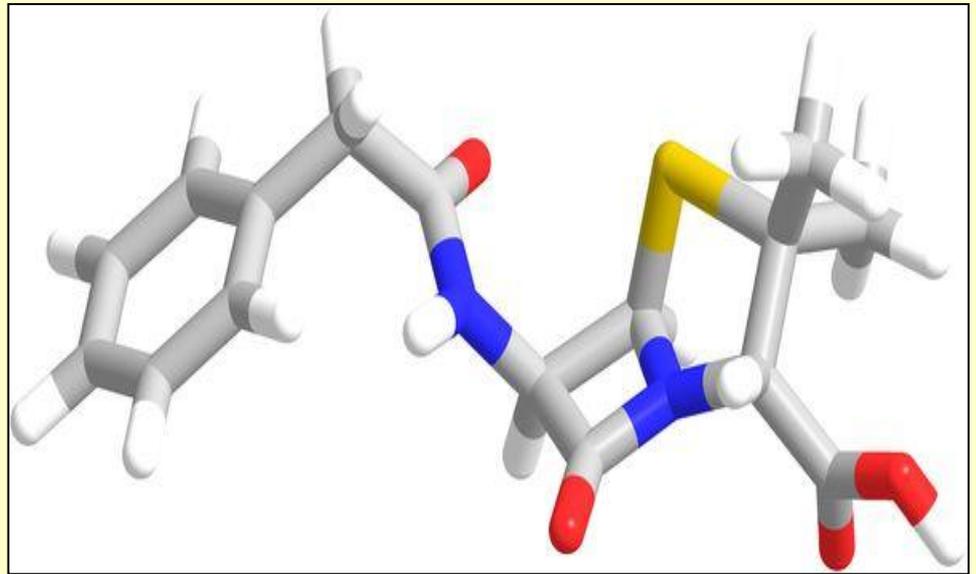


*«Микробиологические основы химиотерапии. Принципы классификации химиотерапевтических препаратов. Антибиотики»*



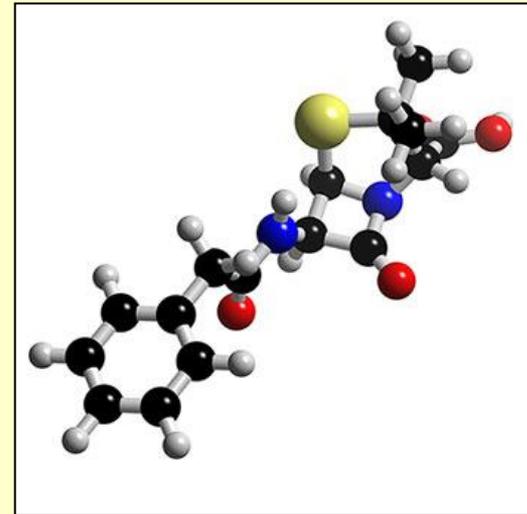
## *План лекции:*

- 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*

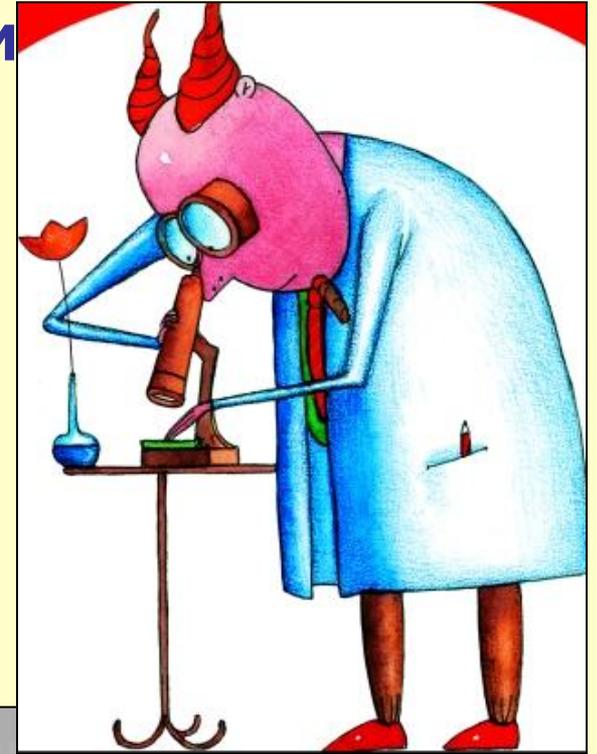
- ◆ **деполимеризация пептидогликана клеточной стенки**
- ◆ **повышение проницаемости ЦПМ**
- ◆ **блокирование биохимических реакций**
- ◆ **денатурация белков**
- ◆ **окисление метаболитов и ферментов**
- ◆ **растворение липопротеиновых структур**
- ◆ **повреждение генетического аппарата**

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

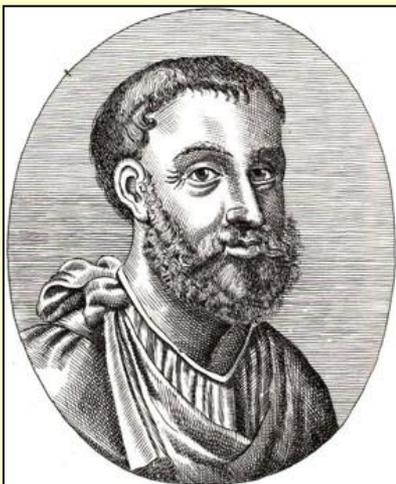
***Дезинфекция*** – мероприятия, направленные на уничтожение или резкое подавление численности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов во внешней среде

***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 ХТП



### 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:

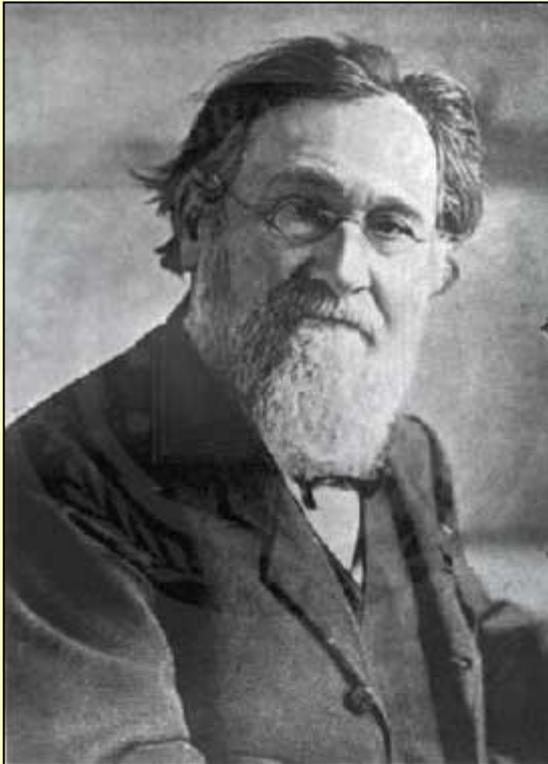
**1850 г.: Л. Пастер – антагонизм  
микробов**

**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

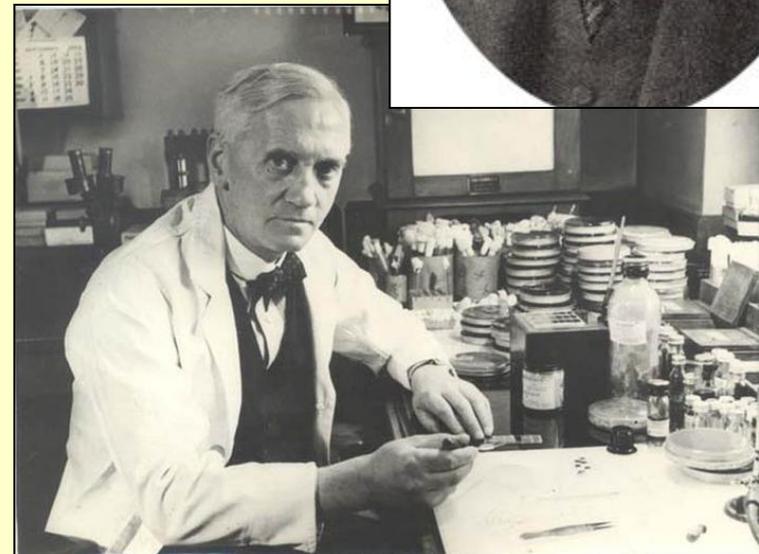
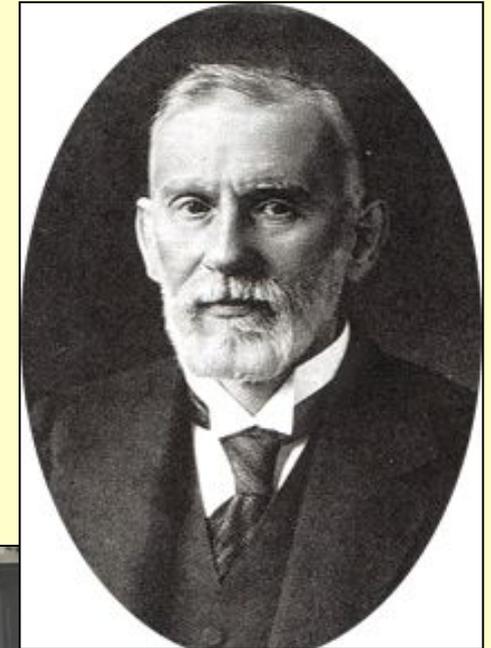
**II – химический период:**

**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:*

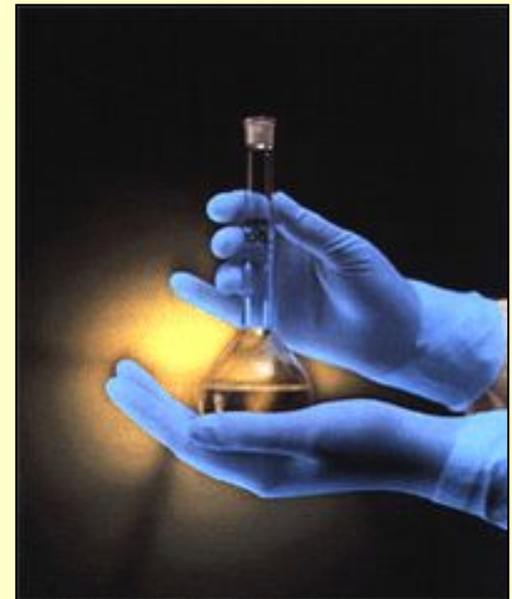
### *Основные:*

- ◆ 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...)



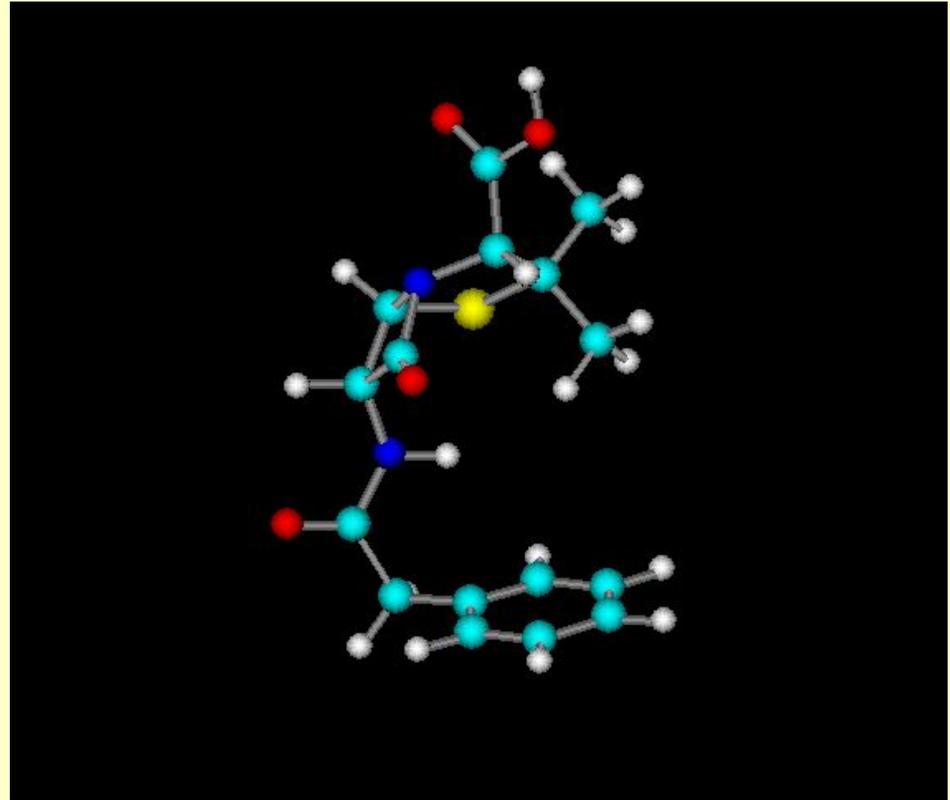
## Основные группы ХТП:

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*

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

## 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**

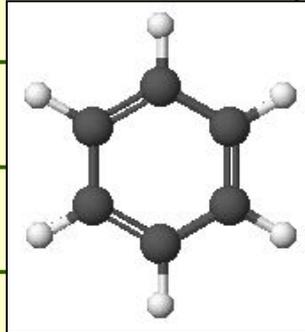
Леворин, нистатин

**Рифамицины**

Рифамицин

**Левомецетины**

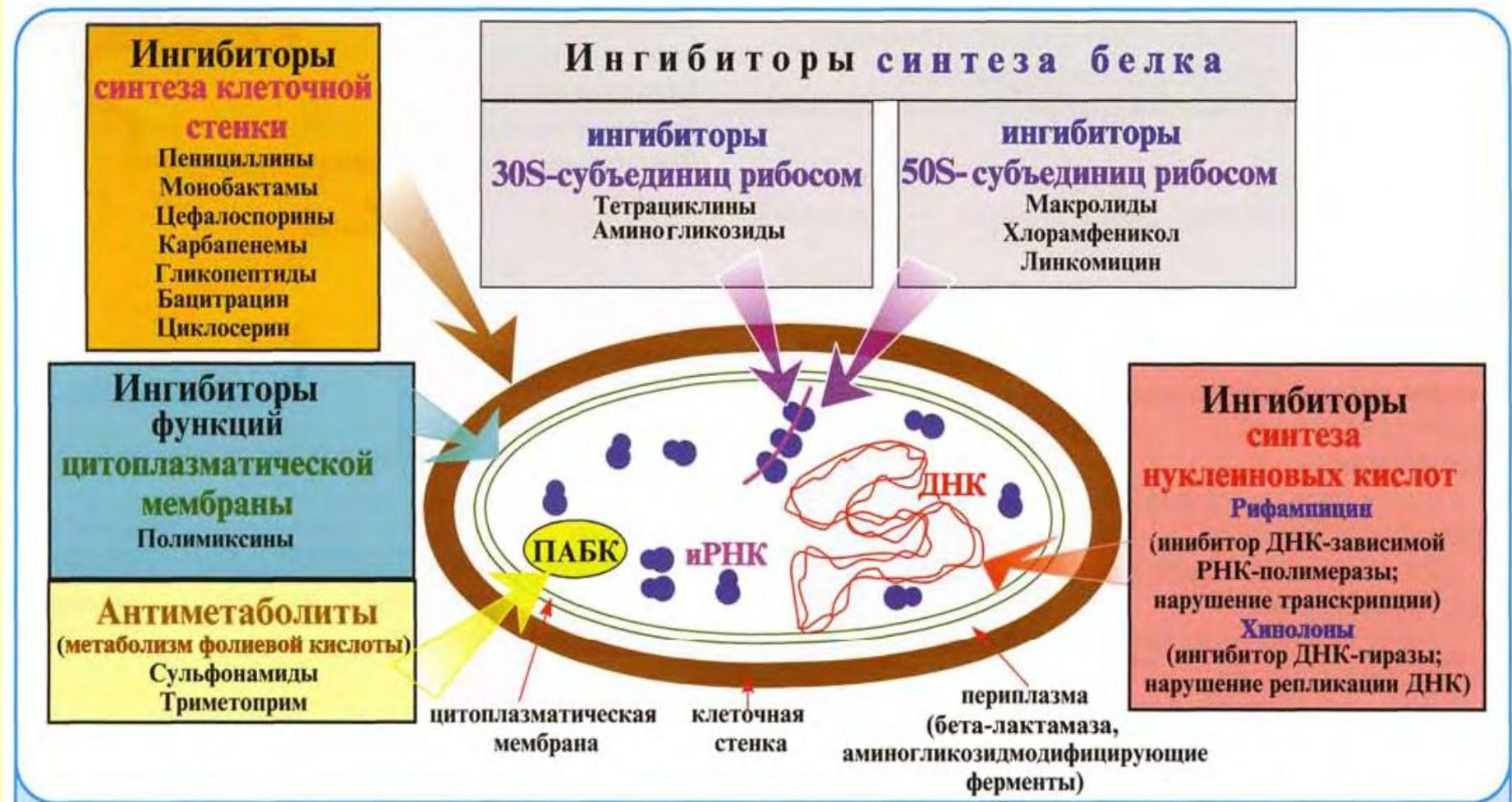
Левомецетин



### 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: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ РНК (ДНК-зависимой РНК-полимеразы)</li><li>▪ ДНК</li></ul>	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)**

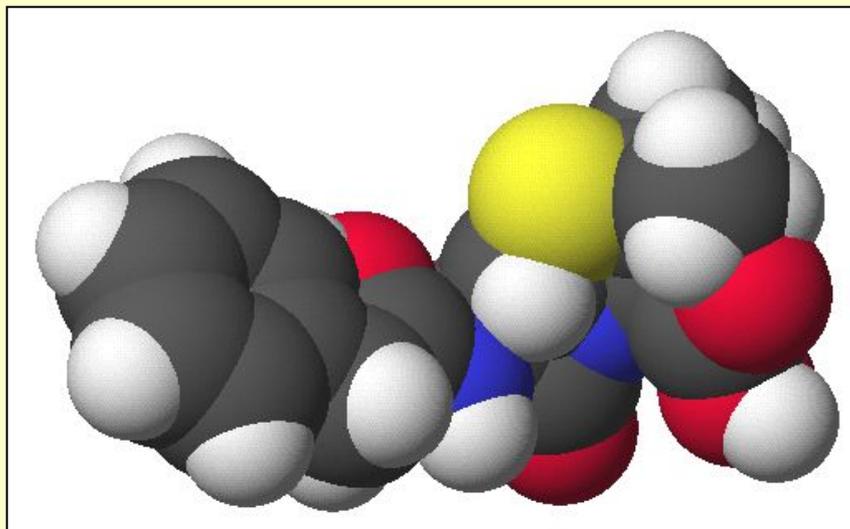
**Пенициллины, стрептомицин**

**Полусинтетические**

**Ампициллин, ампиокс**

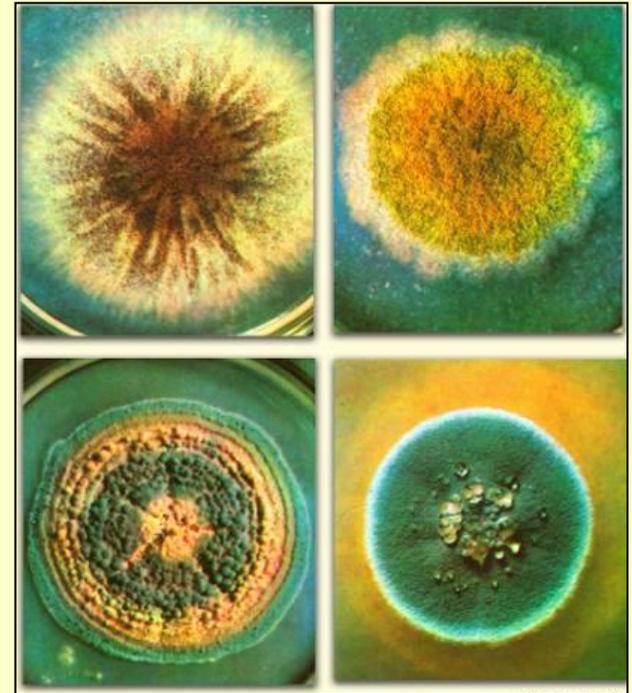
**Синтетические**

**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

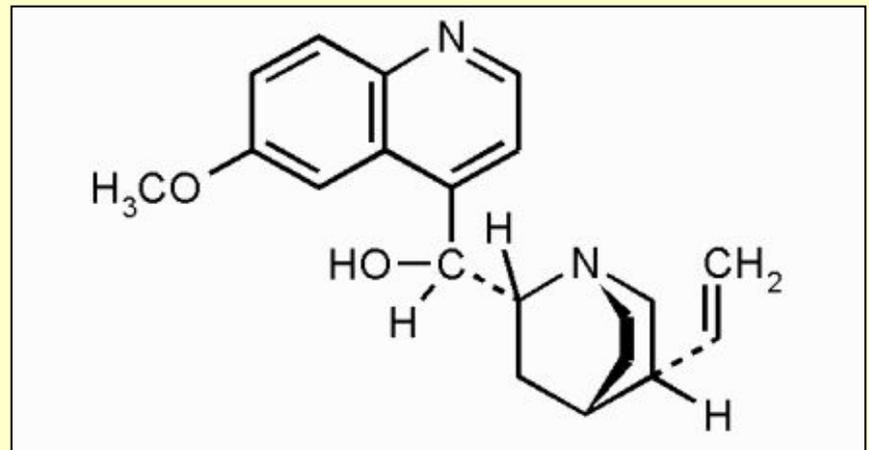


# *Единицы измерения биологической активности антибиотиков*

*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 бактериемии и диссеминации 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*

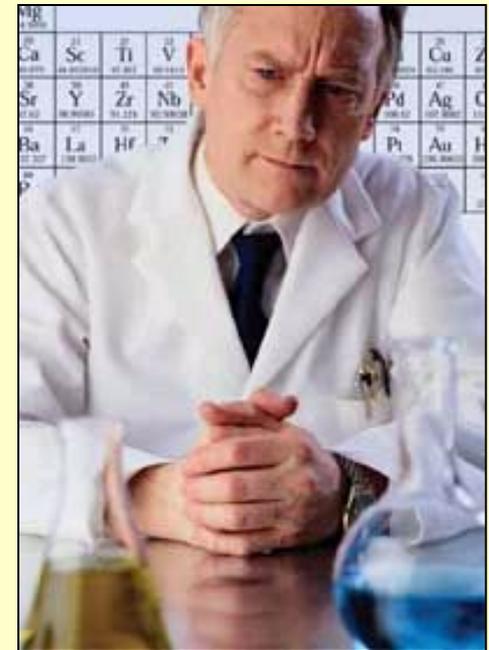
- ◆ формирование АБрезистентных м/о
- ◆ формирование АБзависимых м/о



# 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:**

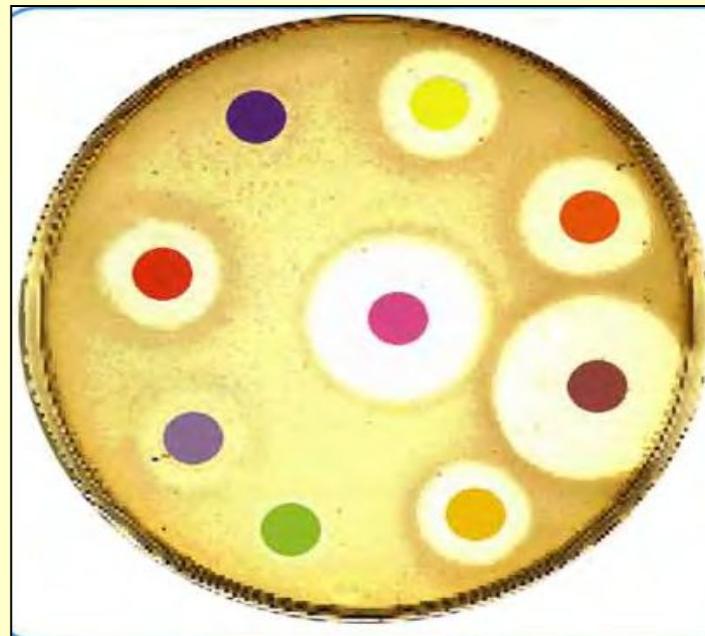
- ◆ информация врачей о циркулирующих лекарственноустойчивых бактериях**
- ◆ определение чувствительности бактерий к АБ**
- ◆ ограничение применения АБ без достаточных показаний**
- ◆ запрещение использования АБ в качестве консервантов и кормовых добавок**
- ◆ эпидемиологический надзор за заражением 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**

