

АНТИБИОТИКИ. ВАКЦИНЫ. СЫВОРОТКИ.

Лекция 8



Антибиотики

= препараты природного или синтетического происхождения, обладающие избирательной способностью подавлять или задерживать рост микроорганизмов

Классификация антибиотиков по источнику получения

- ▶ Природные микробные
- ▶ Природные растительные
- ▶ Природные животного происхождения
- ▶ Полусинтетические
- ▶ Синтетические

Природные микробные антибиотики

1. Грибкового происхождения:

- пенициллины,
- цефалоспорины,

2. Актиномицетного происхождения:

- стрептомицин,
- тетрациклин,
- актиномицины,

3. Бактериального происхождения (Bacillus, Pseudomonas):

- грамицидин,
- полимиксин,
- тиротрицин.

Природные антибиотики растительного происхождения

- ▶ **Низшие растения** (лишайники) - усниновая кислота
- ▶ **Высшие растения** — фитонциды.

Природные антибиотики животного происхождения

▶ Животные теплокровные позвоночные:

- лизоцим,
- эритроцин,
- спермин,

▶ Животные холоднокровные позвоночные:

- экмолин,
- скваламин,

▶ Насекомые:

- иридомирмецин,
- педерин.

Классификация антибиотиков по химической структуре

▶ I класс: β -лактамы

- пенициллины
- Цефалоспорины

▶ II класс: макролиды и линкозамиды

- эритромицин
- линкомицин

▶ III класс: аминогликозиды

- стрептомицин
- гентамицин,
- канамицин,

Классификация антибиотиков по химической структуре

▶ IV класс: тетрациклины

- доксициклин

▶ V класс: полипептиды

- полимиксин

▶ VI класс: полиены

- нистатин
- амфотерицин В

▶ VII класс: рифамицины

- Рифампицин

Классификация антибиотиков по химической структуре

► **Дополнительная группа**

- левомецетин
- гризеофульвин



Классификация антибиотиков по механизму действия

1. Нарушающие синтез клеточной стенки:

- β -лактамы

2. Нарушающие структуру и синтез ЦПМ:

- полимиксин,
- полиены.

3. Нарушающие синтез белка – наиболее многочисленная группа:

- аминогликозиды,
- тетрациклины,
- макролиды.

4. Нарушающие структуру и синтез нуклеиновых кислот:

- ▶ ДНК – хинолоны,
- ▶ РНК - рифампицин

Классификация антибиотиков по спектру действия

1. Узкого спектра действия

- действуют на отдельные виды или группы видов

2. Широкого спектра действия

- действуют на многие виды микроорганизмов

Классификация антибиотиков

по мишени действия

▶ *Антибактериальные:*

- цефалоспорины,
- полимиксины

▶ *Антифунгальные (противогрибковые) = антимикотики:*

- флуконазол

▶ *Противопротозойные:*

- метронидазол (трихопол)

▶ *Противоопухолевые:*

- рубомицин,
- актиномицин С,
- брунеомицин.

Классификация антибиотиков по типу действия

1. Бактерицидные (микробоцидные)

– **убивают** бактерии (микроорганизмы)

2. Бактериостатические (микростатические)

– **угнетают рост** бактерий (микроорганизмов),
но не убивают их.

Осложнения антибиотикотерапии со стороны макроорганизма

1. **Токсические реакции:**

- ▶ прямое токсическое действие (органотропное),
- ▶ феномен обострения (Герца-Геймера).

2. **Дисбактериоз:**

- ▶ вторичные эндогенные инфекции, вызванные условно-патогенной микрофлорой,
- ▶ повышение восприимчивости к патогенным микробам.

3. **Имунопатологические реакции:**

- ▶ аллергические,
- ▶ иммунодефицит.

4. **Тератогенное действие.**

Осложнения антибиотикотерапии со стороны микроорганизма

1. **Появление атипичных форм бактерий,** которые трудно идентифицировать (например – L-форм).

2. **Формирование антибиотикоустойчивости:**

- ▶ через 1 – 3 года применения нового антибиотика появляются **устойчивые бактерии,**
- ▶ через 10 – 20 лет применения нового антибиотика формируется **полная устойчивость к препарату.**

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам



Метод дисков

посев тестируемого штамма на чашку Петри газоном



Наложение стандартных дисков с антибиотиками



Инкубация

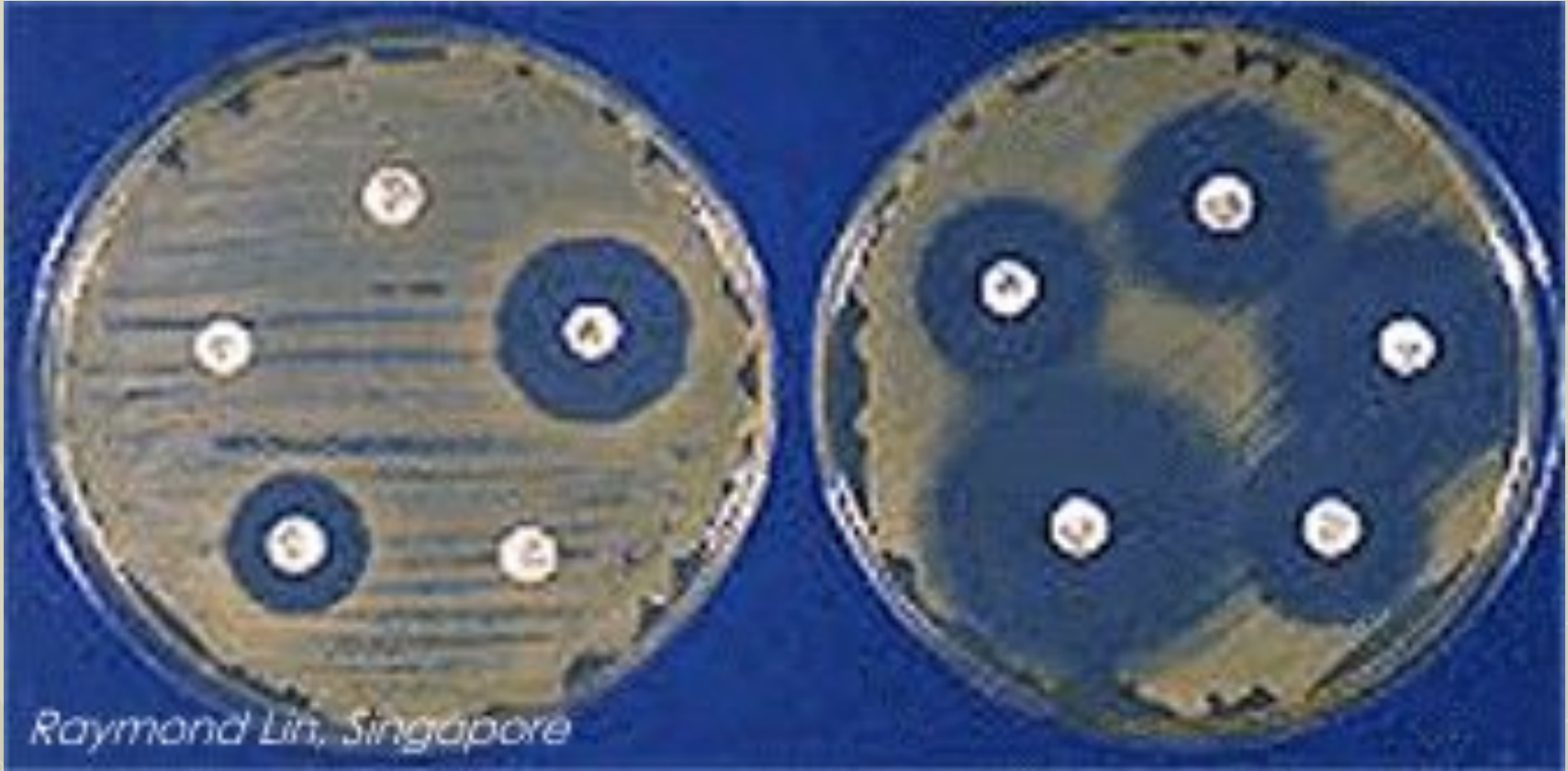


Замер зоны (диаметра) задержки роста



Вывод о чувствительности тестируемого штамма к каждому из применяемых антибиотиков (антибиотикограмма)

- ▶ высокая
- ▶ средняя
- ▶ низкая
- ▶ резистентность



Raymond Lim, Singapore

Метод серийных разведений

Приготовление серии (обычно 8) двойных разведений антибиотика в питательной среде



Засев сред с разведениями антибиотика тестируемым штаммом



Инкубация



Учёт бактериостатической концентрации (МИК – минимальной ингибирующей концентрации) антибиотика по отношению к тестируемому штамму (= максимальное разведение, в котором еще не наблюдается рост тестируемого штамма)



Метод серийных разведений



Высев из разведений, в которых не наблюдается рост тестируемых штаммов на питательную среду без антибиотика



Инкубация



Учёт **бактерицидной концентрации** (МБК – **минимальной бактерицидной концентрации**) антибиотика по отношению к тестируемому штамму (=максимальное разведение, высев из которого на питательную среду без антибиотика не дал роста).

Химиотерапевтические препараты (синтетические антибиотики)

- ▶ — вещества, созданные путем химического синтеза, не встречаются в живой природе, но похожи на антибиотики по механизму, типу и спектру действия.
- ▶ Наиболее значимые препараты:
 - * **Сульфаниламиды**
 - * **Аналоги изоникотиновой кислоты**
 - * **Хинолоны и фторхинолоны**
 - * **Имидазолы и нитроимидазолы**
 - * **Нитрофураны**

Сульфаниламиды

- ▶ основу их молекулы составляет **парааминогруппа**, поэтому они являются антагонистами парааминобензойной кислоты, необходимой бактериям для синтеза фолиевой кислоты (=предшественника пуриновых и пиримидиновых оснований).
- ▶ бактериостатики,
- ▶ спектр действия – широкий,
- ▶ активны в отношении:
 - ▶ стрептококков,
 - ▶ менингококков,
 - ▶ гонококков,
 - ▶ кишечной палочки,
 - ▶ возбудителей трахомы.
- ▶ Единственный препарат, который продолжает широко использоваться: **Ко-тримоксазол (бактрим, бисептол)**.

Аналоги изоникотиновой кислоты

1. гидразиды:

- изониазид,
- фтивазид,
- тубазид,
- метазид.

2. производные тиамида изоникотиновой кислоты:

- этионамид,
- пропионамид.

▶ обладают бактериостатическим действием в отношении **микобактерий туберкулеза.**

Хинолоны

- ▶ = препараты, блокирующие процессы репликации и транскрипции.
- ▶ Первый препарат этого класса – **налидиксовая кислота:**
- ▶ – ограниченный спектр действия,
- ▶ быстро развивается резистентность,
- ▶ применяется при лечении инфекций мочевыводящих путей.

Фторхинолоны

- ▶ **ципрофлоксацин, норфлоксацин**
- ▶ созданы на основе хинолонов = фторированные соединения,
- ▶ обладают бактерицидным действием,
- ▶ спектр - широкий,
- ▶ имеют разные способы введения,
- ▶ хорошо переносятся,
- ▶ высоко активны в месте введения.

Имидазолы и нитроимидазолы

- ▶ **Имидазолы (клотримазол)**- противогрибковые препараты, действуют на уровне цитоплазматической мембраны.
- ▶ **Нитроимидазолы:**
 - *метранидазол,*
 - *трихопол,*
 - ДНК-тропные препараты,
 - особенно активны против анаэробных бактерий и простейших (трихомонады, лямблии, дизентерийная амеба).
- ▶ Тип действия – микробоцидный.

Нитрофураны

- ▶ ***фуразолидон, фурациллин***
- ▶ ДНК-тропные препараты,
- ▶ Тип действия – бактерицидный, спектр – широкий.
- ▶ Накапливаются в моче в высоких концентрациях,
- ▶ Применяются как уросептики для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Механизмы формирования лекарственной устойчивости

- ▶ Под действием антибиотиков микроорганизмы изменяют свои свойства:
- ▶ морфологические,
- ▶ культуральные,
- ▶ антигенные и т. п.
- ▶ **особенно резистентность!**

Механизмы формирования лекарственной устойчивости

Лекарственная устойчивость бывает:

- ▶ **Природной** = отсутствие у микроорганизма мишени, на которую направлено действие антибиотика,
- ▶ н-р, пенициллин не действует на микоплазмы, т.к. нет Клеточной Стенки.
- ▶ **Приобретенной** = преобразование мишени в результате мутационно-рекомбинационных изменений.

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

- ▶ **А) плазмиды резистентности и транспозоны:**
- ▶ *транспозон* – 1 препарат,
- ▶ *плазмиды* (несколько траспозонов) = несколько препаратов,
- ▶ Межвидовая передача и межродовая

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

Б) модификация мишени:

н-р, ПСБ (пенициллинсвязывающие белки):

- участвуют в синтезе КС бактерий,
- на них действуют бета-лактамы а/б,
- ▶ при мутациях появляются измененные ПСБ, на которые не действуют эти а/б.

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

В) инактивация антибиотика с помощью ферментов бактерий

- ▶ Н-р, *бетта-лактамазы* = пенициллины,
- ▶ *амидазы* – цефалоспорины,
- ▶ Некоторые микроорганизмы имеют ферменты, разрушающие несколько а/б = **полирезистентность**

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

Г) **Эффлюкс-активное выведение а/б из микробной клетки** – осуществляется **транспортными системами**, которые кодируют специальные гены

- ▶ Н-р, синегнойная палочка, пневмококк имеют **meфген** - отвечает за вывод из клетки макролидных а/б → концентрация а/б резко снижается и он не опасен для бактерий

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

Д) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки

- ▶ Н-р, при мутации у бактерий нарушается способность образовывать **белки-порины**, без которых клетка теряет проницаемость и приобретает устойчивость к а/б

Механизмы формирования приобретенной лекарственной устойчивости

Е) формирование «метаболического шунта» :

- м/о приобретают гены, кодирующие определенные этапы метаболического пути клетки, устойчивые к действию а/б →

= метаболизм идет по обходному пути и а/б не может его ингибировать.

Пути преодоления лекарственной устойчивости

- ▶ 1. Сократить использование а/б с профилактической целью,
- ▶ 2. Периодически менять набор препаратов в пределах одного лечебного учреждения,
- ▶ 3. Увеличивать лечебные дозы в допустимых пределах и вводить препарат в очаг поражения – н-р, внутривенно, внутрисуставно,

Пути преодоления лекарственной устойчивости

- ▶ 4. Использовать а/б с пролонгированным действием – (иммобилизация на носителях =полимерные соединения).
- ▶ Н-р, противоопухолевый *аурантин*-активен 3 час, *на носителе* – 7 сут

Пути преодоления лекарственной устойчивости

- ▶ 5. Использовать а/б в сочетании с другими препаратами: ферментами или др. а/б.
- ▶ Н-р, **клавулановая кислота** – ингибирует бетта-лактамазу → **амоксиклав (амоксициллин+клавулановая кислота)**,
- ▶ Другие блокаторы бетта-лактамазы:
 - **сульбактам,**
 - **тазобактам.**

Пути преодоления лекарственной устойчивости

- ▶ 6. Ограничить применение а/б в ветеринарии:
 - ▶ не добавлять в корм сельскохозяйственных животных для увеличения массы антибиотики, применяемые в медицине,
7. Для консервирования продуктов не использовать а/б.

Проблемы химиотерапии вирусных инфекций

По химическому составу и механизмам действия различают:

- ▶ химиопрепараты,
- ▶ интерфероны,
- ▶ индукторы эндогенных интерферонов,
- ▶ иммуномодуляторы.

Противовирусные химиопрепараты

- ▶ – синтетические лекарственные средства, механизм действия которых заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма.

Основные противовирусные химиопрепараты:

▶ 1. Аномальные нуклеозиды:

- азидотимидин,
- ацикловир,
- видарабин,
- рибавирин,

▶ 2. Производные адамантана:

- адопромин,
- амантадин,
- ремантадин,

▶ 3. Синтетические аминокислоты:

- амбен,
- аминокaproновая кислота.

Основные противовирусные химиопрепараты:

▶ 4. Аналоги пирозинфосфата:

- фоскарнет

▶ 5. Производные тиосемикарбазона:

- марборан,
- метисазон

▶ 6. Вирулицидные препараты:

- оксолин,
- теброфен,
- флюреналь

▶ 7. Прочие препараты:

- пандовир,
- хельпин,
- арбидол

Интерфероны

- ▶ Белки со сходными свойствами, выделяемые клетками организма в ответ на вторжение вируса.
- ▶ Благодаря интерферонам клетки становятся невосприимчивыми по отношению к вирусу.
- ▶ В зависимости от типа клеток, в которых они образуются различают α , β и γ -интерфероны.

Человеческий лейкоцитарный интерферон



Индукторы интерферона

- ▶ — это вещества природного или синтетического происхождения, стимулирующие в организме человека продукцию собственного интерферона, который способствует формированию защитного барьера, препятствующего инфицированию организма вирусами и бактериями, а также регулирует состояние иммунной системы и ингибирует рост злокачественных клеток.
- ▶ Примеры: **амиксин, циклоферон, кагоцел, ридостин.**

Иммуномодуляторы

- ▶ — природные или синтетические вещества, способные оказывать регулирующее действие на иммунную систему.
- ▶ По характеру влияния на иммунную систему их подразделяют на:
 - ▶ **иммуностимулирующие,**
 - ▶ **иммуносупрессивные.**

ВАКЦИНЫ

- ✓ препараты, содержащие антиген и применяемые для создания **активного иммунитета**.

Общая классификация вакцин

- ▶ Живые (аттенуированные).
- ▶ Убитые (инактивированные).
- ▶ Химические:
 - компонентные или субклеточные (бактериальные)
 - субъединичные или субвирионные (вирусные).
- ▶ Молекулярные (анатоксины).
- ▶ Нового поколения:
 - синтетические,
 - генно-инженерные

Живые вакцины (*аттенуированные*)

- Получение:
- отбор стойких спонтанных или индуцированных мутантов с пониженной вирулентностью и сохраненной иммуногенностью (***вакцинный штамм***).

Живые вакцины (*аттенуированные*)

Общая характеристика:

- **поствакцинальный иммунитет** ~ **постинфекционному** (т.к. формируется в результате *вакцинального процесса* = размножении в организме вакцинного штамма и воздействия его на иммунокомпетентные клетки),
- в большинстве случаев вводятся однократно,
- при иммунодефицитных состояниях – крайне опасны.

По способу получения вакцинных штаммов *живые* вакцины подразделяют на:

- ▶ аттенуированные,
- ▶ дивергентные,
- ▶ векторные.



Аттенуированные штаммы для вакцины возникают под воздействием:

- ▶ необычной для микроба температуры культивирования,
- ▶ изменения состава питательной среды,
- ▶ антибиотиков,
- ▶ пассирования через организм животных;
- ▶ Н-р, вакцины для профилактики:
 - туберкулеза,
 - чумы,
 - туляремии,
 - сибирской язвы,
 - бруцеллеза,
 - Ку-лихорадки.

Дивергентные вакцины

- ▶ - получены путем подбора генетически близких условно-патогенных микроорганизмов, имеющих общие антигены с патогенными микробами.
- ▶ Н-р, **оспенная и туберкулезная вакцины.**

Векторные вакцины

- ▶ получают методом генной инженерии, встраивая в геном вакцинного штамма ген чужеродного антигена.
- ▶ Н-р, **вакцина против гепатита В** получена в результате введения в оспенную вакцину гена, кодирующего HBs антиген вируса гепатита В.

Убитые вакцины (*инактивированные*)

Получение:

- инактивация микроорганизма:
- - *температурой,*
- - *УФ ,*
- - *химическими веществами*
- в условиях, исключающих денатурацию его антигенов.

Убитые вакцины (*инактивированные*)

- ▶ Эффективность убитых вакцин ниже, чем живых.
- ▶ Их вводят обычно подкожно 2-3 раза с интервалом в 10 дней с последующей ревакцинацией через 1 нед-3года.
- ▶ Убитые вакцины применяют для профилактики:
 - **брюшного тифа,**
 - **коклюша,**
 - **лептоспироза.**

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

(компонентные или субклеточные и
субъединичные или субвирионные)

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- наиболее безопасны,
- эффективность зависит от конкретного препарата

ПОЛУЧЕНИЕ:

выделение **протективных антигенов** из:

- **бактерий** (компонентные или субклеточные вакцины),
- **вирусов** (субъединичные или субвирионные вакцины).

Получение химических вакцин

- ▶ антигены микробных клеток **извлекают химическими методами**, например, методом ферментативного переваривания с помощью трипсина с последующим **осаждением спиртом**,
- ▶ Выделенные антигены **осаждают на адьювантах** (гидроокись алюминия, фосфат кальция), которые усиливают иммунный ответ, образуют депо антигенов и стабилизируют их.

химические (субклеточные и субвирионные) вакцины

- ▶ К **субклеточным** вакцинам относятся **менингококковые и пневмококковые** вакцины, приготовленные из полисахаридных антигенов капсул;
- ▶ к **субвирионным** - **гриппозная** на основе гемагглютинаина и нейраминидазы.

Молекулярные вакцины (анатоксины или токсоиды)

▶ ПОЛУЧЕНИЕ:

- ▶ обработка белкового токсина 0,3% формалином при 37°C на протяжении 30 дней;
 - в результате белковый токсин теряет свою ядовитость, но сохраняет иммуногенность = **анатоксин.**

▶ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА:

- самые эффективные вакцины.

Молекулярные вакцины (анатоксины или токсоиды)

- ▶ Анатоксины применяют для профилактики:
 - **дифтерии,**
 - **столбняка,**
 - **стафилококковой** инфекции.

Синтетические вакцины

- ▶ получены на основе **олигопептидов и олигосахаридов** – это комплексные макромолекулы, состоящие из:
 - ▶ антигенной детерминанты, полученной искусственным путем,
 - ▶ адъюванта,
 - ▶ неприродных полимерных носителей антигена – иммунопотенциаторов.
- ▶ Синтетические вакцины разрабатываются для профилактики:
 - **сальмонеллеза,**
 - **коли-бактериоза.**

Генно-инженерные или рекомбинантные вакцины

- ▶ Ген, отвечающий за выработку антигена патогенного микроорганизма вносят в геном клетки дрожжей или вируса осповакцины
- ▶ Н-р, вакцина против гепатита В.

Применение вакцин

- ▶ Для профилактики (вакцинопрофилактика)
- ▶ Для лечения (**вакциноterapia**)



Сыворотки и иммуноглобулины

- ▶ Иммунные сыворотки и получаемые из них иммуноглобулины – биологические препараты, содержащие **антитела**.
- ▶ Они предназначены для создания пассивного иммунитета и используются как средства серопрфилактики и серотерапии.
- ▶ Действие сывороток начинается сразу после введения, но срок действия ограничен периодом их сохранения в организме (2-4 недели).

Сыворотки

- ▶ В зависимости от источника получения различают :
- ▶ **гетерологичные**
- ▶ **гомологичные сыворотки.**

Гетерологичные сыворотки

- ▶ готовят путем гипериммунизации животных (лошадей, ослов, волов) анатоксином или другими антигенами микроорганизмов.
- ▶ По направлению действия гетерологичные сыворотки делят на:
 - ▶ антитоксические,
 - ▶ антибактериальные
 - ▶ противовирусные.

Антитоксические сыворотки

- ▶ используются при лечении токсикоинфекций, так как они способны нейтрализовать действие соответствующих токсинов,
- ▶ например, сыворотка против экзотоксинов возбудителей:
 - дифтерии,
 - столбняка,
 - ботулизма,
 - холеры.

Антибактериальные сыворотки

- ▶ способствуют фагоцитозу и лизису микробных клеток в организме,
- ▶ но они обладают малой эффективностью и способны вызвать тяжелые осложнения.
- ▶ В настоящее время применяются редко.
- ▶ В практике используют **иммунные сыворотки:**
 - **противосибирезвенную,**
 - **противолептоспирозную,**
 - **противостафилококковую.**

Противовирусные сыворотки

- ▶ способны инактивировать вирусы.
- ▶ Их используют для лечения и профилактики:
 - клещевого энцефалита,
 - бешенства,
 - кори,
 - гриппа,
 - гепатитов.

ГОМОЛОГИЧНЫЕ лечебно-профилактические сыворотки и иммуноглобулины

ДОНОРСКИЕ

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ

Специально
иммунизи-
рованных
доноров

Обычные



Гомологичные сыворотки

- ▶ получают из:
- ▶ **крови доноров**, перенесших инфекционное заболевание:
 - **коревая,**
 - **паротитная,**
 - **оспенная.**
- ▶ **специально иммунизированных людей**-доноров:
 - **противостолбнячная,**
 - **противоботулиническая),**
- ▶ **плацентарной** или абортной крови.
- ▶ Гомологичные сыворотки менее иммуногенны.

Иммуноглобулины

- ▶ – специфические белки, полученные из сывороток путем очистки от балластных веществ.
- ▶ Препараты иммуноглобулинов, полученные из крови человека не иммуногенны для него, тогда как гетерологичные иммуноглобулины являются иммуногенными.

Иммуноглобулины

- ▶ Выпускают 2 вида иммуноглобулинов:
- ▶ Нормальный иммуноглобулин
- ▶ Специфический иммуноглобулин

Нормальный иммуноглобулин

- ▶ – ГОТОВЯТ ИЗ СМЕСИ СЫВОРОТОК КРОВИ РАЗНЫХ ЛЮДЕЙ.
- ▶ Он содержит антитела против разных возбудителей: например, **кори, гриппа, полиомиелита, коклюша, дифтерии** и других.

Специфический иммуноглобулин (направленного действия)

- ▶ – содержит антитела против конкретного возбудителя.
- ▶ Например, против гриппа, столбняка, клещевого энцефалита.