

ЛЕКЦИЯ

Микробиологические основы антимикробной химиотерапии. Антибиотики

План лекции

- I. Химиопрепараты.
- II. Антибиотики.
- III. Лекарственная устойчивость микроорганизмов.

Химиопрепараты.

- **Химиопрепараты** – это химические вещества искусственного или синтетического происхождения, применяемые для подавления жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний.

Романовский Д.Л.

Впервые сформулировал
основные принципы
химиотерапии
инфекционных заболеваний.



Пауль Эрлих

В 1895 году П. Эрлих сформулировал основную идею химиотерапии, заключающуюся в том, что клетки избирательно взаимодействуют с определёнными химическими веществами благодаря наличию у них специфического рецепторного аппарата.



ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

ХИ=максимально переносимая доза
(*Dosis tolerantia*)/максимальная
лечебная доза (*Dosis curativa*)=не
менее 3.

ХИ сохраняет свою значимость и в
настоящее время.

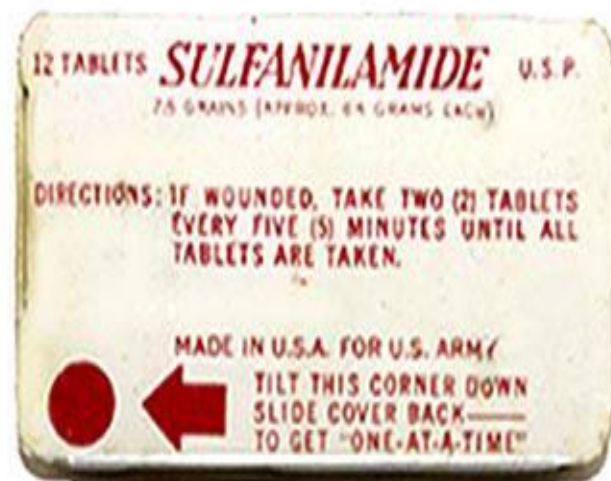
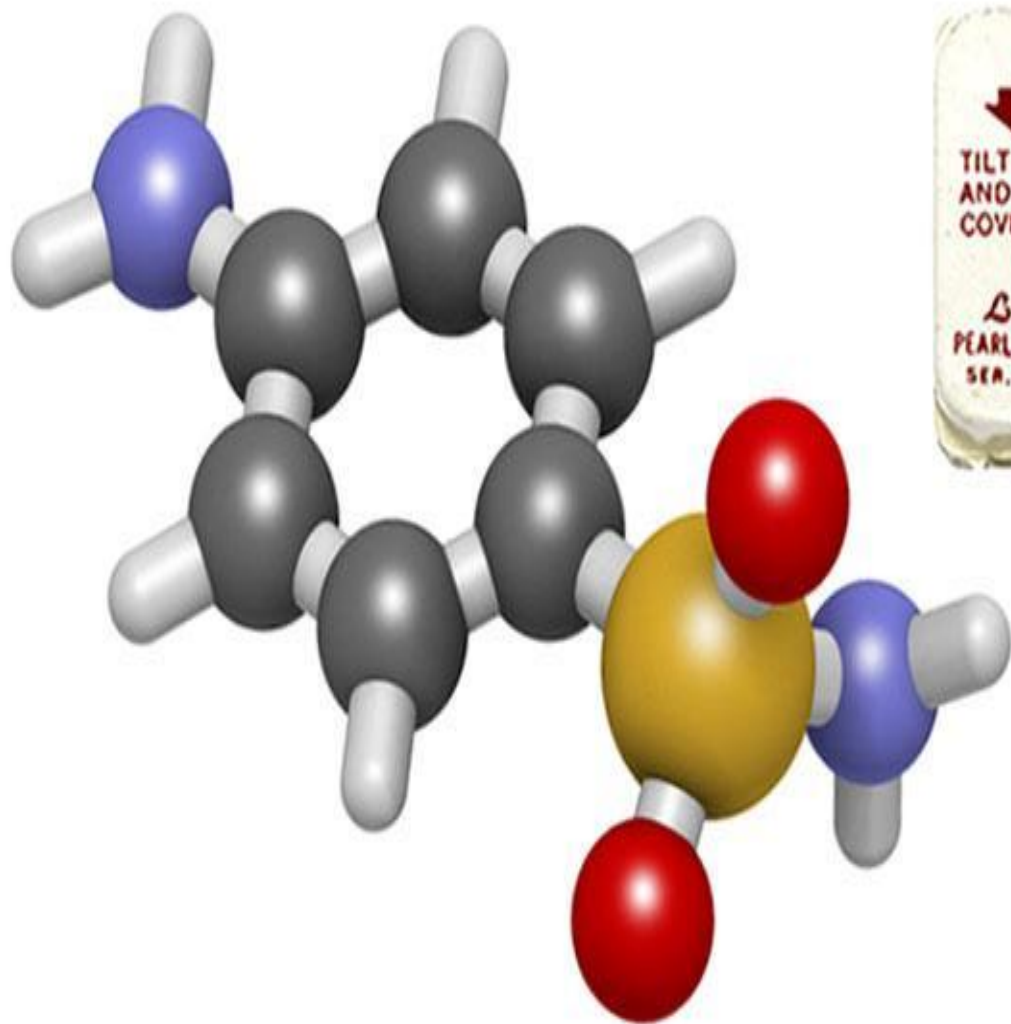
Требования, предъявляемые к химиопрепаратам

- 1. Химиотерапевтический препарат должен обладать специфическим действием.
- 2. Химиотерапевтический препарат должен обладать максимальным терапевтическим эффектом.
- 3. Химиотерапевтический препарат должен обладать минимальной токсичностью.

Г.Домагк

За получение
пронтозила в 1939 году
Г. Домагк был
удостоен
Нобелевской премии.





Основные группы химиопрепаратов

1 группа – сульфаниламидные препараты

2 группа – противотуберкулёзные препараты

3 группа – производные нитрофурана.

4 группа – противомаларийные препараты

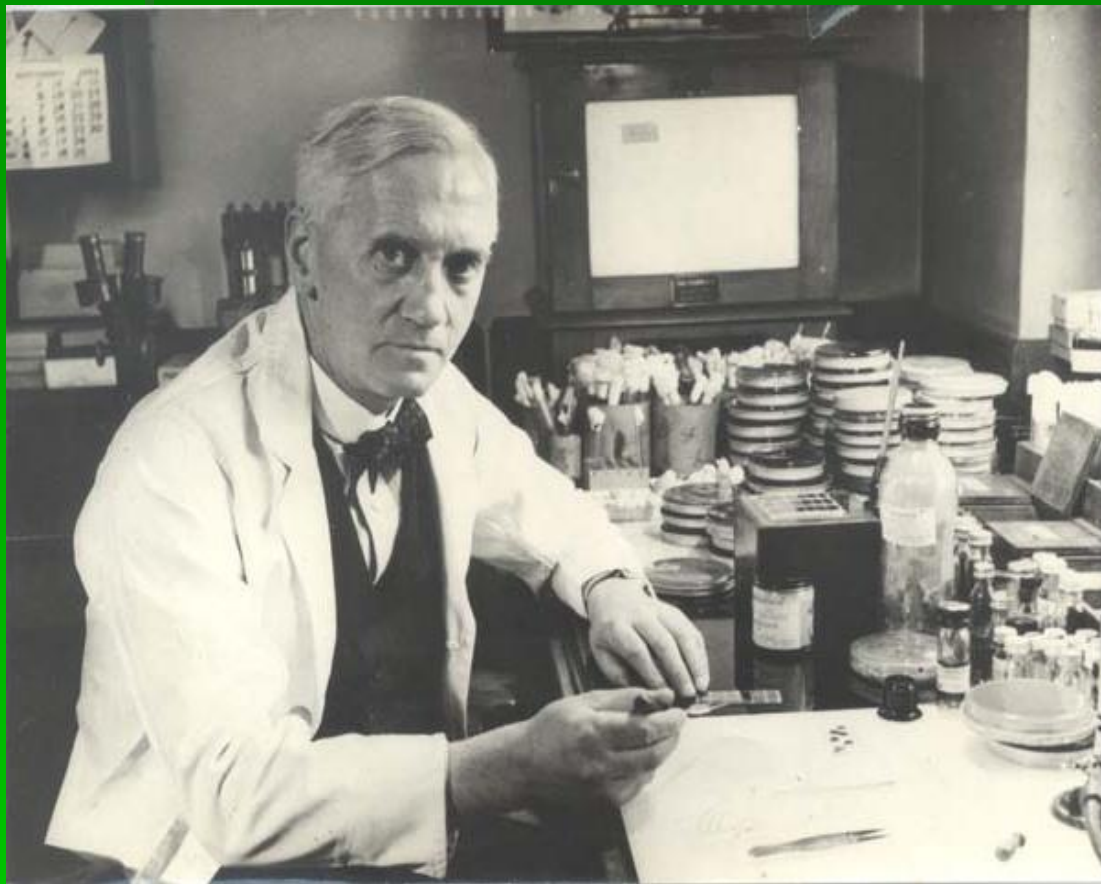
- 5 группа – противовирусные препараты.
- 6 группа – противолепрозные препараты.
- 7 группа – производные 8-оксихинолина.
- 8 группа – производные нафтиридина. Хинолоны. Фторхинолоны.

- 9 группа – противосифилитические препараты.
- 10 группа – антигельминтные средства.
- 11 группа – антибластомные препараты.
- 12 группа – препараты, используемые для лечения протозойных инфекций

АНТИБИОТИКИ

- *Антибиотики* – это химические вещества, образуемые микроорганизмами, а также вещества полусинтетического и синтетического происхождения, способные подавлять рост или даже разрушать микроорганизмы.

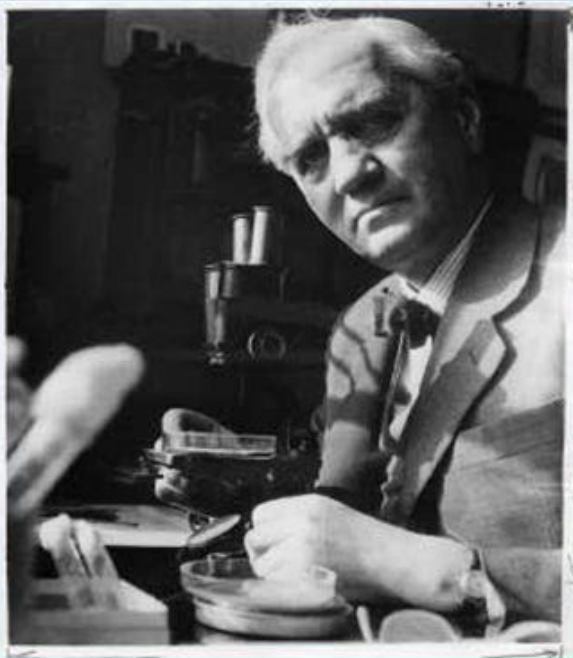
Александр Флеминг



открытие
пенициллина 1928

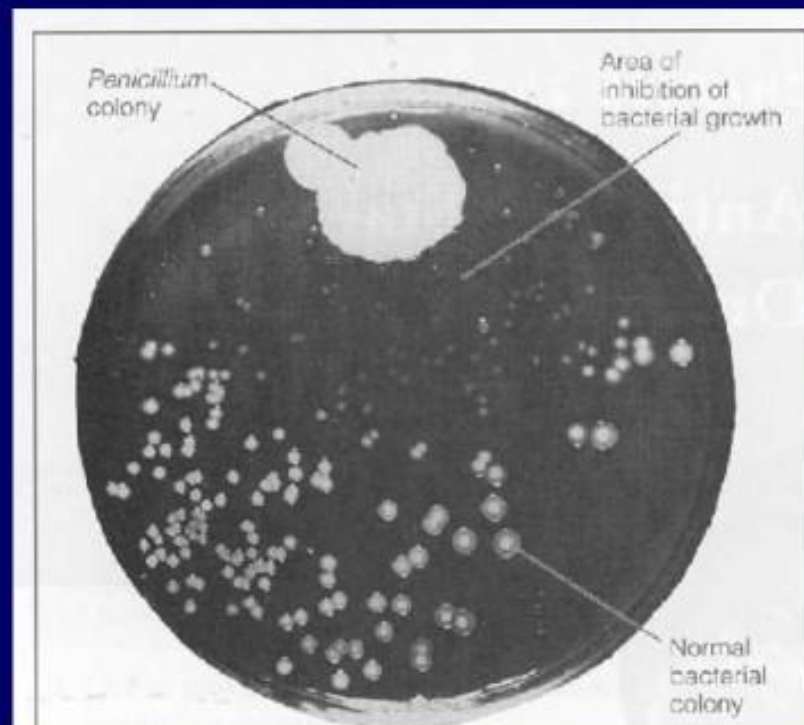
История открытия пенициллина

В 1928 году Александр Флеминг обнаружил, что в одной из чашек Петри с бактериями выросла колония плесневых грибов.



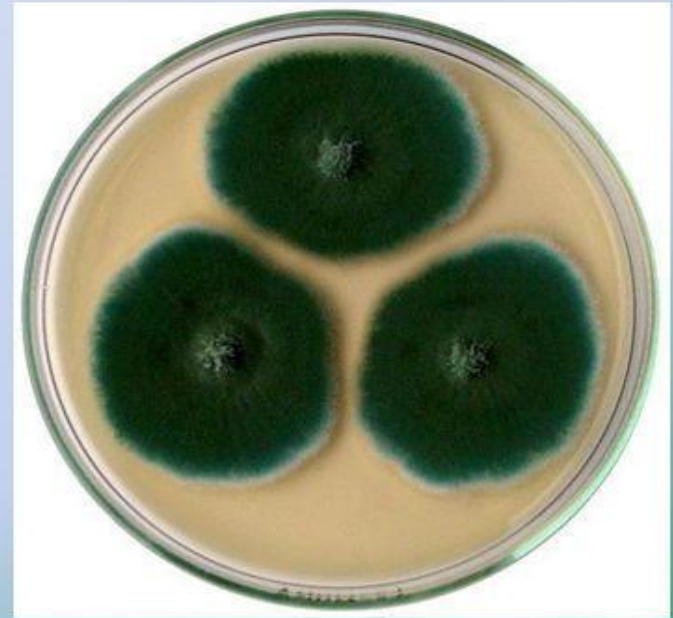
Чашка Петри Александра Флеминга

- Пенициллин впервые обнаружен в 1928 году британским врачом Александром Флемингом
- Случайно открыт в загрязненной бактериальной культуре
- Гриб *Penicillium notatum* подавлял культуру *Staphylococcus aureus*, растущую в чашке Петри





Беспорядок в лаборатории Флеминга сослужил ему службу. Колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки — пенициллин.



- барон Говард Уолтер Флори (1898–1969) – английский фармаколог и микробиолог австралийского происхождения и Эрнст Борис Чейн (1906-1979) – английский биохимик немецкого происхождения. Исследовали терапевтические свойства очищенного пенициллина и впервые применили его с лечебной целью. Лауреаты Нобелевской премии (1945) совместно с А. Флемингом.



В 1945 году Александру Флемингу, Хоуарду Уолтеру Флори и Эрнсту Борису Чейни была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине « за открытие пенициллина и его целебного воздействия при различных инфекционных бо



А. Флеминг



Г. Флори



Э. Чейн

Ермольева Зинаида Виссарионовна

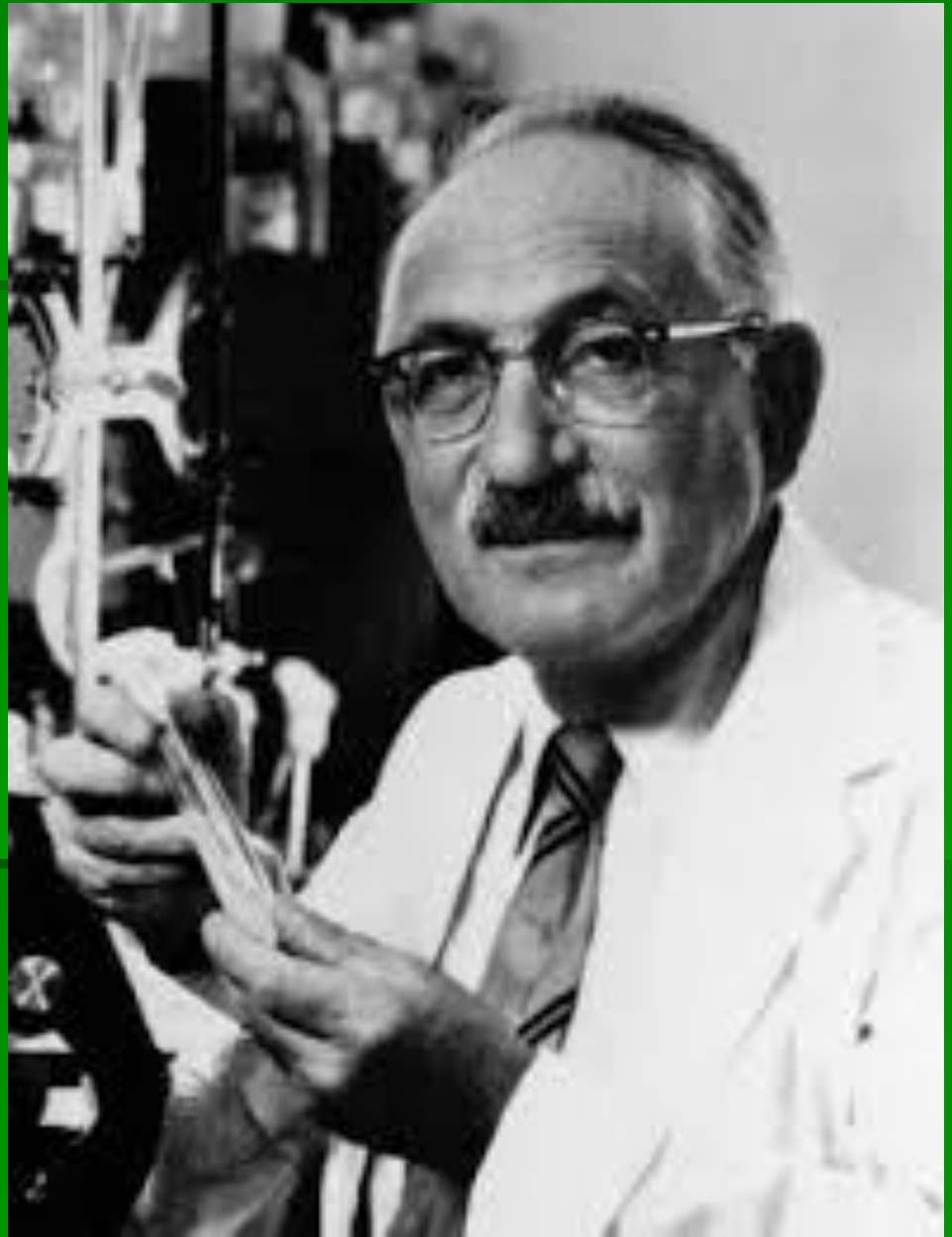


- Первый отечественный пенициллин (крустозин) был получен из *P. crustosum* в 1942 г.



- В 1942 году советский микробиолог Зинаида Виссарионовна Ермольева организовала производство пенициллина в СССР, используя для этого *Penicillium crustosum*

- В 1943 году Зельман Ваксман и другие получили антибиотик стрептомицин. За открытие стрептомицина в 1952 году З. Ваксман удостоен Нобелевской премии.



Тип продуцента

- В соответствии с типом продуцента выделяют антибиотики, синтезируемые **грибами** (бензилпенициллин, гризеофульвин, цефалоспорины),
- **актиномицетами** (стрептомицин, эритромицин)
- **бактериями** (полимиксины).

Обязательные свойства

- 1. При низкой концентрации (10-30 мкг/мл) он должен убивать возбудителя болезни или подавлять его рост и размножение.
- 2. Активность антибиотика не должна существенно снижаться под действием жидкостей организма.
- 3. Антибиотик должен быстро воздействовать на микроорганизм, чтобы за короткий срок прервать его жизненный цикл.

Обязательные свойства

- 4. Антибиотик не должен вредить макроорганизму. Аллергенность и токсичность и после введения разовой дозы, и после многократного введения должны отсутствовать.
- 5. Антибиотик не должен препятствовать процессу выздоровления.
- 6. Антибиотик не должен снижать и тем более подавлять иммунологические реакции. Он не должен наносить никакого ущерба иммунной системе организма.

Классификация антибиотиков по механизму антимикробного действия.

1-й механизм – ингибирование синтеза клеточной стенки.

2-й механизм – нарушение функции цитоплазматической мембраны.

3-й механизм – подавление синтеза белков на рибосомах.

4-й механизм – подавление синтеза ДНК и РНК.

Структуры бактериальной клетки, служащие мишенями для основных антибактериальных химиотерапевтических препаратов



Рис. 3.14. Механизм действия антибиотиков на бактерии

Спектр действия антибиотиков.

1-я группа антибиотиков – антибиотики *узкого спектра* действия (действующие губительно на отдельные виды микроорганизмов).

2-я группа антибиотиков – антибиотики *широкого спектра* действия (губительны для микробов многих видов и разных групп).

Классификация антибиотиков по химическому составу.

- **1-я группа – β -лактамы.** пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, бацитрацины, ванкомицин, циклосерин.
- **2-я группа –аминогликозиды.**
- **3- группа – макролиды.**
- **4-я группа – левомецетин.**

- **5-я группа – тетрациклины.**
- **6-я группа – линкозамиды.**
- **7-я группа – полиены, полимиксины и грамицидины.**
- **8-я группа – рифампицины.**
- **9-я группа – противоопухолевые антибиотики.**

Измерение активности антибиотиков.

- Активность антибиотиков измеряется в условных единицах ЕД – единицы действия. За 1 ЕД принимают наименьшее количество антибиотиков, которое задерживает полный рост эталонного штамма микроорганизма. ЕД измеряется в микрограммах (1 мкг=1ЕД). Исключение составляют пенициллины, нистатин, полимиксин, леворин. Так, 1 мкг пенициллина составляет 1,67 ЕД.

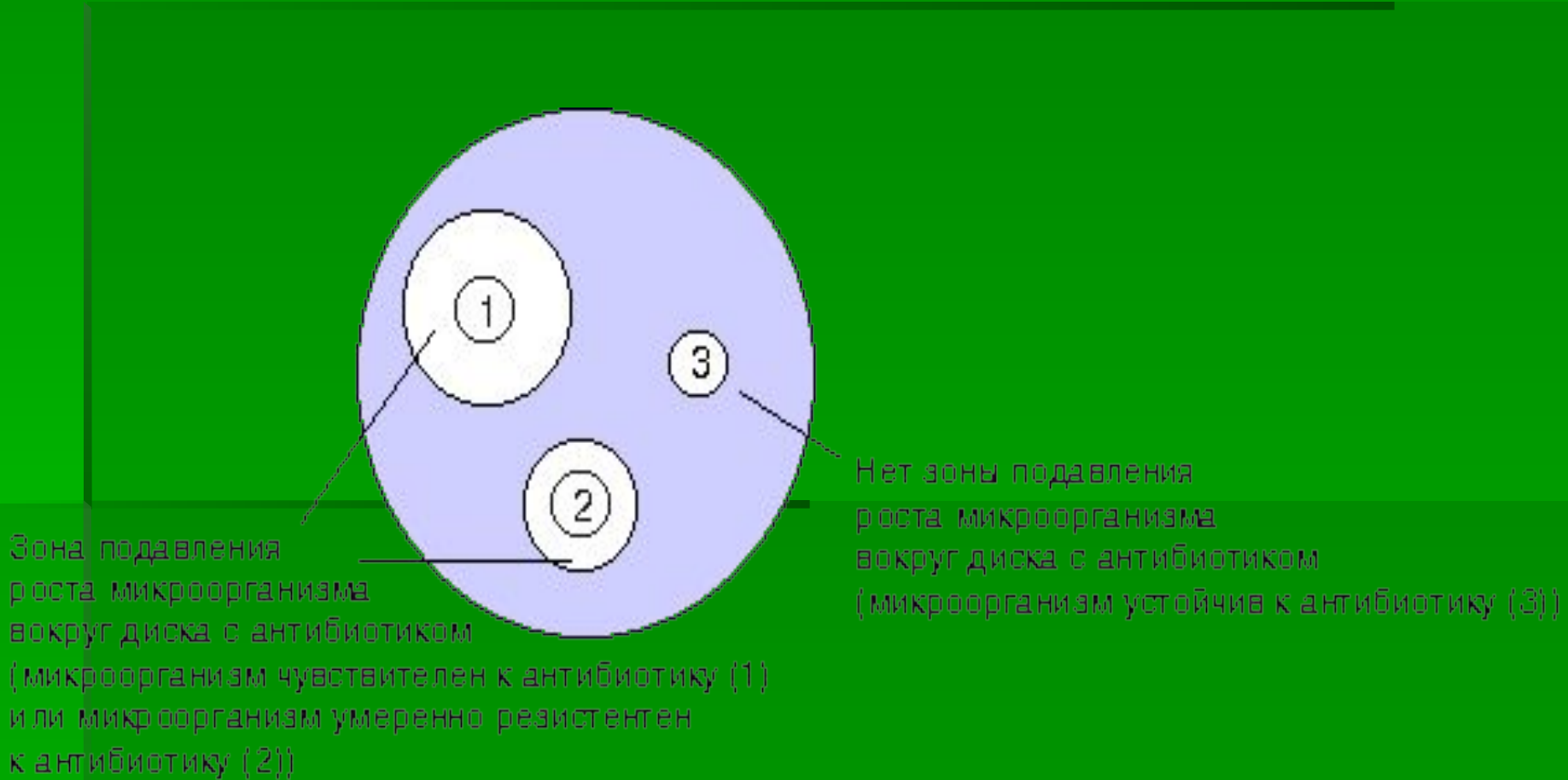
Побочные эффекты

- 1.** Устойчивые штаммы бактерий.
- 2.** Аллергические реакции.
- 3.** Токсические реакции.
- 4.** Эндотоксические реакции (эндотоксический шок).
- 5.** Дисбактериоз.

Лекарственная устойчивость

1. Образование ферментов, инактивирующих лекарственные препараты.
2. Изменение (утрата) проницаемости клеточной стенки.
3. Нарушения в системе специфического транспорта препарата в микробную клетку.
4. Отсутствие или нарушение структуры мишени для действия препарата.

Рисунок 1. Определение чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом.



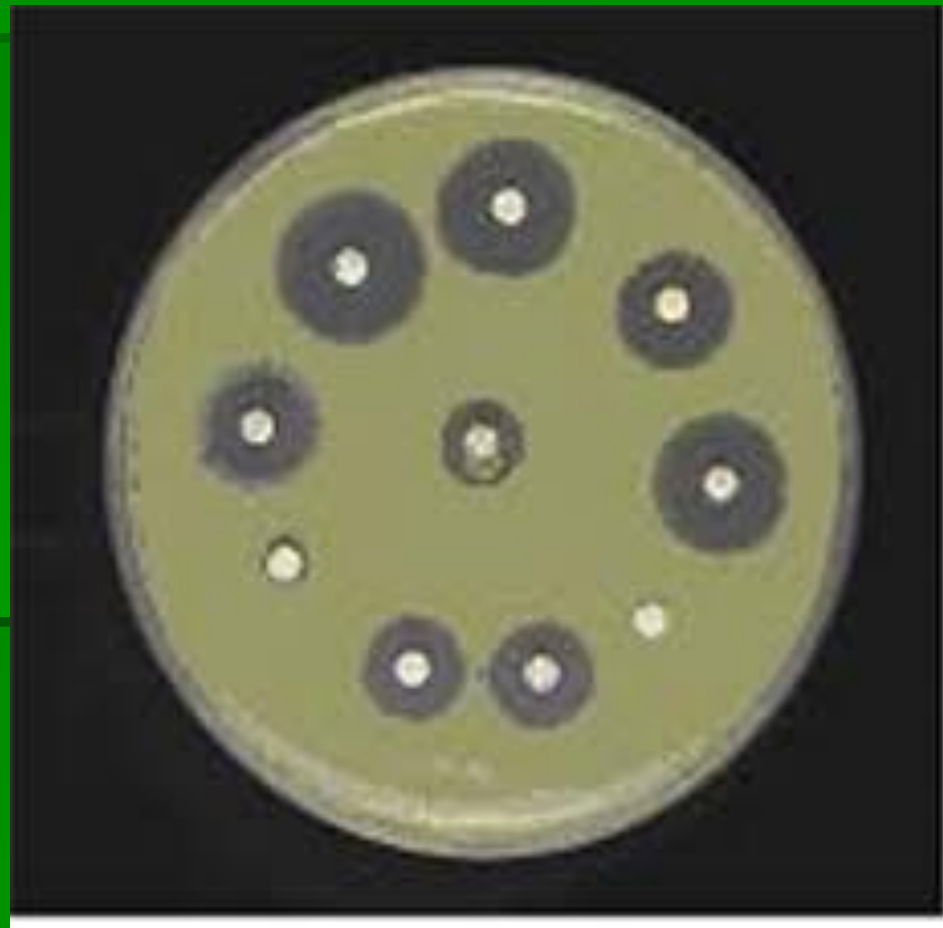


Рисунок 2. Определение чувствительности микроорганизмов с помощью Е-тестов.

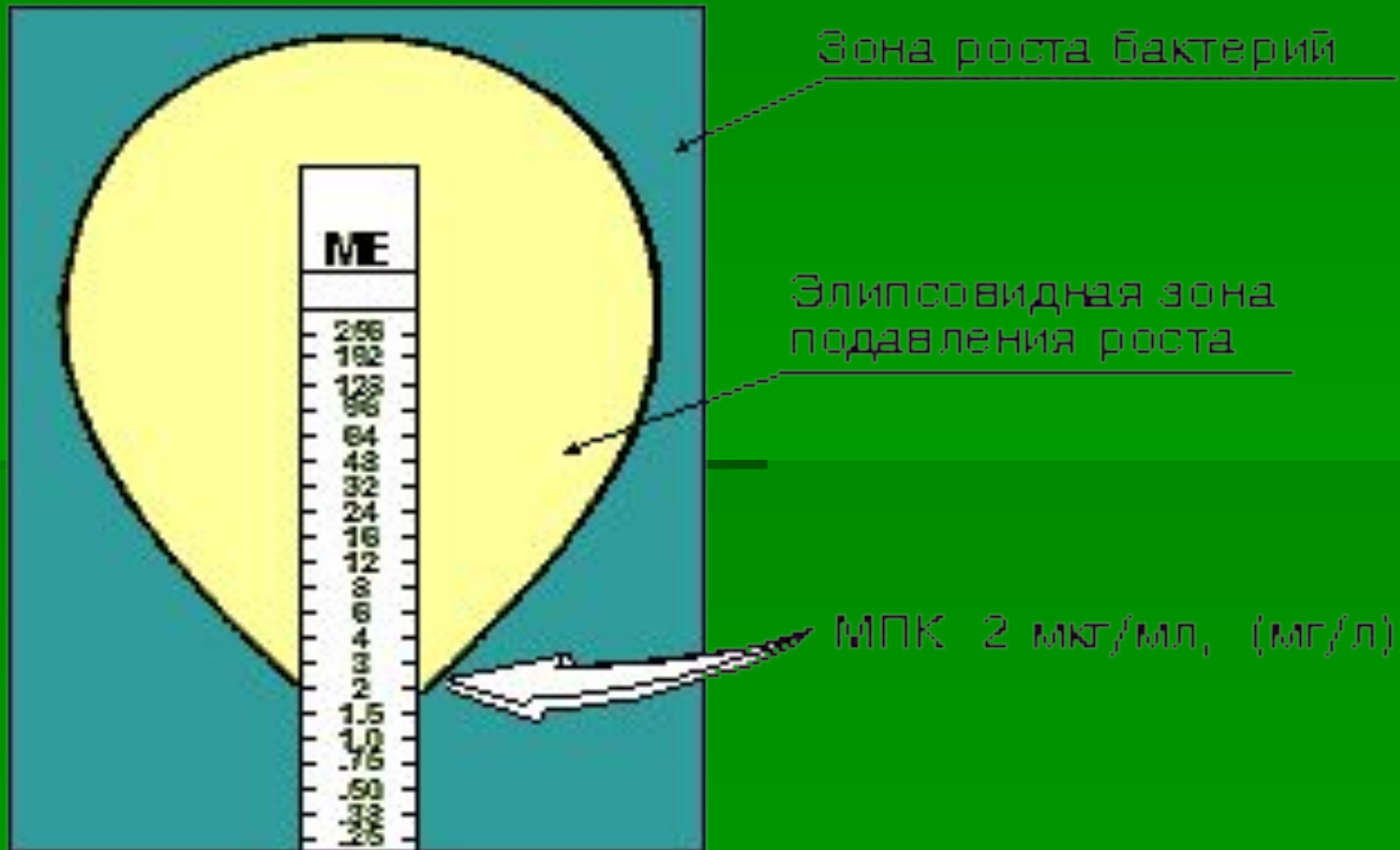
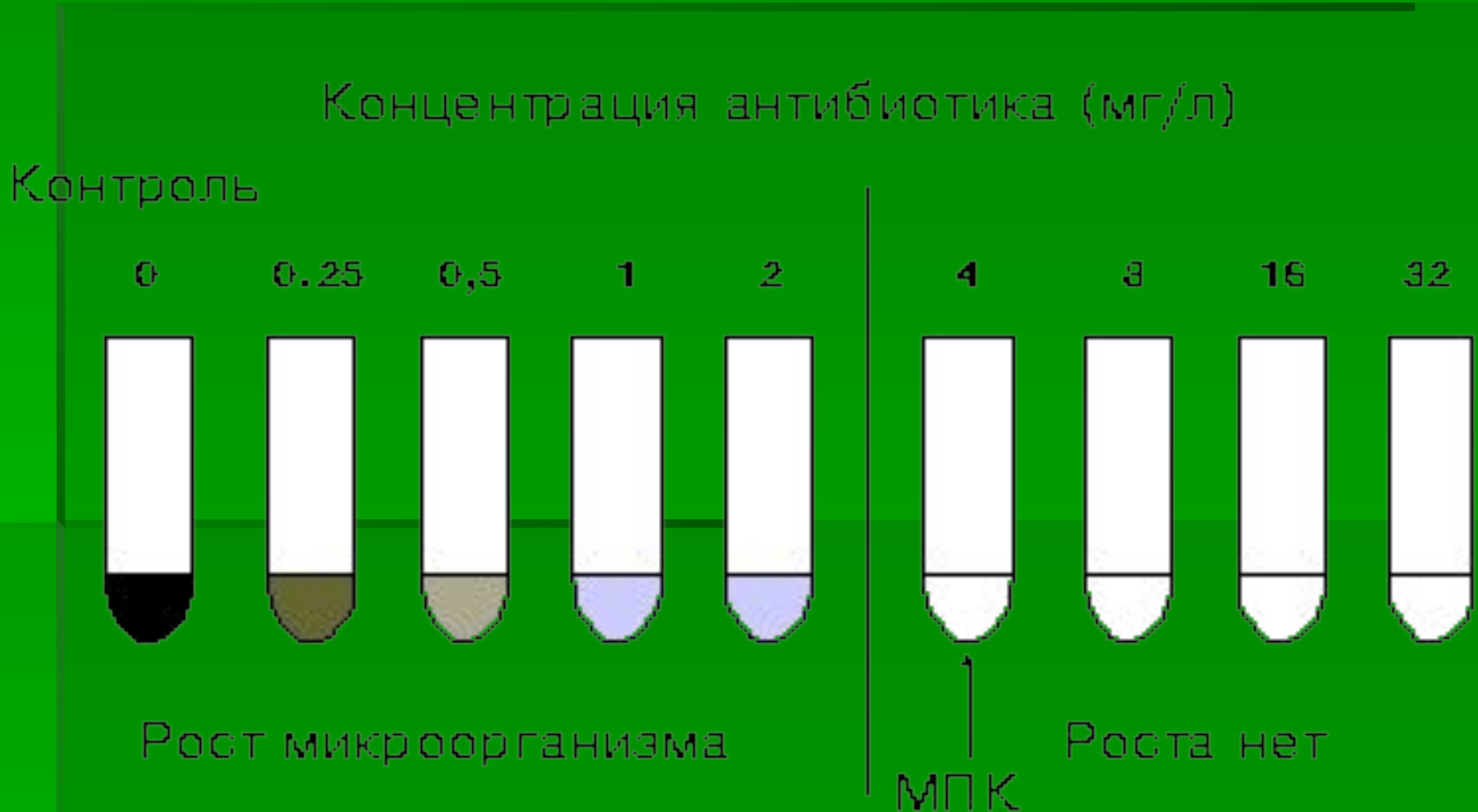


Рисунок 3. Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде



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

- *Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)* - это наименьшая концентрация антибиотика (мг/л или мкг/мл), которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени

Благодарю за
внимание!