

Антибиотики

Классификация патогенных микроорганизмов

I группа

1. *Yersinia pestis* - чумы

II группа

1. *Bacillus anthracis* - сибирской язвы

2. *Brucella abortus*

Brucella melitensis - бруцеллеза

Brucella suis

3. *Francisella tularensis* - туляремии

4. *Legionella pneumophila* - легионеллеза

5. *Pseudomonas mallei* - сапа

6. *Pseudomonas pseudomallei* - мелиоидоза

7. *Vibrio cholerae* 01

токсигенный - холеры

8. *Vibrio cholerae* non 01

токсигенный - холеры

III группа

- 1. *Bordetella pertussis* - коклюша
- 2. *Borrelia recurrentis* - возвратного тифа
- 3. *Campylobacter fetus* - абсцессов, септицемий
- 4. *Campylobacter jejuni* - энтерита, холецистита, септицемий
- 5. *Clostridium botulinum* - ботулизма
- 6. *Clostridium tetani* - столбняка
- 7. *Corynebacterium diphtheriae* - дифтерии
- 8. *Erysipelothrix rhusiopathiae* - эризипелоида
- 9. *Helicobacter pylori* - гастрита, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- 10. *Leptospira interrogans* - лептоспироза
- 11. *Listeria monocytogenes* - листериоза
- 12. *Mycobacterium leprae* - проказы
- 13. *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium bovis* - туберкулеза
- *Mycobacterium avium*
- 14. *Neisseria gonorrhoeae* - гонорреи
- 15. *Neisseria meningitidis* - менингита
- 16. *Nocardia asteroides* - нокардиоза
- 17. *Proactinomyces israeli* - актиномикоза
- 18. *Salmonella paratyphi A* - паратифа А
- 19. *Salmonella paratyphi B* - паратифа В
- 20. *Salmonella typhi* - брюшного тифа
- 21. *Shigella* spp. - дизентерии
- 22. *Treponema pallidum* - сифилиса
- 23. *Yersinia pseudotuberculosis* - псевдотуберкулеза
- 24. *Vibrio cholerae* 01 не токсигенный - диареи
- 25. *Vibrio cholerae* non 01 не токсигенный - диареи, раневых инфекций, септиц

IV группа

1. *Aerobacter aerogenes* - энтерита
2. *Bacillus cereus* - пищевой токсикоинфекции
3. *Bacteroides* spp - абсцессов легких, бактериемий
4. *Borrelia* spp. - клещевого спирохетоза
5. *Bordetella bronchiseptica* - бронхосептикоза
Bordetella parapertussis - паракоклюша
6. *Campylobacter* spp. - гастроэнтерита, гингивита, периодонтита
7. *Citrobacter* spp - местных воспалительных процессов, пищевой токсикоинфекции
8. *Clostridium perfringens*
Clostridium novyi
Clostridium septicum - газовой гангрены
Clostridium histolyticum
Clostridium bifermentans
9. *Escherichia coli* - энтерита
10. *Eubacterium endocarditidis* - септического эндокардита

- 11. *Eubacterium lentum* - вторичных септицемий, абсцессов
- *Eubacterium ventricosum*
- 12. *Flavobacterium meningosepticum* - менингита, септицемий
- 13. *Haemophilus influenzae* - менингита, пневмонии, ларингита
- 14. *Hafnia alvei* - холецистита, цистита
- 15. *Klebsiella ozaenae* - озеи
- 16. *Klebsiella pneumoniae* - пневмонии
- 17. *Klebsiella rhinoscleromatis* - риносклеромы
- 18. *Mycobacterium* spp.
- Photochromogens
- Scotochromogens - микобактериозов
- Nonphotochromogens
- Rapid growers
- 19. *Mycoplasma hominis* 1
- *Mycoplasma hominis* 2 - местных воспалительных
- *Mycoplasma pneumoniae* процессов, пневмонии
- 20. *Propionibacterium avidum* - сепсиса, абсцессов

21. *Proteus* spp. - пищевой токсикоинфекции,
сепсиса, местных
воспалительных процессов
22. *Pseudomonas aeruginosa* - местных воспалительных
процессов, сепсиса
23. *Salmonella* spp - сальмонеллез
24. *Serratia marcescens* - местных воспалительных
процессов, сепсиса
25. *Staphylococcus* spp. - пищевой токсикоинфекции,
септицемии, пневмонии
26. *Streptococcus* spp. - пневмонии, тонзиллита,
полиартрита, септицемии
27. *Vibrio* spp. - диарей, пищевых
Vibrio parahaemolyticus токсикоинфекций раневых
Vibrio mimicus инфекций, септицемий и т.д.
Vibrio fluviales
Vibrio vulnificus
Vibrio alginolyticus
28. *Yersinia enterocolitica* - энтерита, колита
29. *Actinomyces albus* - актиномикоза

Антибиотики – специфические продукты жизнедеятельности или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов (вирусам, бактериям, грибам, водорослям, протозоа) или к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост либо полностью подавляющие развитие.

Н.С.Егоров, Основы учения об антибиотиках.

История поиска и открытия антимикробных веществ.



XVI в – Парацельс, Швейцария,
мышьяк, сифилис.

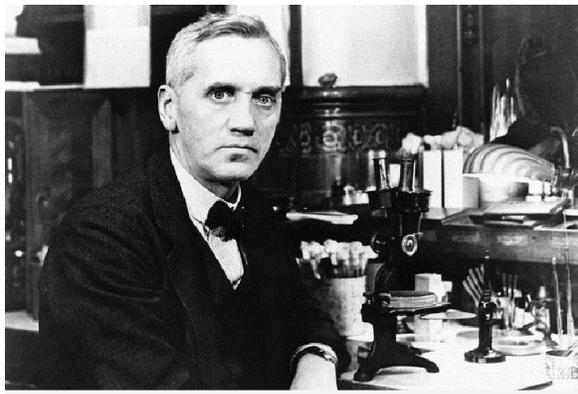
1909г - Пауль Эрлих, Германия,
сальварсан, сифилис.

30-е гг XXв – сульфаниламидные
препараты, сепсис,

менингит, пневмония, рожистое
воспаление, гонорея.

1929 г - А. Флеминг, пенициллин.

1940 – пенициллин выделен в
кристаллическом виде, начало
«эры антибиотиков».



Направления поиска

«Среди бактерий, актиномицетов и грибов, вероятно, нет видов, которые не проявляли бы антагонистических свойств к тем или иным микробам при тех или иных условиях роста».

И.А. Красильников, 1958

Для выделения микроорганизмов - продуцентов антибиотиков из естественных мест их обитания применяют разнообразные методы. В основу большинства приемов положен принцип выделения чистой культуры микроба и непосредственного испытания его по отношению к используемым тест-организмам. Существенное значение при образовании антибиотических веществ имеют и смешанные культуры. Важное значение при выделении микробов, способных вырабатывать антибиотические вещества, или иной группы организмов имеет специфика условий их культивирования. Микробы - продуценты антибиотиков выделяют из субстратов, где обильно развиваются разнообразные формы микроорганизмов (бактерии, актиномицеты, дрожжи, мицелиальные грибы), поэтому очень важно знать и учитывать специфику условий развития тех организмов, которые необходимо выделить.

Н.С.Егоров, Основы учения об антибиотиках.

По молекулярными механизму действия

- 1) поражающие синтез бактериальной клеточной оболочки (Пенициллины, ристомицин, ванкомицин, новобиоцин, D-циклосерин и др.);
- 2) нарушающие синтез белков в бактериальной клетке (А. тетрациклиновой структуры, Макролиды, левомецетин и др.);
- 3) подавляющие синтез белков в бактериальной клетке и одновременно нарушающие считывание генетического кода в процессе трансляции (аминогликозиды);
- 4) угнетающие синтез нуклеиновых кислот в клетках (Рифамицины, противоопухолевые А.);
- 5) нарушающие целостность цитоплазматической мембраны в клетках грибов (противогрибковые А. Полиены).

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретённой.

- Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.
- Под приобретённой устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретённую устойчивость. Появление у бактерий приобретённой резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

- Модификация мишени действия.
- Инактивация антибиотика.
- Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).
- Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
- Формирование метаболического «шунта».

- *Ферментативная инактивация*. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами [\$\beta\$ -лактамазами](#). К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:
- Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных β -лактамов, например [пенициллинов](#) или [цефалоспоринов](#), или тех и других в равной степени).
- Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной - наблюдают распространение резистентного клона.
- Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.
- β -лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, важным исключением являются микроорганизмы рода *Streptococcus*.

- Снижение проницаемости внешних структур бактериальной клетки является наименее специфичным механизмом устойчивости и, обычно, приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков.
- Чаще всего причиной этого явления становится полная или частичная утрата пориновых белков. Кроме этого, относительно хорошо изучена система MAR (multiple antibiotic resistance - множественная устойчивость к антибиотикам). На фоне применения [тетрациклинов](#) или [хлорамфеникола](#) формируется устойчивость не только к этим антибиотикам, но и к β -лактамам и [хинолонам](#). Активация MAR системы приводит к одновременному снижению количества одного из пориновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выведения.
- Снижение проницаемости за счет утраты или снижения количества пориновых белков встречается в ассоциации с продукцией [\$\beta\$ -лактамаз расширенного спектра](#). Утрата одного из пориновых белков (D2) *P.aeruginosa* приводит к избирательному снижению чувствительности микроорганизма к [имипенему](#).

- *Активное выведение.* Активное выведение макролидов и линкозамидов осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространённая среди *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 32 мг/л). Линкозамиды и 16-членные макролиды сохраняют активность.

- **Возбудители внебольничных инфекций**
- *Staphylococcus* spp. - устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз.
- *S. pneumoniae* - устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином III поколения), связанная с модификацией ПСБ; высокая частота ассоциированной устойчивости к макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу.
- *H. influenzae*, *M. catarrhalis* - устойчивость к полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз.
- *N. gonorrhoeae* - устойчивость к пенициллинам, связанная с продукцией β -лактамаз, устойчивость к тетрациклинам, фторхинолонам.
- *Shigella* spp. - устойчивость к ампициллину, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу.

Salmonella spp. - устойчивость к [ампициллину](#), [ко-тримоксазолу](#), [хлорамфениколу](#). Появление устойчивости к [цефалоспорином III поколения](#) и [фторхинолонам](#).

E.coli - при внебольничных [инфекциях МВП](#) - возможна устойчивость к [ампициллину](#), [ко-тримоксазолу](#), [гентамицину](#).

Возбудители [нозокомиальных инфекций](#)

Enterobacteriaceae - продукция [БЛРС](#) (чаще всего среди *Klebsiella* spp.), обуславливающая клиническую неэффективность всех [цефалоспоринов](#); очень высокая частота ассоциированной устойчивости к [гентамицину/тобрамицину](#); в некоторых учреждениях тенденция к росту ассоциированной резистентности к [фторхинолонам](#), [амикацину](#).

Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp., *S.maltophilia* - ассоциированная устойчивость к [цефалоспорином](#), [аминогликозидам](#), [фторхинолонам](#), иногда [карбапенемам](#).

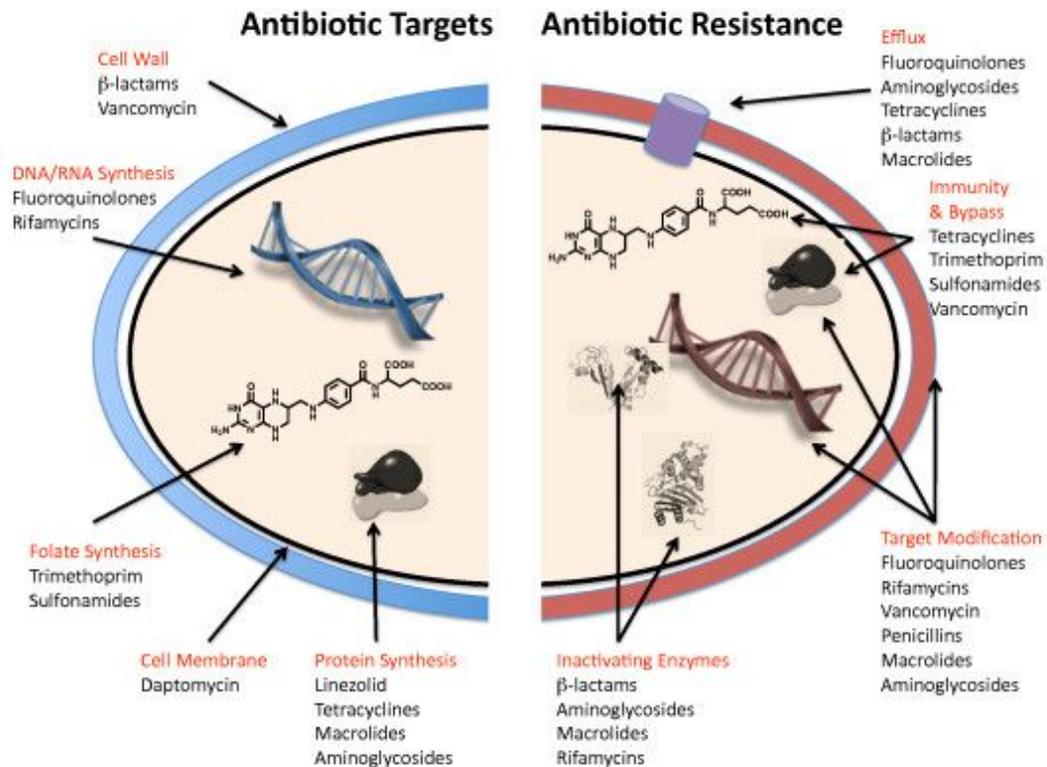
Enterococcus spp. - ассоциация устойчивости к [пенициллинам](#), высокого уровня устойчивости к [аминогликозидам](#), [фторхинолонам](#) и [гликопептидам](#).

Staphylococcus spp. ([метициллинорезистентные](#)) - ассоциированная устойчивость к [макролидам](#), [аминогликозидам](#), [тетрациклинам](#), [ко-тримоксазолу](#), [фторхинолонам](#).

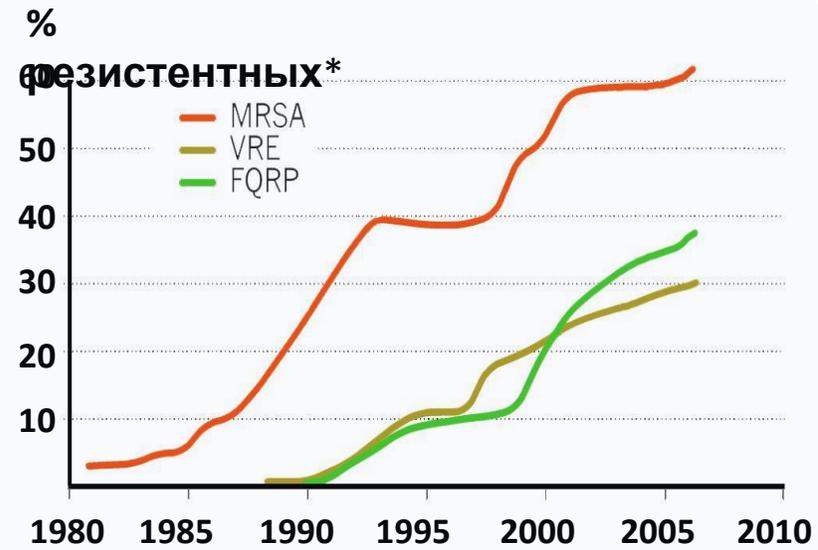
MRSA

Устойчивость к β -лактамам у MRSA опосредована геном *mecA*, кодирующим пенициллинсвязывающий белок 2a (PBP2a, или PBP2'), который имеет меньшее сродство к β -лактамам. Ген *mecA* имеет размер 2,1 Кб и находится на мобильных генетических элементах, известных как стафилококковая хромосомная кассета *mec* (SCC*mec*). Элементы SCC*mec* состоят из *mec*-комплекса, содержащего *mecA*-ген, регуляторные гены и инсерционные последовательности (IS431, IS1182, IS1272); *ccr*-комплекса, состоящего либо из 1 (*ccrA*) или 2 (*ccrA* и *ccrB*) сайтспецифических рекомбиназ и 3 соединительных регионов.

Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам



1. Модификация мишени действия.
2. Инактивация антибиотика.
3. Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).
4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.
5. Формирование метаболического «шунта».



Метициллин-устойчивый *S. aureus* (MRSA)
 Ванкомицин-устойчивые *Enterococcus spp.* (VRE)
 Фторхинолон-устойчивые *P. aeruginosa* (FQRP)

Ежегодно в ЕС и США внутрибольничные бактериальные инфекции приводят к более чем 100 000 смертельных случаев*

ESKAPE - наиболее устойчивые к антибиотикам патогены

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus

Klebsiella spp.

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

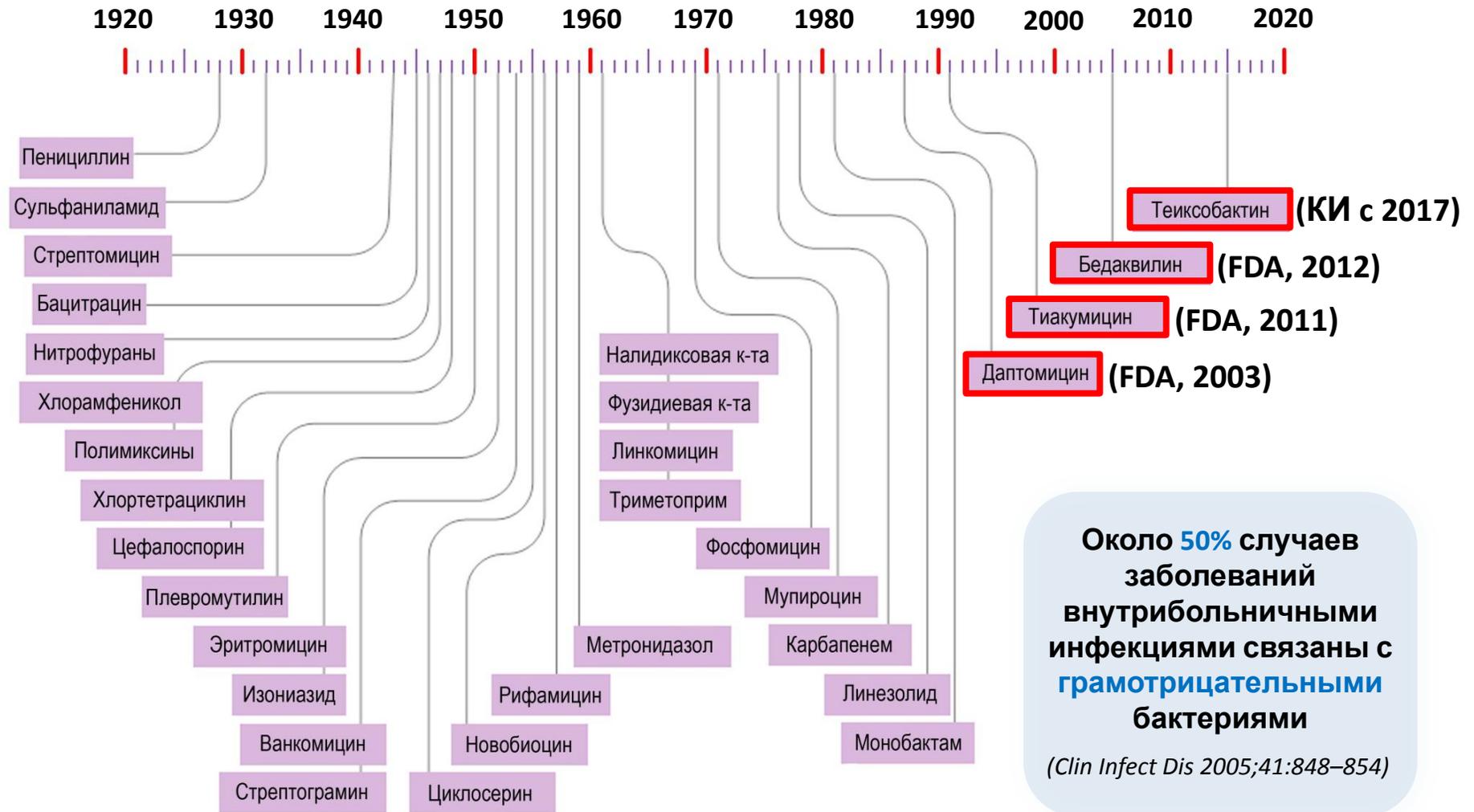
Escherichia coli

*согласно данным

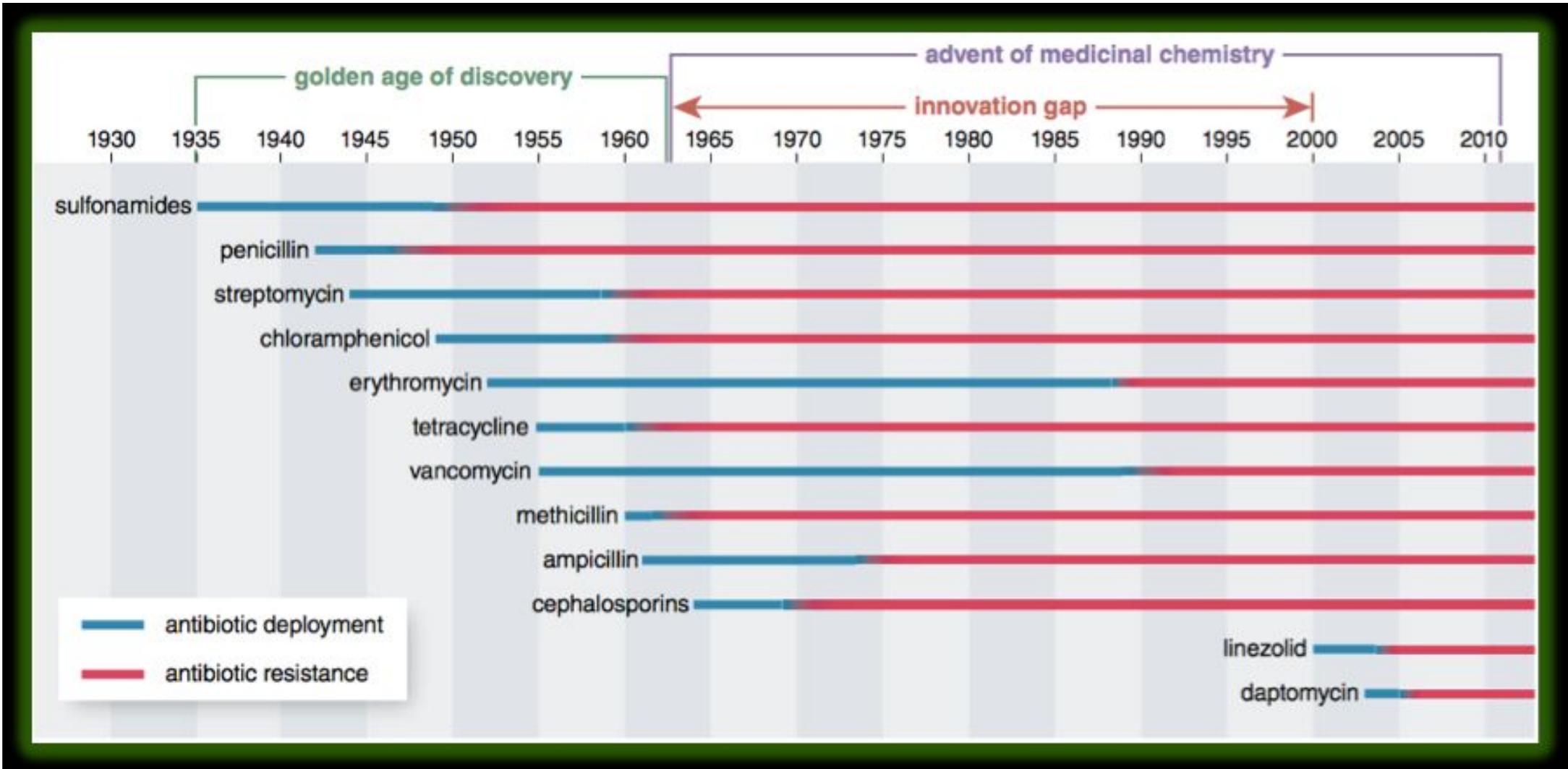
Infectious Diseases Society of America (IDSA),

Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP)

Хронология открытия антибиотических препаратов (первых в своем классе):



Представители новых классов антибиотиков проявляют активность исключительно в отношении **грамположительных бактерий**



Устойчивость к противомикробным препаратам

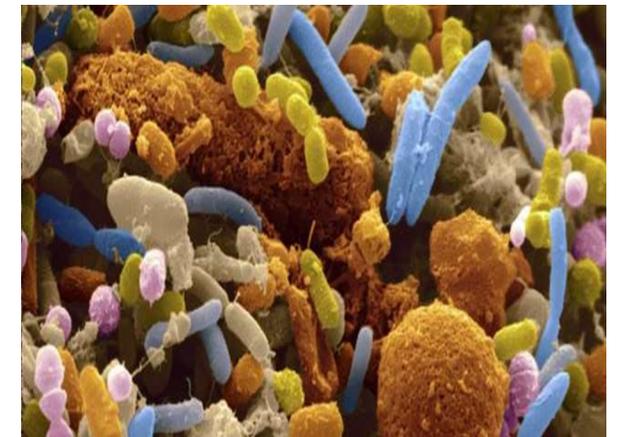
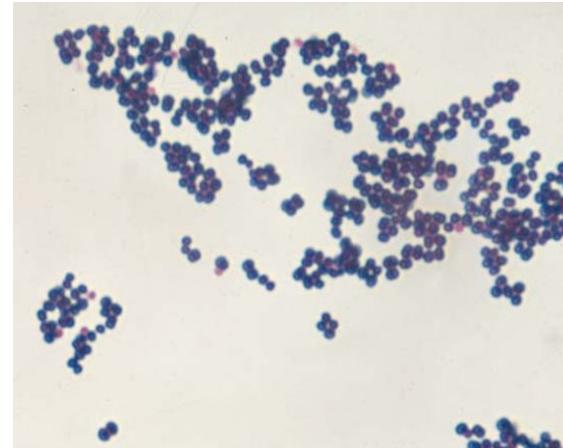
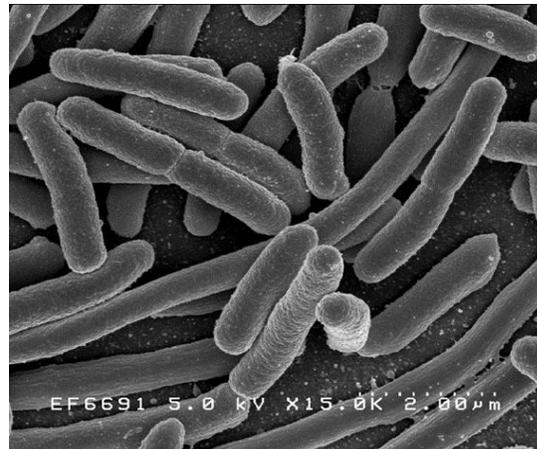
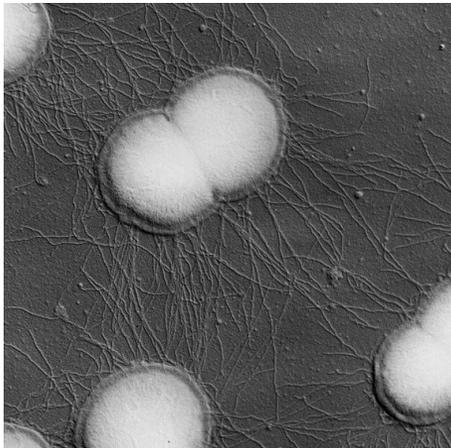
Информационный бюллетень ВОЗ №194, Апрель 2015 г.

Неэффективность лекарств, являющихся последним средством от **гонореи** — **цефалоспоринов** третьего поколения — подтверждена в целом ряде стран.

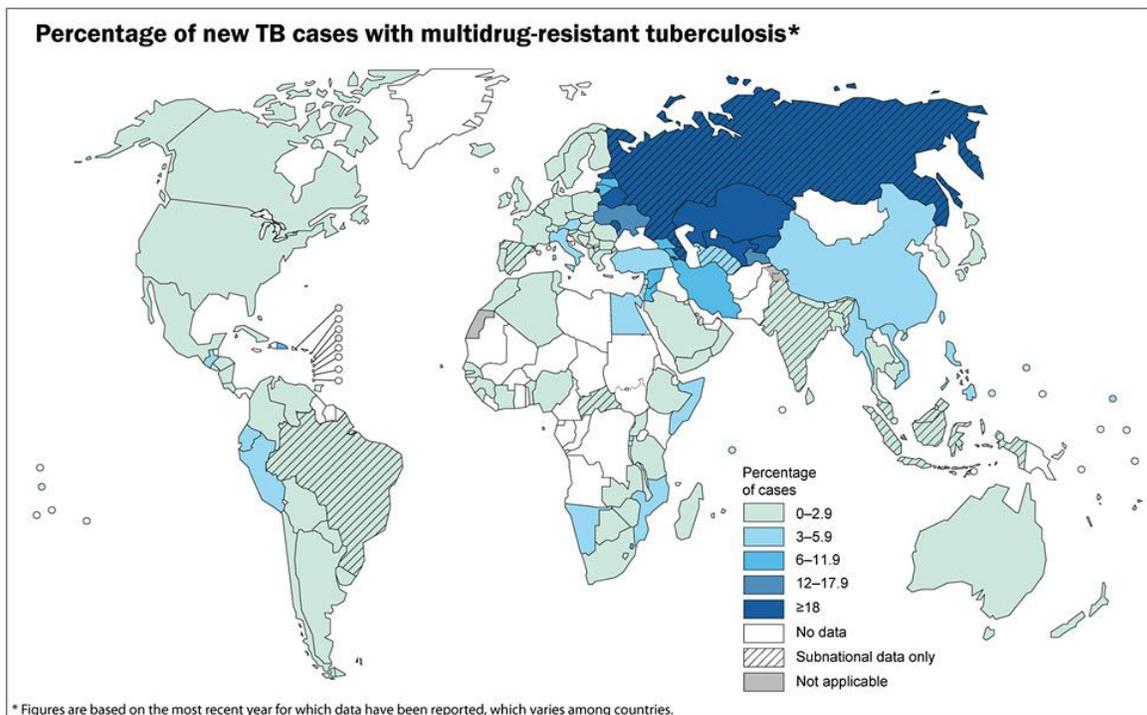
Очень широко распространена устойчивость к **фторхинолонам** — одним из наиболее широко используемых противобактериальных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызываемых *E. coli*.

Широко распространена устойчивость к **препаратам первой линии** для лечения инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus* — распространенной причины тяжелых инфекций, приобретаемых в медицинских учреждениях и на уровне отдельных сообществ.

Устойчивость представляющих угрозу для жизни инфекций, вызываемых **бактериями кишечной группы**, к антибиотикам-**карбапенемам** распространена во всех регионах мира.



Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2013*. WHO, 2013.

© WHO 2013. All rights reserved.



Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ, определяемый как МЛУ-ТБ с устойчивостью к какому-либо фторхинолону и какому-либо инъекционному препарату второй линии) выявлен в 100 странах во всех регионах мира.

Информационный бюллетень ВОЗ №194, Апрель 2015 г.

Антибиотикорезистентность в России

Основные возбудители нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций

- *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки
- *Enterococcus* spp.
- Семейство *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter* spp.

Основные возбудители внебольничных инфекций

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Escherichia coli*
- *Shigella flexneri* и *Shigella sonnei*
- *Salmonella* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*

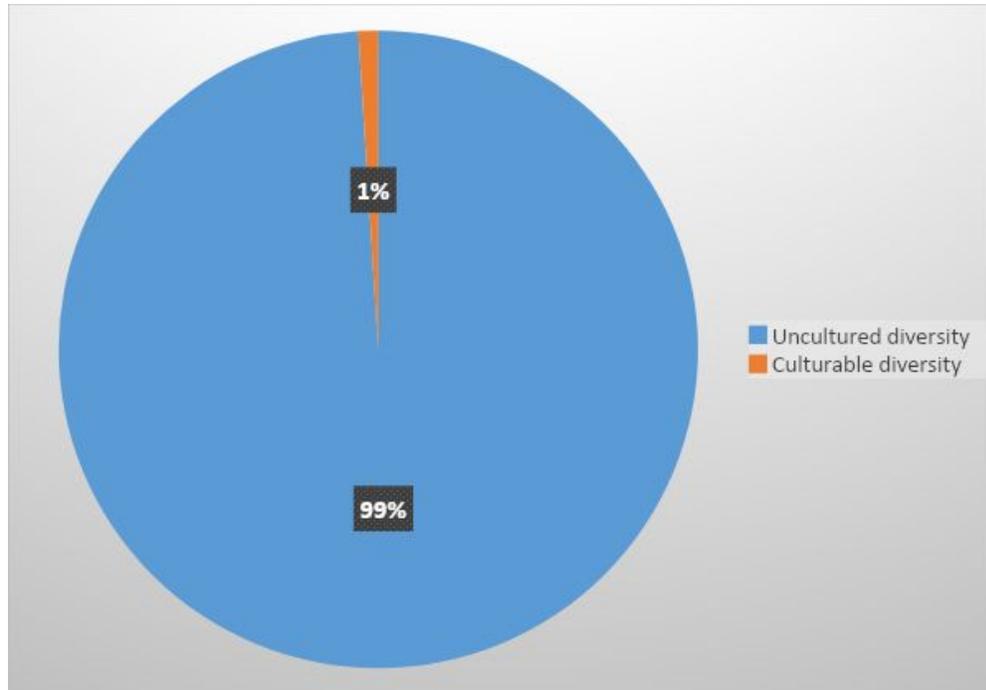
Поиск новых антимикробных соединений



Антибиотические свойства, проявляющиеся у многих групп микроорганизмов, обитающих в различных экологических условиях, - широко распространенное явление. Микробы – продуценты этих биологически активных веществ встречаются среди морской микрофлоры, выделяются из рек и озер, из растительных и животных остатков, непосредственно из организмов животных и растений и т.д. Однако наибольшее количество микроорганизмов, обладающих антибиотическими свойствами, обнаружено в различных почвах.

Н.С.Егоров, Основы учения об антибиотиках.

Поиск новых продуцентов среди труднокультивируемых почвенных микроорганизмов



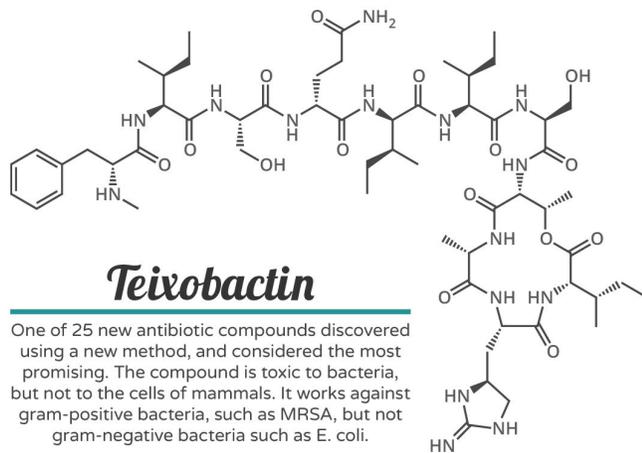
«В настоящее время известно лишь 1-5% почвенных бактерий».

Rondon et.al., 1999

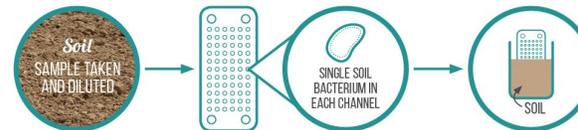
Тейксобактин – антибиотик нового поколения

TEIXOBACTIN - A NEW ANTIBIOTIC

Teixobactin is the first member of a new class of antibiotics - and, more importantly, the method used to discover it could lead to many more.



HOW TEIXOBACTIN WAS DISCOVERED



A DEVICE REFERRED TO BY RESEARCHERS AS THE 'iCHIP' WAS USED TO CULTURE SOIL BACTERIA ALLOWING NUTRIENTS & SIGNAL MOLECULES TO PASS TO THE BACTERIA & STIMULATE GROWTH.

Bacteria themselves produce antibacterial compounds to kill off competing bacteria, but 99% of these bacteria cannot be grown in a lab. The discovery of teixobactin is actually less important than the method used to discover it; researchers used a device that allowed them to dilute the bacteria-containing soil samples, sandwich them between two semi-permeable membranes, then immerse them in soil, allowing the bacteria to be grown in the lab; a method which could eventually lead to many more potential antibiotic candidates.

HOW TEIXOBACTIN WORKS

Teixobactin has a unique mechanism of action, targeting lipid molecules bacteria use to build their cell walls. As it's hard for bacteria to alter these molecules, it's expected to take much longer for resistance to develop.



LIMITATIONS OF TEIXOBACTIN



Teixobactin human trials are yet to begin; approval could take several years. It doesn't work against bacteria with an extra membrane around their cell wall.



© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



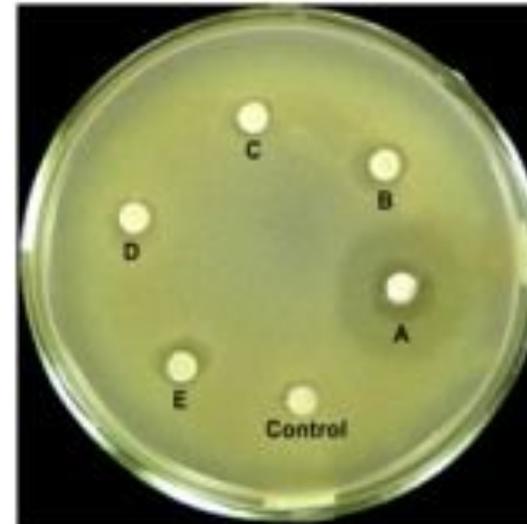
Imagining The Post-Antibiotics Future



Таблица на резултати
P319.0.45
Матрица на
матрица на
матрица на
матрица на



Поиск новых продуцентов среди микроводорослей и цианобактерий



?

