

Казахский национальный медицинский университет им. С.  
Д. Асфендиярова  
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии  
Факультет «Общая медицина»

## Лекция №6:

«Микробиологические и молекулярно-биологические основы химиотерапии и химиопрофилактики. Антибиотики. Механизмы лекарственной устойчивости бактерий. Стерилизация. Дезинфекция. Асептика. Антисептика»

Лектор: Бармакова А.М.

**АНТИБИОТИКИ** - вещества природного происхождения, обладающие выраженной биологической активностью. Они могут быть получены из микробов, растений, животных тканей и синтетическим путем. Anti- против, bios- жизнь.

1890г - Благовещенский –  
использовал синегнойную палочку  
для лечения сибирской язвы у  
животных

1920г - Флеминг- открыл  
пенициллин (*P. Notatum*)

1943г - Ваксман - стрептомицин

1942г - Ермольевой З.В.- получен  
советский пенициллин  
(*P. Crustosum*)

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

## 1. ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:

- **из актиномицетов** (эритромицин, стрептомицин, тетрациклин, неомицин, левомицитин и др.)
- **из грибов** (пенициллин, цефалоспорины)
- **из бактерий** (полимиксин, бацитрацин)
- **из растений** (фитонциды)
- **из животных** (лизоцим, экмолин, интерферон)

## 2. ПО ХИМИЧЕСКОМУ СОСТАВУ:

- **В – ЛАКТАМАЗНЫЕ** ( имеют  $\beta$ -лактамное кольцо ) – пенициллины- природные продуцируются грибами рода *Penicillium*, цефалоспорины- продуцируются грибами рода *Cephalosporium*.
- **АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ** - левомецетин
- **СОДЕРЖАЩИЕ 4 КОНДЕНСИРОВАННЫХ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛА** - тетрациклины (природные-хлортетрациклин,тетрациклин, окситетрациклин; полусинтетические- доксициклин,миноциклин)

- **АМИНОГЛИКОЗИДЫ**- стрептомицин (первый), канамицин, мономицин-1го поколения; гентамицин-2го поколения, сизомицин, тобрамицин-3го поколения
- **МАКРОЛИДЫ**- (содержат макроциклическое лактонное кольцо с присоединенными комбинациями необычных сахаров (аминосахара, безазотистые сахара и т.д.) - эритромицин, олеандомицин,- природные, продуцируются *Streptomyces*; рокситроцин, диритромицин-полусинтетические
- **ПОЛИПЕПТИДЫ** - полимиксин, бацитрацин (продуцируются *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* перед спорообразованием)

**ПОЛИЕНОВЫЕ** (ациклические соединения)- противогрибковые препараты (леворин, нистатин, амфотерицин продуцируются *Streptomyces*)

**НЕПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ** – фторхинолоны, ципрофлоксацин, офлоксацин и др – на грам(-) бактерии.

**ДИАМИНОПИРИМИДИНЫ** – триметоприм, пириметамин

### ***3. ПО СПЕКТРУ ДЕЙСТВИЯ:***

**Мишени а/б –только вегетирующие клетки, но не споры. Выбор а/б определяет спектр его активности**

- УЗКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**
- ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

#### 4. АНТИБИОТИКИ СО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
- ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ
- ПРОТИВОВИРУСНЫЕ
- ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ
- ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ

## 5. ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ:

### -ПОДАВЛЯЮЩИЕ СИНТЕЗ КС:

пенициллины, цефлоспорины, циклосерин

### -ДЕЙСТВУЮТ НА ЦПМ:

полимиксины, полиеновые а/б.

### -ПОДАВЛЯЮТ СИНТЕЗ БЕЛКА НА РИБОСОМАХ:

аминогликозиды, тетрациклины, хроламфеникол,  
макролиды

### -ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ И ТРАНСКРИПЦИЮ

противоопухолевые препараты

### -ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА РНК НА УРОВНЕ ДНК- МАТРИЦЫ:

рифампицины

## 6. ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ:

- **БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ** (способность тормозить рост микроорганизмов)- тетрациклин
- **БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ** (вызывающая гибель вегетативных форм микроорганизмов) - цефалоспорины, аминогликозиды

Существует 3 условия, при которых а/б может оказывать бактерицидное или бактериостатическое действие на клетку:

- А/б должен проникать в клетку
- А/б должен вступать во взаимодействие с так называемой структурой, которая выполняет важную роль для жизнедеятельности клетки (рибосомой, ДНК)
- А/б должен при том сохранять свою структуру.

## ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К АНТИБИОТИКАМ:

- 1. При низкой концентрации (10-30 мкг/мл) должен убивать возбудителя болезни или подавлять его рост и размножение**
- 2. Активность антибиотика не должна снижаться под действием жидкостей организма**

**3. Должен быстро воздействовать на микроорганизм, чтобы за короткий срок прервать его жизненный цикл**

**4. Не должен вредить макроорганизму.**

**5. Высокая избирательность антимикробного эффекта в дозах не токсичных для организма**

**6. Не должен препятствовать процессу выздоровления**

- 7. Не должен снижать и тем более подавлять иммунологические реакции, не должны наносить ущерба ИС.**
- 8. Отсутствие или медленное развитие резистентности возбудителя к препарату в процессе его применения**
- 9. Хорошая всасываемость и выведение препарата**
- 10. Удобная лекарственная форма для различных возрастных групп, стабильность в обычных условиях хранения**

## **ОСЛОЖНЕНИЯ:**

- СНИЖЕНИЕ ИММУННЫХ СИЛ ОРГАНИЗМА**
- АЛЛЕРГИЯ (крапивница, дерматиты, ринит, анафилактический шок)**
- СУПЕРИНФЕКЦИЯ, ВТОРИЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ (кандидоз)**
- ДИСБАКТЕРИОЗ -гибель нормальной микрофлоры**
- АВИТАМИНОЗ**

**-ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ (поражение вестибулярного аппарата- канамицин, стрептомицин; почеч- полимиксин, мономицин;**

**-ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (тератогенное действие)**

**-РАЗВИТИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

**-ЭНДОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ- массовая гибель бактерий, выделение и поступление в кровь эндотоксина**

**-При воздействии на микроорганизм - могут меняться морфологические, б/х и др. свойства (L-формы). Их трудно идентифицировать**

# ОСНОВЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ:

## 1. РАЗРУШЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ

АНТИБИОТИКА-(пенициллиназа ( $\beta$ -лактамаза)-структуру пенициллинов, цефалоспоринов)

## 2. МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ АНТИБИОТИКА

(Гены, содержащиеся в R- плаزمидах, кодируют белки, которые вызывают различные модификации молекул А/Б путем их ацетилирования, фосфорилирования или аденилирования. Так инактивируются аминогликозиды, макролиды).

**3. ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ  
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ К ДЕЙСТВИЮ  
АНТИБИОТИКОВ МИШЕНЕЙ**

**4. ОБРАЗОВАНИЕ БАКТЕРИЯМИ  
«ОБХОДНОГО» ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ДЛЯ  
БИОСИНТЕЗА БЕЛКА-МИШЕНИ, который  
оказывается нечувствительным к данному  
химиопрепарату - резистентность к САП**

**5. ФОРМИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА  
АКТИВНОГО ВЫВЕДЕНИЯ ИЗ КЛЕТКИ  
АНТИБИОТИКА, НЕ УСПЕВАЕТ ДОСТИЧЬ  
СВОЕЙ МИШЕНИ (тетрациклины)**

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Виды устойчивости:

1. Естественная – отсутствие «мишеней» для воздействия антибиотиков
2. Приобретенная:
  - первичная (обусловлена свойствами а/б и микроорганизмов, до начала лечения)
  - вторичная (основана на изменении генома бактерии в результате мутации, возникает при контакте с а/б)
3. Множественная
4. Хромосомная
5. R-плазмидная

# **ПРИБРЕТЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МОЖЕТ РАЗВИВАТЬСЯ ПО 2 ТИПАМ:**

- **ПО СТРЕПТОМИЦИНОВОМУ ТИПУ-**  
«одноступенчатая мутация», когда появление мутантов с высокой степенью устойчивости происходит быстро, после одно-двукратного контакта с а/б (стрептомицины, макролиды)
- **ПО ПЕНИЦИЛЛИНОВОМУ ТИПУ:**  
развивается постепенно, путем «многоступенчатой мутации». Селекция устойчивых вариантов происходит медленно (пенициллин, левомицитин, циклосерин)

## **СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ:**

- **Систематическое получение новых препаратов**
- **Смена антибиотиков для лечения (через 10-15 дней меняется чувствительность )**
- **Комбинирование препаратов**
- **Определение чувствительности микроба и использование только эффективных препаратов**
- **Запрет на использование медицинских антибиотиков в ветеринарии и пищевой промышленности**
- **Запрещение самолечения**
- **Назначать строго по показаниям**
- **Начинать лечение с ударных доз**

# ПРИНЦИПЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

- Определение антибиотикочувствительности
- Выбор наиболее активного и менее токсичного антибиотика
- Правильный выбор дозы препарата и метода введения
- Своевременное начало и необходимая продолжительность лечения
- Знание характера и частоты побочных реакций
- Комбинирование препаратов

## **Комбинирование а/б**

**При состояниях , угрожающих жизни больного (назначать препарат широкого спектра действия, не дожидаясь теста на чувствительность) - до начала лечения взять образцы на бактериологическое исследование и при необходимости заменить.**

# **МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ:**

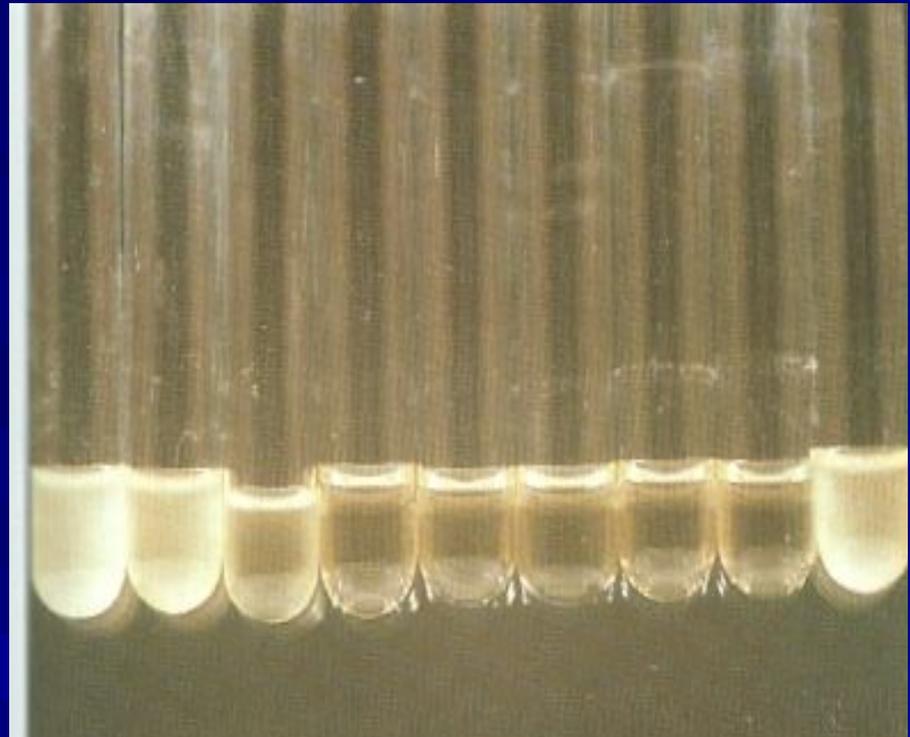
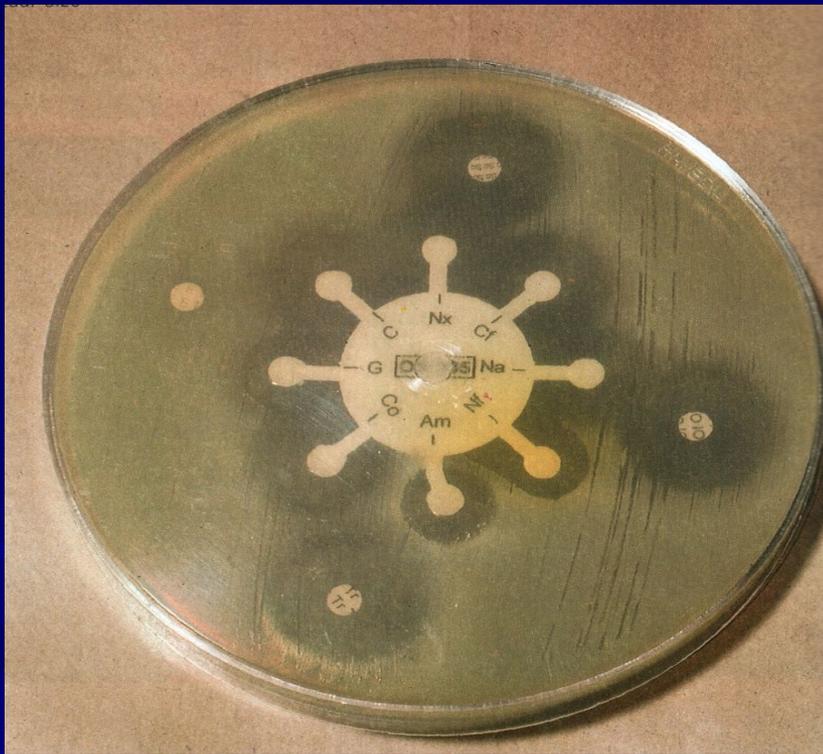
## **1. МЕТОД ДИФФУЗИИ В АГАР С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНЫХ ДИСКОВ**

**Результат учитывают по диаметру зоны задержки роста  
испытуемой культуры.**

## **2. МЕТОД СЕРИЙНЫХ РАЗВЕДЕНИЙ В ЖИДКИХ СРЕДАХ**

**Это метод позволяет установить МИК.**

## Метод бумажных дисков



## Метод серийных разведений

- **МИК, ЕД- минимальное количество антибиотика, которое задерживает рост стандартного штамма микробов определенного вида и соответствует наибольшему разведению препарата, тормозящему рост тест - культуры.**
- **Обычно 1мкг хим. чистого препарата соответствует 1ЕД**

# СТЕПЕНИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

1. **Чувствительные** — штаммы, рост которых прекращается при использовании доз препарата в терапевтических концентрациях.
2. **Умеренночувствительные** — штаммы, для угнетения которых требуются максимальные дозы препарата.
3. **Устойчивые** — штаммы, для подавления роста которых требуются дозы препарата токсичные для организма.

**ХИМИОТЕРАПИЯ** – это лечение химическими веществами людей и животных

**Химиопрепараты** - лекарственные средства избирательно действующие на определенный микроорганизм в определенных дозах.

В отличие от дезинфектантов, химиопрепараты действуют на микробы, не оказывая действия на клетки и организм больного.

1909 г.- Эрлих предложил лечение сифилиса препаратами мышьяка