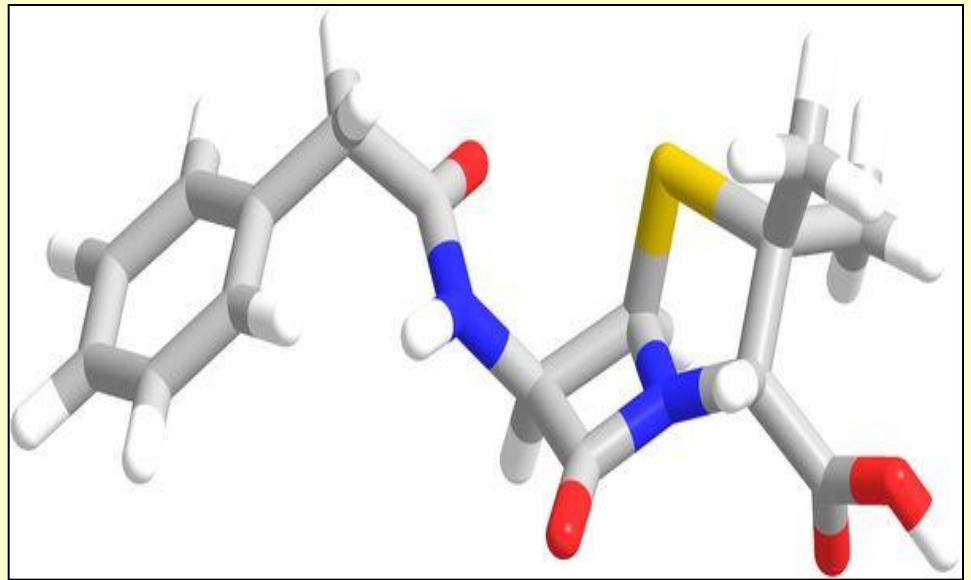


«Микробиологические основы химиотерапии. Принципы классификации химиотерапевтических препаратов. Антибиотики»



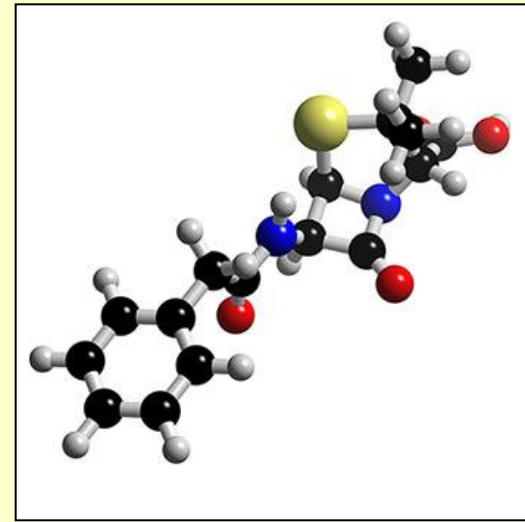
План лекции:

- 1. История открытия ХТП и антибиотиков**
- 2. ХТП**
- 3. Антибиотики**



Химические вещества в микробиологии

- ◆ галогены
- ◆ окислители
- ◆ кислоты, щелочи, спирты
- ◆ альдегиды
- ◆ соли тяжелых металлов
- ◆ фенол
- ◆ производные 8-оксихинолина, 4-хинолона и хиноксалина
- ◆ производные нитрофуранов
- ◆ поверхностно-активные вещества (детергенты)
- ◆ триклозан
- ◆ длинноцепочечные жирные кислоты
- ◆ фитонциды
- ◆ антибиотики
- ◆ красители



Механизм действия химических веществ на микроорганизмы

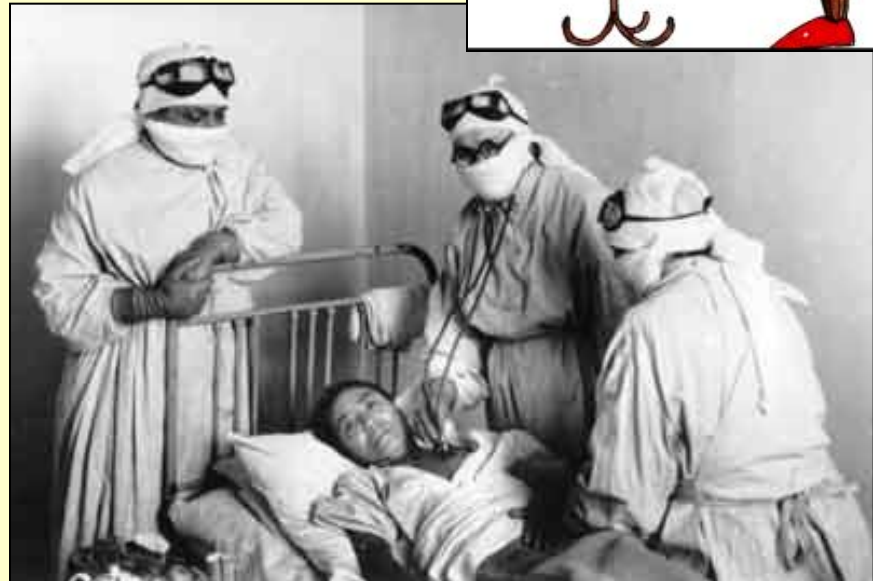
- ◆ **деполимеризация пептидогликана клеточной стенки**
- ◆ **повышение проницаемости ЦПМ**
- ◆ **блокирование биохимических реакций**
- ◆ **денатурация белков**
- ◆ **окисление метаболитов и ферментов**
- ◆ **растворение липопротеиновых структур**
- ◆ **повреждение генетического аппарата**

Стерилизация – освобождение объекта от всех микроорганизмов и их спор с помощью физических и/или химических способов

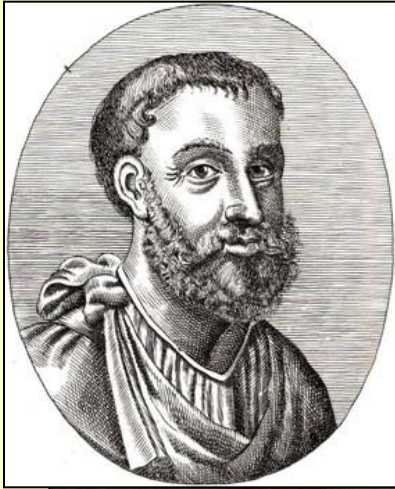
Дезинфекция – мероприятия, направленные на уничтожение или резкое подавление численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов во внешней среде

Антисептика – комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на уничтожение микроорганизмов, способных вызвать инфекционный процесс на поврежденных или интактных участках кожи и слизистых оболочек

Асептика – совокупность прямых и косвенных методов воздействия на микроорганизмы с целью создания безмикробной зоны или зоны с резко сниженной численностью микроорганизмов при лечебных и диагностических манипуляциях



Этапы открытия и изучения ХТШ



0 – эвристический период:

- ❖ кора дерева Кина-Кина (хинин) – малярия
- ❖ корень ипекакуаны – амёбная дизентерия
- ❖ К. Гален (III в. до н.э.) – настои из растительного сырья
- ❖ Парацельс (XV в.) – соли ртути и мышьяка для лечения сифилиса

Этапы открытия и изучения ХТП

I – научный (эмпирический) период:

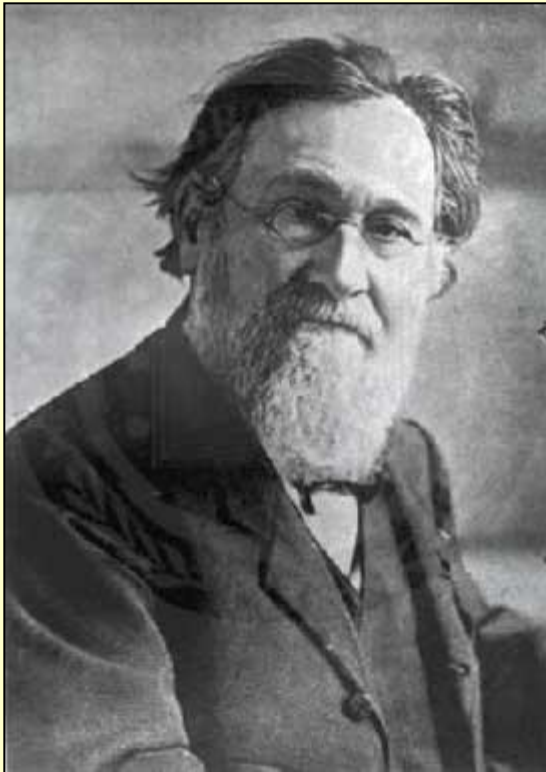
**1850 г.: Л. Пастер – антагонизм
микробов**

***Микробный антагонизм* – форма
межвидовых взаимоотношений,
при которой один вид
микроорганизмов подавляет рост
и размножение другого с целью
конкуренции за питательный
субстрат**



**1871-1872 гг.: П.Г. Полотебнов и В.А. Маннасеин –
плесневые грибы для лечения гнойных ран**

Этапы открытия и изучения ХТП



1884 г.: И.И. Мечников –

антагонизм молочно-кислых и гнилостных бактерий ЖКТ

1890-1891 гг.: Д.Л. Романовский –

избирательное действие хинина на плазмодий малярии, теория “большой стерилизующей терапии”

1889-1890 гг.: П. Эрлих –

пиоциназа из синегнойной палочки

Этапы открытия и изучения ХТП

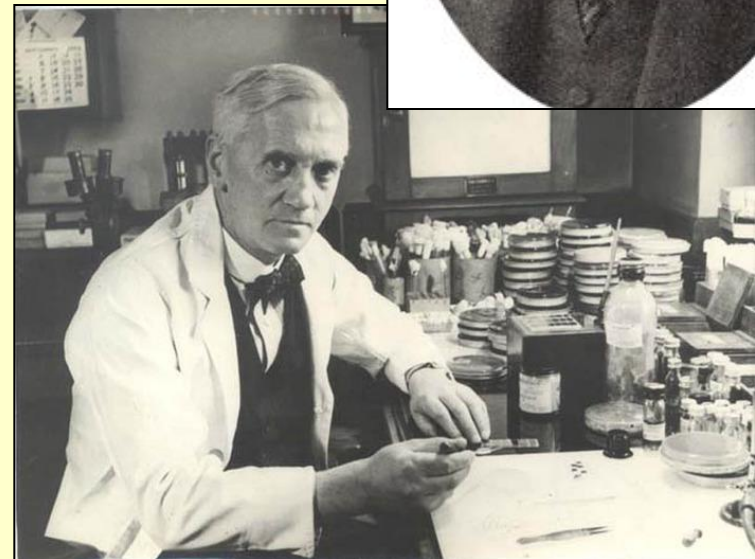
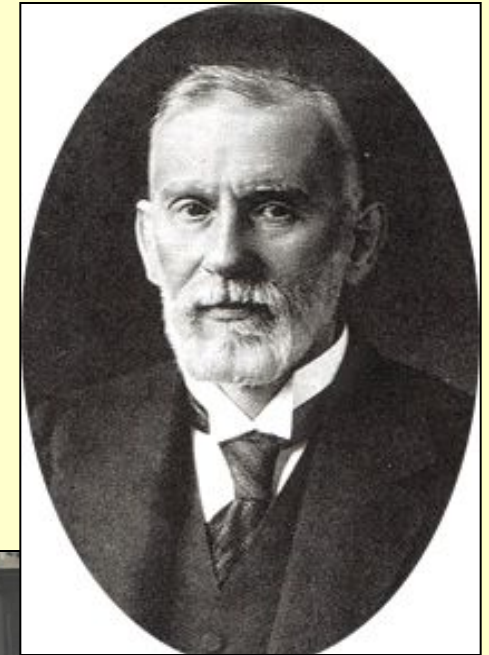
II – химический период:

**1906 г.: П. Эрлих – соединение
№ 606 (сальварсан)**

**ХТП: «вещество с min
органотропностью и max
паразитотропностью»**

**1908 г.: Гельмо –
сульфаниламид
из каменноугольной
смолы**

**1928 г.: А. Флеминг –
пенициллин из
*Penicillium notatum***



Этапы открытия и изучения ХТП

1932 г.: Г. Домагк – красный стрептоцид (пронтозил)

1940 г.: Флори, Э. Чейн – чистый пенициллин

1942 г.: З. В. Ермольева – 1-й отечественный пенициллин (крустозин)

1942-1943 гг.: Э. Ваксман – стрептомицин, первое определение антибиотика



Этапы открытия и изучения ХТП

III – современный этап:

Изучение метаболитов, определяющих антагонизм бактерий:

- ◆ протеолитические и липолитические ферменты
- ◆ бактериоцины
- ◆ микотоксины
- ◆ фитонциды и т.д.



ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ –

химические вещества природного или синтетического происхождения, в низких концентрациях оказывающие избирательное бактериостатическое или бактерицидное действие на возбудителей инфекции или инвазии в организме хозяина, не повреждая его



Требования предъявляемые к ХТП:

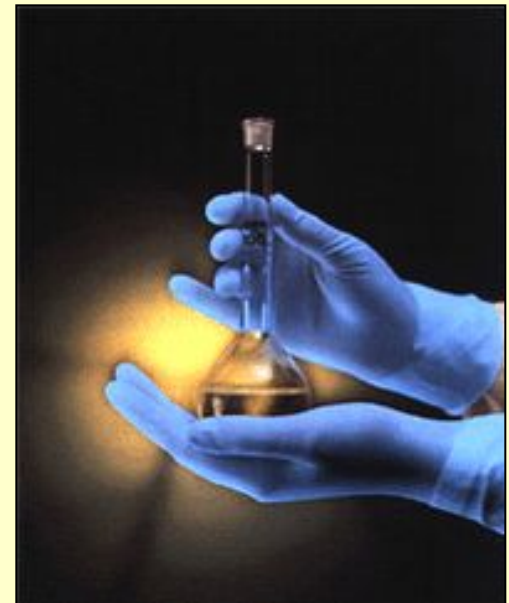
Основные:

- ◆ тах антимикробное действие в min концентрациях
- ◆ специфичность антимикробного действия
- ◆ безвредность для организма хозяина в терапевтических дозах
- ◆ сохранение активности в биологическом организме
- ◆ медленное привыкание
- ◆ сохранение активности при длительном хранении

Требования предъявляемые к ХТП:

Дополнительные:

- ❖ хорошая растворимость и выводимость
- ❖ сохранение активности в выделениях организма
- ❖ выведение из организма определенными путями



Основные группы ХТП:

1. Соли тяжелых металлов и акридиновые красители (ртуть, мышьяк, висмут...)
2. Алкалоиды (хинин, ипекакуана)
3. Сульфаниламиды (норсульфазол, сульфадимезин, ко-тримоксазол...)
4. Аналоги изоникотиновой кислоты (фтивазид, тубазид, изониазид...)



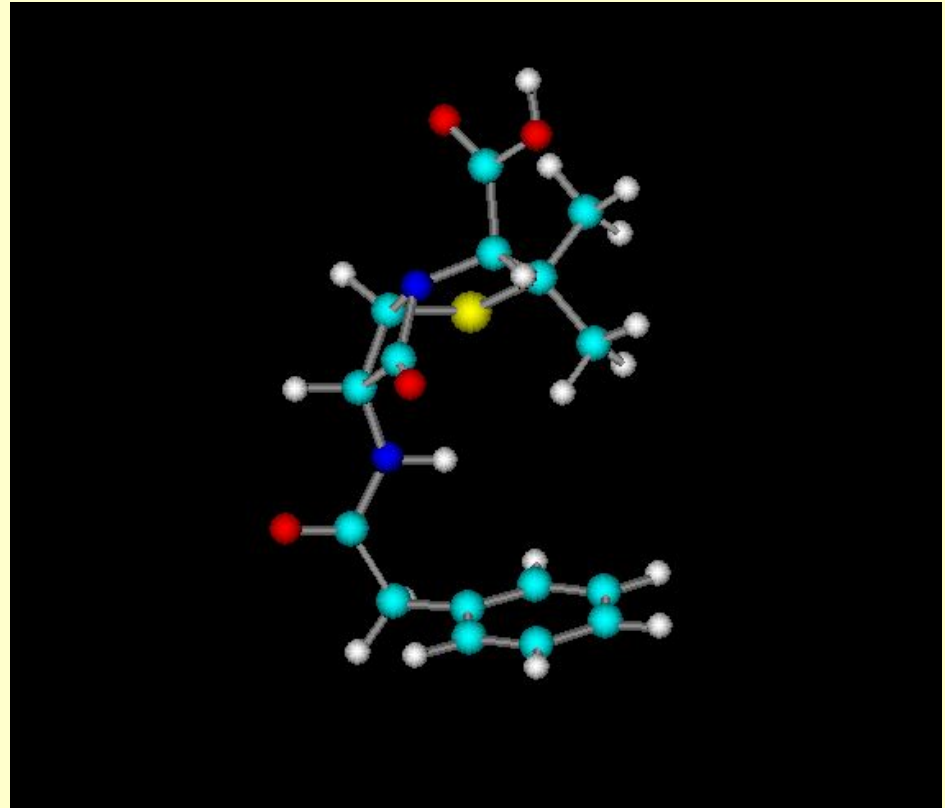
Основные группы ХТП:

5. Нитрофураны (фуразолидон, фурациллин ...)
6. Хинолоны / фторхинолоны (налидиксовая кислота, нитроксолин / пефлоксацин, цiproфлоксацин...)
7. Оксихинолины (фарингосепт...)
8. Нитроимидазолы (метранидазол...)
9. Антибиотики



Структура ХТП:

- ❖ **гептофора** – химическая группа, отвечающая за избирательную адсорбцию
- ❖ **таксофора** – химическая группа, отвечающая за фармакологический эффект



Химиотерапевтический индекс

$$ХТИ = \frac{\text{min терапевтическая доза}}{\text{max переносимая доза}} = < 1,0$$



ХИМИОТЕРАПИЯ – лечение инфекционных и паразитарных инфекций ХТП

Принципы рациональной химиотерапии:

- ❖ точная этиологическая диагностика
- ❖ определение чувствительности возбудителя к ХТП
- ❖ определение концентрации препарата в биологических жидкостях
- ❖ контроль за чувствительностью возбудителя в процессе лечения
- ❖ контроль за побочными эффектами
- ❖ определение индивидуальной непереносимости препарата

ХИМИОСАНАЦИЯ – лечение ХТП
бактерионосителей

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА – предупреждение
инфекционных и паразитарных заболеваний
и их рецидивов с помощью ХТП



АНТИБИОТИКИ (от греч. *anti* – против, *bios* – жизнь) – биологически активные вещества, выделяемые микроорганизмами, растениями, тканями живого организма, их производные и полученные синтетическим путем их аналоги, способные в низких концентрациях *in vitro* и *in vivo* избирательно подавлять рост и размножение микроорганизмов и некоторых опухолевых клеток



Классификация антибиотиков

Принципы классификации	Примеры
I. По продуценту	
Бактерии	Полимиксин, грамицидин
Актиномицеты	Тетрациклины, стептомицин
Различного рода грибы	Пенициллины, цефалоспорины
Низшие растения, водоросли, лишайники	Усеиновая кислота
Высшие растения	Новоиманин, хлорофилит
Животные	Интерфероны

II. По химической структуре

Бета-лактамы

Пенициллины, цефалоспорины,
монобактамы, карбапенемы

Тетрациклины

Хлоротетрациклин

Макролиды

Олеандомицин, эритромицин

Линкозамиды

Линкомицин

Аминогликозиды

Гентамицин, стрептомицин

Гликопептиды

Ванкомицин

Полипептиды

Полимиксин, грамицидин

Полиеновые

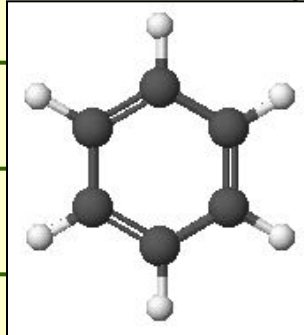
Леворин, нистатин

Рифамицины

Рифамицин

Левомецетины

Левомецетин



III. По механизму действия

Ингибиторы синтеза
клеточной стенки

Пенициллины, цефалоспорины

Ингибиторы ЦПМ

Полимиксин

Ингибиторы синтеза белков
на рибосомах

Аминогликозиды, макролиды

Ингибиторы дыхания

Усеиновая кислота

Ингибиторы окислительного
фосфорилирования

Грамицидин

Ингибиторы синтеза
пуриновых и пиримидиновых
оснований

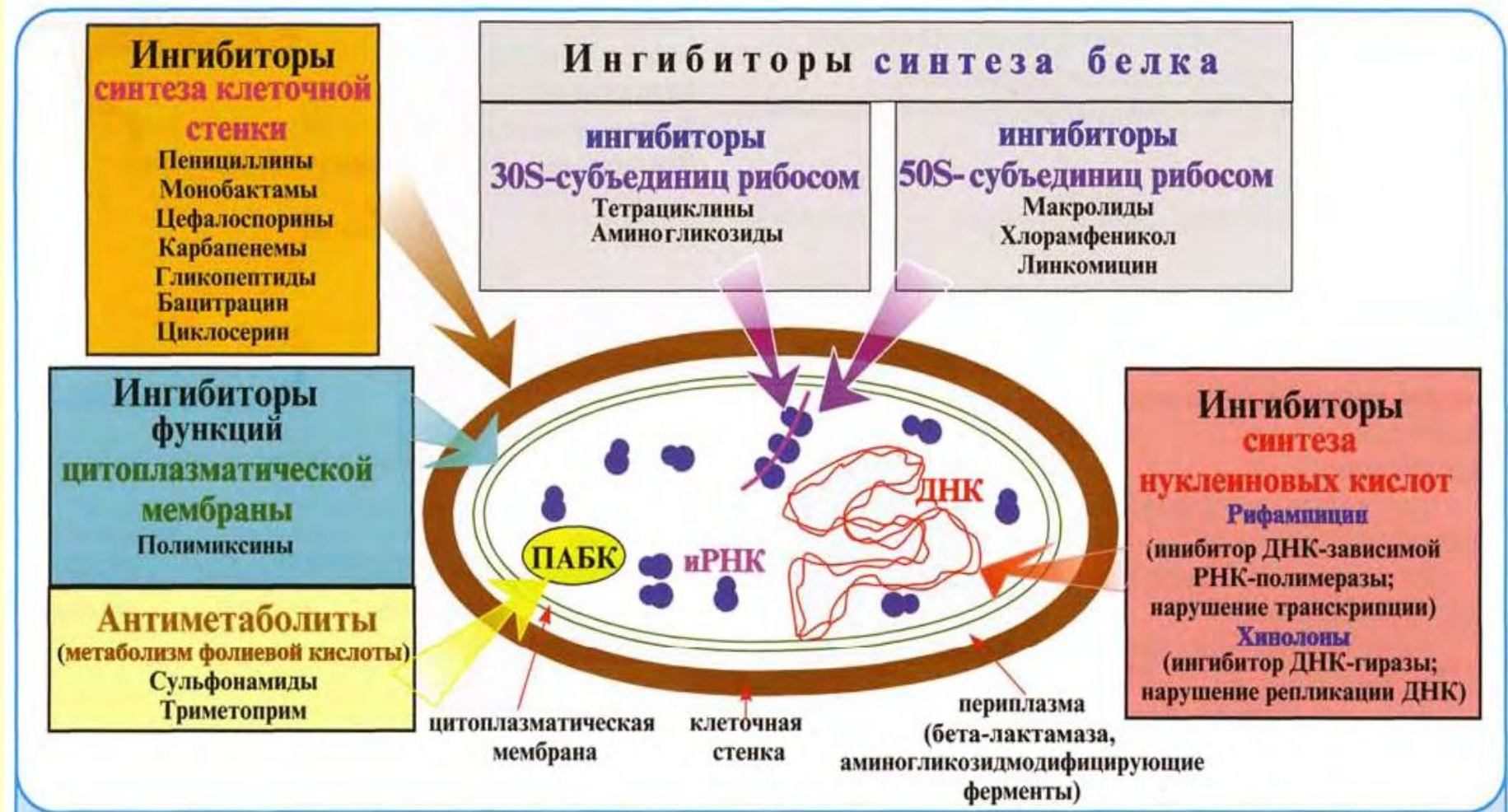
Изосерин

Ингибиторы синтеза:
▪ РНК (ДНК-зависимой РНК-
полимеразы)
▪ ДНК

Рифамицин

Саркомицин

Механизм действия антибиотиков



IV. По спектру действия

Узкого спектра действия

Пенициллины

Широкого спектра действия

Тетрациклины, аминогликозиды

V. По конечному действию на бактериальную клетку

Бактериостатические

Макролиды, тетрациклин

Бактерицидные

Пенициллины, аминогликозиды

VI. По возбудителю

Антибактериальные

Пенициллины, цефалоспорины

Противогрибковые

Нистатин, леворин

Противовирусные

**Оксолин, ремантадин,
ацикловир**

Противопротозойные

Метронидазол

Противоопухолевые

Актиномицин, митомицинин

VII. По способу получения

**Биосинтетические
(естественные)**

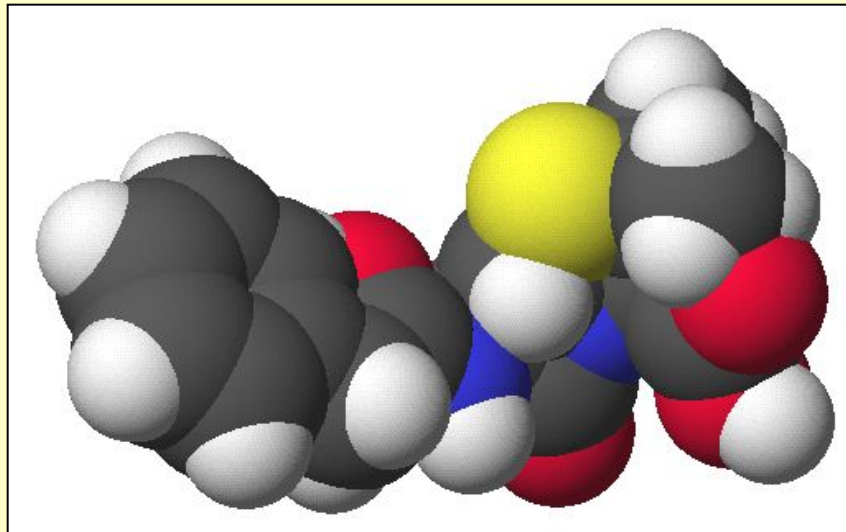
Пенициллины, стрептомицин

Полусинтетические

Ампициллин, ампиокс

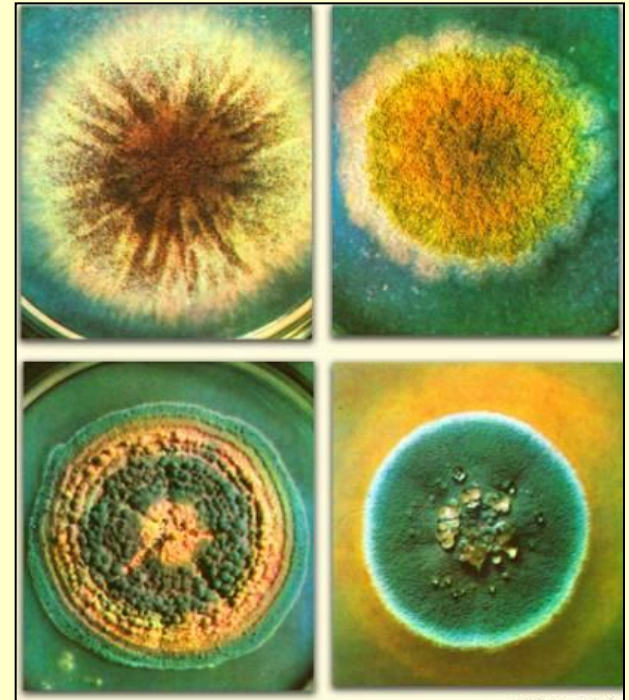
Синтетические

Хлорамфеникол



Способы получения микробных антибиотиков

- ◆ подбор и изучение продуцента
- ◆ засев на оптимальную питательную среду
- ◆ культивирование
- ◆ грубая очистка – фильтрация (удаление взвешенных частиц)
- ◆ тонкая очистка – удаление всех веществ, кроме АБ
- ◆ определение биологической активности АБ

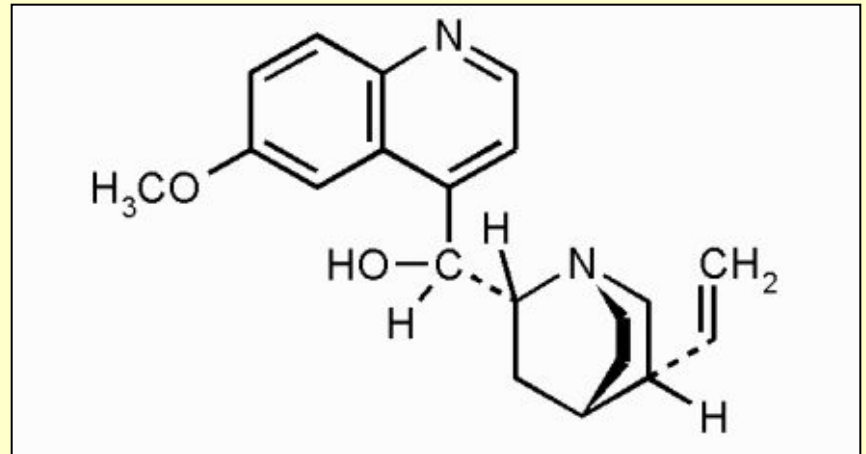


Единицы измерения биологической активности антибиотиков

Единица действия (ЕД) или

*Весовая единица химически чистого препарата
(мкг/мл)*

– **min** количество АБ, способного подавлять развитие стандартного штамма тест-микроба в определенном объеме питательной среды



Практическое применение антибиотиков

- ◆ этиотропная терапия и профилактики бактериальных, грибковых, протозойных инфекций и некоторых опухолей
- ◆ в составе селективных и накопительных питательных сред
- ◆ консервирование пищевых продуктов
- ◆ добавки в корм крупного рогатого скота, свиней, птиц
- ◆ в научных исследованиях

Применение антибиотиков в стоматологии

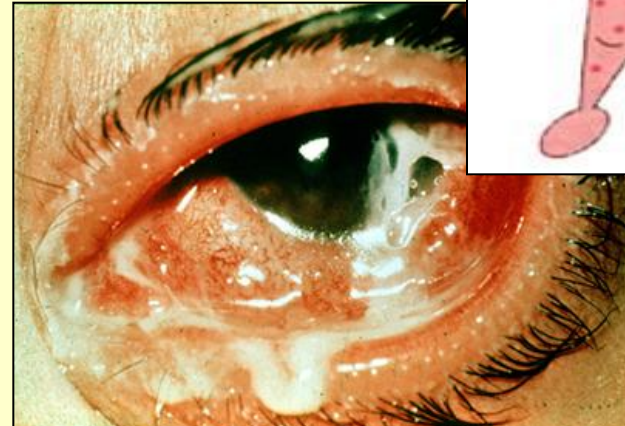
Лечение и профилактика инфекций полости рта и челюстно-лицевой области:

- ◆ **лечение одонтогенных инфекций**
- ◆ **лечение пародонтита**
- ◆ **профилактика bacteriemia и dissemination м/о из полости рта перед инвазивной процедурой**

Осложнения и побочные действия антибиотиков

На макроорганизм

- ◆ **аллергические реакции**
- ◆ **токсическое действие**
 - **прямое**
 - **органотоксическое**
 - **опосредованное**
- ◆ **иммунодепрессивное действие**
- ◆ **тератогенное действие**
- ◆ **феномен Герца-Геймера**
- ◆ **дисбактериоз**



Осложнения и побочные действия антибиотиков

На микроорганизм

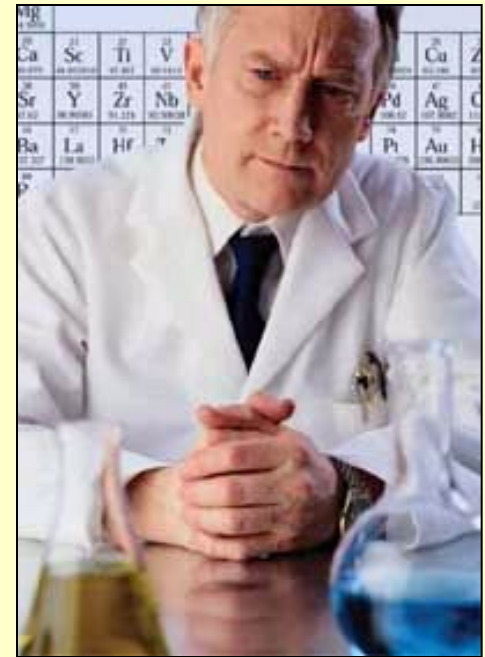
- ◆ формирование АБрезистентных м/о
- ◆ формирование АБзависимых м/о



Причины ошибок при антибиотикотерапии

Причины со стороны врача

- ◆ **назначение без достаточных клинических и лабораторных показаний**
- ◆ **неправильный выбор**
- ◆ **назначение без определения чувствительности**
- ◆ **назначение недостаточных доз**



Причины ошибок при антибиотикотерапии:

Причины со стороны больного:

- ◆ **самолечение**
- ◆ **несоблюдение режима приема**



Причины лекарственной устойчивости:

- ◆ массовое, бесконтрольное применение АБ
- ◆ неоправданное назначение АБ
- ◆ назначение АБ без определения чувствительности к ним
- ◆ миграция в микробных популяциях R-плазмид
- ◆ использование АБ в качестве продуктов питания
- ◆ высокая адаптивность микробов к изменяющимся условиям



Виды антибиотикоустойчивости:

- ❖ *Первичная/естественная/видовая* – отсутствие мишени для действия АБ
- ❖ *Приобретенная/штаммовая* – изменение м/о в процессе жизнедеятельности под действием факторов окружающей среды

Механизмы приобретенной устойчивости антибиотикам

Генетические

- ◆ мутации в генетическом аппарате микробной клетки
- ◆ рекомбинации – миграция генов лекарственной устойчивости (R-генов с плазмидами, транспозонами, бактериофагами)

Механизмы приобретенной устойчивости антибиотикам

Биохимические

- ◆ инактивирование АБ
- ◆ изменение мишени для АБ
- ◆ изменение проницаемости ЦПМ и КС для АБ
- ◆ активное выведение АБ из микробной клетки (эффлюксная помпа)
- ◆ возникновение альтернативного пути метаболизма

Пути преодоления антибиотикорезистентности:

- **получение новых АБ**
- **химическая модификация известных АБ**
- **периодическая замена применяемых АБ новыми**
- **разработка ингибиторов, подавляющих бактериальные ферменты**
- **использование препаратов, блокирующих репликацию R-плазмид**





мероприятия по ограничению распространения лекарственноустойчивых бактерий:

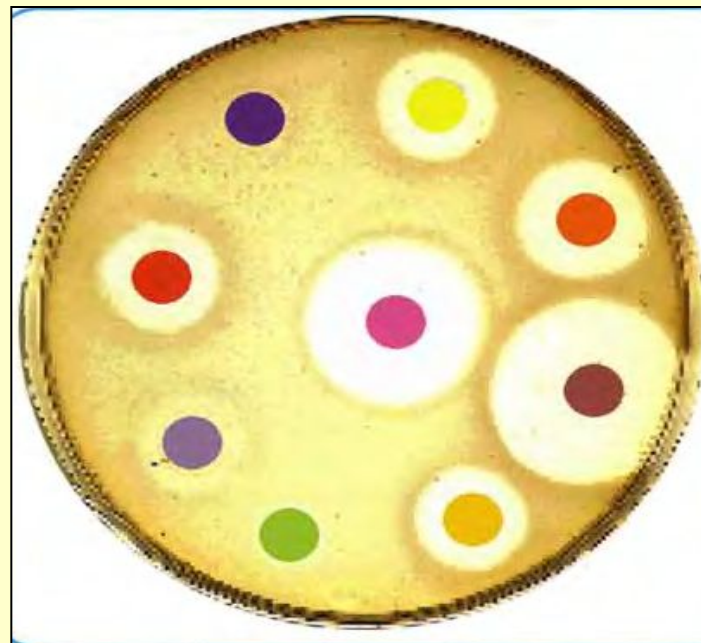
- ◆ информация врачей о циркулирующих лекарственноустойчивых бактериях**
- ◆ определение чувствительности бактерий к АБ**
- ◆ ограничение применения АБ без достаточных показаний**
- ◆ запрещение использования АБ в качестве консервантов и кормовых добавок**
- ◆ эпидемиологический надзор за заражением окружающей среды лекарственноустойчивыми бактериями**
- ◆ выявление носителей лекарственноустойчивых бактерий**
- ◆ соблюдение дозировок, интервалов введения АБ**
- ◆ одновременное назначение препаратов, различных по механизмам действия**

Определение чувствительности бактерий к АБ

1. Метод стандартных бумажных дисков

Зона задержки роста:

- ◆ Ø 0-6 мм – устойчивые
- ◆ Ø 7-15 мм –
слабочувствительные
- ◆ Ø 16-24 мм –
чувствительные
- ◆ Ø 25 мм и > –
высокочувствительные



2. Метод серийных разведений

3. Экспрессный рэдокс-метод

4. ПЦР

5. E-тест

Определение концентрации АБ в биологических жидкостях

Метод основан на способности АБ диффундировать в агар, зараженный тест-микробом и подавлять его рост

