

**Запорожский государственный медицинский
университет**

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

**Экология микроорганизмов.
Химиотерапия.**

ас. Войтович А. В.

План лекции:

1. Химиотерапия. История.
2. Антибиотики.
3. Бактериофаг.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Препараты по специфической активности включают **антибактериальные, противогрибковые, антипротозойные и противовирусные препараты.**

Химиотерапевтические средства

- лекарственные препараты, которые в неизмененном виде или после превращений **избирательно** подавляют развитие и размножение микроорганизмов **в организме человека.**

Теофраст Парацельс (1493 - 1541)



«Все есть яд, ничто не лишено
ядовитости и все есть лекарство.
Лишь только доза делает вещество
ядом или лекарством».

История современных антимикробных средств началась с открытия **Паулем Эрлихом** способности анилиновых красителей убивать трипаносомы.

Роберт Кох применил атоксил (органическое производное мышьяка) для лечения сонной болезни. Но через несколько месяцев выяснилось, что этот препарат вызывает дегенерацию зрительного нерва.

Безвредность препарата определяют с помощью химиотерапевтического индекса (ХТИ):

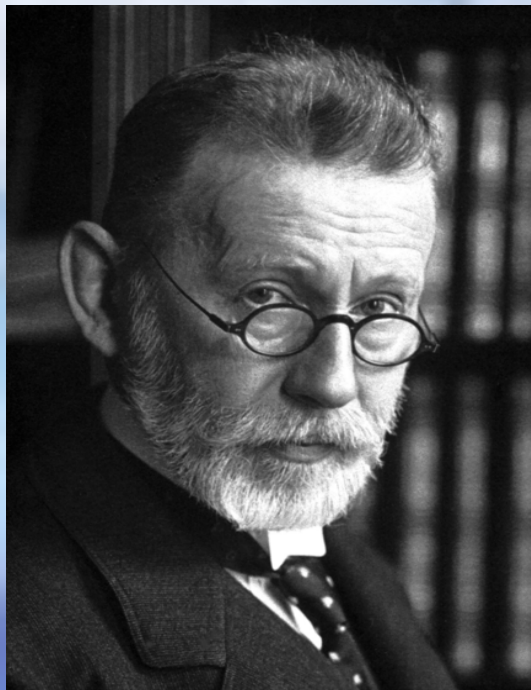
$$\text{ХТИ} = \frac{\text{max переносимая доза}}{\text{min терапевтическая доза}} > 3$$

Более высокое значение терапевтического индекса соответствует большей эффективности препарата.

Классификация химиотерапевтических средств.

- 1. Препараты тяжелых металлов**
- 2. Препараты акридина**
- 3. Хинолоны**
- 4. Производные нитроимидазола**
- 5. Нитрофурановые препараты**
- 6. Диаминопиримидины**
- 7. Сульфаниламидные препараты**
- 8. Аналоги изоникотиновой кислоты**
- 9. Фунгицидные препараты**
- 10. Противовирусные препараты**
- 11. Антипротозойные препараты**
- 12. Антибиотики.**

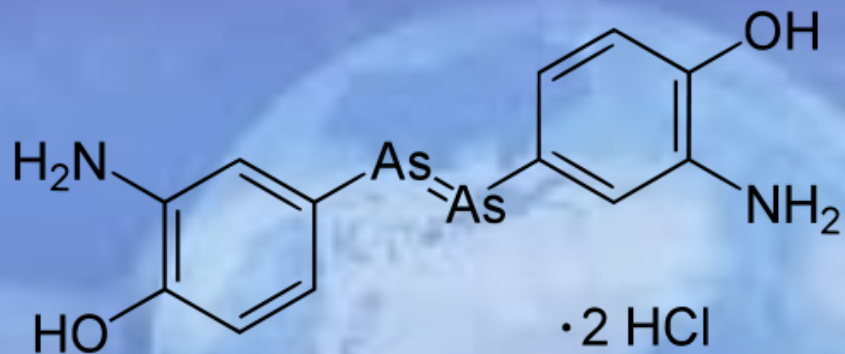
Пауль Эрлих (1854-1915) «Магическая пуля»



Основоположник химиотерапии инфекций.

Обнаружил противомикробное действие метиленовой сини.

Получил первое эффективное противосифилитическое средство - сальварсан (спасающий) (органическое соединение мышьяка).



В 70-х годах XIX века русские врачи **В.А. Маннасеин** и **А.Г. Полотебнов** установили бактерицидные свойства плесневых грибов (*Penicillium glaucum*) и эффективность экстрактов их культур при лечении инфицированных язв и ран.

В 1985 году в архивах Лионского университета была найдена диссертация рано скончавшегося студента-медика **Эрнста Августина Дюшена**, в которой за сорок лет до Флеминга подробно охарактеризован открытый автором препарат из плесени *Penicillium notatum*, активный против многих патогенных бактерий.

ПЕНИЦИЛЛИН



А. Флеминг



Э. Чейн




У. Флори



**Зинаида Виссарионовна
Ермольева (1898 - 1974)**

в 1942 году выделила пенициллин из
плесени *Penicillium crustorum*.

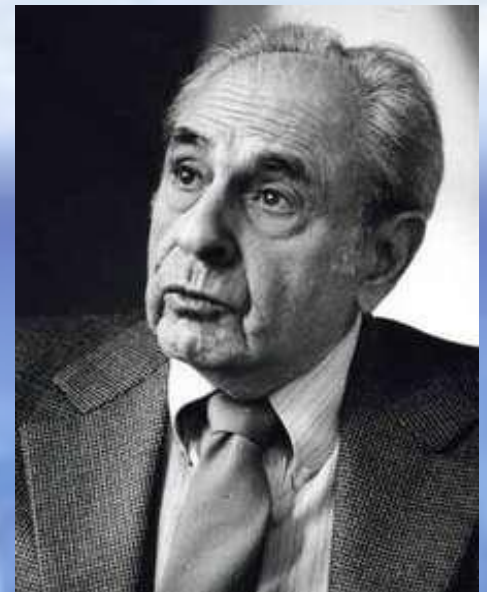
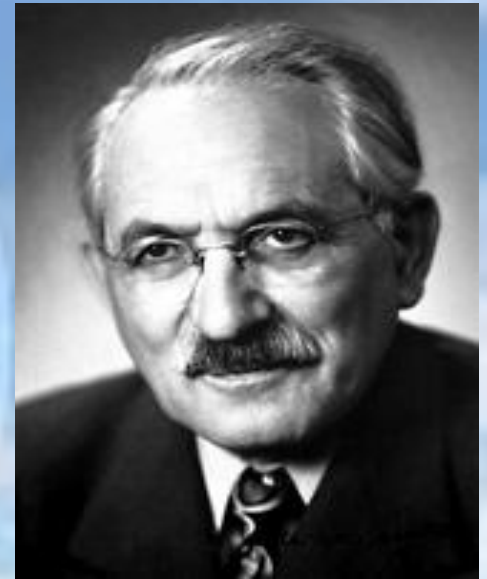
The background of the slide features a blue-tinted image of the Earth, specifically showing the continents of North and South America. The globe is centered and slightly blurred, creating a soft, atmospheric effect. The text is overlaid on this background.

Исследование Таскиги — печально известный медицинский эксперимент, длившийся с 1932 по 1972 год в городе Таскиги штата Алабама.

Исследования профилактики сифилиса и гонореи, которые проводились с 1946 по 1948 год в Гватемале.

Зельман Ваксман (1888 - 1973).
Лауреат Нобелевской премии по
физиологии и медицине 1952 год
за открытие стрептомицина

***В 1943 г. Зельман Ваксман
совместно с Альбертом
Шацем получил
стрептомицин***



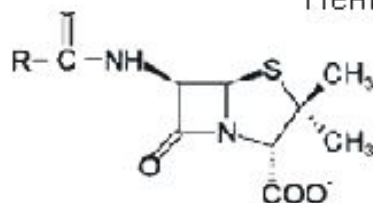
Бета-лактамы



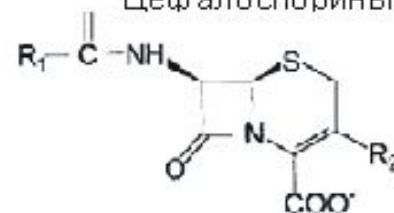
Дороти М. С. Ходжкин
(Oxford, 1910-1994)



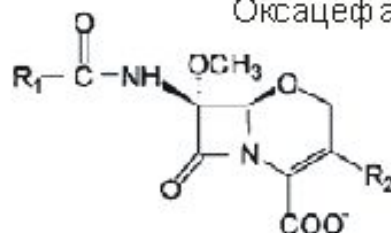
Пенициллины



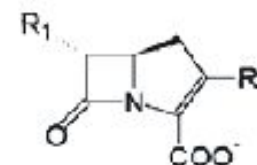
Цефалоспорины



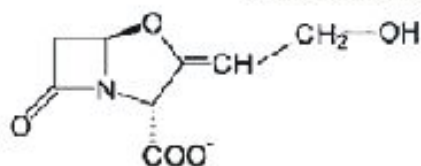
Оксацефамицины



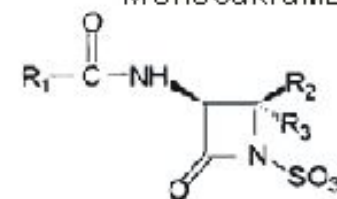
Карбапенемы



Клавуланаты



Монобактамы



В 1944 Ходжкин закристаллизовала пенициллин и определила его структуру. Таким образом были сняты разночтения о структуре антибиотика и открыт путь получения новых антибиотиков химическим синтезом

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По спектру действия:

- **узкого** - на группу бактерий 1-2 вида
- **широкого** (на несколько видов)

По происхождению:

- **микробного происхождения**
- **из высших растений (фитонциды)**
- **из животных организмов**
- **синтетические и полусинтетические**

По типу действия:

- **микростатическое** - антибиотики вызывает угнетение жизнедеятельности, но не гибель микроорганизма
- **микробоцидное** действие - антибиотики вызывает гибель микроорганизма

Продуценты АБ

1. Грибы: (бензилпенициллин, гризеофульвин, цефалоспорины).
2. Актиномицеты (аминогликозиды - стрептомицин, мономицин, тетрациклины, левомицетин, макролиды - олеандомицин, эритромицин, линкомицин, рифампицин, полиеновые антибиотики - нистатин, леворин, амфотерицин - В; ингибиторы В-лактамаз - клавулановая, тиенамицин).

3. Бактерии: (например, полимиксины (*B. polymyxa*), бацитрацин, лихенгифармин (*B. licheniformis*), грамицидин С (*B. brevis*), субтилин (*B. subtilis*), продигиозин (*Serratia marcescens*), колиформин (*E. coli*) и др.

4. Растения: хлорема (хлорелла), аренарин (бессмертник), иманин (зверобой), гордецин (зерна ячменя), хинин (кора хинного дерева), хлорофиллипт (листья эвкалипта), амицин (чеснок), рафпанин (редис) и др.

5. Животные: интерфероны, лизоцим, эритрин.

Фитонциды

открыты профессором Б.П. Токиным в
1928 г.



Противовирусные препараты



Ингибиторы адсорбции, проникновения и депротенинизации вирусов.

ремантадин и амантадин увеличивают значение рН эндосом, тем самым предупреждая слияние (т.к. слияние клеточных мембран с вирусными суперкапсидами происходит при низких значениях рН).

Дизоксарил взаимодействует с суперкапсидом, препятствуя высвобождению вирусных нуклеокапсидов.

Ингибиторы синтеза ранних белков.

Основными белками, синтезируемыми на ранней стадии репродукции, выступают РНК-полимеразы и неструктурные белки. Их синтез *in vitro* ингибирует **гуанидин**, **2-бензимидазол** и аналогичные соединения.

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот

В форме нуклеотидных аналогов препараты ингибируют вирусные ДНК-полимеразы и/или выступают субстратами для вирусных ферментов; в результате аналоги встраиваются в вирусные нуклеиновые кислоты, образуя дефектные полинуклеотиды или обрывая их дальнейший рост.

Ингибиторы обратной транскриптазы

избирательно взаимодействуют с ферментом ретровирусов, включая ВИЧ. Азидотимидин (зидовудин) известно два механизма действия этого ЛС:

- 1) препарат обладает большим аффинитетом к обратной транскриптазе по сравнению с природными субстратами, тем самым блокируя взаимодействие фермента с последними;
- 2) встраивание аналога в нуклеотидную цепь вместо тимидина блокирует ее дальнейшую сборку.

Ингибиторы ДНК-полимераз ДНК-содержащих вирусов

Ацикловир - эффективное средство лечения герпетических энцефалитов, существенно снижающее смертность больных.

Нуклеотидные аналоги широкого спектра.

Препараты этой группы ингибируют активность как РНК- так и ДНК-полимераз вирусов. Среди большой группы соединений клиническое применение нашел **рибавирин**.

Ингибиторы протеаз

Саквинавир, ритонавир, индинавир.
Механизм действия связан с конкурентным ингибированием протеаз ВИЧ, что ведет к подавлению дезинтеграции молекул полипротеинов.

Ингибиторы сборки дочерних популяций

Производные тиосемикарбазонов - метисазон.

Антивирусное действие обусловлено подавлением синтеза поздних белков (точнее синтеза поздних мРНК или поздних полисом) что нарушает сборку дочерних популяций.

Механизмы действия антибактериальных препаратов

1. Нарушение синтеза клеточной стенки β -
лактамы антибиотики и гликопептиды.

Механизмы действия антибактериальных препаратов

2. Нарушение структуры и функции
клеточной мембраны полиеновые
антибиотики, полипептидные антибиотики -
ПОЛИМИКСИНЫ.

Механизмы действия антибактериальных препаратов

3. Нарушение синтеза белка на уровне рибосом тетрациклины, макролиды и азалиды.

Механизмы действия антибактериальных препаратов

4. Нарушение синтеза и обмена нуклеиновых кислот фторхинолоны, рифампицин, рифамицин.

Механизмы действия антибактериальных препаратов

5. Антибиотики группы хлорамфеникола (**левомецетины**) и аминогликозиды (**стрептомицин, гентамицин, тобрамицин**) нарушают практически в равной степени, как обмен нуклеиновых кислот, так и белков, изменяют также проницаемость мембраны микроорганизмов.

Методы изучения чувствительности бактерий к антибиотикам

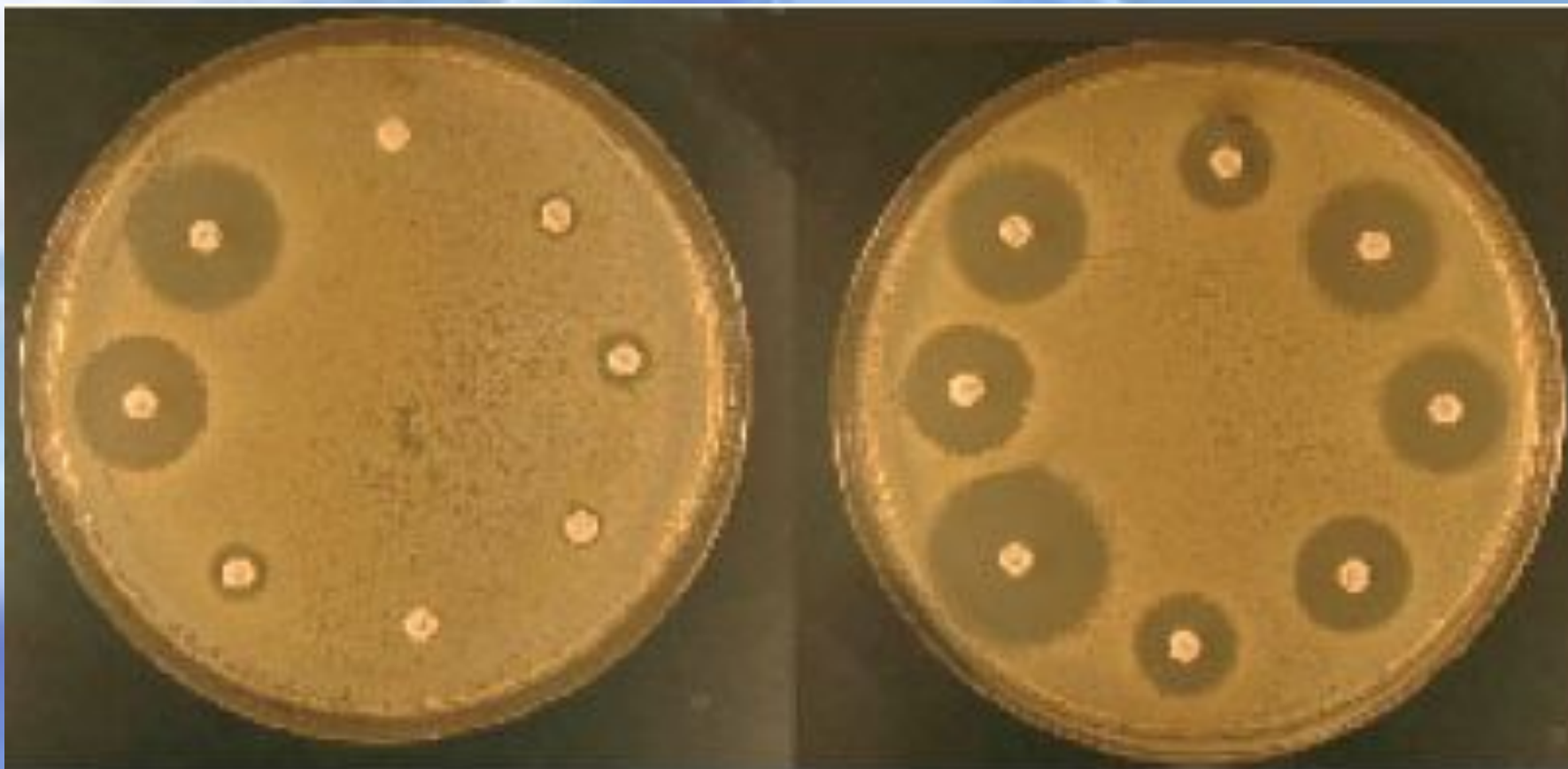
диффузионные методы

- с использованием дисков с антибиотиками (ДДМ)
- с помощью E-тестов

методы разведения

- разведение в жидкой питательной среде (бульоне)
- разведение в агаре

Однако с учетом высокой стоимости Е-тестов для рутинной работы обычно используют **диско-диффузионный метод**.

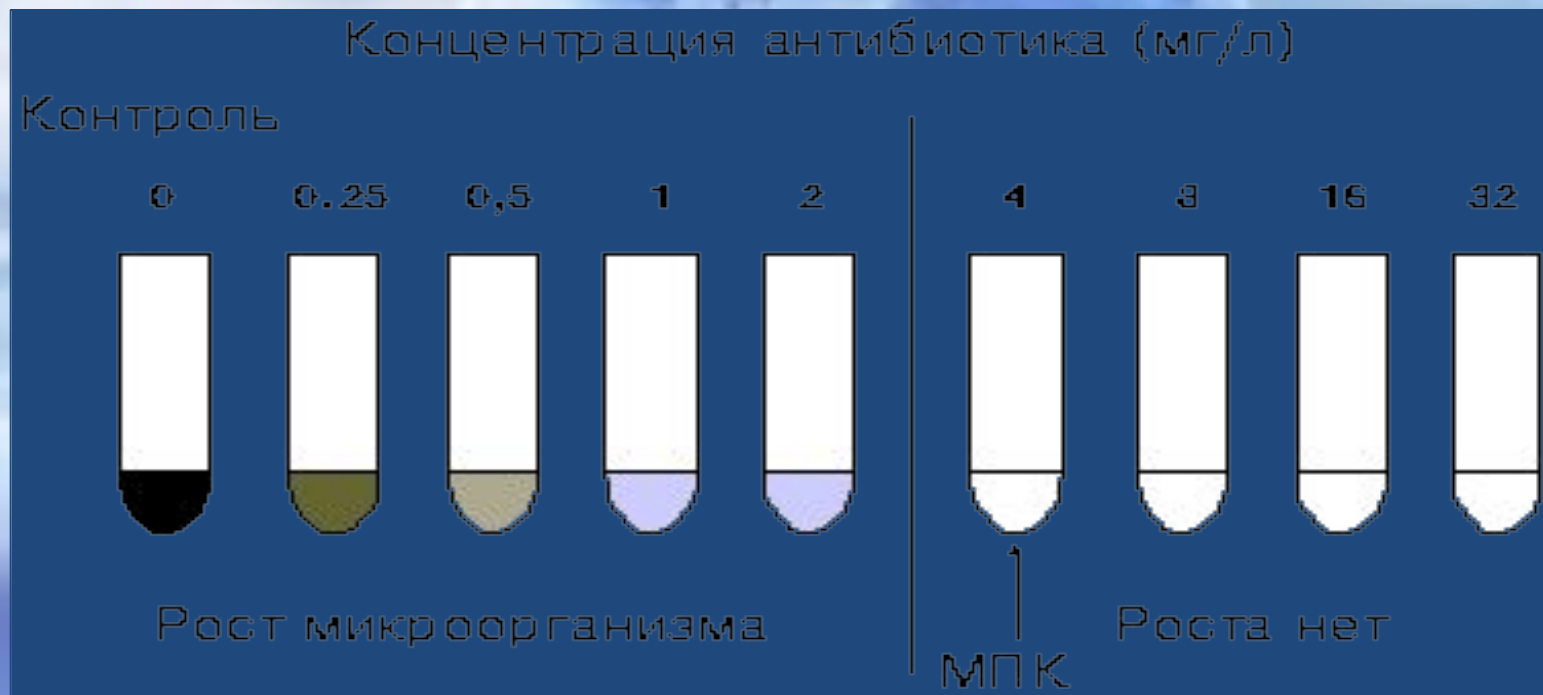


Диаметр зон задержки роста измеряют линейкой с точностью до 1 мм. Величину зоны задержки роста сравнивают с таблицей и определяют три степени чувствительности м/о к АБ.

Определение чувствительности микроорганизмов с помощью Е-тестов.



Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде.



Минимальная подавляющая концентрация (МПК) – наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая *in vitro* полностью подавляет видимый рост бактерий

УСТОЙЧИВОСТЬ (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ) МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ.

- **Естественная**

отсутствие у микроорганизма «мишени» для действия АБ или эта мишень недоступна.

- **Приобретенная**

вследствие мутаций, в т.ч. обусловленных нерациональной или даже рациональной терапией

передачи генов (плазмиды и транспозоны), кодирующие резистентность к чувствительным микроорганизмам

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **модификация мишени действия препаратов** (например, образование атипичных пенициллинсвязывающих белков у стафилококков ведет к появлению штаммов MRSA, а конформация на уровне M_2 -каналов вирусной частицы - к появлению вируса гриппа типа А, устойчивого к римантадину);
- **ферментативная инактивация** (гидролиз β -лактамных антибиотиков β -актамазами некоторых грамположительных и гармотрицательных бактерий, инактивация аминогликозидов аминогликозид модифицирующими ферментами);
- **активное выведение** (эффлюкс, выброс) препаратов из микробной клетки (так, синегнойная палочка может активно выводить карбапенемы и фторхинолоны);
- **снижение проницаемости** внешних структур микробной клетки (может быть причиной резистентности синегнойной палочки и других бактерий к аминогликозидам, а также грибов *Candida* некоторых видов к триазоловым противогрибковым препаратам).

УСТОЙЧИВОСТЬ (РЕЗИСТЕНТНОСТЬ) МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ.

- Естественная
- Приобретенная

Пути возникновения:

- Мутации в ДНК
- Плазмидный (наличие R- плазмиды)

Механизмы резистентности:

- Синтез ферментов, разрушающих АБ
- Модификация мишени, на которую действуют антибиотики (потеря клеточной стенки)
- Изменение проницаемости клеточной стенки для антибиотика
- Повышение скорости выведения антибиотика
- Способность переводить антибиотик в неактивную форму
- Повышение скорости продукции субстрата.

Побочные эффекты тетрациклинов


- осложнения со стороны пищеварительной системы (диспепсия, дисбактериозы),
- кандидамикоз,
- гепатотоксичность,
- нефротоксичность,
- фотосенсибилизация,
- нарушения образования зубной и костной ткани.

Побочные эффекты аминогликозидов

- ототоксичность
- нейротоксичность
- нефро- и гепатотоксичность,
- нарушения функции ЖКТ,
- аллергические проявления.

Побочные эффекты макролидов

- диспептические явления,
- стоматиты и гингивиты,
- холестааз;
- преходящие явления ототоксичности (I поколение).



Нерациональная антибактериальная терапия
угрожает появлению огромного числа
устойчивых микроорганизмов и рано или поздно
может лишить человечество одного из его
величайших завоеваний - **АНТИБИОТИКОВ**

Один из пресс-релизов международного союза за рациональное
использование антибиотиков в 2000 г так и назывался:
**«Устойчивость к лекарствам угрожает обратить вспять прогресс в
медицине»**

*«Самые эффективные
лекарственные
средства–*

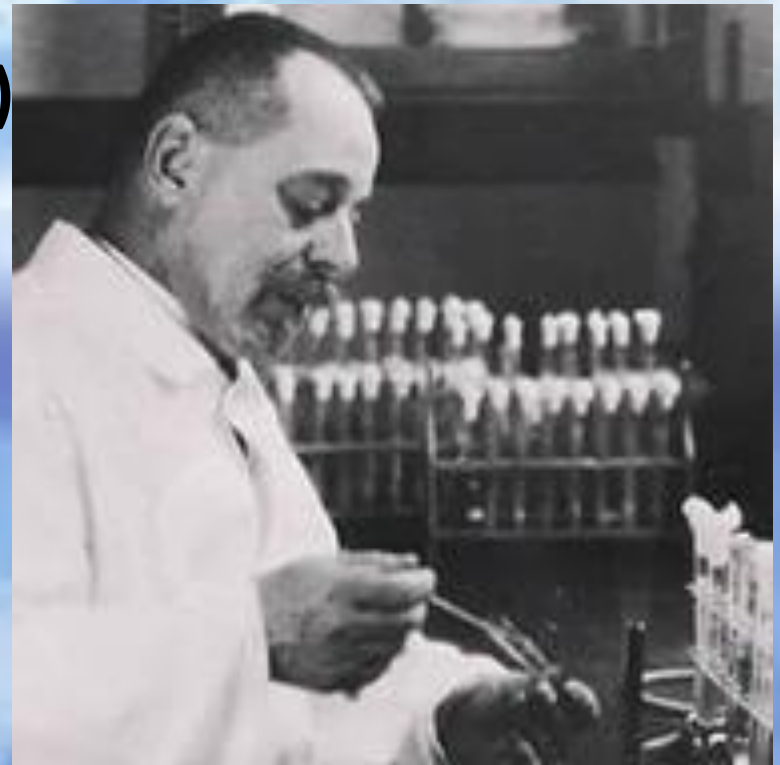
*это те,
которые еще
не применялись»*

Неизвестный фармаколог

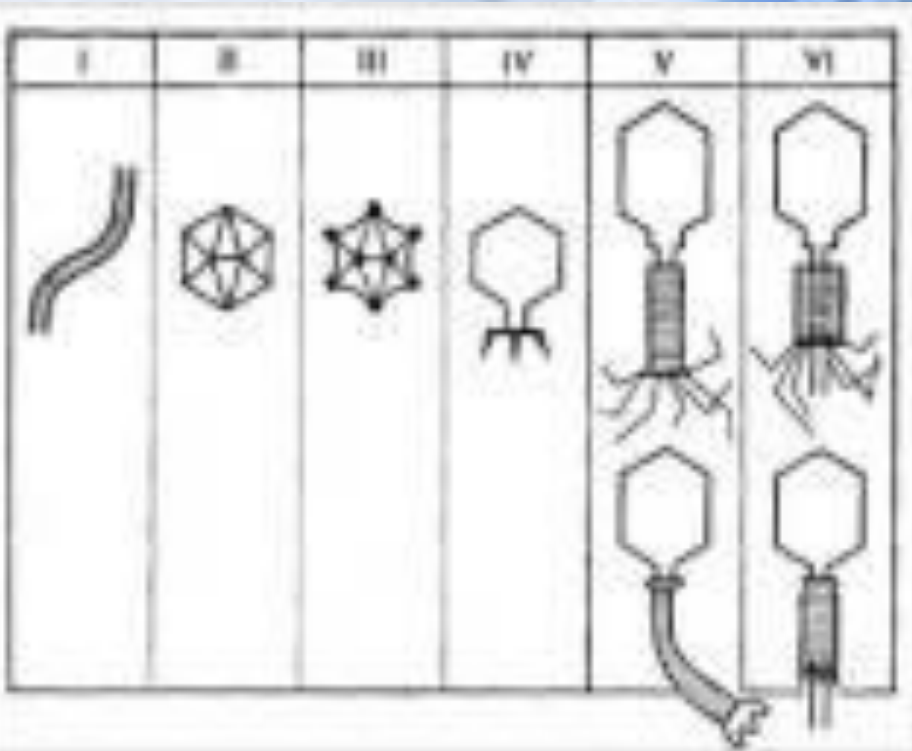
Бактериофаг

(от лат. «phagos» - пожирающий) - вирус бактерий, обладающий теми же характерными особенностями, что и другие вирусы.

1917 г. д'Эрелль (F. d'Herelle)



Морфологические типы фагов.



I - нитевидные фаги

II - фаги без отростка

III- фаги с аналогом отростка

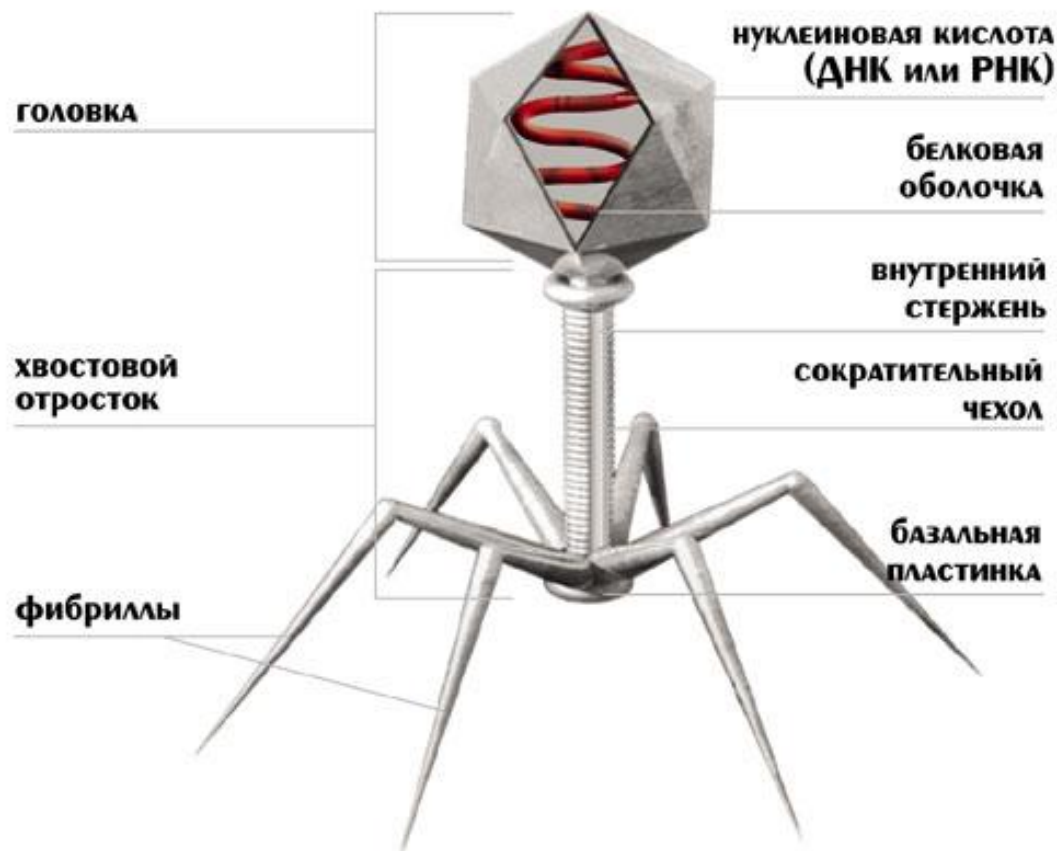
IV - фаги с коротким отростком

V - фаги с длинным несокращающимся отростком

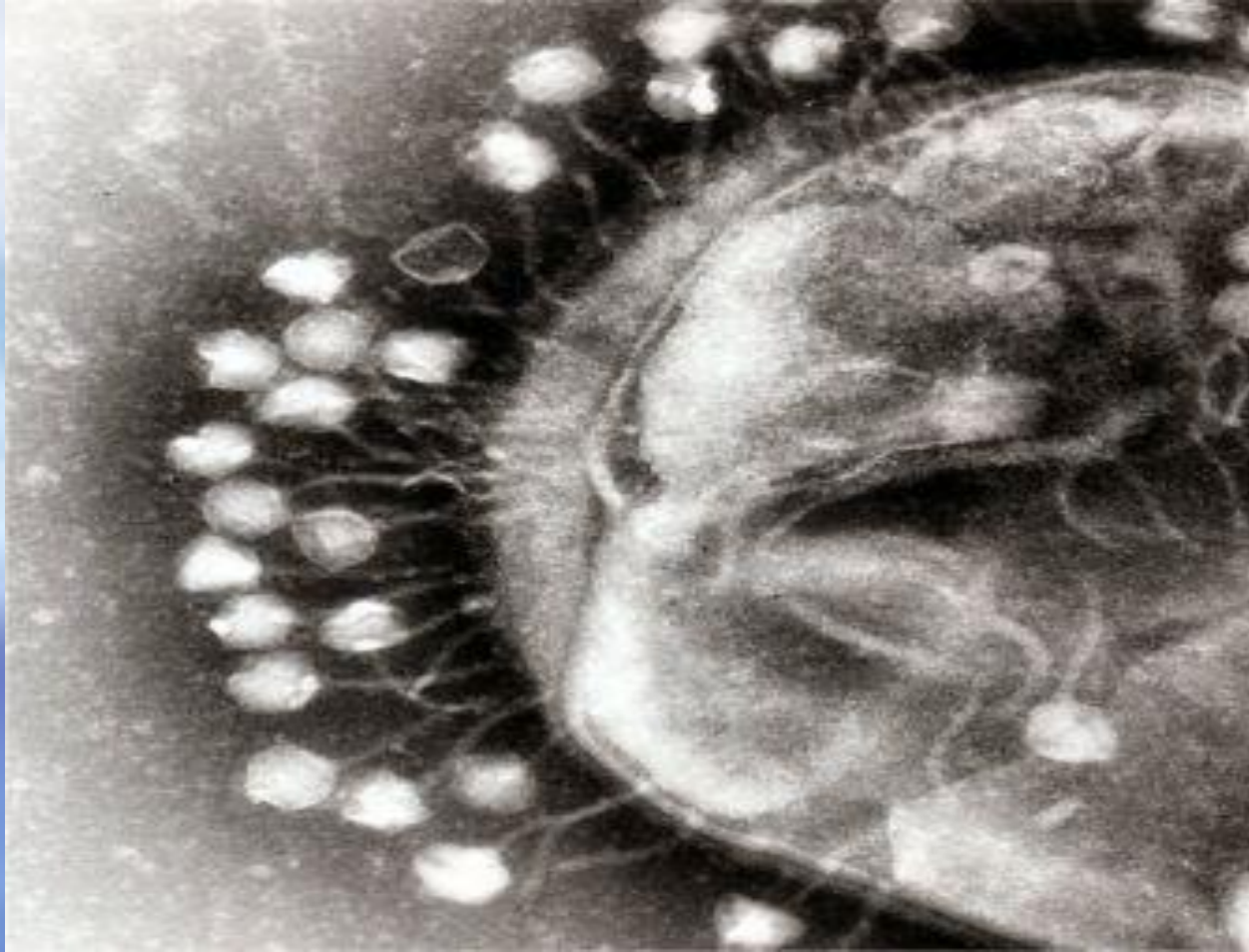
VI- фаги с длинным сокращающимся отростком

Наиболее сложно устроены фаги с сокращающимся чехлом отростка, например, Т- четные фаги (Т4) *E. coli*

АНАТОМИЯ БАКТЕРИОФАГА



Адсорбция фагов на бактериальной клетке



Взаимодействие фага с клеткой

вирулентные фаги

↓
вызывают продуктивную инфекцию, при которой происходит репродукция фагов и лизис бактериальной клетки

умеренные фаги

↓
характерна интегративная инфекция, но могут вызывать и продуктивную инфекцию

Применение бактериофагов.

1. Для диагностики инфекционных заболеваний.



2. Для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.





Эпидемиология

Звенья эпидемического процесса

