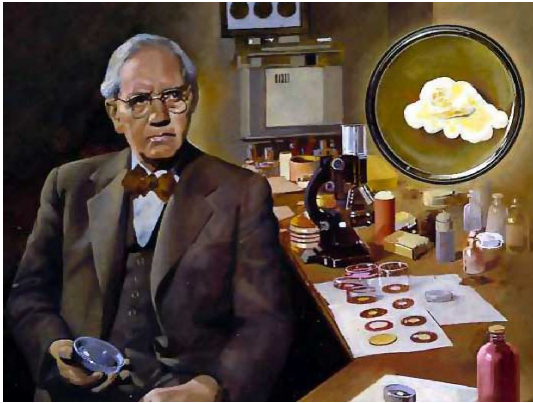


Антибиотики



Шотландский бактериолог А. Флеминг в 1928 г. **случайно** обнаружил бактерицидное действие плесневых грибов *Penicillium notatum* благодаря пенициллину (исторически первый антибиотик).

Благодаря применению пенициллина были спасены сотни тысяч солдат во время Второй мировой войны.

В 1942 году аналог пенициллина был получен в СССР Зинаидой Ермольевой и Тamarой Балезиной – советскими микробиологами.

Пенициллин так и остался не запатентованным. Флеминг, Чейн и Флори, получившие за открытие и получение пенициллина Нобелевскую премию в 1945 году, отказались получать патенты. Они считали, что вещество, которое может спасти человечество, не должно служить источником дохода.

Антибиотики

Достоинства	Недостатки
Высокая биологическая активность, быстрый терапевтический эффект при тяжелых инфекциях.	Осложнения макроорганизма: изменение биохимических характеристик крови человека;
Избирательность биологического действия (не действуют на клетки макроорганизма).	угнетение кроветворения;
Лечение инфекционных заболеваний человека и животных.	отрицательное действие на иммунную систему: -развитие аллергических реакций; - иммуносупрессии;
Защита растений от болезней, вызываемых бактериями и грибами.	Дисбактериоз;
Стимуляция роста сельскохозяйственных животных.	токсическое действие, в том числе, эндотоксический шок (высвобождение больших количеств эндотоксина при гибели грамотрицательных бактерий).
Предотвращение порчи мяса, рыбы и других продуктов.	Изменения микроорганизмов: появление новых устойчивых штаммов;
Применение в исследованиях специфических функций клетки (синтеза муреина, биосинтеза белка и т. д.).	формирование атипичных форм (например, к образованию L-форм бактерий) и персистирующих форм микроорганизмов.

Классификация антибиотиков

По химической структуре

По спектру действия

По механизму действия

По типу действия

- 1) антибиотики с бактерицидным действием (влияющие на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану);
- 2) антибиотики с бактериостатическим действием (влияющие на синтез макромолекул).

По способу получения:

- природные антибиотики – биологический синтез;
- полусинтетические антибиотики - биосинтез с последующими химическими модификациями;
- синтетические *аналоги* природных антибиотиков – химический синтез.

Основными источниками получения природных и полусинтетических антибиотиков стали:

- **Актиномицеты** (особенно стрептомицеты - род *Streptomyces*) — ветвящиеся бактерии. Они синтезируют большинство природных антибиотиков (80 %).
- **Плесневые грибы**— синтезируют природные бета-лактамы (грибы рода *Cephalosporium* и *Penicillium*) и фузидиевую кислоту.
- **Типичные бактерии**— например, эубактерии, бациллы, псевдомонады — продуцируют бацитрацин, полимиксины и др.

Классификация антибиотиков по спектру действия

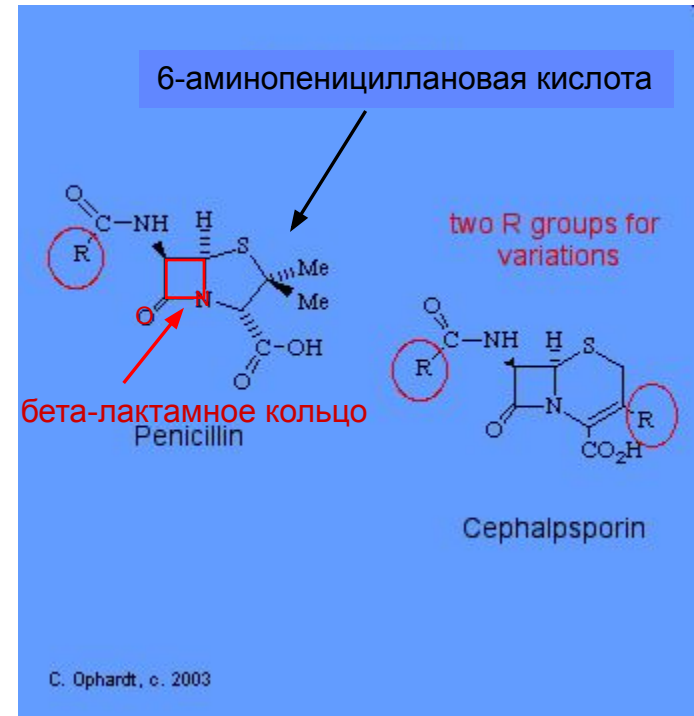
Спектр действия	Широкого спектра действия	Узкого спектра действия
Антибактериальные антибиотики	Аминогликозиды, тетрациклины и др.	Полимиксины действуют на грациликотные. Ванкомицин влияет на грамположительные бактерии.
Противогрибковые антибиотики	Амфотерицин В, азолы	Нистатин, действующий на грибы рода Candida
Антипротозойные: антивирусные антибиотики:	Нитроимидазолы, пириметамин Рибавирин, ламивудин	Производные хинолина (хлорохин, хинин) – противомаларийные. Римантадин, занамивир – противогриппозные. Ацикловир, Фамцикловир – противогерпетические.
Противоопухолевые антибиотики	Митомицин С, антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, идарубицин и др.)	
Отдельные группы антибиотиков: противотуберкулезные: противолепрозные: противосифилитические	стрептомицин, рифампицин. -	- - ароматические сульфоны: диафенилсульфон, солосульфон

Пенициллины

Пенициллины – это сложные соединения, основу которых составляет 6-аминопенициллановая кислота, содержащая бета-лактамное кольцо.

Природные пенициллины отличаются различными радикалами (R).

Полусинтетические пенициллины получают присоединением к аминогруппе 6-аминопенициллановой кислоты различных радикалов.



Большинство бета-лактамных антибиотиков оказывают бактерицидное действие

Классификация антибиотиков по химической структуре

Бета-лактамы антибиотики

1. Пенициллины.

первое поколение: природные пенициллины: бензилпенициллин и его соли, феноксиметил-пенициллин.

второе поколение: полусинтетические пенициллины:

— пенициллиназоустойчивые с преимущественной активностью в отношении стафилококков: метициллин, оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин;

третье поколение: широкого спектра действия (аминопенициллины): ампициллин, амоксилав, амоксициллин, пивампициллин;

четвертое поколение: широкого спектра действия, особенно высокоактивные в отношении синегнойной палочки и других грамотрицательных бактерий (карбоксипенициллины): карбенициллин, тикарциллин, карфециллин;

пятое поколение: уреидо- и пиперазинопенициллины: азлоциллин, мезоциллин, пиперациллин.

шестое поколение: с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (амидинопенициллины); амдиноциллин (мециллинам), темоциллин;

2. Цефалоспорины:

а) первое поколение: цефалоридин, цефазолин и др.;

б) второе поколение: цефамандол, цефуроксим и др.;

в) третье поколение: цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон и др.;

г) четвертое поколение: цефпиром, цефепим и др.

3. Монобактамы: азтреонам.

4. Карбапенемы: имипенем, меронем, тиенам, примаксин, меропенем.

Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов

Поколение	Грам (+)	Грам (-)	Анаэробы
I поколение цефалоридин, цефазолин и др.;	+++	+	-
II поколение цефамандол, цефуроксим и др.;	++	++	-
III поколение цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон и др.	+	+++	-
IV поколение цефпиром, цефотетан, цефокситин и др.	+++	++++	+

Классификация антибиотиков по химической структуре

Фосфомицин	
Фузидин (Фузидиевая кислота)	
Макролиды:	а) первое поколение: эритромицин, олеандомицин; б) второе поколение: спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид) и др.; в) третье поколение: азитромицин (сумамед).
Линкозамиды:	линкомицин, клиндамицин.
Аминогликозиды:	а) первое поколение: стрептомицин, мономицин, канамицин; б) второе поколение: гентамицин; в) третье поколение: тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетильмицин; г) четвертое поколение: изепамицин.
Левомецетин	
Тетрациклины:	а) естественные: тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин; б) полусинтетические: метациклин, доксициклин, миноциклин, морфоциклин
Хинолоны/фторхинолоны:	Налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин.
Рифамицины:	рифоцин, рифамид, рифампицин.

Классификация антибиотиков по химической структуре

Гликопептидные антибиотики:	бацитрацин, ванкомицин, тейкопланин.
Ристомицин	
Полимиксины:	полимиксин В, полимиксин Е, полимиксин М.
Грамицидин	
Сульфаниламиды: и ко-тримоксазол	сульфадимидин, сульфадиазин, сульфаметоксазол, сульфадиметоксин, сульфален и др.
Нитроимидазолы:	метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол и др.
Нитрофураны:	Фурацилин, фуразолидон, фурагин и др.
Диаминопиримидины:	триметоприм, пириметамин, тетраоксоприм.
Диоксидин	
Нитроксолин	
Спектиномицин	
Полиеновые антибиотики:	нистатин, леворин, амфотерицин В.
Препараты других групп	

Классификация антибиотиков по механизму действия

1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки. К этой группе относятся, например, бета-лактамы, которые нарушают образование пептидных связей в процессе синтеза пептидогликана. Препараты этой группы характеризуются самой высокой избирательностью действия: они действуют против бактерий и не оказывают влияния на клетки макроорганизма, так как последние не имеют главного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана. В связи с этим бета-лактамы являются наименее токсичными для макроорганизма.

2. Антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и синтез клеточных мембран. Примерами подобных препаратов являются полимиксины (полимиксин М и полимиксин В, местное применение), полиены (нистатин).

3. Антибиотики, нарушающие синтез белка. Это наиболее многочисленная группа препаратов. Представителями этой группы являются аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, левомецетин, вызывающие нарушение синтеза белка на разных уровнях.

4. Антибиотики — ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот. Например, хинолоны (митомицин С, противоопухолевые, новобиоцин и др. нарушают синтез ДНК, рифампицин - синтез РНК (рифампицины, стрептоварицины и др.).

5. Антибиотики, подавляющие синтез пуринов и аминокислот. К этой группе относятся, например, сульфаниламиды.

Как снизить вероятность формирования резистентности к антибиотикам?

- Назначение антибиотиков только при четких клинических показаниях
-
- Более эффективное использование простейших антибиотиков
например: пенициллин наиболее эффективен при инфекции верхних дыхательных путей, вызванных *S. pyogenes*
- Использование только кратких курсов лечения
например: однократная доза или трехдневный курс для лечения инфекций мочевого тракта без осложнений
- Привлечение к работе местной микробиологической лаборатории, которая располагает информацией о чувствительности к антибиотикам в данном регионе

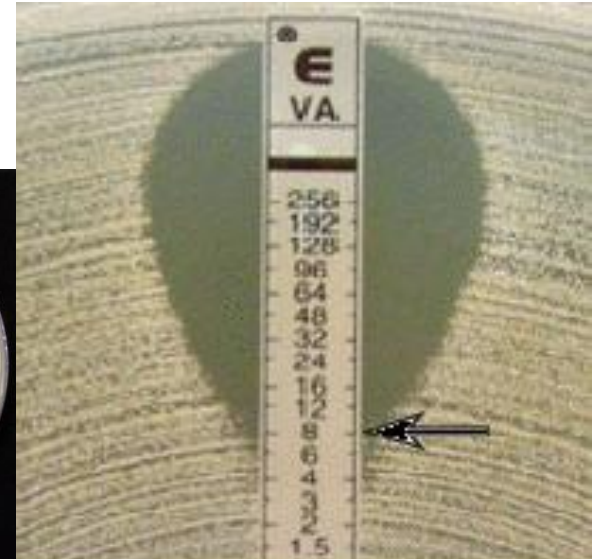
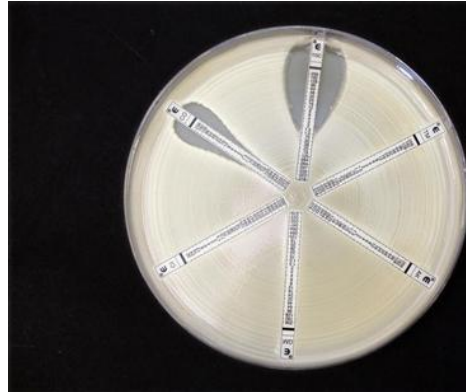
Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам

1. Диско-диффузионный метод (качественный)



- Среда АГВ, среда Мюллера-Хинтона.
- По диаметру зон задержки роста исследуемой культуры бактерий судят о ее чувствительности к антибиотикам (по специальным таблицам).
- Различают культуры:
 - Устойчивые (Resistant, R)
 - Промежуточно-устойчивые (Intermediate, I)
 - Чувствительные (Sensitive, S)

2. Эпсилометрический метод E- тест (количественный)



3. Определение чувствительности бактерий к антибиотикам методом серийных разведений (количественный)

Данным методом определяют минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) антибиотика, ингибирующую рост исследуемой культуры бактерий.



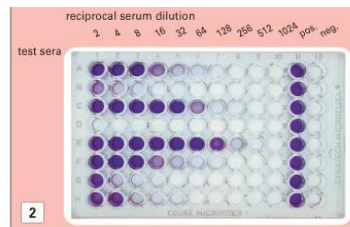
Прибор для автоматического измерения зон задержки роста бактерий

Автоматические системы учета результатов метода серийных разведений.



Vitek 2 Compact

автоматизированный бактериологический анализатор для идентификации и определения антибиотикочувствительности широкого спектра микроорганизмов.



Определение чувствительности бактерий к антибиотикам методом серийных разведений.

1. Вначале готовят основной раствор, содержащий определенную концентрацию антибиотика (мкг/мл или ЕД/мл) в специальном растворителе или буферном растворе.
2. Из него готовят все последующие разведения в бульоне (в объеме 1 мл).
3. К каждому разведению добавляют 0,1 мл исследуемой бактериальной суспензии, содержащей 10^6 — 10^7 бактериальных клеток в 1 мл.
4. В последнюю пробирку вносят 1 мл бульона и 0,1 мл суспензии бактерий (контроль культуры).
5. Посевы инкубируют при 37 °С до следующего дня, после чего отмечают результаты опыта по помутнению питательной среды, сравнивая с контролем культуры.
6. Последняя пробирка с прозрачной питательной средой указывает на задержку роста исследуемой культуры бактерий, под влиянием содержащейся в ней минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотика.
7. Оценку результатов определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводят по специальной готовой таблице, которая содержит значения МИК антибиотиков для устойчивых и чувствительных штаммов.

Методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам

□ Автоматические системы учета результатов метода серийных разведений.

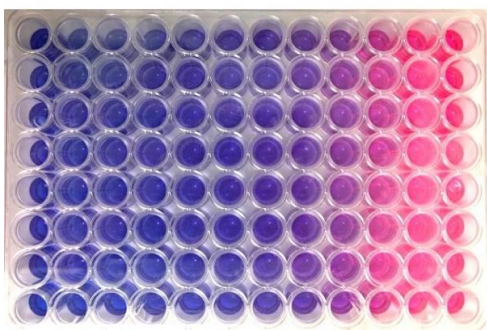
- автоматизированные инкубационные системы со встроенными фотометрами, нефелометрически регистрирующими рост бактерий после внесения бактерий в лунки микропанелей.

Примеры – Baxter MicroScan AutoSCAN-4 – регистрация через 24 час.

- VITEK - регистрация через 4-10 час.

□ Система Alamar (как и E-тест)– совмещает в себе метод серийных разведений и метод дисков. Представляет собой панель с лунками, в каждую лунку помещены диски, содержащие различные концентрации антибиотиков с добавкой индикатора Alamar Blue. При внесении в лунку бактерий диск синее, при дальнейшем росте бактерий диск розовеет. Лунка с синим диском (т.е. роста бактерий нет) наименьшей концентрации антибиотика соответствует МИК – минимальной ингибирующей концентрации антибиотика.

Система Alamar (как и Е-тест)– совмещает в себе метод серийных разведений и метод дисков.



→
 $K_{a/b}$ уменьшается
МИК = соответствует диску a/b
в синей лунке, после которой
начинается рост



$\lambda = 570-600 \text{ нм}$

