке збільшення використання даного антибіотику, призвело до появи проміжної та резистентної до ванкоміцину форм MRSA, що викликає занепокоєння з приводу майбутнього в якому може не існувати ефективних бактерицидних антибіотиків проти цього мікроорганізму [2].

У 1997 році з Японії надійшло перше повідомлення про *S. aureus* з проміжною резистентністю до ванкоміцину (VISA), які виникають при тривалому лікуванні, шляхом отримання багаторазових мутацій хромосомних генів, які впливають на біосинтез клітинної стінки та гомеостаз і мають значення МПК (мінімальна пригнічуюча концентрація) 4–8 мкг/мл, тоді як чутливий до ванкоміцину, *S. aureus* (VSSA) має МПК ≤ 2 мкг/мл. Всі ізоляти VISA були MRSA і не були клональними. Багато пацієнтів отримували терапію ванкоміцином та мали інфекцію викликану MRSA.

Нові повідомлення про інфекції, спричинені ванкоміцин-резистентним *S. aureus* (VRSA), викликають велике занепокоєння, оскільки вони відображають як повну резистентність, так і інший механізм розповсюдження. На відміну від хромосомно-опосередкованої резистентності для штамів VISA, штами VRSA набувають стійкості шляхом кон'югальної передачі оперона *vanA* з *Enterococcus faecalis*, підвищуючи спектр більш ефективного способу для поширення гена резистентності серед штамів стафілококів.

Проміжними в еволюції VISA є гетеро-VISA (h-VISA) штами, варіанти, де більшість клітин у популяції мають МПК 2 мкг/мл або менше і, таким чином, визначаються як чутливі, але містять стійкі субпопуляції. Гіпотеза припускає, що при впливі ванкоміцину ізоляти VISA виділяються з резистентних до ванкоміцину субпопуляцій. Субпопуляція VISA часто повільно росте і її іноді важко виявити в діагностичній лабораторії за допомогою E-тесту [3].

Знижена сприйнятливість до ванкоміцину, як виявилось, є наслідком змін біосинтезу пептидоглікану. Штами VISA відрізняються додатковими кількостями синтезованого пептидоглікану, що призводить до неправильної форми та потовщення клітинної стінки. Це призводить до того, що антибіотику стає важче зустріти свою мішень – ліпід II, на зовнішній стороні цитоплазматичної мембрани в перегородці поділу, де відбувається активний біосинтез клітинної стінки. Також зменшується зшивання пептидоглікану, що забезпечує велику кількість помилкових мішеней D-Ala-D-Ala, які ізолюють препарат, перешкоджають дифузії до мембрани. Потім зв'язаний ванкоміцин виступає як подальша перешкода молекулам лікарських засобів, що досягають своєї мішені на цитоплазматичній мембрані [4].

У деяких штамів VISA підвищення рівня заміщення D-аланіну на тейхоевих кислоти змінює заряд клітинної оболонки, який діє на відштовхування позитивно заряджених глікопептидів. Повне секвенування геномів штамів, виділених від пацієнтів після тривалого лікування, дали уявлення про складний та неоднорідний характер набуття резистентності. Взагалі вважається, що початковий крок відбувається в одному з декількох глобальних регуляторів, які прямо чи опосередковано змінюють біосинтез клітинної стінки та фізіологію клітин. Однак, точні молекулярні механізми цих змін в біосинтезі пептидоглікану ще точно не з'ясовані [1; 3].

Друга форма резистентності до ванкоміцину, а саме VRSA є наслідком ймовірної кон'югальної передачі оперона *vanA* від стійких до ванкоміцину бактерій *E. faecalis*. Ентерококи набули здатності виражати стійкість до високого рівня ванкоміцину. Гени *van* розташовані на рухомих генетичних елементах і кодують індукцйбельні ферменти, які забезпечують біосинтез попередників пептидоглікану, внаслідок чого синтезується молекула ліпиду II з D-лактатом, яка заміщує звичайну молекулу ліпиду II з D-Ala5. Ця структура має значно знижену спорідненість до ванкоміцину, але може бути використана як субстрат для транспептидації PBP2 на кінцевій стадії біосинтезу стінок. Ізоляти VRSA демонструють повну резистентність до ванкоміцину з МПК ≥ 128 мкг/мл [5].

Побоювались, що виникнення і поширення VRSA призведе до серйозних інфекцій, які не будуть піддаватися лікуванню ванкоміцином. Однак, ці штами не поширилися і не утворювалися в умовах лікарні. Після введення детермінант *vanA* в модель гомогенного штаму COL, стійкого до метициліну високого рівня, було показано, що PBP2a не може використовувати ліпід II з D-Ala-D-лактатом. У двох штамів VRSA, що зустрічаються в природі, була дуже тривала затримка, перш ніж вони могли почати зростати в інгібуючій концентрації ванкоміцину *in vitro*. Нарешті, плазміда, що переносить *van* гени, є генетично нестабільною. Отже, поєднання цих факторів дещо зменшує ймовірність того, що штами VRSA швидко стануть широко поширеними [6].

Таким чином, поширення MRSA з лікарні в суспільство, разом із появою VISA та VRSA, стало головною причиною занепокоєння серед лікарів та мікробіологів. Наявні варіанти лікування інфекцій викликаних даними штамми зараз серйозно скомпрометовані, тому наразі існує необхідність в детальному вивченні антибіотикорезистентності, правильно розроблених схемах лікування, а також в розробці нових класів протимікробних препаратів, ефективних проти MRSA, VISA та VRSA.

Список використаних джерел:

1. Foster T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects // FEMS Microbiology Reviews, 2017. – Vol. 41. – P. 430–449.
2. Chambers H.F., Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. // Nat Rev Microbiol 2009. – Vol. 7. – P. 629–641.
3. Howden B.P, Peleg A.Y, Stinear T.P. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA // Infect Genet Evol. 2014. – Vol. 21. – P. 575–582.

4. Lowy F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus* // *J Clin Invest*. 2003. – Vol. 111(9). – P. 1265–1273.
5. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. // *J Clin Invest* 2014. – Vol. 124. – P. 2836–2840.
6. McGuinness W. A., Malachowa N., DeLeo F. R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus* // *Yale J Biol Med*. 2017. – Vol. 90(2). – P. 269–281.