Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Оренбургский государственный университет»

А. Н. Сизенцов, И. А. Мисетов, И.Ф. Каримов

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Рекомендовано Ученым советом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Оренбургский государственный университет» в качестве учебника для студентов, обучающихся по программам высшего профессионального образования по направлениям подготовки 020400.62 Биология, 02040068. Биология

Оренбург
2012

УДК 615.33 (075.8)
ББК 52.817.211.1я73
С 34

Рецензент – доктор биологических наук С. В. Лебедев

Сизенцов, А. Н.
С 34 Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник / А. Н. Сизенцов, И. А. Мисетов, И. Ф. Каримов; Оренбургский гос. ун-т – Оренбург : ОГУ, 2012. – 489 с.

Учебник представляет собой систематизированное изложение основных разделов дисциплин «Антибиотики» и «Методы определения антибиотикопродукции и антибиотикочувствительных микроорганизмов» в полном соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом.

В учебнике представлены общие сведения об открытии антибиотиков, подробно рассмотрены вопросы выделения микроорганизмов-антагонистов, образования антибиотиков в природе и лабораторных условиях, представлены различные систематики антибиотиков, механизмы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, методах определения антибиотикорезистентности, побочные и нежелательные реакции, связанные с применением антибиотиков.

Учебник рекомендован для студентов медицинских и биологических направлений и специальностей при изучении дисциплин: микробиология, физиология роста микроорганизмов, антибиотики, методы определения антибиотикопродукции и антибиотикочувствительных микроорганизмов, иммунология, промышленная микробиология и биотехнология, введение в биотехнологию, а так же может быть использован в качестве основной литературы при написании курсовой работы по дисциплине антибиотики и в качестве справочного материала при выполнении экспериментальной части дипломного проекта.

УДК 615.33 (075.8)
С ББК 52.817.211.1я73

© Сизенцов А.Н.,
Мисетов И.А.,
Каримов И.Ф., 2012
© ОГУ, 2012

Содержание

Введение …….....8
Обозначения и сокращения ……9
Термины, используемые в учебном пособии ……13
1 История развития науки – Антибиотики …….……....19
2 Взаимоотношения микроорганизмов в естественных условиях ……...38
3 Выделение продуцентов антибиотических веществ и методы определения их биологического действия ……49
3.1 Выделение микроорганизмов-антогонистов ……51
3.2 Основные методы выделения микроорганизмов-продуцентов антибиотиков ……54
3.3 Методы идентификации микроорганизмов продуцентов антибиотических веществ …….……57
3.3.1 Идентификации видов актиномицетов-антагонистов ……..59
3.4 Методы выделения и очистки антибиотиков ……...67
3.4.1 Антимикробный спектр и токсичность ……68
3.4.2 Лечебные свойства антибиотиков ……..69
3.4.3 Лабораторный регламент ……70
3.5 Пути повышения антибиотикообразующей способности микроорганизмов ……..73
3.5.1 Селекция наиболее активных форм продуцентов антибиотиков ……...73
3.6 Изучение условий культивирования выделенных штаммов микроорганизмов-продуцентов антибиотиков ……79
3.6.1 Сохранение штаммов продуцентов антибиотиков в активном состоянии 79
3.7 Определение антибиотической активности микроорганизмов ……..81
3.7.1 Методы определения антибиотической активности микроорганизмов, выросших на твердых питательных средах ……...82
3.7.2 Определение антибиотической активности микроорганизмов при

культивировании их в жидких питательных средах ……87
3.7.3 Определение антивирусного действия антибиотиков ……88
3.7.4 Определение противофаговой активности ……...90
3.7.5 Определение противоопухолевого действия антибиотиков ……...91
3.8 Методы количественного определения антибиотиков ……...96
3.8.1 Биологические методы количественного определения антибиотиков …..97
3.8.1.1 Метод последовательных разведений ……97
3.8.1.2 Диффузионные методы ……..101
3.8.1.3 Турбидиметрические методы ……106
3.8.2. Химические и физико-химические методы определения различных групп антибиотиков ……..107
4 Образование антибиотиков ……113
4.1 Генетические методы получения активных продуцентов АБ ……..…119
4.2 Среды для культивирования микроорганизмов ……126
4.3 Качественная характеристика компонентов питательной среды ……..…...130
4.4 Источники минерального питания и их роль в развитии МО ……..135
4.4.1 Макроэлементы и их значение в жизнедеятельности МО ……136
4.4.2 Микроэлементы и их физиологическая роль ……..139
4.5 Влияние различных факторов на жизнедеятельность МО ……...142
5 Классификация антибиотиков ……150
5.1 Классификация антибиотиков по механизму действия ……151
5.2 Классификация антибиотиков по спектру действия ……164
5.2.1 Препараты группы пенициллины ……164
5.2.2 Препараты группы цефалоспоринов ……168
5.2.3 Группа карбапенемов ……172
5.2.4 Группа монобактамов ……173
5.2.5 Группа аминогликозидов ……..173
5.2.6 Группа тетрациклинов ……...174
5.2.7 Группа макролидов ……175
5.2.8 Группа линкозамидов ……175

5.2.9 Группа левомицетина ……176
5.2.10 Группа полимиксинов ……176
5.2.11 Группа гликопептидов ……177
5.2.12 Группа хинолонов/фторхинолонов ……177
5.2.13 Группа оксазолидинонов ……178
5.2.14 Группа сульфаниламидов ……179
5.2.15 Ко-тримоксазол ……179
5.2.16 Группа нитроимидазолов ……180
5.2.17 Группа нитрофуранов ……..180
5.2.18 Препараты других групп ……180
5.2.19 Противотуберкулезные химиопрепараты ……182
5.2.20 Противогрибковые препараты ……184
5.2.21 Противовирусные препараты ……186
5.2.22 Противопротозойные химиопрепараты ……189
5.2.23 Противогельминтные химиопрепараты ……191
5.3. Классификация антибиотиков по происхождению ……..192
5.4 Химическая классификация антибиотиков ……195
5.4.1 β-лактамные антибиотики ……195
5.4.1.1 Группа пенициллинов ……197
5.4.1.2 Препараты группы цефалоспоринов ……212
5.4.1.3 Группа карбапенемов ……230
5.4.1.4 Группа монобактамов ……232
5.4.2 Группа аминогликозидов ……233
5.4.3 Группа тетрациклинов ……243
5.4.4 Группа макролидов ……251
5.4.5 Группа линкозамидов ……265
5.4.6 Группа левомицетина ……268
5.4.7 Группа полимиксинов ……...273
5.4.8 Группа гликопептидов ……...275
5.4.9 Группа хинолонов/фторхинолонов ……..277

5.4.10 Группа оксазолидинонов …….289
5.4.11 Группа сульфаниламидов и ко-тримоксазол …….290
5.4.11.1 Сульфаниламиды ……..290
5.4.11.2 Ко-тримоксазол …….300
5.4.12 Группа нитроимидазолов ……304
5.4.13 Группа нитрофуранов ……..306
5.4.12 Препараты других групп …….310
6 Химиопрепараты применяемые при различных инфекционных заболеваниях ……...316
6.1 Противотуберкулезные химиопрепараты …….……..316
6.1.1 Противотуберкулезные препараты I ряда ……...317
6.1.2 Противотуберкулезные препараты II ряда ……..320
6.1.3 Комбинированные противотуберкулезные препараты ……..322
6.2 Противогрибковые химиопрепараты ……..322
6.3 Противовирусные препараты ……..330
6.4 Противопротозойные химиопрепараты …….349
6.5 Противогельминтные химиопрепараты …….358
7 Механизмы устойчивости микроорганизмов к АМП ……..364
7.1 Механизмы антибиотикорезистентности общие закономерности ……..365
7.2 Механизмы устойчивости к АБП отдельных групп …….366
7.3 Борьба с антибиотикорезистентностью бактерий …….377
8 Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам ……...381
8.1 Общая характеристика методов ……..381
8.1.1. Основные этапы проведения тестирования ……...382
8.1.1.1 Приготовление питательных сред для определения чувствительности ……383
8.1.1.2 Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма) ……384
8.1.2 Методы серийных разведений ……385

8.1.2.1 Приготовление растворов АБП для методов серийных разведений ….385
8.1.2.2 Метод серийных разведений в бульоне ……...388
8.1.2.3 Метод серийных разведений в агаре ……392
8.1.3 Общие замечания по методам серийных разведений ……395
8.2 Диско-диффузионный метод (ДДМ) ……..395
9 Аллергические реакции связанные с применением АМП ……...402
9.1 Клинические проявления аллергических реакций на АБ …….410
9.1.1 Полиорганные поражения …….410
9.1.2 Кожные проявления ……...412
9.3 Диагностика аллергических реакций на антибиотики ……..414
9.3.1 Лабораторные методы диагностики аллергических реакций ……417
9.4 Аллергические реакции к отдельным группам АМП ……418
10 Методические рекомендации к лабораторным занятиям ……..427
11 Тестовые задания для контроля уровня знаний ……..432
Список использованных источников ……472
Предметный указатель ……...473

Введение

Антибиотики – низкомолекулярные продукты метаболизма микроорганизмов, подавляющие в малых концентрациях рост других микроорганизмов. С момента их открытия Флемингом антибиотики как разновидность фармакопрепаратов наиболее часто используются для терапии инфекционных заболеваний, как человека, так и животных. Однако необоснованное использование привело к тому, что с одной стороны антибиотики спасли и улучшили больше жизней, чем любой другой класс медикаментов, с другой – применение антибиотиков привело к массовому вмешательству в генетику бактерий. Результатом подобного вмешательства стало распространение генов, устойчивых к антибиотикам, во всех популяциях бактерий в мире. По мнению ведущих мировых экспертов «резистентность к противомикробным средствам стала глобальной проблемой, в значительной степени, влияющей на здравоохранение в развитых и развивающихся странах».

Ознакомление с механизмами избирательного действия антибиотиков на клетку, их токсичности, биологическими закономерностями продуцирования антимикробных веществ, условиями и методами культивирования микроорганизмов-продуцентов антибиотиков, их взаимодействия с макро- и микроорганизмами стало целью нашего учебного пособия. Большое внимание уделено современным классификациям антибиотиков, основанным на химическом строении.

В учебном пособии даны сведения об истории открытия и изучения антибиотиков, основных положениях науки об антибиотиках, современном уровне ее развития.

Обозначения и сокращения

ANT – аденилилтрансферазы

AAC – ацетилтрансферазы

APH – фосфотрансферазы

F – биодоступность

HBeAb – антитела к вирусу гепатита В

HBeAg – е антиген вируса гепатита В

HBsAb – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV ДНК – ДНК вируса гепатита В

HCV РНК – РНК вируса гепатита С

spp. – род

АБ – антибиотик

АБП – антибиотические препараты

Альфа-ИНФ – альфа-интерферон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМП – антимикробный препарат (химиопрепарат)

АМФ – аминогликозидомодифицирующие ферменты

Анти HBc IgM/IgG – антитела классов М и G к core антигену вируса гепатита В

АП – антибактериальные препараты

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АР – аллергические реакции

АРПВ – антиретровирусный препарат (химиопрепарат)

АРП – антибиотикорезистентные пневмококки

АРТ – антиретровирусная терапия

АТФ – аденозинтрифосфат

БЛА – β-лактамные антибиотики

БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра действия

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

в/в – внутривенно

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВГD – вирус гепатита D

ВДП – верхние дыхательные пути

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/м – внутримышечно

ВПГ – вирус простого герпеса

ВУРА – высокий уровень резистентности к аминогликозидам у энтерококков

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГИНК – гидразид изоникотиновой кислоты

ГОБ – гематоофтальмический барьер

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДГФР – дегидрофолатредуктаза

ДДМ – диско-диффузионный метод

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕД – единица действия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИП – ингибиторы протеазы

ИФН – интерфероны

КАД – контактный аллергический дерматит

КОЕ – колониеобразующие единицы

КП – кожные аллергологические пробы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЛ – лекарственная лихорадка

ЛС – лекарственное средство

МАО – моноаминоксидаза

МБК – минимальная бактерицидная концентрация

МВП – мочевыводящие пути

МЕ – международная единица

МНН – международное непатентованное название

МО – микроорганизмы

МПА – мясопептонный агар

МПК – минимальная подавляющая концентрация

$МПК_{50}$ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

$МПК_{90}$ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

МЭЭ – многоформная экссудативная эритема

НИИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

НДП – нижние дыхательные пути

ННИОТ – Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

НР – нервные реакции

ПАБК – парааминобензойная кислота

ПАСК – парааминосалициловая кислота

ПАЭ – постантибиотический эффект

Пег-ИНФ – пегилированный интерферон(ы)

п/к – подкожно

ПП – провокационная проба

ПР – перекрестная резистентность

ПСБ – пенициллиносвязывающий белок

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СМЖ – спинномозговая жидкость

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

C_{max} – максимальная концентрация

СС – сывороточноподобный синдром

ССД – синдром Стивенса-Джонсона

$T_{½}$ – период полувыведения

ТТЕМЛ – тест торможения естественной миграции лейкоцитов

ТЭН – токсический эпидермальный некролизис

ФАР – фотоаллергические реакции

ФТР – фототоксические реакции

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

Термины, используемые в учебном пособии

Аминогликозидомодифицирующие ферменты (АМФ). Бактериальные ферменты, вырабатываемые различными видами микроорганизмов, способные инактивировать аминогликозидные антибиотики, за счет чего микроорганизмы приобретают резистентность к определенным препаратам группы аминогликозидов. Выделяют три группы АМФ: *аденилилтрансферазы***,** или *нуклеотидилтрансферазы***,** осуществляющие инактивацию молекулы аминогликозида путем присоединения нуклеотида аденина; *ацетилтрансферазы* – остатка уксусной кислоты и *фосфотрансферазы* – остатка фосфорной кислоты.

Антибиотикорезистентный S. pneumoniae (АРП). Штаммы пневмококка, резистентные к антибактериальным препаратам трех и более классов, например, к пенициллину, ко-тримоксазолу и макролидам.

Антигельминтные препараты. Лекарственные препараты, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении гельминтов.

Антиинфекционные препараты. Лекарственные препараты, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении возбудителей инфекционных заболеваний (бактерий, вирусов, гельминтов, грибов, прионов, простейших, эктопаразитов).

Антимикробные препараты (АМП). Лекарственные препараты, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших).

Ассоциированная резистентность. Резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам более чем одного химического класса одновременно (например, к β-лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам одновременно).

β-лактамазы. Бактериальные ферменты, способные инактивировать β-лактамные антибиотики. По локализации кодирующих их генов в микробной клетке подразделяются на хромосомные и плазмидные. По субстратной специфичности выделяют пенициллиназы, разрушающие пенициллины; цефалоспориназы, разрушающие цефалоспорины; β-лактамазы широкого спектра действия и β-лактамазы расширенного спектра действия.

β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Бактериальные ферменты, вырабатываемые микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (в основном *K. pneumoniae*, *E. coli*, реже другими энтеробактериями), способные инактивировать β-лактамные антибиотики различных классов, включая пенициллины и цефалоспорины I-IV поколений, кроме цефамицинов (цефокситин, цефотетан) и карбапенемов.

β-лактамазы широкого спектра действия. Бактериальные ферменты, вырабатываемые в основном представителями семейства *Enterobacteriaceae* и некоторыми неферментирующими бактериями, способные инактивировать пенициллины, включая аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, пиперациллин и др.), цефалоспорины I и отчасти II (цефаклор) поколений.

Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE). Штаммы *Enterococcus spp*., имеющие значения МПК ванкомицина от 8 до 16 мг/л считаются умеренно-резистентными, от 18 до 32 мг/л – резистентными к ванкомицину.

Высокий уровень резистентности к аминогликозидам у энтерококков (ВУРА). Высокий уровень резистентности к аминогликозидным антибиотикам (стрептомицину и/или гентамицину) у штаммов энтерококков (*Enterococcus spp*.), обусловленный продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов. Для выявления данного вида резистентности используют ДДМ со специальными дисками, содержащими 300 мкг стрептомицина и 120 мкг гентамицина или скрининг в бульоне или на агаре, содержащих стрептомицин или гентамицин в высоких концентрациях.

Диско-диффузионный метод (ДДМ). Наиболее распространенный стандартизированный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro*. Основан на измерении зоны подавления роста микроорганизма на чашке Петри с агаром вокруг диска, содержащего определенное количество антибиотика. По размеру зоны подавления роста все штаммы подразделяют на чувствительные, умереннорезистентные и резистентные к данному антибиотику.

Е-тест. Стандартизированный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro*. Основан на определении МПК в точке пересечения эллипсовидной зоны подавления роста микроорганизма вокруг пластиковой полоски Е-теста со шкалой, нанесенной на полоске, на чашке Петри с агаром. По значению МПК все штаммы подразделяют на чувствительные, умереннорезистентные и резистентные.

Коагулазонегативный стафилококк (КНС). Стафилококки разных видов (*S. epidermidis, S. saprophyticus, S. haemolythicus* и др., кроме *S. aureus*), не вырабатывающие фермент коагулазу и не обладающие способностью коагулировать плазму крови в пробирке.

Колониеобразующие единицы (КОЕ). Показатель количества жизнеспособных микроорганизмов в единице объема, например, в 1 мл жидкости, 1 г твердого материала.

Методы разведения. Стандартизированные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro.* Основаны на определении наименьшей концентрации антибиотика из ряда серийных двойных разведений, внесенного в агар – метод разведения в агаре, или питательный бульон – метод разведения в бульоне/жидкой питательной среде, способной вызвать подавление видимого роста микроорганизма. Эта наименьшая концентрация называется минимальной подавляющей концентрацией и позволяет подразделить все штаммы на чувствительные, умереннорезистентные и резистентные.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК). Наименьшая концентрация антибиотика, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени, бактерицидные (МБК) в отношении популяции микроорганизмов в целом. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК). Наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Метициллинорезистентный S. aureus (MRSA). Штаммы *S. aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину). Истинные MRSA содержат ген резистентности mecA, обусловливающий изменение ПСБ. MRSA нечувствительны ко всем β-лактамным антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспоринам I – IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкосамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют «множественно-резистентные стафилококки».

Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам, США. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США – организация, занимающаяся разработкой стандартов лабораторных исследований для лабораторий различного профиля, в том числе микробиологических лабораторий. Стандарты NCCLS наиболее широко используются в мире.

Неферментирующие бактерии. Грамотрицательные бактерии, не ферментирующие глюкозу. К этой группе относятся *Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Stenotrofomonas spp.* и некоторые другие.

Пенициллинорезистентный S. pneumoniae. Штаммы *S. pneumoniae*, обладающие сниженной чувствительностью к пенициллину. Выделяют пневмококки умереннорезистентные (МПК пенициллина от 0,12 до 1,0 мг/л) и резистентные (МПК 2 мг/л).

Пенициллинорезистентный S. aureus. Штаммы *S. aureus*, резистентные к пенициллину и другим β-лактамазо-нестабильным препаратам пенициллино-

вого ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.) за счет продукции стафилококковых β-лактамаз (пенициллиназ).

Пенициллиносвязывающий белок. Мишень действия β-лактамных антибиотиков. ПСБ называют ферменты микроорганизмов (транспептидазы и карбоксипептидазы), отвечающие за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. β-лактамы, связываясь с ПСБ, блокируют их действие, нарушая таким образом синтез клеточной стенки бактерий.

Перекрестная резистентность. Резистентность микроорганизма к антимикробным препаратам одного химического класса (например, к нескольким представителям аминогликозидов, нескольким фторхинолонам и т.д.).

Пограничные значения. Пограничные значения диаметров зон подавления роста микроорганизмов или МПК антибиотиков, в соответствии с которыми штаммы подразделяют на три категории: чувствительные, умереннорезистентные и резистентные.

Постантибиотический эффект (ПАЭ). Временное прекращение размножения микроорганизмов (в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов) после ограниченного периода воздействия антибиотика. Измеряется в единицах времени – минутах или часах (мин и ч).

«Привередливые» («прихотливые») микроорганизмы. Микроорганизмы, не растущие на простых питательных средах и требующие обогащения их специальными добавками (кровью, сывороткой крови, витаминами и т.п.) и создания особого состава атмосферы инкубации (5 % CO_2). К ним относятся *Streptococcus spp*., включая *S. pneumoniae*, гемофильная палочка, гонококки и др.

Резистентный микроорганизм. Микроорганизм считается резистентным к антибиотику, если он имеет механизмы резистентности к данному препарату, и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, нет клинического эффекта от терапии даже при использовании максимальных терапевтических доз антибиотика.

Умереннорезистентный микроорганизм. Микроорганизм считается умеренно-резистентным к антибиотику, если по своей чувствительности он занимает промежуточное положение между чувствительными и резистентными штаммами, и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, хорошая клиническая эффективность наблюдается только при использовании высоких терапевтических доз препарата, или при локализации инфекции в месте, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях.

Чувствительный микроорганизм. Микроорганизм считается чувствительным к антибиотику в том случае, если у него нет механизмов резистентности к антимикробному препарату, и при лечении стандартными дозами антибиотика инфекций, вызванных этим возбудителем, отмечается хорошая терапевтическая эффективность.

Эффлюкс. Механизм антимикробной резистентности, заключающийся в активном выведении антибиотиков из микробной клетки.

1 История развития науки - Антибиотики

Наука антибиотики является относительно молодой и развивающейся наукой. Истоком данного направления науки считают 1940 г. именно в этом году впервые был получен в кристаллическом виде совершенно новый химиотерапевтический порошок микробного происхождения – пенициллин. Этот препарат можно считать родоначальником новой эры лекарственных средств антимикробной терапии – антибиотики (анти – против и биос – жизнь).

Многие ученые и практикующие врачи предпринимали попытки создания препаратов оказывающих антибактериальное действие при лечении различных инфекционных заболеваний и в тоже время не оказывающие патогенное действие на организм человека, так, например, немецкий врач и естествоиспытатель Парацельс (1493-1541) предпринимал попытки лечения сифилиса с использованием мышьяка, однако его опыты не увенчались успехом и дальнейшее применение данного вещества было приостановлено.

В 1871-1872 гг. появились работы русских исследователей В. А. Манассеина (1841-1901) и А. Г. Полотебнова (1838-1908), в которых сообщалось о практическом использовании зеленой плесени для заживления кожных язв у человека.

Первые сведения об антагонизме бактерий были обнародованы основоположником микробиологии Луи Пастером в 1877 г. Л.Пастер и С. Джеберт сообщили о подавление развития возбудителя сибирской язвы некоторыми

сапрофитными бактериями. Ими была высказана мысль о возможности практического использования этого явления.

В 1889 г. французский микробиолог Вьюмен, собрав все случаи взаимовлияния микробов, растений и микробов, сформулировал важное положение: «Когда одно живое тело оказывает на расстоянии разрушительное действие на другое за счет выделяемых им химических веществ, то можно сказать, что происходит антибиоз (греч. anti – против и bios – жизнь)». Отсюда в дальнейшем и пошло название «антибиотики».

Русский ученый И. И. Мечников (1845-1916) в 1894 году научно обосновал практическое использование антагонизма между энтеробактериями, вызывающими кишечные расстройства, и молочнокислыми микроорганизмами, в частности болгарской палочкой («мечниковская простокваша»), для лечения кишечных заболеваний человека.

Двумя годами позже итальянский врач Р. Гозио из культуральной жидкости *Penicillium brevi-compactum* выделил микофеноловую кислоту в виде кристаллического соединения оказывающего бактерицидный эффект в отношении возбудителя сибирской язвы, однако это открытие не получило практического применения и было забыто.

В 1899 г. Эммерих и Лоу сообщили об антимикробном веществе, образуемом *Pseudomonas pyocyanea*. Данное вещество получило название пиоцианаза и использовалось в качестве местного антисептика.

Русский врач Э. Гартье (1905) применил кисломолочные продукты, приготовленные на закваскахъ, содержащих ацидофильную палочку, для лечения кишечных расстройств. Как оказалось, ацидофильная палочка обладает более ярко выраженными антагонистическими свойствами по сравнению с болгарской палочкой.

В 1910 г. врачу, бактериологу, биохимику и директору Исследовательского института химиотерапии Паулю Эрлиху (1854-1915) в результате многочисленных опытов удалось синтезировать антибактериальный препарат на основе мышьяка оказывающий бактерицидный эффект на возбудитель сифилиса в условиях *in vitro*. Данный препарат получил название сальварсан (от лат. *salvatio* – спасение) или препарат 606. После дальнейших исследований П. Эрлих в 1912 г. разработал видоизмененный вариант этого препарата – неосальварсан или препарат 914.

Американские ученые О. Блек и У. Алсберг в период с 1910 по 1913 гг. занимались выделением из гриба рода *Penicillium* пеницилловой кислоты, обладающей антимикробными свойствами. Но война прервала их исследования.

Все выше перечисленные наблюдения и открытия явились базой для исследований в области изучения биологически активных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов.

Дальнейшая история открытия антибиотиков связана с именами таких ученых как Александер Флеминг, Эрнст Борис Чейн, Хоуард Уолтер Флори.

13 сентября 1929 г. на заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете А. Флеминг выступил с докладом «Культура пенициллина» в котором впервые рассказал публике о своем открытии пенициллина. В ноябре 1929 г. в своей статье А. Флеминг написал: «Определенный вид пенициллиум (плесневого гриба) вырабатывает в питательной среде мощное антибактериальное вещество». И дальше: «Предлагается применить его в качестве эффективного антисептика – противогнилостного средства». В 1936 году А. Флеминг рассказал о своем открытие на II Международном конгрессе микробиологов.

Этому предшествовало событие, которое явилось результатом стечения ряда обстоятельств, столь невероятных, что в них почти невозможно поверить –

открытие Флемингом пенициллина в 1928 г. В отличие от своих аккуратных коллег, очищавших чашки с бактериальными культурами после окончания работы с ними, Флеминг не выбрасывал культуры по 2, 3 недели кряду, пока его лабораторный стол не оказывался загроможденным 40 или 50 чашками. Тогда он принимался за уборку, просматривал культуры одну за другой, чтобы не пропустить что-нибудь интересное. В одной из чашек он обнаружил плесень, которая, к его удивлению, угнетала высеянную культуру бактерии *Staphylococcus*. Отделив плесень, он установил, что «бульон, на котором разрослась плесень, приобрел отчетливо выраженную способность подавлять рост микроорганизмов, а также бактерицидные и бактериологические свойства по отношению ко многим распространенным патогенным бактериям».

Неряшливость Флеминга и сделанное им наблюдение явились всего лишь двумя обстоятельствами в целом ряду случайностей, способствовавших открытию. Плесень, которой оказалась, заражена культура, относилась к очень редкому виду *Penicillium notatum*. Вероятно, она была занесена из лаборатории, расположенной этажом ниже, где выращивались образцы плесени, взятые из домов больных, страдающих бронхиальной астмой, с целью изготовления из них десенсибилизирующих экстрактов. Флеминг оставил ставшую впоследствии знаменитой чашку на лабораторном столе и уехал отдыхать. Наступившее в Лондоне похолодание создало благоприятные условия для роста плесени, а наступившее затем потепление – для бактерий. Как выяснилось позднее, стечению именно этих обстоятельств было обязано знаменитое открытие.

Первоначальные исследования Флеминга дали ряд важных сведений о пенициллине. Он писал, что это «эффективная антибактериальная субстанция оказывающая выраженное действие на пиогенные кокки [гноеродные

Staphylococcus и *Streptococcus*] и палочки дифтерийной группы. Пенициллин даже в огромных дозах не токсичен для животных. Можно предположить, что он окажется эффективным антисептиком при наружной обработке участков, пораженных чувствительными к пенициллину микробами, или при его введении внутрь».

Предложение молодого ученого встретило возражения его учителя известного бактериолога и иммунолога, профессора лаборатории патологии больницы Святой Марии Алмрота Райта. И не только Райта. Даже после опубликования статья не вызвала у медиков никакого энтузиазма. А все потому, что пенициллин оказался очень нестойким веществом. Он разрушался уже при кратковременном хранении, а тем более при попытке выпарить содержащий его бульон. Когда в 1939 г. Флеминг обратился за помощью в Лондонское химическое общество, то получил ответ: «Вещество слишком нестойкое и с химической точки зрения не заслуживает никакого внимания».

Подобно Пастеровскому институту в Париже, отделение вакцинации в больнице св. Марии, где работал Флеминг, существовало благодаря продаже вакцин. Флеминг обнаружил, что в процессе приготовления вакцин пенициллин помогает предохранить культуры от стафилококка. Это было небольшое техническое достижение, и Флеминг широко пользовался им, еженедельно отдавая распоряжение изготовить большие партии бульона. Он делился образцами культуры *Penicillium* с некоторыми коллегами в других лабораториях, но, ни разу не упомянул о пенициллине, ни в одной из 27 статей или лекций, опубликованных им в 1930-1940 гг., даже если речь в них шла о веществах, вызывающих гибель бактерий

Пенициллин, возможно, был бы навсегда забыт, если бы не более раннее открытие Флемингом лизоцима.

В 1922 Флеминг сделал свое первое важное открытие – обнаружил в тканях человека вещество, способное быстро растворять некоторые микробы. Райт назвал новое вещество лизоцимом, стремясь отразить в названии, с одной стороны, его ферментативные свойства (энзиме), а с другой – способность к лизи-

су, т.е. разрушению микроорганизмов. Казалось, что лизоцим – это природный антисептик, но, к сожалению, обнаружилось, что он малоэффективен против наиболее патогенных микроорганизмов.

Именно открытие лизоцима заставило руководителя кафедры патологии Оксфордского университета профессор Г. Флори и одного из его помощников биохимик Э. Чейн заняться изысканием нового лекарства для борьбы с микробами. Они стали изучать терапевтические свойства пенициллина. В 1940 году оксфордская группа ученых получила первые порции препарата. Правды ради следует сказать, что пенициллина в той желтоватой жидкости, которую демонстрировали радостные ученые своим коллегам, содержалось всего один процент. Но все, же это было лекарство. Сначала с его помощью были излечены мыши, зараженные смертельной дозой стафилококка, а 12 февраля 1941 г. с помощью пенициллина была сделана попытка спасти мужчину, который погибал от заражения крови. Несколько инъекций пенициллина в течение одного дня улучшили его состояние, однако имеющегося количества пенициллина оказалось недостаточно, и спасти больного не удалось. Несмотря на трагический исход, ценность препарата стала совершенно очевидной, что и было отмечено во всех газетах Англии. Газета "Таймс" поместила статью А.Райта, в которой были такие слова: "Лавровый венок должен быть присужден Александру Флемингу. Это он первым открыл пенициллин и первый предсказал, что это вещество может найти широкое применение в медицине". Дальнейший путь пенициллина, тем не менее, не был усыпан розами. Несмотря на то, что война уже шла и кругом миллионы людей погибали от гнойных ран, правительство Великобритании не хотело раскошеливаться на строительство специального завода для производства нового лекарства. Может быть, дело б так и не сдвинулось бы с мертвой точки, если бы не энергия Г. Флори. Он нашел и деньги, и людей, которые ему помогли, в Америке. Исследовательская работа закипела. Вскоре дело продвинулось так далеко, что был начат промышленный выпуск пенициллина. Первым человеком, вылеченным при помощи пенициллина, стала девочка, болезнь которой началась с воспаления горла, а потом распространилась на серд-

це. Врач, который ее лечил, упросил дать ему пенициллин. Никто о таком применении пенициллина раньше не думал. Но очень уж жаль было ребенка. Раствор пенициллина был введен девочке, когда та уже умирала. Полученный эффект превзошел все ожидания: девочке сразу стало лучше, и она быстро выздоровела. Вскоре после этого случая Флеминг сам впервые ввел раствор пенициллина в спинно-мозговой канал своему другу, который заболел гнойным воспалением мозговых оболочек. Неминуемая, казалось бы, смерть отступила и на этот раз. Потом уже пенициллином начали лечить английских летчиков, получивших ранения в воздушных боях над Лондоном. Под влиянием антибиотика гнойные раны очищались, ожоги зарастали кожей, гангрена отступала. Действие лекарства было похоже на мановение волшебной палочки. Первооткрыватели пенициллина Флеминг, Флори и Чейн, понимая все значение этого лекарства для человечества, не засекретили свое открытие и не взяли на него патента, как это обычно делается.

Английские ученые были не единственные, кто обнаружили способность одних микроорганизмов выделять антибиотические вещества против других. В конце XIX – начале XX веков были открыты антагонистические свойства у спорообразующих бактерий. К этому же периоду относятся первые работы, в которых описываются антагонистические свойства у актиномицетов.

Антибиотики были не единственные вещества, которые оказывали антимикробное действие на микроорганизмы. В 30-х годах XX века в результате химического синтеза были получены новые органические соединения – сульфаниламиды, среди которых первым эффективным препаратом, оказывающим антибактериальное действие при тяжелых стрептококковых инфекциях, стал красный стрептоцид (пронтозил). В 1934 г. немецкий бактериолог Герхард Домагк (1895-1964) установил противококковое действие стрептоцида в экспериментах на животных. Новое средство оказалось не столь универсальным и эффективным; оно, как выяснилось, помогает главным образом лишь при рожистом воспалении и при лечении ран.

Но это средство открыло новую эру – антибактериальной химиотерапии. Дальнейшее усовершенствование стрептоцида привело к получению близкого по строению к пронтозилу химиопрепарата – сульфидина. Это осуществил в 1937 году советский химик Исаак Яковлевич Постовский. В дальнейшем данный препарат уступил место более эффективным сульфаниламидным соединениям норсульфазол, фталазол и другие.

С открытием сульфаниламидных препаратов и применения их в медицинской практике продолжилась борьба со многими инфекционными заболеваниями, в том числе сепсиса, менингита, пневмонии и ряда бактериальных инфекций, передающихся половым путем (сифилис, гонорея) и ряда других.

Одним из первых, осуществивших целенаправленный поиск антибиотиков, был француз Рене Жиль Дюбо (1901-1982), работавший в Америке. В 1938 г., он приступил к поиску микробов, обитающих в земле, которые бы убивали стафилококков. В 1939 г. он выделил из почвенной бактерии *Bacillus brevis* пептид тиротрицин (смесь антибиотиков грамицидина и тироцидина), который оказался слишком токсичным, и его применение ограничилось промыванием гнойных ран и полосканием горла при ангине. Открытие Дюбо явилось стимулом для других ученых, которые начали искать новые антибиотики.

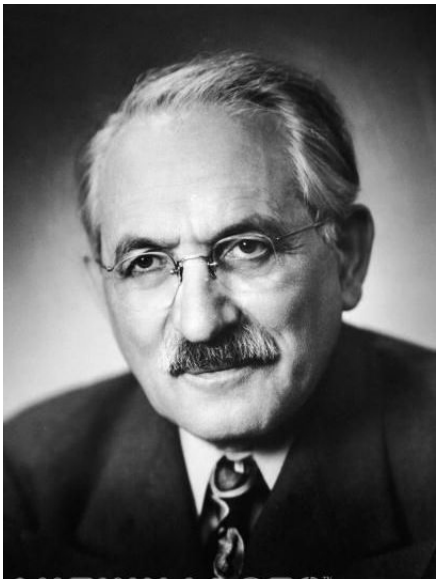
В 1942 г. советскими исследователями Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой был выделен из подмосковных почв новый штамм *Bacillus brevis*, синтезирующий антибиотик грамицидин С, отличающийся от грамицидина Дюбо.

В 1939 г. Н. А. Красильников и А. И. Кореняко из культуры фиолетового актиномицета *Actinomyces violaceus*, выделенного ими из почвы, получили первый антибиотик актиномицетного происхождения – мицетин – и изучили условия биосинтеза и применения мицетина в клинике.

В нашей стране работу по нахождению продуцента пенициллина осуществили З. В. Ермольева и Т. И. Балезина с сотрудниками.

В 1941 году внимание З. В. Ермольевой привлекла статья Флори о получении очищенного пенициллина и успешном испытании его на мышах, опубликованная в «Ланцете» в августе 1940 года. Через Наркомздрав она просила у

союзников образец плесени, с которой работал Флеминг. Англичане сначала тянули с ответом, а затем сообщили, что исследования ведутся в США и посоветовали обратиться туда. Но и американские коллеги не торопились поделиться «сокровищем», и все же пенициллин в нашей стране появился. Сотрудниками лаборатории Ермольевой была проведена огромная и кропотливая работа, были изучены многие образцы плесени. Тамара Иосифовна Балезина – сотрудница Ермольевой, выделившая первый пенициллин так описывала этот период: «Устав от напрасного ожидания, весной 1942 года я с помощью друзей стала собирать плесени из самых различных источников. Те, кто знал о сотнях неудачных попыток Флори найти свой продуцент пенициллина, относились к моим опытам иронически. 93-м по счету образцом был грибок, случайно выросший в другой лаборатории на культуре микроорганизма, над которым там работали. Этот штамм был идентифицирован как «близкий к *Penicillium crustosum*». Из него мы и стали получать советский препарат, который назвали «пенициллин-крустозин ВИЭМ». В середине 1944 года после долгих исследований Ермольева отправилась на фронт, чтобы испытать действие своего препарата. Всем раненым перед операцией Ермольева делала внутримышечную инъекцию пенициллина. После этого у большинства бойцов раны рубцевались без всяких осложнений и нагноений, без повышения температуры. Пенициллин показался видавшим виды полевым хирургам настоящим чудом. Он вылечивал даже самых тяжелых больных, уже болевших заражением крови или воспалением легких. За время этих полевых испытаний было успешно вылечено свыше 1200 раненых с различного вида заражениями тканей. Интересное испытание «солнца антибиотиков» произошло в январе 1944 г., когда в Москву с группой зарубежных ученых приехал профессор Флори. Он привез свой штамм пенициллинума и решил сравнить его с советским. Наш препарат оказался активнее английского: 28 единиц против 20 в 1 мл. Тогда профессор Флори и американский ученый Сандерс предложили провести клинические испытания. И вновь победу одержал наш отечественный пенициллин.



В 1944 г. Зелман А. Ваксман совместно с группой исследователей открыл антибиотик эффективный в отношении туберкулезной палочки. История этого открытия началась в 1932 г., когда Американская национальная ассоциация по борьбе с туберкулезом обратилась к Ваксману с просьбой изучить процесс разрушения палочки туберкулеза в почве. Он сделал заключение, что за этот процесс ответственны микробы-антагонисты. К 1939 г. Ваксман решил развернуть новую программу, касающуюся использования его исследований по микробиологии почвы для лечения болезней человека. «Я чувствовал по своему опыту, что грибы и актиномицеты могут быть значительно более эффективными источниками антибактериальных средств, чем обычные бактерии», – заявил он позднее. Другой причиной его новой исследовательской программы была вторая мировая война, «маячившая на горизонте, – говорил Ваксман, – и диктовавшая необходимость создания новых препаратов для контроля над различными инфекциями и эпидемиями, которые могли возникнуть».

В течение последующих четырех лет Ваксман и его коллеги исследовали около 10 тыс. различных почвенных микробов в поисках антибиотиков, которые могли бы разрушать бактерии, не причиняя вреда человеку. В 1940 г. исследовательская группа выделила актиномицин, оказавшийся высокотоксичным антибиотиком. Спустя еще два года ученые открыли стрептотрицин – антибиотик, высокоэффективный в отношении возбудителя туберкулеза. В 1943 г. последователи обнаружили стрептомицин в штамме актиномицет, выделенных во время работы Ваксмана над первой научной статьей.

После нескольких лет тестирования и доработки в 1946 г. стрептомицин стал широко использоваться. Этот препарат оказался особенно ценным, т.к. был эффективен в отношении бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам и пенициллину. Получение стрептомицина побудило других исследователей к выделению из микробов почвы, особенно актиномицет, новых разновид-

ностей антибиотиков. Феноменальное увеличение числа этих лекарственных средств, выделенных начиная с 1950 г., является в значительной степени результатом программ, созданных усилиями Ваксмана.

В 1952 г. Ваксман был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине «за открытие стрептомицина, первого антибиотика, эффективного при лечении туберкулеза». В речи при вручении премии Арвид Волгрен из Каролинского института отметил, что «в отличие от открытия пенициллина профессором Александером Флемингом, которое было в значительной степени обусловлено случаем, получение стрептомицина было результатом длительного, систематического и неутомимого труда большой группы ученых». Заметив, что стрептомицин спас уже тысячи человеческих жизней, Волгрен приветствовал Ваксмана как «одного из величайших благодетелей человечества».

В 1948 г. Девид Готлиб (1911-1982) выделил левомицетин, а Бенжамин М. Дуггар (1872-1956) – хлортетрациклин. В 1949 г. Дж. Броттц (1895-1976) получил из плесени *Cephalosporium acremonium* цефалоспорин С, а к 1955 г. антибиотиков насчитывалось уже более 500. Сейчас открыто и изучено примерно 10 000 соединений этого класса, причем более 200 из них нашли применение в медицине.

И все же, несмотря на достоинства новых препаратов, пенициллин до сих пор остается самым распространенным, т.к. он по-прежнему активен и поныне продолжается его триумфальное шествие по земному шару. А человек, открывший новую эпоху в жизни человека, был чрезвычайно скромен. В 1945 г., получая Нобелевскую премию, Флеминг сказал: «Мне говорят, что я изобрел пенициллин. Нет, я только обратил внимание на него людей и дал ему название».

ЭРЛИХ ПАУЛЬ (Ehrlich) (1854-1915)

П. Эрлих родился 14 марта 1854 в Штрелене (Силезия). Учился в университетах Бреслау, Страсбурга, Фрейбурга и Лейпцига. В 1878 получил степень доктора медицины. Еще будучи студентом он занимался изучением распределения и фиксации различных химических веществ в организме. В 1878 стал ас-

систентом медицинской клиники Шарите в Берлине. Занимался изучением специфического прижизненного окрашивания различных тканей и клеток, обнаружил, что с помощью анилиновых красителей можно исследовать процессы дыхания в интактных тканях. Книга Эрлиха «Потребности организма в кислороде» (1885) стала классическим трудом в области изучения окислительно-восстановительных процессов. Эрлих обнаружил две разные формы лейкоцитов, установил роль костного мозга в кроветворении, открыл так называемые тучные клетки, провел многочисленные исследования в области гистологии нервной системы. В 1883 разработал способ окрашивания туберкулезных бацилл.

В 1890-1895 Эрлих работал у Р. Коха в Институте инфекционных болезней в Берлине. Разработал метод определения активности антитоксических сывороток и изучения взаимодействия «антиген-антитело» *in vitro*. Создал теорию «боковых цепей», сыгравшую большую роль в развитии иммунологии. В 1896 основал и возглавил Институт по изучению и проверке сывороток в Штеглице. В 1899 Институт переехал во Франкфурт-на-Майне, где получил название Институт экспериментальной терапии (ныне имени Эрлиха).

Начиная с 1891 Эрлих занимался поисками способов лечения инфекционных болезней с помощью химических веществ, способных подавлять жизнедеятельность возбудителей заболеваний. Ввел в практику лечение четырехдневной малярии красителем метиленовым синим, предложил использовать трипановый красный для лечения трипаносомоза. Особое значение имели работы Эрлиха по лечению сифилиса органическими соединениями мышьяка.

Известны работы П. Эрлиха по злокачественным опухолям. Ученый создал ряд методов экспериментального получения опухолей у животных, установил появление иммунологических реакций после их рассасывания.

В 1908 г. он совместно с русским ученым И. И. Мечниковым стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы по иммуноло-

гии. В Нобелевской лекции П. Эрлих выразил уверенность в том, что ученые начали «понимать механизм действия терапевтических веществ..,». «Я надеюсь также, – отметил он далее, – что, если эти направления будут систематически развиваться, вскоре нам станет легче, чем до сих пор, разрабатывать рациональные пути синтеза лекарств».

Эрлих был награжден медалью Либиха и избран почетным членом Немецкого химического общества. Умер Эрлих в Бад-Хомбурге 20 августа 1915.

ГЕРХАРД ДОГМАК (Gerkhard Domagk) (1895-1964)

Немецкий бактериолог Герхард Иоханнес Пауль Домагк родился в семье Пауля Домагка и Марты (Реймер) Домагк в Лейгау, пригороде Бранденбурга. После окончания средней школы в Легнице Домагк в 1914 г., перед началом первой мировой войны, начал обучение на медицинском факультете Кильского университета. Он ушел добровольцем на Восточный фронт, был ранен и после выздоровления служил в медицинских частях до конца войны. Затем он продолжил свои занятия в Киле и в 1921 г. получил медицинскую степень, защитив диссертацию по образованию креатинина в организме человека после нагрузки.

Оставшись в Кильском университете, Домагк работал ассистентом в отделе химии и патологии, одновременно изучая возможности использования рентгеновских лучей при нефрите и раке в Институте патологии Грейфсвальда, где в 1924 г. стал приват-доцентом (внештатным преподавателем) по общей патологии и анатомии. В следующем году Домагк был назначен приват-доцентом Мюнстерского университета, а в 1928 г. – профессором общей патологии и патологической анатомии. В Грейфсвальде и Мюнстере он начал заниматься проблемами рака.

В 1927 г. германский химический концерн «И. Г. Фарбениндустри» пригласил Домагка, которому исполнилось 32 года, на должность директора экспериментальной научно-исследовательской лаборатории патологии и бактериоло-

гии в Вупперталь-Эльберфельде. Он оставался на этом месте до ухода на пенсию.

Открытие в 1910 г. фармакологом и иммунологом Паулем Эрлихом органического вещества сальварсана для лечения сифилиса дало толчок исследованиям других химических препаратов для лечения инфекционных заболеваний. Хотя и были достигнуты определенные успехи в использовании химиотерапии для лечения тропических болезней и заболеваний, вызванных простейшими, но только Домагк провел тестирование предполагаемых антибактериальных препаратов при бактериальных инфекциях, таких, как пневмонии и туберкулез.

Домагк начал систематический поиск возможного применения новых красителей в медицинской практике. Вещества сначала тестировали по их влиянию на некоторые виды микробов. Затем определяли толерантные дозы для лабораторных животных и, наконец, изучали эффективность их действия на инфекции у животных и людей. В 1932 г. Домагк обнаружил, что красный азокраситель, синтезированный химиками Фрицем Митчем и Джозефом Кларером и реализуемый химическим концерном «И. Г. Фарбениндустри» под названием «пронтозил» как краситель для быстрого окрашивания кожаных изделий, в комбинации с сульфонамидным радикалом оказывается эффективным против стрептококковых инфекций у мышей.

Экспериментальные результаты использования пронтозила как терапевтического препарата впервые были опубликованы в феврале 1935 г. в ставшей теперь классической статье «Немецкого медицинского еженедельника» («Deutsche Medizinische Wochenschrift»). Одной из первых пациенток, получивших лечение пронтозилом, стала дочь Домагка, Хильдегард, у которой была стрептококковая инфекция, устойчивая ко всем другим видам лечения. Когда дочь оказалась на пороге смерти, Домагк ввел ей большие дозы пронтозила, что и привело к быстрому выздоровлению.

Были проведены исследования влияния пронтозила на другие болезни человека, вызванные иными бактериями. Врачи выяснили, что хороший эффект применения пронтозила наблюдается при лечении цереброспинального менин-

гита, пневмонии и гонореи. Сульфаниламидные препараты были немедленно введены в хирургическую и стоматологическую практику. Во Франции Даниеле Бове и другие исследователи обнаружили, что один из компонентов пронтозила, сульфаниламид, обладает аналогичным эффектом. Уже через год после появления пронтозила в коммерческой продаже «И. Г. Фарбениндустри» заявила, что создано более тысячи сульфаниламидных препаратов. Два из них, сульфапиридин и сульфатиазол, снижали смертность от пневмонии практически до нуля.

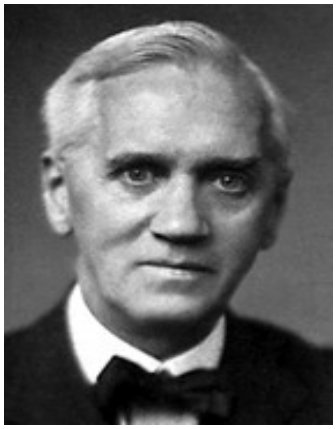
Открытие антибактериальных эффектов пронтозила, первого из так называемых сульфаниламидных препаратов, было одним из величайших терапевтических успехов в истории медицины. Рене Дюбо позднее выявил, что естественные вещества, вырабатываемые микроорганизмами, также могут оказывать антибактериальное действие, Александер Флеминг обнаружил эффекты пенициллина – и началась новая эра в медицине.

Домагк был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине 1939 г. «за открытие антибактериального эффекта пронтозила». За три года до этого Адольф Гитлер, разгневанный фактом награждения антифашиста Карла фон Осецкого Нобелевской премией мира, запретил любому немцу получать Нобелевскую премию. После награждения Домагк был арестован, заключен на короткое время в тюрьму и принужден отказаться он награды. На церемонии награждения Нанна Шварц из Каролинского института, отметив важность работы Домагка, сказал, что «открытие пронтозила дало неожиданные перспективы в лечении инфекционных болезней. Основы этого беспрецедентного распространения химиотерапии за менее чем пятилетний период были заложены Домагком и его коллегами». Далее он добавил, что «тысячи и тысячи людей спасают каждый год при помощи пронтозила и его производных». В 1947 г. Домагк приехал в Стокгольм для получения диплома и золотой медали, но в соответствии с правилами премиальные деньги были возвращены в резервный фонд Нобелевского комитета, и он не мог их получить.

Во время второй мировой войны Домагк занялся исследованием туберкулеза и к 1946 г. смог сделать сообщение о туберкулостатическом эффекте сульфатиазола и сульфатиодиазола. Было также обнаружено, что тиосемикарбазоны и гидразид изоникотиновой кислоты являются эффективными препаратами в лечении больных туберкулезом, даже резистентных к стрептомицину. В последние несколько лет своей жизни Домагк заинтересовался проблемой рака и надеялся получить вещество для разрушения клеток злокачественных опухолей, не повреждающее другие клетки животных или человека.

Домагк получил многочисленные почетные награды, включающие медаль Эмиля Фишера Германского химического общества (1937), премию Камерона и звание профессора Эдинбургского университета (1938), золотую медаль Пауля Эрлиха университета во Франкфурте (1956) и орден Восходящего Солнца, присуждаемый правительством Японии (1960).

ФЛЕМИНГ, АЛЕКСАНДЕР (Fleming, Alexander) (1881-1955)



Английский бактериолог, удостоенный Нобелевской премии по физиологии и медицине 1945 (совместно с Х. Флори и Э. Чейном) за открытие пенициллина. Родился 6 августа 1881 в Локфилде (Шотландия). В 13 лет уехал к брату – лондонскому врачу. Поступил в Политехническую школу и после ее окончания устроился на службу в навигационную компанию. Однако работа не приносила ему удовлетворения, и, получив небольшое наследство от дяди, Флеминг решил поступить в медицинскую школу при больнице Св. Марии. Одновременно готовился к университетским экзаменам, которые успешно выдержал в 1902.

Одним из самых блестящих профессоров в больнице Св. Марии был Алмрот Райт, известный бактериолог и иммунолог. С 1906 Флеминг работал в его бактериологической лаборатории. Во время Первой мировой войны служил армейским врачом во Франции под началом Райта. На войне вопрос об иммунизации не стоял – раненые погибали от сепсиса, столбняка и гангрены. Пытаясь

их спасти, хирурги применяли антисептики. Флеминг провел тщательное обследование инфицированных ран и показал неэффективность антисептиков.

В 1922 Флеминг обнаружил в тканях человека вещество, способное быстро лизировать некоторые микроорганизмы. Райт назвал новое вещество лизоцимом, стремясь отразить в названии, с одной стороны, его ферментативные свойства (энзиме), а с другой – способность к лизису, т.е. разрушению микроорганизмов. Казалось, что лизоцим – это природный антисептик, но, к сожалению, обнаружилось, что он малоэффективен против наиболее патогенных микроорганизмов.

Как это часто бывает в истории научных открытий, успех приходит к исследователю случайно. В 1929 колония стафилококков в лаборатории Флеминга была заражена плесневым грибом *Penicillium notatum*. Вещество, которое он выделял в культуральную среду, Флеминг назвал пенициллином. Дальнейшие исследования показали, что даже в больших дозах пенициллин нетоксичен для животных и способен убивать весьма устойчивые патогенные микроорганизмы. К сожалению, в больнице Св. Марии не было биохимиков, и Флеминг не смог получить пенициллин в пригодном для инъекций виде. Эту работу выполнили в Оксфорде Г.Флори и Э.Чейн лишь в 1938. Открытие пенициллина, а затем других антибиотиков произвело настоящую революцию в лечении инфекционных болезней.

В 1944 Флеминг был возведен в рыцарское достоинство. В 1946 стал профессором микробиологии Лондонского университета, в 1947 возглавил созданный при больнице Св. Марии Институт Райта-Флеминга, в 1951-1954 был ректором Эдинбургского университета. Умер Флеминг в Лондоне 11 марта 1955.

ЕРМОЛЬЕВА ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА (1898-1974)

Говоря о Циолковском, употребляют выражение "отец русской космонавтики". Так вот, наверное, не будет преувеличением, если мы скажем, что З. В. Ермольева – мать русских антибиотиков. Всю свою жизнь она исследовала биохимию микробов, что привело её к теоретическому обоснованию процессов

жизнедеятельности микроорганизмов, вызывающих болезни человека, и к практическому применению антибактериальных препаратов: пенициллина, лизоцима и бактериофагов. Ермольева – основатель отечественной науки об антибиотиках. Создание отечественного пенициллина было наиболее выдающимся её достижением. Велика её роль в организации его промышленного выпуска, а в дальнейшем – в создании новой отрасли промышленности – биотехнологии антибиотиков.

То, что первооткрывателем пенициллина был А. Флеминг, знают у нас многие. А вот кому известно, что З. В. Ермольева в условиях «железного занавеса» (с обеих сторон!) вела аналогичные исследования, не зная сначала об открытии Флеминга, что сама получила пенициллин, создала технологию производства антибиотика в годы войны и спасла этим десятки тысяч жизней? То, что в истории мировой науки Ермольева оказалась второй, ничуть не умаляет ее заслуг перед отечеством.

Антибиотики, холера – далеко не всё, чем занималась Ермольева.

Зинаида Виссарионовна Ермольева родилась в 1897 году. В 1916 г. З. В. Ермольева поступила в медицинский институт. Годы обучения Ермольевой в высшей школе – это годы мировой войны, революции и гражданской войны, сопровождавшиеся экономической разрухой в стране и широким распространением эпидемических болезней.

Замечательные учителя, особенно профессора В. А. Барыкин и П. Ф. Здродовский, способствовали увлечению Ермольевой микробиологии на втором курсе обучения. Она с большой теплотой вспоминала лекции Барыкина, много занимавшегося изучением холерных и холероподобных вибрионов. Профессору Барыкину она обязана своими первыми шагами в исследовании биохимии микробов, в познании микробиологической техники. Он же в более поздние годы настоял на ее переезде в Москву.

В 1921 году Зинаида Ермольева окончила медицинский факультет университета, с которым слился к тому времени Женский медицинский институт. Ее оставили ассистентом, затем доцентом кафедры микробиологии. Через некоторое время она параллельно стала работать и в Северо-Кавказском бактериологическом институте.

Сравнительно недолгий период преподавательской и научной деятельности Ермольевой в Ростове с 1921 по 1925 гг. был чрезвычайно плодотворным. Уже первые годы работы характеризовали ее как исследователя, обладающего особым талантом, научным предвидением, необыкновенной энергией и высокими человеческими качествами.

Основные труды по изучению холеры и антибиотикам. Изучила и ввела в практику (1931) лечебный препарат лизоцим. Получила первые образцы современных антибиотиков – пенициллина (1942), стрептомицина (1947), современные интерферон, экмоновоциллин, бициллины, экмолин, дипасфен.

Государственная премия СССР (1943). Награждена 2 орденами Ленина, 2 др. орденами, а также медалями.

(Соч.: Холера, М., 1942; Пенициллин. 2 изд. М. 1956; Стрептомицин. М. 1956; Антибиотики, бактериальные полисахариды и интерферон. М. 1968 (ред.)).

2 Взаимоотношения микроорганизмов в естественных условиях

В естественных субстратах (почва, водоемы, растительные и животные остатки и др.) микроорганизмы существуют как сложные ассоциации, внутри которых складываются разнообразные взаимоотношения. Эти взаимоотношения определяются, в первую очередь, физиолого-биохимическими особенностями организмов, а также соответствующими экологическими факторами, зависящими от многих причин: физического и физико-химического состояния среды; природы, концентрации и доступности основных частей субстрата, используемых микроорганизмами в качестве питательных веществ; наличия определенных видов организмов, характера их действия и многих других факторов. Иными словами, в естественных местах обитания микроорганизмов их взаимоотношения определяются взаимодействием между отдельными видами и между микроорганизмами и абиотической средой. Биологическая роль микроорганизмов и их значение в природных условиях определяются, прежде всего, характером биохимических процессов, осуществляемых этими организмами, спецификой наследственных свойств данного вида и экологическими факторами, в сфере действия которых развивается вид. Большое значение имеют также взаимоотношения между микроорганизмами, которые складываются в местах их естественного обитания; их формы могут быть весьма разнообразны: от мирного сожительства до явного антагонизма. Факторы, определяющие различные типы связей, которые складываются внутри микробиологических сообществ, можно условно объединить в две группы: трофическая (пищевая) и метаболическая, связанная с образованием разнообразных продуктов обмена веществ и выделением их в окружающую среду. Четкое разделение этих типов связей в мире микроорганизмов весьма затруднительно.

Трофическая группа связей у микроорганизмов может быть хорошо прослежена при так называемом метабиозе (последовательном использовании субстрата).

Метабиоз. В природе это явление распространено очень широко. При метабиозе продукты жизнедеятельности одного микроорганизма, содержащие еще значительное количество энергии, потребляются другими микроорганизмами в качестве питательного материала. Это почти всегда имеет место при последовательном использовании какого-либо одного сложного субстрата. Так, например, при использовании белковых веществ последовательно могут принимать участие в этом процессе аммонификаторы, нитрификаторы и денитрификаторы. Метабиоз наблюдается также в процессе совместного использования субстрата (синтрофия). Синтрофными называют связи, при которых субстрат используется одновременно несколькими видами микробов. Метаболическая группа связей характеризуется свойством микроорганизмов образовывать в процессе своей жизнедеятельности разнообразные продукты обмена веществ (метаболизма) и выделять их в окружающую среду. В результате этого одни микроорганизмы могут использовать отдельные продукты метаболизма (органические кислоты, аминокислоты, витамины и др.), для других организмов такие продукты обмена, как антибиотики, сероводород, пероксид водорода и др., являются ингибиторами роста. Характер связи и определяет специфику взаимоотношений организмов.

Симбиоз. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов характеризуются тем, что два или более вида микробов при совместном развитии создают для себя взаимовыгодные условия. Типичным примером такого взаимоотношения является факт, описанный еще в 1863 г. Пастером в отношении совместного развития аэробных и анаэробных микроорганизмов. Развиваясь в аэробных условиях, микробы поглощают кислород и тем самым создают благоприятные условия для развития анаэробов. Имеются и другие примеры, иллюстрирующие это явление. Так, в кефирных зернах одновременно развиваются молочнокислые бактерии и дрожжи, получая при этом взаимовыгодные условия: молочнокислые бактерии, испытывая потребность в витаминах, получают их в результате развития дрожжей; в то же время дрожжи, благодаря подкислению среды молочнокислыми бактериями, получают благоприятные условия для сво-

его развития. Примерно то же самое происходит и в «чайном грибе», где совместно развивается несколько видов уксуснокислых бактерий и дрожжей. В этом случае уксуснокислые бактерии превращают сахарозу в глюкозу и фруктозу, которые затем этой же группой бактерий окисляются до глюконовой и 5-кетоглюконовой кислот. Образовавшиеся кислоты используются дрожжами. Дрожжи, синтезируя витамины, обеспечивают потребность в них уксуснокислых бактерий. К симбиотическому типу взаимоотношений относят *протокооперацию*, в основе, которой лежит принцип совместного использования субстрата; *комменсализм* – мирное сожительство разных видов микроорганизмов; *мутуализм* – совместное сожительство микроорганизмов, не способных существовать раздельно.

Антагонизм. В естественных условиях развития микробов довольно часто могут наблюдаться явления не только взаимно благоприятные, но и такие, при которых один вид микроорганизмов тем или иным способом угнетает или полностью подавляет рост и развитие других видов. Явление антагонизма широко распространено среди бактерий, актиномицетов, грибов и других организмов. Подробное рассмотрение антагонизма приведено ниже.

Паразитизм. Форма взаимоотношений, при которой развитие некоторых микробов происходит за счет веществ тела (клетки) других организмов, называется паразитизмом. Например, бактерии-паразиты в своем эволюционном развитии утратили способность синтезировать многие вещества; они получают их в готовом виде за счет своего хозяина. Хозяин же никакой пользы взамен от такого сожительства не получает. Бактерии – это, как правило, внеклеточные паразиты, а риккетсии и фаги (вирусы) являются внутриклеточными паразитами. Бактериофаг в клетке бактерии и, соответственно, актинофаг в клетке актиномицета развиваются, используя вещества этих микроорганизмов, иногда приводя своего хозяина к гибели. Нередко встречаются случаи, когда бактерии паразитируют на гифах грибов, имеется большая группа грибов-паразитов, развивающихся на других грибах. Паразитизм следует отнести к одной из форм антагонизма, однако этот тип взаимоотношений имеет специфические черты, а по-

этому более рационально его рассматривать в качестве самостоятельной формы.

Хищничество. Исходя из общего определения понятия антагонизма, хищничество также должно быть, отнесено к антагонизму, однако в этом случае имеет место не только гибель клеток другого вида. Процесс хишничества состоит в том, что некоторые микробы поглощают клетки других видов микроорганизмов и используют их в качестве питательного материала. Часто подбор микробов для использования их как пищевых объектов носит избирательный характер. К числу микроорганизмов-хищников относятся главным образом миксоформы (миксобактерии, миксоамебы, миксомицеты). Имшенецкий и Кузюрина (1951) описали наиболее простой тип хищничества, характерный для миксококков. Последние могут использовать в качестве источника питания преимущественно продукты лизиса живых клеток других бактерий. Причем мертвые клетки бактерий менее пригодны для миксококка, чем живые клетки тех же видов. Рассмотрев различные типы взаимоотношений, существующие в мире микроорганизмов, можно прийти к заключению, что они еще не могут исчерпать все то разнообразие связей, которое имеет место среди микроорганизмов в природе. Надо полагать, что в естественных условиях таких четко очерченных форм взаимоотношений, о которых говорилось выше, вообще не наблюдается. На разных этапах роста организмов, а также в зависимости от условий их развития один тип взаимоотношения может сменяться другим, микробы, взаимодействующие в одном типе, могут меняться местами и т. д.

Распределение наиболее характерных форм взаимоотношений по вышеназванным типам, безусловно, облегчает рассмотрение этой проблемы. Однако оно еще не может полностью отразить всей сложности существующих в природе явлений. В ассоциациях могут находиться организмы, развивающиеся относительно независимо друг от друга. Такое относительно независимое существование микробов возможно в том случае, когда потребности в питательных веществах у организмов, входящих в ассоциацию, не совпадают, а также тогда, когда вещества, образуемые в процессе жизнедеятельности одним из организ-

мов, не оказывают угнетающего или, наоборот, стимулирующего влияния на другой организм. В естественных условиях могут совместно существовать различные виды микроорганизмов, некоторые из которых способны даже вырабатывать антибиотические вещества. Такое существование может иметь место в том случае, если выделяемый антибиотик не оказывает вредного действия на своего соседа или если один из организмов активно защищается от угнетающего действия веществ, образуемых другим микробом. Известно, что многие микроорганизмы, способны активно разрушать токсические для них вещества, образуемые другими организмами. Так, например, ряд бактерий *Escherichia coli, Bacillus subtilis. B. cereus. B. megatherium* и др.) при определенных условиях развития образует фермент пенициллиназу, который разрушает пенициллин, выделяемый *Penicillium notatum, P. chrisogenum* и плесневыми грибами других видов. Известны случаи, когда некоторые бактерии способны использовать антибиотики, образуемые другими микроорганизмами, в качестве питательных веществ. В результате эти антибиотики, подавляющие развитие одних видов, являются благоприятным источником питания для других видов. Из почв выделены бактерии, способные утилизировать стрептомицин (антибиотик, обладающий высокой биологической активностью по отношению ко многим видам микробов) в качестве единственного источника азота и углерода. Все это свидетельствует о наличии довольно сложного и разнообразного характера взаимоотношений организмов, находящихся в естественных местах обитания.

Антагонизм в мире микроорганизмов. Антагонистические взаимоотношения микроорганизмов характеризуются тем, что один вид микробов тем или иным путем подавляет развитие или задерживает рост других микроорганизмов. На антагонистические свойства бактерий, стрептомицетов и плесневых грибов обращали внимание многие исследователи как у нас в стране, так и за рубежом еще в XIX в. Однако эти наблюдения носили разрозненный случайный характер, не могли быть обобщены в целостную систему учения об антагонизме, так как это явление в тот период не имело практического применения. Позднее обобщение отдельных фактов микробного антагонизма осуществил И.

И. Мечников. Он наметил пути использования этого явления на практике. Учение Мечникова о преждевременной старости человека в связи с постоянной интоксикацией организма продуктами жизнедеятельности гнилостных бактерий кишечника и использование молочнокислых палочек простокваши для вытеснения этих гнилостных бактерий заложили научные основы современного учения об антагонизме микроорганизмов. Антагонизм широко распространен среди различных групп микроорганизмов. Его можно обнаружить у бактерий и стрептомицетов, грибов, водорослей и других групп. В зависимости от наследственных особенностей, а также в зависимости от различных экологических факторов и условий культивирования микроорганизмы могут проявлять антагонистические свойства по отношению к другим организмам. Это явление широко распространено в природе. Причины, вызывающие явление антагонизма, – самые разнообразные, и для оценки факторов, связанных с антагонизмом микроорганизмов, следует объединить эти явления в определенные группы. Если в качестве основы для этого использовать главный критерий антагонизма, а именно: причину, вызывающую проявление антагонистических свойств организма, то можно все известные к настоящему времени формы микробного антагонизма объединить в две основные группы: «пассивный» и «активный» антагонизм. Сущность *«пассивного» антагонизма* состоит в том, что угнетение роста одного вида микроорганизма другим может происходить только при определенных, иногда крайне ограниченных условиях развития этих организмов. Такие условия могут иметь место лишь при лабораторном культивировании микроорганизмов. В обычных естественных условиях роста подобного проявления антагонизма, как правило, не бывает. При *«активном» антагонизме* угнетение роста или полное подавление жизнедеятельности одного вида микроба другим происходит в результате обогащения окружающей среды продуктами обмена, выделяемыми организмами при развитии. Однако при определенных концентрациях этих продуктов метаболизма организмы, их продуцирующие, могут развиваться свободно. К группе «пассивного» антагонизма следует отнести:

а) взаимоотношения микроорганизмов, складывающиеся при совместном развитии разных видов, которые нуждаются в одних и тех же питательных веществах;

б) насильственный антагонизм. Антагонизм, обусловленный использованием разными организмами, развивающимися вместе, одних и тех же питательных веществ. При совместном развитии на одном и том же субстрате различных организмов, имеющих одинаковые потребности в питательных веществах, преимущественное положение в развитии будет у того микроорганизма, скорость роста которого выше скорости роста других организмов, его окружающих. Так, например, при одновременном высеве бактерий и актиномицетов на субстрат, вещества которого в равной степени необходимы для развития того и другого организма и при условии, что эти вещества находятся в ограниченном количестве, бактерии как организмы, имеющие наиболее высокий темп роста, овладевают быстрее субстратом и не дают возможности развиваться актиномицетам. Подобное явление можно наблюдать при одновременном высеве на МПА *E. coli* или *Pseudomonas fluorescens* и некоторых видов актиномицетов. Однако угнетение роста актиномицета может иметь место лишь в том случае, если он не обладает способностью выделять специфические продукты жизнедеятельности, подавляющие развитие бактерий. Насильственный антагонизм. Ассистент И. И. Мечникова И. Шиллер еще в 1914 г. обратил внимание на то, что при совместном засеве в бульон ацидофильной палочки и стрептококка последний полностью погибает примерно через 18 ч культивирования (превращается в аморфную массу). Изучение этого явления показало, что ацидофильная палочка выделяет бактерицидные вещества, лизирующие стрептококки, причем выделение таких веществ происходит, только в присутствии стрептококка. Шиллеру удалось вызвать антагонизм у микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью (*B. mesentericus, B. subtilis, B. anthracis*) по отношению к бактериям, не имеющим этих ферментов. Если поместить, например, сенную (*B. subtilis*) или картофельную (*B. mesentericus*) палочку одновременно со стрептококком на водный агар или просто в воду, отмечает Шиллер (1952),

то при этом произойдет размножение палочек с выделением специфических бактериолизинов и растворение стрептококка. Шиллеру удалось получить эти лизины в концентрированном виде путем упаривания при температуре 37 °С культуральной жидкости, в которой происходило, например, развитие *B. mesentericus*. При добавлении бактериального лизина, предварительно разбавленного водой, к свежим клеткам стрептококков, находящимся в полноценной питательной среде, происходит лизис стрептококков. Итак, если бактериям, которые в естественных условиях не проявляют никаких признаков антагонизма, создать условия недостатка в среде питательных веществ (азотных или углеродных), то одна из бактерий, обладающая протеолитическими ферментами, может использовать в качестве питательного материала клетки других бактерий, не имеющих этих ферментов. В этом состоит основное свойство насильственного антагонизма. Шиллер показал, что при насильственном антагонизме использование живых клеток в качестве питательного материала происходит тем же способом, каким бактерии используют нерастворимые белковые вещества, т.е. путем выделения в окружающую среду протеолитических ферментов. Количество лизинов, по его мнению, зависит от количества клеток, подлежащих литическому действию. Вероятно, что лизины, получающиеся при насильственном антагонизме, являются теми продуктами жизнедеятельности бактериальной клетки, которые, нарушая обмен и вызывая гибель бактерий другого вида, растворяют ее. По функции убивать живые клетки микроорганизмов другого вида эти лизины по существу являются антибиотическими веществами, а по функции растворения предварительно убитой специфическим веществом обмена и превращенную таким образом в субстрат клетку лизины выступают как адаптивные протеолитические энзимы. Явление насильственного антагонизма наблюдали Надсон и Жолкевич (1922) при совместном выращивании гриба *Spiaria purpurogenes* и дрожжей. При таком культивировании дрожжи погибают в результате образования антагонистом пигмента, обладающего литическими свойствами.

Используя метод насильственного антагонизма актиномицета *Streptomyces aureofaciens* и дрожжей (производственный штамм «Шампанские»), Шурыгин (1972) получил новое антибиотическое вещество бализ. В группу «активного» антагонизма микроорганизмов следует включить взаимоотношения, обусловленные:

а) образованием микробами органических кислот, спиртов или других продуктов обмена, происходящим в результате использования отдельных компонентов субстрата;

б) образованием и выделением в окружающую среду антибиотических веществ. К этой группе следует отнести явления паразитизма и хищничества, о которых говорилось выше. Антагонизм, связанный с образованием органических кислот, спиртов или других продуктов обмена в результате использования отдельных компонентов среды. У ряда микроорганизмов способность образовывать те или иные продукты жизнедеятельности в процессе эволюционного развития сопровождалась параллельной адаптацией их к относительно высоким концентрациям этих веществ. В результате различные по свойствам и химической природе продукты, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов, служили им орудием в борьбе за существование, подавляя или тормозя рост конкурентных организмов. Многие микроорганизмы (бактерии, плесневые грибы и др.) образуют в процессе развития из углеродсодержащих компонентов субстрата органические кислоты, которые резко изменяют активную кислотность среды и тем самым препятствуют развитию организмов других видов.

Такое явление может наблюдаться, например, в процессе смены микрофлоры свежего молока. В свежевыдоенном коровьем молоке содержатся как молочнокислые, так и гнилостные бактерии. При этом соотношение их при хранении молока меняется по данным Войткевич (1940) в определенной последовательности: вначале в молоке все бактериальные группы развиваются как бы независимо одна от другой, причем группа гнилостных бактерий преобладает над остальными микроорганизмами. Затем в результате развития молочно-

кислых бактерий происходит накопление молочной кислоты и среда (в данном случае молоко) значительно подкисляется. В этих условиях наблюдается угнетение развития гнилостных бактерий, а затем их полная гибель. Преобладающее место в молоке начинают занимать молочнокислые бактерии. Отношение различных видов молочнокислых бактерий к подкислению субстрата также не одинаково. В первый период развития молочнокислых бактерий, когда значение pH молока еще не очень низкое, в большой степени развиваются стрептококки. Достигнув максимального развития, стрептококки подавляются палочковидными молочнокислыми бактериями, приспособленными к более высоким концентрациям молочной кислоты и, следовательно, к более низкому pH субстрата. Образование лимонной кислоты грибами, как отмечал в 1947 г. В. Н. Шапошников, имеет двоякое значение. С одной стороны, образование кислоты является специфическим приспособлением к созданию среды, наиболее благоприятной для развития гриба. С другой – резкий сдвиг pH субстрата в кислую зону является средством устранения конкурентной микрофлоры, главным образом бактериальной, в большинстве случаев не способной развиваться в кислой среде. Приведенные примеры показывают, что образование бактериями и плесневыми грибами органических кислот обеспечивает этим организмам преимущественные условия в острой конкурентной борьбе с другими микробами. Борьба с конкурентной микрофлорой может также осуществляться путем резкого подщелачивания среды. Некоторые виды бактерий благодаря специфическому использованию отдельных компонентов субстрата так подщелачивают среду, в которой они размножаются, что она становится неблагоприятной для развития других видов микробов. Например, при развитии уробактерий на мясо-пептонном агаре (МПА), содержащем от 1 % до 5 % мочевины, происходит дезаминирование последней. При этом выделяется аммиак в таком количестве, которого достаточно для того, чтобы затормозить развитие других микроорганизмов. Отсутствие роста других микробов объясняется тем, что выделенный аммиак сильно (до pH 9,3) подщелачивает субстрат. Уробактерии в этих условиях растут очень хорошо. При совместном культивировании уробактерий с

Sarcina aurantica или *E. coli* на МПА или даже в почве происходит полное отмирание сарцин и кишечной палочки.

Таким образом, как при лабораторном культивировании, так и в естественных условиях развития уробактерий в присутствии мочевины происходит значительное подщелачивание среды в «результате образования аммиака. Это приводит к подавлению некоторых видов окружающей микрофлоры и вместе с тем не оказывает отрицательного влияния на развитие самих уробактерий. Иногда наряду с кислыми продуктами обмена некоторые микроорганизмы (ацетоноэтиловые, ацетонобутиловые бактерии, дрожжи и др.) образуют нейтральные продукты обмена, например спирты, которые также могут тормозить развитие некоторых видов микробов. Итак, значительное снижение активной кислотности (pH) среды в результате образования органических кислот или резкое подщелачивание субстрата при использовании мочевины и других веществ, или, наконец, образование нейтральных продуктов обмена приводит к подавлению роста некоторых видов микроорганизмов и в определенных границах не препятствует развитию тех организмов, которые образуют эти вещества. Антагонизм, обусловленный образованием антибиотических веществ. Наиболее существенной и наиболее яркой формой антагонизма, широко распространенной в мире микроорганизмов, является образование специфических продуктов обмена, угнетающих или полностью подавляющих развитие организмов других видов. Такие вещества получили название антибиотиков. Явление антагонизма в мире микроорганизмов может быть широко использовано в практике здравоохранения и сельского хозяйства, здесь для этого имеются большие перспективы. Живые микробы-антагонисты находят применение в медицинской практике для борьбы с дисбактериозами и кандидомикозами, возникающими иногда при применении антибиотиков широкого спектра действия, для терапии и профилактики различных инфекционных заболеваний. Антагонизм между микроорганизмами привлекает внимание ученых и практиков сельского хозяйства для использования его в борьбе с фитопатогенными организмами, причиняющими немалый вред сельскохозяйственному производству.

3 Выделение продуцентов антибиотических веществ и методы определения их биологического действия

Выделение продуцентов антибиотиков может производиться из самых разнообразных субстратов: почвы, гниющих растительных и животных остатков, илов, воды озер и рек, воздуха и других источников. Наиболее же богата микроорганизмами, продуцирующими антибиотики, почва. Из нее большей частью и выделяют организмы-продуценты антибиотических веществ.

Перед чем начинать поиски продуцентов антибиотических веществ, перед тем, как приступать к выделению микробов-антагонистов, образующих антибиотики, из естественных мест их обитания, перед исследователем должна быть поставлена ясная цель. При этом возможны две основные задачи: во-первых, поиск продуцентов уже известных, описанных в литературе и используемых на практике антибиотиков, во-вторых, поиск новых антибиотиков, способных проявлять биологическое действие по отношению к конкретным организмам.

В зависимости от поставленной цели должны быть использованы и соответствующие методы поисков организмов-продуцентов тех или иных антибиотических веществ.

Итак, если перед исследователем стоит задача выделить микроорганизм, образующий уже известный антибиотик, то при этом необходимо руководствоваться следующими основными принципами:

1) каждый антибиотик образуется одним или несколькими определенными видами организмов.

2) каждый микроорганизм образует один или несколько вполне конкретных антибиотиков.

Образование антибиотиков – есть видовая специфика или, если говорить точнее то, особенность отдельных штаммов микроорганизмов.

Так, для поиска продуцента грамицидина С изучают не все бактериальные штаммы, а лишь штаммы спорообразующих бактерий, принадлежащие к *Bacillus brevis*; для выделения продуцента стрептомицина надо искать акти-

номнцеты, относящиеся к *Streptomyces griseus*; если надо выделить продуцент фумагиллина, необходимо найти плесневые грибы, принадлежащие к *Aspergillus fitmigatus*.и т.д.

Следовательно, при поиске продуцентов известных антибиотиков нет надобности выделять все организмы и изучать их антибиотические особенности. Достаточно при этом выделить микроорганизмы, принадлежащие к определенному виду (или видам). Надо иметь в виду, что некоторые антибиотики, например, относящиеся к β-лактамам (пенициллины, цефалоспорины и др.), могут образовываться как плесневыми грибами, так и некоторыми видами стрептомицетов и собственно бактерий. Однако этот пример не противоречит вышесказанному, а, наоборот, подтверждает положение о том, что известные антибиотики образуются вполне определенными видами (или штаммами) организмов, которые могут принадлежать к различным систематическим группам.

Иной подход должен быть при решении второй задачи – поисков продуцентов новых антибиотиков, активных в отношении определенных организмов. В данном случае продуценты антибиотических веществ следует пытаться выделить из всех групп организмов.

Изолированные штаммы изучаются в отношении их антибиотического действия к тем тест-организмам, для которых необходимо найти антибиотик.

При необходимости поиска среди микроорганизмов штамма, подавляющего развитие, например дрожжеподобного организма *Candida albicans*, в качестве тест-микроба используют *C.albicatis* или другой организм, близкий к нему по физиологическим свойствам.

Выделяя микроб-антагонист, активный по отношению к какому-либо возбудителю болезней растений, в качестве тест-организма необходимо использовать данный фитопатогенный организм. В этих случаях испытывают все выделяемые штаммы микроорганизмов, с тем, чтобы не пропустить организм, необходимый для решения поставленной задачи.

Гораздо сложнее обстоит дело с поиском продуцентов антибиотиков, активных в отношении вирусов и злокачественных новообразований. Так если

бактерии, актиномицеты, грибы или протозоа – возбудители тех или иных заболеваний – могут быть непосредственно использованы в опытах как тест-организмы при культивировании их на обычных лабораторных средах, то вирусы как внутриклеточные паразиты не могут культивироваться на таких средах. Для их развития нужны живые клетки, живые ткани. Аналогичные трудности возникают и при поисках противораковых антибиотиков. Рассмотрению этих вопросов посвящены последующие разделы.

Итак, первая задача исследователей при поиске продуцентов антибиотиков – выделение их из природных источников. Для этих целей широко применяется метод изменения генома выделенного продуцента антибиотика путем мутагенеза и генной инженерии. Наконец, для получения наиболее эффективного по биологическому действию антибиотика используют метод химической или биологической трансформации природных соединений.

3.1 Выделение микроорганизмов-антогонистов

Для выделения микроорганизмов – продуцентов антибиотиков из естественных мест их обитания применяется большое число разнообразных методов. В этом разделе мы остановимся лишь на самой общей характеристике этих методов.

В основу большинства приемов положен принцип выделения чистой культуры микроба и непосредственного испытания его по отношению к используемым тест-организмам. Однако существенное значение при образовании антибиотических веществ имеют и смешанные культуры. Это обстоятельство также необходимо помнить при поиске продуцентов антибиотических веществ.

Важное значение при выделении микроба-антагониста из той или иной группы организмов имеет специфичность условий его культивирования. Выделение микробов-продуцентов антибиотических веществ производят из субстратов, где обильно развиваются разнообразные формы микроорганизмов (бакте-

рии, актиномицеты, дрожжи, грибы), поэтому очень важно знать и учитывать специфику условий развития тех организмов, которые необходимо выделить.

Например, большинство сапрофитных бактерий хорошо развивается на богатых по составу натуральных средах (мясопептонный агар, картофельный агар, сусло-агар и др.) при pH около 7,0 и температуре в пределах от + 30° С до 37° С. При этих условиях развиваются также актиномицеты и некоторые грибы, но для них такие условия менее благоприятны, чем для бактерий.

При выделении актиномицетов или грибов следует также учитывать особенности их развития. Актиномицеты растут медленнее, чем бактерии, они могут использовать такие источники питания, которые не очень хорошо используются бактериями.

Учитывая особенности развития актиномицетов, для выделения их из естественных субстратов рекомендуются следующие среды:

№ 1		**№ 2**	
$(NH_4)_2SO_4$	1 г	KNO_3	1 г
K_2HPO_4	1 г	K_2HPO_4	3 г
NaCl	1 г	NaCl	0,2 г
$MgCO_4$	1 г	$MgCO_3$	0,3 г
Крахмал	10 г	Крахмал	10 г
Вода водопроводная	1000 мл	$FeSO_4$	0,001 г
Агар-агар	15 г	$CaCO_3$	0,5 г
		Вода водопроводная	1000 мл
		Агар-агар	15 г

При этом pH сред устанавливается в пределах 6,8-7,1 после их стерилизации.

Для выделения термофильных актиномицетов удобно использовать среду следующего состава: агар – 15 г, пептон – 5 г, кукурузный экстракт – 5 мл, глюкоза – 10 г, NaCI – 5 г, $CaCl_2$ – 0,5 г, вода водопроводная – до 1 л. Выращивание термофильных культур следует производить при температуре от 55 °С до 60 °С.

Однако поиски продуцентов новых антибиотиков из группы актиномицетов требуют выделения из природных источников новых форм этих микроорганизмов, обладающих иными физиолого-биохимическими свойствами. Приме-

няя новые не стандартные методы выделения актиномицетов, используя необычные субстраты и образцы почв, отобранные в разнообразных экологических условиях и географических зонах, в последнее время удалось показать, что действительно в природе имеются формы актиномицетов, о которых ранее не было известно. Изолированы, например, актиномицеты, способные развиваться при пониженных температурах. Среди этих форм обнаружены продуценты антибиотиков, например, криомицина.

В природе существуют ацидофильные актиномицеты, которые лучше растут в условиях кислой среды (pH 3,5-6,5). Ацидофильные актиномицеты образуют антибиотические вещества, обладающие противогрибковым действием.

Выделены новые формы актиномицетов, предпочитающие для своего развития щелочные условия, это так называемые алкалофильные организмы.

Среди новых форм актиномицетов встречаются и галофильные виды, способные расти лишь в средах, содержащих высокие концентрации минеральных солей (например, не менее 10 % NaCl).

Микроскопические грибы предпочтительнее развиваются на средах с несколько пониженным значением pH (4,5-5,0), на которых плохо растут многие бактерии и актиномицеты. Выделение грибов можно производить как на синтетических (например, среда Чапека), так и на сложных по составу натуральных (например, сусло-агар) средах с начальным pH 4,5-5,0.

Среды, пригодные для выделения микроорганизмов, не всегда благоприятны для образования ими антибиотических веществ. Так, многие актиномицеты хорошо растут на простых синтетических средах, но не все штаммы синтезируют на этих средах антибиотические вещества. Иногда для образования антибиотика необходимо организм культивировать на натуральных средах, таких как бульон Хоттингера, картофельный отвар и т.п. Аналогичное явление может иметь место в отношении некоторых видов бактерий и плесневых грибов. Например, для выяснения антибиотического действия актиномицетов рекомендуется среды pH которых следует поддерживать на уровне 6,8. При выделении продуцентов новых антибиотиков для культивирования микроорганизмов сле-

дует шире применять различные селективные среды, в том числе и среды, содержащие антибиотики.

Приведенные примеры значительно расширяют имеющиеся представления о физиолого-биохимических особенностях группы актиномицетов. Исследователи, занимающиеся поисками продуцентов новых антибиотических веществ, должны иметь в виду эти особенности, с тем, чтобы обеспечить максимально возможные условия для развития всех имеющихся в природе форм актиномицетов. Выделение новых форм микроорганизмов позволяет надеяться на получение новых антибиотических веществ с ценными свойствами.

3.2 Основные методы выделения микроорганизмов-продуцентов антибиотиков

Высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки. Определенная навеска почвы, тщательно растертая в ступке с небольшим объемом воды, количественно переносится в колбу со стерильной водой. Содержимое колбы встряхивается в течение 5 мин, а затем из водной суспензии делается ряд последовательных разведений, которые высеваются на соответствующую агаризованную среду.

Для получения в дальнейшем чистых культур отдельные колонии после инкубации в термостате при нужной температуре пересеваются в пробирки со скошенным питательным агаром. Каждая чистая культура микроорганизма пересевается на различные по составу среды и после достаточно хорошего развития проверяются ее антибиотические свойства. Высев почвы на питательный агар, предварительно засеянный тест-организмом. Поверхность питательного агара засевается тест-культурой необходимого организма, после чего на агаровую пластинку раскладывают небольшие, не более просяного зерна, комочки почвы или же почву наносят в виде пыли, распределяя ее по всей поверхности пластинки. Затем чашки помещают в термостат и через определенный промежуток времени (24-48 ч, а иногда и более) просматривают кусочки почвы или

отдельные ее участки, вокруг которых образовались зоны задержки роста тест-организма. Из этих участков выделяют чистые культуры организмов и подвергают их дальнейшему изучению.

Метод обогащения почвы. Почву, из которой предполагают выделить антагонистов, обогащают организмами тех видов, по отношению к которым хотят получить антагонист. С этой целью к образцам почвы, помещенным в стеклянные сосуды, систематически добавляют отмытую суспензию нужных микроорганизмов. Затем через определенные промежутки времени такая почва высевается в виде отдельных комочков на агаровые пластинки в чашках Петри, предварительно засеянные тем же самым организмом, который использовался для обогащения почвы.

Метод центрифугирования почвенной суспензии. Для выделения актиномицетов из почв, особенно из почв в весеннее время, когда в ней развивается большое число грибов и бактерий, применяется метод центрифугирования почвенной взвеси. Метод основан на различии скорости оседания отдельных видов микроорганизмов в центробежном поле. При 3000 об/мин в течение 20 мин частицы, соответствующие по размерам спорам плесеней или клеткам бактерий типа *B.mesentericus, B.mycoides, B.subtilis*, осаждаются на дно пробирки. Частицы же, соответствующие по размерам спорам актиномицетов, оказываются при данной скорости центрифугирования в поверхностном слое жидкости.

Высевая надосадочную жидкость, удается в большинстве случаев (до 92 %) получить на пластинках агара только колонии актиномицетов.

Метод замораживания – оттаивания почвы. Известно, что микроорганизмы в почве находятся в адсорбированном на почвенных частицах состоянии. Для полноты десорбции микроорганизмов с почвенных частиц применяются различные методы: химические, при которых почвенные образцы обрабатывают различными детергентами, физические, в основе которых лежит метод механического растирания образцов почвы.

Для лучшей десорбции микроорганизмов с почвенных частиц рекомендуется использовать метод замораживания – оттаивания почвы. Данный метод по-

зволяет обнаружить в них в 1,2-3,6 раза больше актиномицетов, чем в тех же образцах без замораживания. Это, по-видимому, связано с повышением десорбции актиномицетов с поверхности почвенных частиц.

Применение питательных сред, содержащих антибиотики. При высеве почвенной суспензии на агаровые пластинки создаются трудности для развития редко встречающихся видов актиномицетов в результате быстрого развития бактерий и широко распространенных в почвах видов актиномицетов. Поэтому для целей направленного выделения определенных групп микроорганизмов в среды для высева почвенной суспензии добавляют различные антибиотики. При добавлении антибиотиков к среде для культивирования микроорганизмов происходит подавление обычной микрофлоры, создаются условия для развития устойчивых к этим антибиотикам форм микробов; последние могут оказаться новыми или редкими видами, способными образовывать и новые антибиотики. Для этих целей часто используют антибактериальные и противогрибные препараты.

Для выделения актиномицетов применяют среды, содержащие в своем составе такие антибиотики, как тетрациклины, неомицин, нистатин, стрептомицин, хлорамфеникол, пенициллин и др. При выделении продуцентов новых антибиотических веществ используют среды, содержащие стрептомицин в концентрациях от 25 до 100 мкг/мл и рубомицин – от 5 до 20 мкг/мл.

В случае добавления к среде стрептомицина наблюдается значительное подавление роста наиболее часто встречающихся видов – *Str.griseovariabilis, Str.flavochromogenes, Str.griseolis, Str.aureofaciens, Str.griseus* и др. – и выделение культур актиномицетов, которые не обнаруживались на той же среде без стрептомицина. С повышением концентрации стрептомицина в среде общее количество выделяемых актиномицетов уменьшается, однако при этом происходит выделение новых культур актиномицетов.

Рубомицин внесенный в среду для высева почвенной суспензии в значительной степени подавляет рост культур актиномицетов. Довольно устойчивыми к этому антибиотику оказались представители секций *Roseus*, *Helvolo-Flavus*

и Albus. В указанных условиях в значительном числе вырастают культуры актиномицетов, не образующие воздушный мицелий.

В последнее время показано, что продуценты, например, аминогликозидных антибиотиков, могут быть найдены, в основном, только среди стрептомицетов, устойчивых к действию этих антибиотиков.

Известны и другие методы выделения микробов-антагонистов из естественных мест их обитания. По мнению некоторых микробиологов, к настоящему времени выделено и изучено не более 10 % всех имеющихся в природе микроорганизмов. Поэтому необходимо изучать и разрабатывать новые приемы выделения микробов, которые бы способствовали максимальному обнаружению их в природе.

3.3 Методы идентификации микроорганизмов продуцентов антибиотических веществ

После того как микроорганизм, обладающий ценными антибиотическими свойствами, тем или иным способом выделен из субстрата, необходимо определить принадлежность этого организма к определенному виду. Следовательно, исследователи должны владеть методами идентификации микроорганизмов-продуцентов антибиотиков. Известно, что определение видовой принадлежности микроорганизмов задача нелегкая, требующая больших навыков и умения.

При определении вида микроорганизма-продуцента антибиотического вещества используется большой комплекс признаков. В первую очередь используются признаки, легко наблюдаемые при культивировании организмов визуально или с помощью микроскопа, такие как *морфологические* (форма колоний на твердых средах, форма и размеры клеток, спор и спороносцев, характер спорообразования, наличие жгутиков, капсул или слизи вокруг клеток и другие признаки) и *культуральные* (характер роста организма на различных средах, наличие или отсутствие окраски субстрата и самих клеток, развитие в

аэробных или анаэробных условиях, температурный оптимум развития и т.д.) признаки.

Однако установлено, что морфологических и культуральных признаков микроорганизмов часто бывает недостаточно для определения вида микроорганизма. Тем более это трудно сделать в группах микробов, близко стоящих друг к другу в родовом отношении.

Поэтому наряду с морфологическими и культуральными признаками для идентификации выделенных микроорганизмов используют и другие признаки. К их числу относятся физиологические и биохимические особенности организмов.

Под физиологическими свойствами микроорганизмов необходимо иметь в виду биохимическую сущность и биологическое значение тех процессов, которые совершаются в культуре, а не простую констатацию явлений (например, разжижение желатины, пептонизация молока и т.п.), которые иногда обнаруживаются на случайно взятых и часто неизвестных по составу средах.

К биохимическим особенностям микроорганизма относятся характер и пути превращения компонентов субстрата с образованием типичных для данного вида продуктов обмена (кислот, спиртов, пигментов, витаминов, антибиотиков, аминокислот и др.), типичные реакции метаболизма, характеризующие биосинтетические процессы в клетке, последовательность оснований нуклеиновых кислот, специфичная для разных видов организмов, а также другие признаки.

В последнее время все чаще и чаще *для определения видов используют серологические реакции*, которые весьма специфичны и позволяют дифференцировать виды, близко стоящие друг к другу. Реакции агглютинации и преципитации находят применение для идентификации не только бактериальных организмов, но и актиномицетов.

Для дифференциации видов бактерий и актиномицетов с успехом используют бактериофаги и актинофаги. Для распознавания видов актиномицетов лучшими признаны актинофаги, выделенные из лизогенных культур актиноми-

цетов. Обычно такие фаги оказываются более специфичными по характеру и спектру их действия.

Однако при использовании актинофагов для дифференцирования видов следует иметь в виду и те трудности, которые обнаруживаются при этом. Необходимо помнить, что среди актиномицетов нередко встречаются штаммы, устойчивые к фагам, а среди актинофагов имеются и полифаги, лизирующие клетки многих видов актиномицетов. Все это свидетельствует о том, что использование фагов для идентификации видов может иметь лишь вспомогательное значение, т.е. служить дополнительным признаком.

3.3.1 Идентификации видов актиномицетов-антагонистов

Определенное значение при идентификации видов актиномицетов-антагонистов, принадлежащих к одной группе, имеет метод, основанный на специфическом действии микробов-антагонистов. Специфичность действия микробов-антагонистов состоит в том, что, например, продуценты стрептомицина, выделенные из различных районов земного шара, не подавляют развитие друг друга. Такая закономерность характерна и для других видов актиномицетов.

Исходя из этого, предложено для идентификации внешне сходных культур актиномицетов применять метод так называемого перекрестного антагонизма.

Перекрестный антагонизм. Метода основан на том, что агаровые блочки с одним видом выращенного актиномицета помещают на поверхность агаровой пластинки, засеянной другим видом актиномицета. В качестве тест-культуры используется тот же штамм организма. При этом обнаруживается, что один вид актиномицета-антагониста подавляет рост других видов актиномицетов и не подавляет развитие своего вида (таблице 1).

Таблица 1 – Перекрестный антагонизм у некоторых видов актиномицетов (по Красильникову, 1951)

Вид актиномицета-антагониста	Тест-организмы					
	Str.ruber	Str.violaceus	Str.coelicolor	Str.griseus	Str.globisporus	Str.longisporus
Str.ruber	–	+	+	+	+	+
Str.violaceus	+	–	+	+	+	+
Str.coelicolor	+	+	–	+	+	+
Str.griseus	+	+	+	–	+	+
Str.globisporus	+	+	+	+	–	+
Str.longisporus	+	+	+	+	+	–
Примечание – «–» – отсутствие подавления роста; «+» – подавление роста.						

Метод специфики межвидового антагонизма может быть использован лишь при идентификации внешне очень близких видов актиномицетов и, по-видимому, не может оказать существенной помощи при систематике далеко стоящих видов. Однако необходимо иметь в виду, что при перекрестном антагонизме изучаемый штамм актиномицета иногда не подавляет роста других известных видов, но он может не принадлежать ни к одному из этих видов. Так, *Str.griseus* не подавляет роста *Str.rimosus*, хотя это совершенно различные виды. Или в присутствии *Sir.lavendulae* не происходит подавления развития *Sir.griseus* (таблица 2).

Таблица 2 – Явление перекрестного антагонизма между отдельными видами актиномицетов (по Teillon, 1951)

Вид актиномицета-антагониста	Тест-организмы					
	Str.griseus	Str.griseus № 241	Str.aureufaciens	Str.rimosus	Str.fradiae	Str.lavendulae
Str.griseus	–	+	+	–	+	+
Str.griseus № 241	+	–	+	+	+	+
Str.aureufaciens	+	+	–	–	+	+
Str.rimosus	+	+	–	–	+	+
Str.fradiae	+	+	+	–	–	+
Str.lavendulae	–	+	+	–	–	–
Примечание – «–» – отсутствие подавления роста; «+» – подавление роста.						

При использовании метода перекрестного антагонизма следует иметь в виду также возможность самоугнетения, которое иногда имеет место среди не-

которых штаммов актиномицетов. Культура *Str.lavendulae штамм 2335* выделяет вещества, вызывающие самоугнетение, напоминающее действие лизинов. Вокруг агаровых блочков этой культуры образуются зоны отсутствия роста *Str.lavendulae*. Природа этих веществ пока неизвестна.

Оценивая все случаи, которые могут иметь место при использовании метода перекрестного антагонизма, следует заметить, что данный метод не помогает решению вопроса идентификации видов, но может оказать большую помощь при подразделении на виды культур внутри отдельных групп актиномицетов. Широкое применение при идентификации микроорганизмов-продуцентов антибиотиков нашли и другие методы.

Использование форм организмов, устойчивых к определенному антибиотическому веществу. В основу этого метода положены два основных признака, связанных с образованием и действием антибиотиков.

1. Каждый антибиотик образуется одним или несколькими определенными видами микробов.

2. Микроорганизмы, устойчивые к определенному антибиотику, устойчивы также к антибиотическим веществам, близким по химическому строению и биологическим свойствам к первому антибиотику. Вместе с тем они могут обладать чувствительностью к антибиотикам, имеющим другую химическую природу и, следовательно, другое биологическое действие.

Определение антибиотика, образуемого неизвестным организмом, может быть проведено путем испытания его биологического действия на ряд микроорганизмов, чувствительных и устойчивых к известным антибиотикам. Таким путем можно выяснить сходство или различие биологического действия изучаемого вещества и известных антибиотиков и тем самым решить вопрос о химическом сходстве или различии этих веществ.

Для исследования этого явления изучаемый организм высевают на поверхность питательного агара в виде штриха или в виде отдельной макроколонии в центре чашки Петри. Образуемое организмом антибиологическое вещество диффундирует в окружающий агар и создает определенную зону. Пересе-

кая эту зону чувствительными и устойчивыми к определенному антибиотику микроорганизмами, можно выяснить сходство биологического действия изучаемого препарата с известным антибиотиком. Установив сходство биологического действия исследуемого вещества с известным антибиотиком, можно предположить, что изучаемое соединение относится к определенной группе антибиотических веществ и образуется соответствующими организмами.

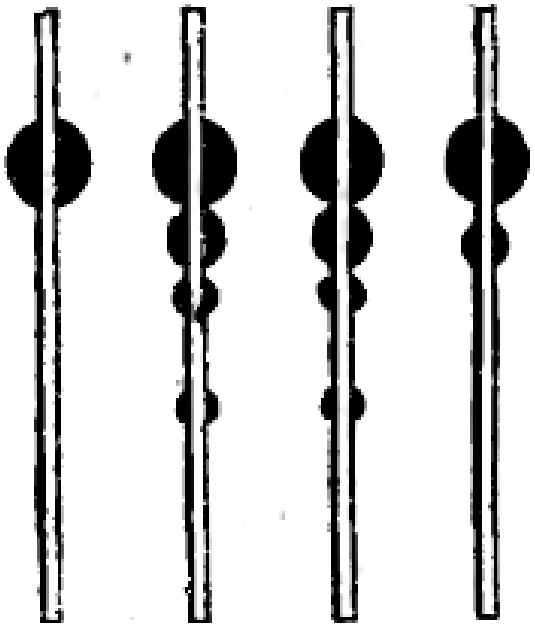
Однако следует иметь в виду, что оценка принадлежности изучаемого организма к тому или иному виду продуцентов может быть лишь ориентировочной. Так, было известно, что β-лактамные антибиотики образуются только плесневыми грибами, но последующие исследования показали, что антибиотические вещества этой природы образуют некоторые виды стрептомицетов и собственно бактерий.

Метод хроматографии Хорошим методом для идентификации антибиотиков и их продуцентов является метод хроматографии, открытый выдающимся русским ученым Цветом еще в 1903 г. и теперь очень широко используемый в лабораторной практике. Метод широко применяется при идентификации антибиотиков на ранних стадиях исследования, что имеет весьма важное значение. Определение антибиотика на ранних стадиях работы может значительно сократить время его изучения. Иногда метод хроматографии бывает необходимо дополнить данными методов электрофореза, которые помогают выяснить прежде всего ионный характер антибиотика.

Метод бумажной хроматографии антибиотиков состоит в следующем. На полоски хроматографической бумаги длиной 20-30 см и шириной в 1 см наносится испытуемый антибиотик. Подсушенные на воздухе полоски хроматографической бумаги с нанесенным антибиотиком помещают затем в хроматографический бак или цилиндр с соответствующим растворителем на 10-20 ч. Время выбирается в зависимости от скорости прохождения растворителя и от высоты используемого сосуда для хроматографии.

Для обнаружения антибиотиков па хроматограммах могут применяться биологические, химические и физические методы.

Наиболее распространенным методом обнаружения антибиотиков на хроматограммах является ***биоавтографический метод***. С этой целью высушенные в вытяжном шкафу полоски бумаги накладываются на агаровую пластинку, предварительно засеянную культурой тест-организма, чувствительной к изучаемому антибиотику. Кюветы с полосками бумаги помещают в термостат на 18-20 ч при температуре, оптимальной для роста тест-организма. По зонам отсутствия роста тест-микроба, образующимся вокруг тех мест на хроматограмме, где находится пятно антибиотика, судят, во-первых, об однородности антибиотика; во-вторых, сравнивают полученные хроматограммы с хроматограммами известных антибиотических веществ (рисунок 1).



а **б** **в** **г**

а – стандартный раствор пенициллина G; б, в – хроматограмма производственных образцов 1950 г. За пятном пенициллина G (вверху) следуют пенициллин F, дигидро F и самая нижняя зона – пенициллин К; г – хроматограмма конечного препарата калиевой соли (1950).

Рисунок 1 – Использование метода бумажной хроматографии для разделения пенициллинов, образуемых штаммом Q-176 на кукурузной среде с лактозой

Химические методы обнаружения антибиотиков на хроматограммах основаны на реакциях, в результате которых образуются соединения, выявляемые по соответствующей окраске или обесцвечиванию реактива в месте расположения пятна антибиотика.

Физические методы обнаружения антибиотиков включают в себя способы, связанные:

а) с выявлением люминесценции антибиотического пятна в ультрафиолетовом (УФ) возбуждении;

б) с поглощением УФ излучения;

в) с определением радиоактивной метки антибиотика.

Для целей бумажной хроматографии антибиотиков с успехом можно использовать и круговые хроматограммы.

Важное значение при оценке результатов хроматографии имеет положение пятен исследуемых веществ, характеризуемое коэффициентом R_f. Коэффициент R_f определяется отношением расстояния, которое проходит пятно изучаемого вещества от линии старта за определенное время, к расстоянию фронта растворителя, прошедшего от линии старта:

$$R_f = \frac{Sp}{Sf}, \qquad (1)$$

где Sp – расстояние, пройденное пятном изучаемого вещества;

Sf – расстояние фронта растворителя, пройденное от старта.

Воспроизводимость значении R_f зависит от постоянства следующих факторов: качества бумаги, температуры, степени чистоты растворителей, состава газов атмосферы, в которую помещена бумага, однотипности процедур и аппаратуры.

При использовании метода хроматографии па бумаге для идентификации антибиотиков было показано, что значение R_f зависит также и от системы рас-

творителей, от степени очистки изучаемого антибиотика и от состава культуральной жидкости.

По спектру значении R_f или, как его иногда называют, по хроматографическому спектру можно четко различать группы химически родственных антибиотиков и до некоторой степени отличать также антибиотики внутри групп.

Существенное значение при использовании бумажной хроматографии для идентификации антибиотиков имеет разработка методов, позволяющих проводить эти исследования на ранних этапах изучения антибиотических веществ, т.е. на стадии культуральных жидкостей. Однако при этом встречаются большие затруднения в разгонке антибиотиков, так как факторы, оказывающие влияние на значение R_f, часто встречаются при использовании культуральных жидкостей.

Преодолеть эти затруднения удалось с помощью ***методов лиофилизации фильтратов культуральных жидкостей и экстрагирования их соответствующими растворителями***. Сущность схемы хроматографической идентификации антибиотиков из культур на стадии малоактивных культуральных жидкостей состоит в следующем. Культуральную жидкость, обладающую антибиотическими свойствами, фильтруют и измеряют pH. Точно взятый объем фильтрата подвергают лиофильной сушке, затем лиофилизат взвешивают и разделяют на две части, одну из которых растворяют в воде, а другую экстрагируют безводным этанолом при встряхивании в течение часа. Растворители берут в таком количестве, которое, как правило, позволяет получить 5-10-кратные концентрации по сравнению с исходной культуральной жидкостью. Антибиотическую активность водного раствора и спиртового экстракта определяют методом бумажных дисков.

В случае если спиртовой экстракт обладает антибиотической активностью, схожей с активностью водного раствора лиофилизата, то проводят хроматографирование в соответствующей системе. Хроматограммы проявляют биоавтографически на чашках с *Bacillus subtilis*. Одновременно производят электрофорез в ацетатном и фосфатном буферах.

Если для изучаемого антибиотика во всех системах 1-го типа значение R_f будет около 0,8 и выше, то спиртовой экстракт хроматографируют в другой системе. При помощи набора этой системы можно наиболее уверенно отличить антибиотики типа эритромицина и олеандомицина, типа карбомицина, типа актиномицина и хлорамфеникола.

Полученные данные позволяют в определенной степени идентифицировать антибиотик или включить его в определенную группу химически близких веществ, или, наконец, определить его как новый антибиотик.

Пути выделения продуцентов антибиотических веществ из естественных мест их обитания и их первичной идентификации представлено на схеме (рисунок 2).

Рисунок 2 – Схема выделения актиномицетов – продуцентов антибиотиков (по Коневу, 1981)

Если в результате проведенной работы по идентификации выделенного микроорганизма установлено, что он является новым видом, и антибиотическое вещество, образуемое им, не принадлежит к уже описанным соединениям, то и организм и антибиотик должны быть подвергнуты детальному исследованию. С этой целью, прежде всего, изучаются условия культивирования микроба, обеспечивающие максимальное образование антибиотика.

При подборе сред необходимо иметь в виду, что чем сложнее среда, тем труднее производить выделение и очистку антибиотика, поэтому среда для культивирования должна быть по возможности простой по составу и обеспечивать максимальное образование антибиотического вещества.

3.4 Методы выделения и очистки антибиотиков

Выделение антибиотиков и их очистка осуществляются разными способами, выбор которых зависит от химической природы антибиотика, характера сопутствующих антибиотику продуктов жизнедеятельности организма (органические кислоты, аминокислоты, пигменты и другие соединения), неиспользованных компонентов среды (углеводы, масла, азотсодержащие вещества, неорганические соли и др.), а также от того, где накапливается это вещество – в культуральной жидкости или в клетках продуцента. Основная задача первых этапов выделения антибиотического вещества – концентрирование биологически активного соединения и очистка от сопутствующих балластных веществ.

Основными методами выделения антибиотиков из нативных растворов (культуральная жидкость, освобожденная от биологической массы продуцента) можно назвать следующие: осаждение антибиотика, методы экстракции антибиотиков органическими растворителями, сорбционные методы с использованием поверхностно-активных веществ (активированный уголь, активированный оксид алюминия и др.) или ионообменных материалов (ионообменные смолы). При применении сорбционных методов выделения антибиотиков наиболее трудной задачей является десорбция (элюирование) препарата.

Антибиотик, выделенный одним из указанных способов, представляет собой лишь технически чистый препарат, который не может еще использоваться в медицинской практике. Дальнейшая очистка препарата осуществляется или путем повторной сорбции, перекристаллизации, растворением антибиотика в органических растворителях, или иными методами.

3.4.1 Антимикробный спектр и токсичность

После того как антибиотическое вещество с помощью того или иного метода выделено и хорошо очищено, проверяют его биологическую активность по отношению к широкому ряду микроорганизмов (проверяют широкий антимикробный спектр). Кроме того, антибиотик исследуют на стерильность, токсичность, пирогенность, испытывают в отношении действия на лейкоциты крови и определяют другие показатели.

Выяснение стерильности готового препарата необходимо для установление отсутствия в нем спор микроорганизмов, прежде всего патогенных. Для этого необходимо, если это возможно, инактивировать антибиотические вещества, а затем произвести посев его на разнообразные по составу питательные среды (мясопептонный бульон, печеночный бульон, кровяной агар и т.п.).

Инактивацию пенициллина осуществляют с помощью фермента пенициллиназы (пенициллин-β-лактамазы), или солянокислым гидроксиламином.

Стрептомицин инактивируют при помощи гидроксиламина или цистеина.

Многие антибиотики не удается инактивировать, поэтому их стерильность определяют лишь в отношении форм микроорганизмов, устойчивых к этим антибиотикам.

Токсичность антибиотика определяют на экспериментальных животных, которым в течение определенного периода времени внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно или иными путями вводят различные дозы изучаемого антибиотика. За такими животными ведут тщательные наблюдения. При отсутствии внешних изменений в поведении животных в течение

12-15 суток считают, что испытуемый антибиотик не обладает заметными токсическими свойствами. Это, разумеется, первый и предварительный этап в изучении токсичности антибиотика.

При более глубоком исследовании этого вопроса выясняется влияние препарата на отдельные ткани и органы животных. Некоторые антибиотики обладают кумулятивной токсичностью, проявляющейся в том, что его токсические свойства при введении в организм изо дня в день накапливаются, не обнаруживая каких-либо внешних проявлений, но в итоге приводят организм к гибели. Это скрытая токсичность, которая противоположна острой, вполне четкой токсичности препарата, проявляющейся сразу же после первого введения антибиотика.

Отсутствие местной и общей токсичности антибиотика, отсутствие пирогенности и угнетения деятельности лейкоцитов, сохранение антибиотической активности препарата в присутствии сыворотки крови, гноя и других веществ, необходимый спектр антимикробного действия дают основание проводить дальнейшие испытания изучаемого препарата как лечебного вещества.

Вместе с этим необходимо определить характер биологического действия антибиотика, иными словами, выяснить, является ли антибиотик бактериостатическим или бактерицидным. Знание характера действия препарата может создать определенное представление о механизме его антибактериальных свойств.

3.4.2 Лечебные свойства антибиотиков

Следующий этап изучения антибиотика это определение его фармакологических и терапевтических свойств. Лечебные свойства антибиотиков проверяют на экспериментальных животных, зараженных соответствующей дозой определенного вида патогенного микроба. Обычно используют дозы инфекции с таким расчетом, чтобы вызвать гибель 50 % животных (LD50) и гибель 100 % животных (LDl00).

LD50 – минимальная смертельная доза. Животных делят на 3 группы. Одной группе животных антибиотик вводят сразу же после заражения; вторая группа животных подвергается обработке антибиотиком через некоторое время после заражения (через 5 ч или позже). Во всех случаях применяют такие максимальные дозы антибиотика, которые переносятся животными. Третья группа подопытных животных не подвергается обработке антибиотиком – это контроль.

По количеству выживших, особенно в опытных группах, судят о терапевтической ценности изучаемого антибиотического вещества. Минимальное количество антибиотика, способствующее предохранению животного от смертельной дозы инфекции, составляет минимальную терапевтическую дозу.

Отдельные антибиотические вещества, имеющие лечебные свойства, проявляют вместе с тем в определенных концентрациях токсичность по отношению к макроорганизму. Если лечебная доза антибиотика ниже токсичной, то такой препарат может быть использован в медицинской практике. Если терапевтическая доза равна токсичной или приближается к ней, то широкое применение такого антибиотика в лечебной практике не разрешается. Часто изучаемый антибиотик по тем или иным причинам не может быть использован в медицинской практике, тогда его следует испытать в сельскохозяйственном производстве или в отдельных отраслях пищевой и консервной промышленности.

Только после всестороннего и глубокого изучения антибиотика можно говорить о перспективности или, наоборот, о непригодности его для практических целей.

3.4.3 Лабораторный регламент

Антибиотическое вещество, имеющее практическую значимость и являющееся новым препаратом, должно выпускаться в промышленных масштабах. Поэтому при изучении продуцента и образуемого им антибиотика в лабораторных условиях разрабатывается так называемый лабораторный регламент.

Лабораторный регламент – это технологический документ, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях по разработке метода получения антибиотика. Он служит основой для разработки промышленного регламента. Задача лабораторного регламента – разработка оптимального метода производства антибиотического вещества. Лабораторный регламент получения антибиотика должен включать следующие разделы:

1 Характеристика антибиотика. Отражает название антибиотика, основное назначение, краткое описание свойств препарата, описание организма, образующего антибиотик, методы определения биологической активности, условия хранения.

2 Технологическая схема производства. В схеме указывается последовательность работ по производству антибиотика с подразделением на стадии. Технологическая схема – основа будущей технологии промышленного получения препарата.

3 Сырье и материалы. Сообщаются требования, предъявляемые к качеству сырья и материалам, используемым при получении антибиотика с целью его максимального выхода и обеспечения повторяемости результатов. При этом необходимо ориентироваться на сырье и материалы, выпускаемые отечественной промышленностью.

4 Аппаратурная схема производства. Приводится схема процесса получения антибиотика с указанием аппаратов и приборов, их конструкции, размера и других характеристик, которые могут иметь значение при производстве антибиотика.

5 Изложение технологического процесса. Включая описание процесса получения антибиотика на основе завершенных научных и экспериментальных результатов, выполненных в лабораторных условиях. Процесс включается в регламент в том случае, если удается получить воспроизводимые результаты по качеству антибиотика и его выходу. Технологический процесс описывают по стадиям, подробно указываются объемы, концентрации веществ, входящих в среду, pH среды, степень аэрации, растворители, пеногасители, условия пере-

мешивания, продолжительность процесса развития продуцента, температура и другие показатели.

6 Отходы производства, технологические и вентиляционные выбросы в атмосферу, их использование и обезвреживание. Приводится перечень возможных отходов и выбросов в атмосферу, наличие в отходах ценных веществ и рекомендации по их использованию, наличие веществ, вредных с точки зрения загрязнения окружающей среды, и способы их обезвреживания.

7 Контроль производства. Указываются особые требования к оборудованию (герметичность ферментера и всех коммуникаций, исправность и надежность работы мешалки и т.д.), анализ качества сырья, соответствующего определенным стандартам, режимы стерилизации сред и отдельных веществ, воздуха, методы анализа процесса биосинтеза антибиотика и готовой продукции.

8 Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария. Приводится перечень веществ, способных воспламеняться и взрываться. Все вещества, применяемые в процессе получения антибиотика, должны быть изучены с позиций техники безопасности, пожарной безопасности и производственной санитарии.

9 Перечень производственных инструкций. Приводятся все инструкции, которые должны быть разработаны на основе лабораторного регламента.

10 Технико-экономические нормативы. Указываются выходы конечного продукта и промежуточных продуктов; удельные нормы расхода сырья и материалов, удельные нормы расхода технологических энергозатрат (пара, воды, электроэнергии, сжатого воздуха).

11 «Информационные материалы». В разделе указываются биологические и физико-химические свойства вещества, степень их очистки, фармакологические свойства (преимущества и особенности), сравнение с показателями идентичных зарубежных препаратов, сведения о патентной чистоте антибиотика и методе его получения с перечислением охраняющих авторских свидетельств (патентов), сведения о вредности веществ, применяемых при получении препарата, и мерах предосторожности при работе с ними.

3.5 Пути повышения антибиотикообразующей способности микроорганизмов

Микроорганизмы-продуценты антибиотиков, выделенные из природных субстратов, обычно обладают низкой антибиотической активностью. Так, например, различные штаммы *Penicillium,* выделенные из почв, образуют пенициллин при глубинном их выращивании в количестве от 10 Ед/мл до 30 Ед/мл культуральной жидкости. Продуцент стрептомицина *Str.griseus*, впервые выделенный Ваксманом с сотрудниками в 1944 г. из сильно унавоженной почвы, образовывал до 100 мкг/мл стрептомицина.

Понятно, что потребности медицины, сельского хозяйства и некоторых отраслей промышленности не могут быть удовлетворены без получения наиболее продуктивных штаммов организмов, образующих антибиотические вещества.

Поэтому перед наукой поставлена задача разработки путей повышения биосинтеза практически ценных антибиотических веществ. При решении этой задачи необходимо применять два тесно связанных метода: селекцию наиболее активных форм продуцентов антибиотиков и изучение условий культивирования полученных вариантов с целью определения наиболее оптимальной биосинтетической активности.

3.5.1 Селекция наиболее активных форм продуцентов антибиотиков

В селекционной работе по получению активных продуцентов антибиотических веществ используют различные приемы, в основе которых лежат методы и законы генетики.

Прежде всего, при изучении вновь выделенных микроорганизмов-продуцентов антибиотиков стремятся отобрать наиболее активные варианты, имеющиеся в культуре.

Микроорганизмы обладают естественной изменчивостью, т.е. среди клеток или спор одного и того же штамма могут обнаружиться формы, отличающиеся по морфологическим или биохимическим, в том числе и по антибиотическим признакам. Остановимся на разборе метода отбора наиболее активных антибиотикообразующих вариантов микроба.

Продуцент антибиотика высевают на пластинку питательного агара в чашке Петри с таким расчетом, чтобы получить на ней развитие не более 40-50 изолированных колоний. После достаточно хорошего развития колоний проверяют их способность к образованию антибиотика (в основном двумя методами).

Первый метод. Выросшие колонии заливают расплавленным и охлажденным до 55 °С питательным агаром, содержащим тест-организм, чувствительный к изучаемому антибиотику. Затем чашки помещают на 20-24 ч в термостат при температуре, оптимальной для развития тест-культуры. За это время вокруг колоний образуются зоны отсутствия роста тест-организма. Размеры диаметра зон отсутствия роста вокруг колоний микроорганизма бывают различными. Чем больше колония образует антибиотика, тем большей будет зона отсутствия роста тест-организма. Такие наиболее активные колонии легко обнаружить (рисунок 3).

1 – питательный агар с тест-организмом; 2 – питательный агар для развития колоний продуцента антибиотика; 3 – колония; 4 – зона диффузии антибиотика.

Рисунок 3 – Схема опыта по определению антибиотической активности колоний микроорганизмов методом заливки их питательным агаром, содержащим тест организмы

Для выявления изменчивости, связанный с образованием антибиотиков у бактериальных организмов (споровых), на колонии перед заливкой расплавленного агара можно помещать стерильные диски фильтровальной бумаги, диаметр которых равен внутреннему диаметру чашки Петри. Таким диском фильтровальной бумаги прикрываются выросшие колонии бактерий, а расплавленный агар наливается на поверхность бумажного диска. Это облегчает последующее выделение наиболее активной колонии в чистом виде.

При селекции наиболее активных штаммов продуцентов ряда антибиотиков, выделенных из естественных мест их обитания, используют антибиотики. Например, для выделения из почвы наиболее активных штаммов продуцента стрептомицина в агаровую среду, используемую для их высева, добавляют определенную концентрацию стрептомицина. Штаммы *Str.griseus*, образующие большие количества антибиотика, способны выдерживать такую концентрацию стрептомицина и нормально развиваться в его присутствии. Менее активные штаммы не приспособлены к высоким концентрациям стрептомицина и в его присутствии не развиваются.

В питательную агаровую среду вносят стрептомицин в количестве 100 мкг/мл субстрата, а затем высевают выделенные штаммы актиномицетов, относящиеся к *Sir.griseus*. В результате культуры, чувствительные к этой концентрации стрептомицина, не давали развития примерно в 80 % случаев. Остальные 20 % штаммов, среди которых были и довольно активные, вырастали на этой среде. Приведенный метод оказывается полезным при первичном исследования почвенных культур актиномицетов.

Однако методы выделения наиболее активных форм, получающихся в результате естественной изменчивости, не дают значительного повышения образования антибиотиков.

Решающим приемом, обеспечивающим успех селекции многих продуцентов антибиотиков, является метод получения мутаций под влиянием сильнодействующих факторов – рентгеновских и ультрафиолетовых излучений, некоторых химических соединений (азотистой формы иприта др.). При действии

таких факторов в течение определенного периода времени происходит полная гибель микроорганизмов. Однако можно подобрать экспозицию (концентрацию) и силу воздействия, при которых часть клеток или спор изучаемого вида может выжить.

У таких переживших микроорганизмов особенно под влиянием сильнодействующих факторов, могут появляться формы с измененным характером отдельных звеньев обмена веществ, а так же варианты с измененными свойствами. Наряду с формами, потерявшими способность образовывать антибиотик, а их обычно бывает большинство, появляются такие, у которых обнаруживается значительное повышение антибиотикообразования.

Выявление высокоактивных штаммов осуществляется теми же методами, которые используются и при отборе вариантов, возникающих в результате естественной изменчивости.

Довольно часто в селекционной работе применяют последовательное воздействие на организм различных факторов. В результате применения различных методов селекции удалось значительно (от 50 до 100 и более раз) увеличить образование таких важных антибиотиков, как пенициллин, стрептомицин, антибиотики тетрациклиновой группы и др. (таблица 3).

Таблица 3 – Результат селекции продуцентов некоторых антибиотиков (по Захарову и Квитко, 1967)

Продуцент	**Мутаген**	**Образование антибиотиков, Ед/мл**	
		исходным штаммом	**полученным штаммом**
Пенициллина	Р, УФ, АИ	220	5200
Стрептомицина	Р, УФ	250	4200
Хлортетрациклина	Р, УФ	600	2200
Эритромицина	УФ	500	1000
Альбомицина	Р	-	600 % к исходному
Примечание – Р – рентгеновское излучение; УФ – ультрафиолетовое излучение; АИ – азотистый иприт.			

Существенное значение в селекционно-генетической работе имеет выход образующихся мутации, который зависит от применяемого мутагена, его концентрации, времени воздействия, а также от свойств самого организма. При селекции наиболее активных штаммов продуцентов антибиотиков необходимо

иметь в виду, что частота морфологических мутации микроорганизмов не всегда совпадает с частотой биосинтетических мутаций.

Иногда при селекции продуцентов антибиотиков, относящихся к плесневым грибам, используют анастомозные культуры, т.е. культуры, полученные в результате соединения двух развивающихся конидий перемычками, анастомозами. Образовавшиеся таким образом гибридные формы продуцента пенициллина при действии на них ультрафиолетовых излучений или этиленимина дают большую частому изменчивости.

В результате использования анастомозных штаммов гриба *Penicillium* и при обработке их ультрафиолетовым излучением или этиленимином был получен вариант «новый гибрид», образующий в соответствующих условиях культивирования до 5000 единиц пенициллина.

Селекцию актиномицетов-продуцентов антибиотиков проводят, преследуя разные цели. Так, при селекции продуцента стрептомицина необходимо было получить штамм с высокими биосинтетическими свойствами и как можно меньшей способностью к образованию маннозидострептомицина, значительно снижающего биологическую активность стрептомицина в пересчете на единицу биомассы (мг).

Для получения высокоактивных штаммов продуцентов стрептомицина были использованы различные воздействия на актиномицет. Вначале исходная культура, образующая до 200 мкг/мл стрептомицина, пересевалась на среды, содержащие постепенно увеличивающиеся дозы стрептомицина. Удалось получить штамм, адаптированный к 400 мкг/мл антибиотика. Затем взвесь спор актиномицета в дистиллированной воде подвергалась облучению ультрафиолетовым и рентгеновским излучениями в экспозиции, при которой гибель спор составляла 99 %. Облученная суспензия с 1 % выживших спор высевалась на чашки, и каждая выросшая при этом колония изучалась на образование стрептомицина. В результате этого был выделен вариант актиномицета, образующий до 2000 мкг/мл стрептомицина (таблица 4).

Таблица – 4 Схема селекции высокопродуктивного штамма продуцента стрептомицина (по Dylaney, 1953)

Мутагенный фактор	Максимальный выход антибиотика, мкг/мл
Ультрафиолетовое излучение	250
Естественная селекция	400
Ультрафиолетовое излучение	600
Ультрафиолетовое излучение	1000 1500
Рентгеновское излучение	1000 1500
Ультрафиолетовое излучение	1000 1500
Естественная селекция	1000 1500
Ультрафиолетовое излучение	2000

Необходимо отметить, что селекция продуцента стрептомицина более сложна. Хорошие результаты получаются при многократном облучении актиномицета ультрафиолетовым излучением при высокой плотности облучения, доходящей до 10000-20000 эрг/мм^2 (летальные дозы). Для повышения выживаемости облученных спор применяется выдержка их на видимом свете. В итоге работ по селекции продуцента стрептомицина удалось получить штаммы, способные образовывать до 6000 мкг стрептомицина в 1 мл среды. В настоящее время получены штаммы продуцентов стрептомицина, пенициллина, тетрациклинов, эритромицина и других антибиотиков, в несколько раз более продуктивные (иногда на порядок выше), чем это было, например, 20 лет назад.

В последние годы при создании новых высокопродуктивных штаммов микроорганизмов используется ряд новых приемов, в их числе конъюгация плазмидами, слияние протопластов (даже межвидовых), трансформация хромосомных генов и др. Метод слияния протопластов позволяет получать гибриды промышленных штаммов стрептомицетов, а облучение клеток донора и реципиента дает в этом случае увеличение частоты рекомбинаций. Трансформация протопластов хромосомальной ДНК возможна лишь в том случае, если прото-

пласты заключены в липосомы; при этом методе также возрастает частота рекомбинантов.

Таким образом, при использовании различных методов селекции имеется возможность значительно повысить биосинтез ценных антибиотических веществ, образуемых плесенями, актиномицетами и бактериями.

3.6 Изучение условий культивирования выделенных штаммов микроорганизмов-продуцентов антибиотиков

Не менее важную роль в увеличении выхода антибиотиков играют условия культивирования – состав среды, аэрация, температура и др. Так, подбор оптимальной среды для каждого полученного в процессе селекции варианта иногда дает возможность увеличить выход антибиотика в 3 и более раза.

Обычно с выделением нового варианта продуцента антибиотика довольно резко меняется его потребность к условиям культивирования: условия аэрации среды, температура культивирования, удлиняется период процесса антибиотикообразования, могут меняться и другие параметры.

При получении нового варианта продуцента антибиотика важно выявить экономический эффект от внедрения его в практику. Иногда увеличение выхода антибиотика от 10 % до 20 % может оказаться экономически невыгодным, если изменившиеся условия культивирования потребуют применения более дорогой среды или более жестких условий регулирования процесса. Следовательно, для увеличения выхода нужных антибиотиков существенную роль играют: селекция наиболее активных штаммов и изучение условий их культивирования.

3.6.1 Сохранение штаммов продуцентов антибиотиков в активном состоянии

Важное значение для промышленного получения антибиотиков, а также для лабораторных исследований продуцентов антибиотических веществ имеют

методы поддержания жизнеспособности организмов, позволяющие сохранить их антибиотическую активность на постоянном уровне.

Известно, что микроорганизмы и в особенности актиномицеты легко изменяются при обычных методах их хранения. Причем довольно часто при этом наблюдается полная или частичная потеря антибиотических свойств.

Потеря антибиотических свойств зависит, по-видимому, от того, что мы не умеем в обычных условиях культивирования создать такие условия, которые бы способствовали сохранению организмом его основных физиологических особенностей. Нередко потеря активности наблюдается при культивировании микроорганизмов на богатых по составу средах и при частых пересевах.

Вместе с тем изменение физиологических или биохимических свойств продуцентов антибиотических веществ может определяться их генетическими закономерностями. Известно, например, что продуцент грамицидина С в процессе развития диссоциирует на ряд вариантов, некоторые из которых не образуют этот антибиотик. Причем процесс диссоциации культуры идет в направлении образования в большом количестве биологически неактивных вариантов, что в конечном итоге приводит к полной потере культурой способности образования грамицидина С.

В настоящее время используется ряд методов сохранения культур продуцентов антибиотиков, обеспечивающий их длительное пребывание в активном состоянии. В основу этих методов положен принцип задержки развития микроорганизмов (принцип консервации). Для каждого вида продуцента антибиотических веществ должен быть подобран свой, наиболее подходящий метод консервирования, позволяющий сохранить культуры в активном состоянии в течение относительно длительного времени.

Наиболее распространенными методами сохранения культур микроорганизмов-продуцентов антибиотиков в активном состоянии являются следующие:

1) лиофилизация культур;

2) хранение вегетативных клеток или спор организмов в стерильной почве, стерильном песке или на семенах некоторых растений (например, просе). По

данным ряда авторов, культуры актиномицетов, находящихся в стерильной почве, сохраняют жизнеспособность в течение 30 лет и более;

3) хранение спор в виде водных суспензий в запаянных ампулах;

4) хранение спор в стерильном кварцевом песке;

5) хранение культур на агаровом косячке под минеральным маслом;

6) хранение культур при низких температурах (4, 5 °С);

7) в последнее время для сохранения различных микроорганизмов в активном состоянии используют жидкий азот, в который помещают отмытую от среды суспензию клеток. Иногда в газообразной фазе жидкого азота сохраняют культуры актиномицетов, находящиеся на агаровых блочках, вырезанных из агаровой пластинки в чашках Петри.

Наилучшей формой сохранения организмов, при которой не наблюдается потери антибиотической активности, является их лиофилизация, данный метод пригоден как для спорообразующих, так и для бесспоровых культур микроорганизмов. Сущность этого метода состоит в том, что суспензия клеток или спор микроорганизма, приготовленная на среде богатой белками (часто используется для этих целей кровяная сыворотка), быстро замораживается при температуре от минус 40 °С до минус 60 °С и высушивается под вакуумом до остаточной влажности (от 0,5 % до 0,7 %). После такой обработки ампулы со спорами или клетками лиофилизированного микроба запаивают. Лиофилизированные формы бактерий могут сохраняться в течение 16-18 лет, споры грибов не теряют основных свойств при хранении их в лиофилизированном виде в течение 10 лет.

3.7 Определение антибиотической активности микроорганизмов

После того как микроб-антагонист выделен из естественного субстрата, его антибиотическую активность по отношению к различным тест-объектам определяют одним из существующих методов. При этом важно учитывать те факторы, которые влияют на образование антибиотиков. Изучение антибиоти-

ческих свойств микроорганизмов осуществляют при их культивировании на твердых (агаризированных) или в жидких средах.

3.7.1 Методы определения антибиотической активности микроорганизмов, выросших на твердых питательных средах

Большинство методов определения антибиотической активности связано с культивированием изучаемого организма на агаризированных средах. Здесь мы остановимся лишь на наиболее распространенных методах выявления антибиотических свойств микробов.

Метод перпендикулярных штрихов. Испытуемый организм высевается штрихом (полоской) на поверхность агаровой пластинки чашки Петри. После того как микроорганизм разовьется, перпендикулярно его штриху подсеваются различные тест-организмы. Чашки помещаются в термостат на 20-24 ч. Если изучаемый организм оказывает антимикробное действие в отношении ряда тест-микробов, то последние будут расти вдали от штриха антагониста. Нечувствительные микробы будут развиваться в непосредственной близости от штриха изучаемого организма (рисунок 4).

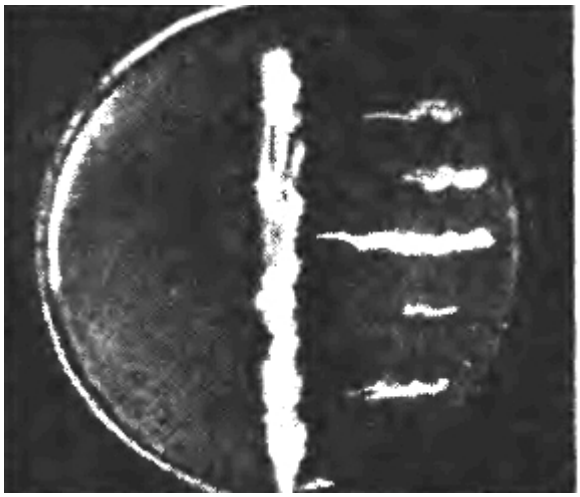


Рисунок 4 – Метод перпендикулярных штрихов для определения антагонистических свойств микроорганизмов

Данный метод используется в практике поиска продуцентов антибиотических веществ, однако он имеет один существенный недостаток. При методе штриха используется одна и та же среда для культивирования изучаемого организма и для роста тест-микробов.

Например, если для образования антибиотика необходима среда с нитратным источником азота, то такая среда может быть совершенно непригодной для развития ряда тест-организмов. И наоборот, многие тест-организмы хорошо растут на среде, состоящей из бульона Хоттингера, но не все организмы могут продуцировать антибиотик на этой среде. В этом случае можно не определить антибиотическую активность организма, хотя он и обладает этой способностью.

Метод агаровых блочков. Изучаемый организм высевают сплошным «газоном» на поверхность агаровой пластинки в чашке Петри. Среда используется такая, которая благоприятна не только для роста организма, но, самое главное, для образования им антибиотика. Иногда целесообразно высевать организм на разные по составу среды.

После того как организм хорошо вырастет, пробочным сверлом (диаметр примерно 8 мм) вырезают агаровые блочки, которые переносят на поверхность другой агаровой пластинки, предварительно засеянной одним тест-организмом. На одну чашку Петри можно разместить 5-7 агаровых блочков (рисунок 5).

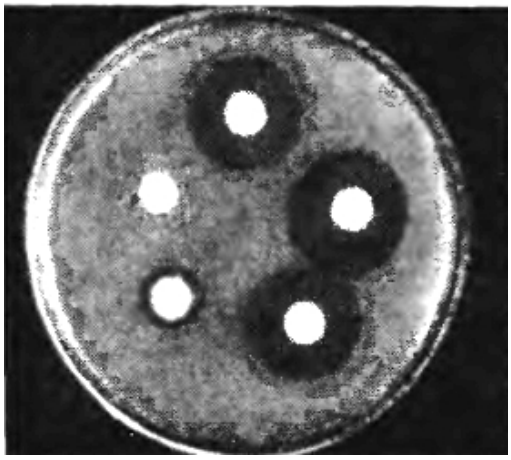


Рисунок 5 – Использование агаровых блочков с выросшей культурой микроба для определения ее антибиотических свойств

Чашки с агаровыми блочками помещают в термостат на 20-24 ч при температуре, благоприятной для развития тест-организма. Если выделяемый организмом антибиотик подавляет развитие тест-микроба, то вокруг агарового блочка образуется зона отсутствия роста. Чем больше выделяется антибиотика или чем активнее образуемое антибиотическое вещество, тем больше будет диаметр зоны отсутствия роста тест-микроба.

Метод высева антагониста на одной половине агаровой пластинки с последующим подсевом тест-микробов штрихами на другой половине агаровой пластинки. Чашка Петри разделяется стеклянной перегородкой пополам. В одну половину наливают питательный агар, благоприятный для развития изучаемого организма и образования антибиотика; другая половина чашки остается свободной. Иногда поступают иначе. В чашку Петри (без перегородки) наливают питательный агар, затем, когда агар застынет, стерильным скальпелем удаляют одну половину агаровой пластинки. На половину агаровой пластинки высевают сплошным «газоном» изучаемый организм, и засеянные чашки помещают в термостат для получения хорошего развития микроба (рисунок 6).

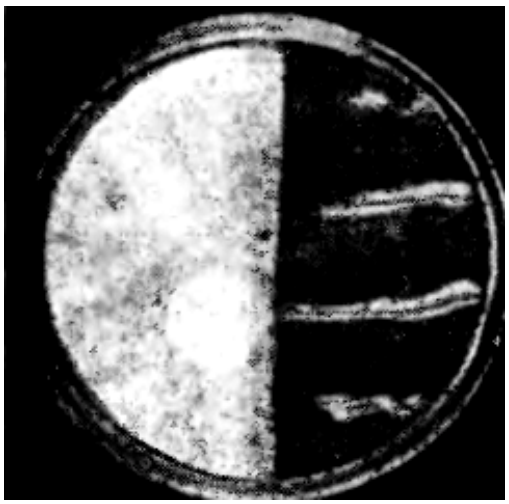


Рисунок 6 – Определение антибиотических свойств микроорганизмов, выросших на половине агаровой пластинки в чашке Петри

После этого на оставшуюся свободную часть пластинки в чашке наливают расплавленный питательный агар, пригодный для развития тест-организмов,

которые высевают штрихами, перпендикулярными границе развития антагониста. Чашки вновь помещают в термостат на 20-24 ч при температуре, благоприятной для развития тест-организмов.

Чувствительные тест-микробы будут расти на определенном расстоянии от антагониста, устойчивые же формы развиваются на протяжении всего штриха.

Метод агарового блочка, находящегося в центре чашки Петри. Так же, как и в предыдущем методе, в чашке создаются благоприятные условия, как для развития антагониста, так и для развития тест-микроба (рисунок 7).

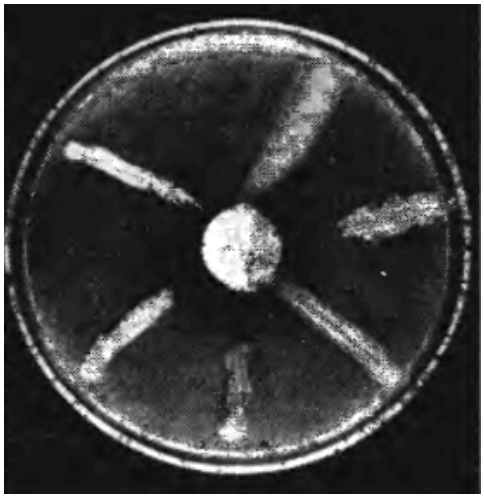
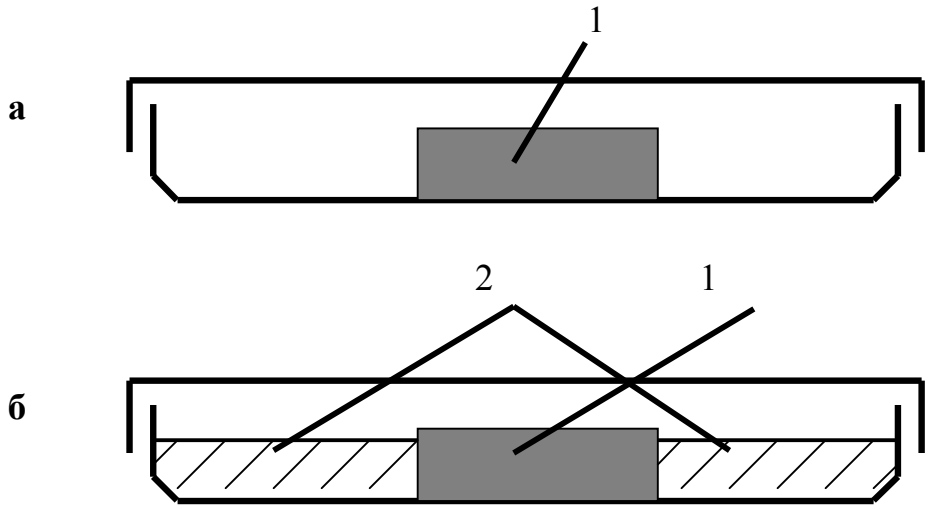


Рисунок 7 – Определение антибиотических свойств микроорганизмов методом агарового блочка, находящегося в центре чашки Петри (по Егорову, 1957)

В чашку Петри наливают питательный агар, пригодный для развития изучаемого организма с образованием антибиотического вещества, из расчета 20-25 мл на стандартную чашку. В застывшем агаре стерильным пробочным сверлом (диаметр 20-22 мм) вырезают агаровые блочки, которые затем переносят в другие стерильные чашки Петри. В центр каждой чашки -помещают по одному такому блоку (рисунок 8 а), затем в эти же чашки на свободную их часть наливают питательный агар, пригодный для развития тест-микробов, с тем расчетом, чтобы уровень этого агара был на 1-1,5 мм ниже уровня блочка (рисунок 8 б). В случае изучения бактериальных организмов приготовленные таким спосо-

бом чашки необходимо немного подсушить, с тем чтобы удалить конденсационную влагу.



а – помещение агарового блочка в центр стерильной чашки Петри; б – заливка чашки Петри стерильной агаризованной средой на 1,5 мм ниже уровня агарового блочка; 1 – агаровый блочек; 2 – агаровая среда, благоприятная для роста тест-организма.

Рисунок 8 – Схема приготовления чашек Петри для определения антибиотических свойств микроорганизмов, выросших на поверхности агарового блочка, находящегося в центре чашки (по Егорову, 1957)

После того как чашки подготовлены, изучаемый организм высевают микробиологической петлей на поверхность агарового блочка, и чашки помещают в термостат на срок, обеспечивающий нормальное развитие организма. Затем по радиусам агаровой пластинки высевают штрихами тест-организмы, и чашки вновь на 20-24 ч помещают в термостат.

Отсутствие роста штриха тест-микроба на том или ином расстоянии от блочка будет указывать на угнетение его антибиотическим веществом изучаемого организма. Если же штрих тест-микроба развивается в непосредственной близости от агарового блочка, то это означает, что данный организм устойчив к действию антибиотика изучаемого антагониста.

Для изучения актиномицетов рационально агаровые блочки того же диаметра вырезать из среды, на которой уже вырос актиномицет. Посев тест-микробов производят сразу же после внесения агаровой среды в чашку или же чашку предварительно помещают на 18-20 ч в термостат при 26-30 °С, с тем чтобы накопившийся в блочке антибиотик лучше продиффундировал в окружающий агар.

3.7.2 Определение антибиотической активности микроорганизмов при культивировании их в жидких питательных средах

При определении антибиотических свойств микроорганизмов, культивируемых в жидких средах, необходимо иметь в виду, что некоторые антибиотики в процессе развития микробов накапливаются внутри клеток продуцента, практически не выделяясь в окружающую среду. Поэтому определение антибиотических свойств организмов следует проводить как в культуральной жидкости, так и в экстрактах. Обычно для экстракции антибиотика из клеток продуцента применяют органические растворители (этиловый спирт, подкисленный этиловый спирт, ацетон и другие вещества).

Для оценки антибиотических свойств микроорганизмов, выросших в жидких средах, можно использовать метод последовательных разведении и метод бумажных дисков.

Метод бумажных дисков. На агаровую пластинку в чашке Петри высевают соответствующий тест-организм. Затем чашки с засеянным тест-микробом подсушивают в термостате при 37 °С в течение 20 мин. На одной чашке, т.е. в отношении одного тест-организма, может быть испытано одновременно 7 культуральных жидкостей.

Диски из фильтровальной бумаги диаметром 8 мм заготавливают впрок, стерилизуют в автоклаве под давлением выше нормального на одну атмосферу в течение 30 мин.

Стерильный диск фильтровальной бумаги захватывают стерильным пинцетом и смачивают в испытуемой культуральной жидкости, затем накладывают на поверхность питательного агара, засеянного тест-микробом. Чашку с тест-организмом и бумажными дисками помещают в термостат при температуре, оптимальной для роста тест-организма, на 24 ч, если это бактериальные формы тест-микроба, и на промежуток времени от 48 до 72 ч для грибных или дрожжеподобных форм.

При наличии антибиотического вещества в испытуемой культуральной жидкости вокруг диска образуется зона задержки роста тест-микроба.

Приведенные методы пригодны для определения антибиотической активности микроорганизмов только в отношении бактерии, актиномицетов, дрожжевых и дрожжеподобных организмов и грибов. Для выяснения антивирусного или антиопухолевого действия организмов в силу специфичности этих объектов используют другие методы, описанные в 3.7.3, 3.7.4.

3.7.3 Определение антивирусного действия антибиотиков

Вирусы – внутриклеточные паразиты и поэтому не могут развиваться в виде «чистой культуры» вне клеток своего хозяина. Это обстоятельство и заставляет применять другие методы первоначального отбора активных веществ, отвечающие особенностям развития вирусов.

Метод тканевых культур. Существует несколько вариантов метода тканевых культур, но наиболее удобен метод использования переживающих кусочков хорион-аллантоисной ткани куриного эмбриона в модификации Тама, Фалкерса и Хорсфолла (1953).

Из верхней части куриного яйца с 10-11-дневным эмбрионом вырезают стерильными ножницами шесть кусочков скорлупы с прилегающей к ней тканью хорион-аллантоисной оболочки. Кусочки ткани осторожно отделяют от скорлупы и промывают буферным раствором. Каждый такой кусочек ткани помещают в пробирку с 1 мл среды следующего состава, в процентах (%): NaCl –

0,68, KCl – 0,04, $CaCl_2$ – 0,02, $MgSO_4$ – 0,01, NaH_2PO_4 – 0,0125, $NaHCO_3$ – 0,22, глюкоза – 1,0.

Кроме того, в каждую пробирку добавляют пенициллин (100 ед/мл), с тем чтобы предохранить ткань от загрязнения (развития микроорганизмов). Пробирки устанавливают в специальный медленно (около 12 об/ч) вращающийся барабан.

Для выяснения антивирусного действия продуктов жизнедеятельности определенного организма кусочки ткани заражают соответствующим видом вирусов и вносят в пробирки, содержащие культуральную жидкость (при pH 7,0) исследуемого организма. Пробирки помещают в барабан на 48 ч.

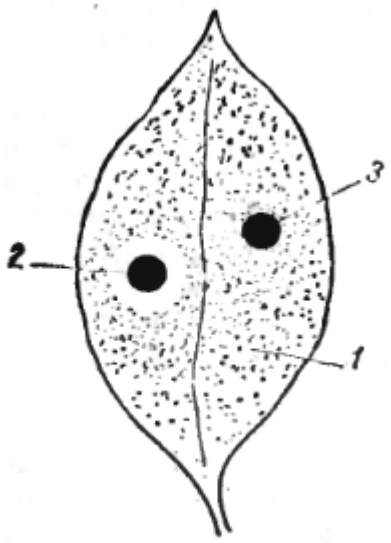
Если культуральная жидкость обладает антивирусным действием, то в среде, окружающей ткань, не будет обнаружено вируса. При отсутствии антивирусного действия вирусы будут интенсивно размножаться в клетках ткани, что может быть легко обнаружено методом титрования на эритроцитах.

Метод оценки антивирусных свойств культуральных жидкостей различных микроорганизмов прост, удобен и позволяет сравнительно быстро получить необходимый ответ при массовых испытаниях.

Метод с использованием листьев растений разработан для выяснения антивирусного действия антибиотиков по отношению к вирусу табачной мозаики.

Микроорганизм выращивают на агаровой пластинке в чашке Петри. После достаточно хорошего развития микроба из агара вырезают блочки, которые затем прикрепляют с помощью расплавленной желатины к листьям дурмана, предварительно зараженным вирусом табачной мозаики. Для предохранения от инфекции к желатину добавляют пенициллин. Листья дурмана с агаровыми блочками помещают на несколько дней во влажные камеры. В течение этого периода поверхность листа дурмана покрывается очагами некроза. Но если находящееся в агаровом блочке антибиотическое вещество, образуемое изучаемым организмом, подавляет развитие вируса, то вокруг такого блочка не будет

некротических образований, т.е. поверхность листа в зоне действия антибиотиков будет свободной от поражения вирусом табачной мозаики (рисунок 9).



1 – очаги некроза, вызванные вирусом табачной мозаики; 2 – наличие противовирусного действия; 3 – отсутствие действия на вирусы.

Рисунок 9 – Использование листьев дурмана для определения антивирусного действия антибиотиков (по Шорину и др., 1956)

Для окончательной оценки противовирусного действия антибиотических препаратов необходимо использовать животных (чаще всего мышей) или куриные эмбрионы, зараженные вирусами.

3.7.4 Определение противофаговой активности

Бактерио- и актинофаги – это вирусы микроорганизмов, обладающие рядом свойств, общих с вирусами растений и животных. Определение противофаговой активности микроорганизмов основано на тех же принципах, что и определение противобактериальных свойств организмов.

Культуру, изучаемую на антифаговые свойства, высевают на агаровую или в жидкую среду, благоприятную для образования антибиотического веще-

ства. В качестве тест-объекта используют смесь бактерий и специфического для этой бактерии фага.

При использовании одного из диффузионных методов (метода агаровых блочков, лунок в толще агаровой пластинки, штрихов и т. д.) наблюдается следующая картина. Если антибиотическое вещество подавляет рост фага, то в зоне диффузии антибиотика будет происходить рост используемой бактерии, на остальной же поверхности агаровой пластинки под действием развивающегося фага бактерии будут лизироваться, и поверхность пластинки останется чистой.

Если же под действием изучаемого биологически активного вещества не произойдет развития бактерий и в зоне его диффузии, то это может означать, что используемый в опытах организм не образует противофагового вещества или же образуемое антибиотическое вещество подавляет развитие, как фага, так и бактерии. Последнее легко проверить, если в качестве тест-организма взять только бактерию. Противовирусным действием обладает ряд антибиотических веществ, таких как эрлихин, луридин, фумагиллин, гелиомицин, вирусин и др.

3.7.5 Определение противоракового действия антибиотиков

Не всегда антираковое действие препарата совпадает с антибактериальным или антигрибным действием. Поэтому для определения противораковой активности культуральных жидкостей или очищенных препаратов в качестве тест-объектов используют непосредственно раковые клетки. С этой целью применяют методы, основанные на использовании экспериментальных животных, культуры тканей или свободноплавающих в отдельных полостях организма опухолевых клеток (асцитные клетки), окончательная оценка антиопухолевого действия испытуемого вещества проводится в опытах на животных.

Методы с использованием экспериментальных животных. В качестве тест-объекта используются клетки асцитного рака Эрлиха у мышей (клетки находятся в виде взвеси в асцитической жидкости животных). Взвесь асцитных раковых клеток смешивается с равным объемом изучаемого антибиотического

препарата и смесь помещается в рефрижератор при 4 °С на четыре часа, после чего ее подкожно прививают мышам.

Для контрольных животных вместо исследуемого препарата используется физиологический раствор. Через 10 дней мышей убивают и определяют наличие опухолей и их размеры. Если изучаемый препарат убивает асцитные раковые клетки, то они, естественно, не дадут образования опухолей.

Тест-объектом могут служить не только клетки асцитного рака Эрлиха, но и других опухолей, полученных экспериментальным путем у мышей и крыс. Использование клеток различных опухолей связано с необходимостью более широкого изучения противоопухолевого действия исследуемых препаратов, для более точного определения значения изучаемой культуральной жидкости или антибиотика в отношении их действия на раковые клетки.

Прежде чем использовать опухоль в качестве тест-материала, необходимо из опухолевых тканей получить тонкую взвесь. С этой целью в стерильных условиях вылущивают опухоль, тщательно, очищают от некротических участков и несколько раз промывают стерильным физиологическим раствором. После этого отобранные в чашки Петри кусочки опухоли измельчают ножницами до получения гомогенной кашицы и разводят примерно в 2 раза стерильным физиологическим раствором. После тщательного размешивания взвесь фильтруют через 2 слоя стерильной марли. Затем определяют количество опухолевых частиц, содержащихся в 1 мм взвеси (подсчет проводят в камере Горяева). Если при подсчете оказывается, что количество частиц в 1 мм3 незначительно, то полученную взвесь концентрируют методом центрифугирования. Надосадочную жидкость отсасывают, а опухолевые клетки, осевшие на дно пробирки, разводят нужным объемом стерильного физиологического раствора.

В дальнейшем постановка опыта со взвесью опухолевых клеток, приготовленной из опухоли животных, такая же, как и с клетками асцитного рака Эрлиха. Различие лишь в некотором удлинении срока наблюдения (до 12 дней).

Чашечный метод. Данный метод служит для определения действия изучаемых антибиотических препаратов на раковые клетки. Тест-объектом служат

клетки асцитного рака, которые смешиваются с теплой агаровой средой (пептон, глюкоза, плазма крови) и разливаются в чашки Петри. На застывшую агаровую пластинку, содержащую клетки асцитного рака, накладывают агаровые блочки с выросшей культурой микроорганизма или диски фильтровальной бумаги, предварительно смоченные культуральной жидкостью или раствором очищенного препарата. Чашки помещают в холодильник на несколько часов для диффузии изучаемых веществ в толщу агара, содержащего асцитные раковые клетки. После этого чашки помещают в термостат при 37 °С на несколько часов и затем, вынув их из термостата, освобождают от агаровых блочков или дисков фильтровальной бумаги. Поверхность агаровых пластинок заливают 0,05 %-ным раствором метиленового синего. Чашки покрывают стеклянными пластинками, помещают в термостат на несколько часов. Если изучаемые препараты убивают клетки асцитного рака, то на месте агаровых блочков или дисков фильтровальной бумаги появятся голубые зоны. Свойство обесцвечивать метиленовый синий, т.е. превращать его в лейкосоединение, связано с выделением живыми асцитными клетками ферментов дегидраз. При отсутствии действия антибиотика на раковые клетки асцитного рака вся поверхность агаровой пластинки будет бесцветной так как убитые клетки не выделяют дегидразы и метиловый синий не обесцвечивается.

Способностью восстанавливать метиленовый синий обладают взвеси клеток различных опухолей животных и человека. Однако в случае использования взвеси клеток солидных опухолей их количество в 1 мл взвеси, необходимое для восстановления метиленового синего, различно (таблица 5).

Приведенные данные показывают, что пользуясь чашечным методом вполне возможно вести отбор противораковых веществ на раковых клетках человека, так как взвеси последних, как и. клетки асцитного рака, восстанавливают метиленовый синий.

Следует отметить, что дегидразная активность раковых клеток может обнаруживаться не только с помощью метиленового синего, но и с помощью ряда других веществ, например 2,6-дихлорфе-нолиндофенола, солей тетразола.

Препараты, подавляющие или тормозящие рост опухоли, обычно подавляют и дегидразную активность соответствующей опухоли.

Таблица 5 – Количество клеток различных опухолей животных и человека, необходимое для восстановления метиленового синего (по Талызиной, 1960)

Опухоль	Количество клеток в 1 мл взвеси, необходимое для восстановления метиленового синего	Время восстановления метиленового синего, ч
Саркома Крокера у мышей	1000000 – 1100000	4
Опухоль ОЖ-5 у мышей	1000000 – 1100000	24
Саркома М-1 у крыс	5000000 – 5500000	24
Рак молочной железы у человека	1500000 – 2000000	45
Саркома голени у человека	1500000 – 2000000	72

Пробирочный метод. В качестве определенной модификации чашечного метода является метод испытания противораковой активности антибиотиков в пробирках. Метод состоит в том, что в стандартные пробирки вносят по 0,5 мл испытуемой культуральной жидкости и взвеси клеток асцитного рака Эрлиха (конечная концентрация клеток в 1 мл 500000), затем добавляют 2 мл расплавленной агаровой среды, содержащей метиленовый синий. В контрольные пробирки вместо испытуемой культуральной жидкости добавляют 0,5 мл среды, на которой выращивается изучаемый организм. После перемешивания пробирки помещают на 3-4 ч в термостат при 36-37 °С.

Если содержимое пробирок окрашивается метиленовым синим, то это указывает на то, что испытуемый препарат подавляет дегидразную активность клеток асцитного рака.

Преимущество пробирочного метода по сравнению с чашечным в том, что при этом происходит непосредственный контакт антибиотика с асцитными клетками Эрлиха независимо от степени диффузии изучаемого препарата в агар.

Использование микроорганизмов при изыскании противораковых антибиотиков. Обмен веществ в опухолевых клетках отличается от обмена нор-

мальных клеток; различие, в частности, определяется интенсивностью дыхания, так в опухолевых клетках оно значительно снижено. Исходя из этого, высказано предположение о возможности использования мутантов микроорганизмов, имеющих пониженный коэффициент дыхания, в качестве тест-объектов для поисков противораковых антибиотиков.

В результате ультрафиолетового облучения и действия уретана удалось получить мутанты стафилококков, бактерий кишечной группы и других организмов с пониженным коэффициентом окисления. Поглощение кислорода у таких микроорганизмов может составлять от 20 % до 80 % по сравнению с дыханием исходных родительских культур. В качестве тест-организмов для определения антиопухолевого действия культуральных жидкостей микроорганизмов можно также применять мутанты дрожжевых организмов с пониженным коэффициентом дыхания.

Сравнивая чувствительность метода с использованием асцитных клеток Эрлиха и метода с биохимическими мутантами микроорганизмов, следует заключить, что биохимические мутанты – более чувствительные тесты при определении противоопухолевого действия микроорганизмов.

Использование опухолевых клеток, выращенных in vitro, для отбора организмов, образующих противоопухолевые антибиотики. В последнее время оказалось возможным культивировать некоторые опухолевые клетки в искусственных условиях (*in vitro*) подобно тому, как это осуществляется в отношении микроорганизмов. Лейкемические клетки мышей могут расти и размножаться в среде, содержащей пептон, диализированную лошадиную сыворотку и фолиевую кислоту (10 мкг/мл). Это позволяет использовать перевиваемые штаммы клеток рака человека для изучения противоопухолевого действия некоторых антибиотиков. С этой целью клетки перевиваемых штаммов выращивают в матрацах на специальной среде с добавлением 10 % телячьей сыворотки. Культивирование проводят при 36 °С. Через 6-7 суток среду удаляют и слой клеток снимают с поверхности стекла 0,02 %-ным раствором этилендиаминтетраук-

сусной кислоты. Через 15-20 мин инкубации в термостате клетки переходят в суспензию.

Способность некоторых опухолевых клеток размножаться в пробирках позволяет применять их в качестве тест-объекта при поиске, выделении и очистке новых антибиотических веществ, обладающих противоопухолевой активностью.

С этой целью можно использовать опухолевые клетки лимфолимы. Для получения асцита клеток лимфолимы белым мышам вводят внутрибрюшинно по 0,3 мл взвеси асцитных клеток. Через 10-12 дней асцит стерильно отбирается и сразу же вносится в пробирки с вышеназванной средой для выращивания клеток в пробирках. Количество среды в каждой пробирке равняется 2 мл. При этих условиях через 48 ч инкубации при 36,5 °С в пробирках без перемешивания происходит увеличение числа клеток в 1,5-2 раза. Размножение клеток в культуре учитывается подсчетом в камере Горяева.

Если исследуемый препарат тормозит развитие и размножение клеток асцита, то это указывает на его антиопухолевое действие.

Применение этого метода позволяет производить первичный отбор противоопухолевых антибиотиков на стадии культуральной жидкости, осуществлять выделение и химическую очистку отобранных антибиотиков. Причем удается обнаружить и выделить противоопухолевые антибиотики, не обладающие подавляющим действием в отношении обычных тест-организмов, биохимического мутанта стафилококка и не действующие на дегидразную активность опухолевых клеток лимфолимы.

3.8 Методы количественного определения антибиотиков

Количественное определение антибиотиков в культуральных жидкостях, готовых препаратах или в разнообразных растворах осуществляют различными методами: биологическими, химическими и физико-химическими. Наиболее

распространены биологические методы, не требующие специального дорогостоящего оборудования и дающие довольно точные результаты.

3.8.1 Биологические методы количественного определения антибиотиков

Данные методы нашли широкое применение на практике. Они основаны на непосредственном биологическом действии антибиотика на используемый тест-организм, чувствительный к данному препарату, а поэтому считаются наиболее объективными.

Омелянский еще в 1906 г. указывал на преимущества биологических методов при количественном учете разных веществ. Он писал: «В лице бактерий химия приобретает новый и поистине неисчерпаемый источник разнообразнейших реактивов, во много раз более точных и более специализированных, чем те, какими располагала эта наука до сих пор».

Однако биологические методы определения антибиотиков имеют и недостатки: длительность проведения анализов, зависимость точности результатов от многих внешних факторов и т. п. Точность биологических методов обычно составляет ± 10 %.

Наиболее широкое распространение среди биологических методов количественного определения антибиотиков получили метод последовательных разведений, диффузионный и турбидиметрический методы.

3.8.1.1 Метод последовательных разведений

Данный метод используется для определения количества антибиотика в культуральных жидкостях, растворах или экстрактах. Для работы подготавливают питательный бульон, пригодный для развития выбранного тест-организма. Непременное условие – бульон должен быть прозрачным. Одновременно с этим подготавливают и культуру тест-организма. Стерильный пита-

тельный бульон разливают в чистые стерильные пробирки; количество бульона должно обеспечивать нужную степень разведения изучаемого антибиотика.

В тех случаях, когда антибиотик обладает высокой биологической активностью и в испытуемом растворе содержится в большом количестве, необходимо подготовить ряд пробирок с питательным бульоном таким образом, чтобы обеспечивалось получение относительно большого разведения. Например, в две пробирки вносят по 9 мл бульона. В первую пробирку вносят 1 мл испытуемого раствора антибиотика (разведение 1:10), тщательно перемешивают и 1 мл смеси переносят во вторую пробирку (разведение 1:100). Затем 1 мл раствора разведения 1:100 смешивают с 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 мл бульона в результате получая разведения 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:600; 1:700 и 1:800. Для дальнейшего увеличения разведения испытуемого антибиотика, последовательно отличающегося на 100, берут 0,5 мл раствора с разведением 1:100, смешивают с 4, 4,5, 5 и 5,5 мл бульона и получают разведения 1:900, 1:1000, 1:1100 и 1:1200. При желании можно данный ряд разведения увеличить до необходимого значения. Иногда используют и другие ряды разведении, например 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160 и т. д. или 1:2, 1:4, 1:8, 1:16; 1:32 и т.д.

В полученном ряду разведений антибиотического вещества в каждую пробирку вносят определенное количество клеток тест-микроба. Затем пробирки помещают в термостат на 20-24 ч при температуре, оптимальной для роста тест-микроба. После этого в пробирках определяется наличие или отсутствие роста тест-организма.

Допустим, что в нашем случае развитие организма начинается при разведении 1:1100 и далее, а во всех предыдущих разведениях, кончая 1:1000, рост тест-микроба отсутствует. Это означает, что в испытуемом растворе содержится 1000 ед. разведения антибиотика. Или для более точного расчета берут среднее значение максимального разведения, при котором отсутствует развитие тест-организма, и минимальное разведение, при котором начинается его развитие.

Методом последовательных разведений можно определить количество антибиотика не только в условных единицах разведения, но и в весовых или стандартных единицах. Для этой цели титрование (разведение) должно проводиться стандартным раствором данного антибиотика, имеющего известную активность, выраженную в мкг/мг или в ед/мг препарата.

Например, необходимо определить концентрацию стрептомицина, содержащуюся в культуральной жидкости *Str.griseus*. Делают ряд разведений культуральной жидкости, освобожденной от мицелия, а параллельно таким же способом делают разведение стандартного раствора стрептомицина, содержащего, например, 10 мкг/мл.

Разведение испытуемой жидкости и разведение стандартного раствора антибиотика необходимо проводить в бульоне с фосфатным буфером при pH 7,8-8,0.

Пример расчета приведен в таблице 6.

Таблица 6 – Определение концентрации стрептомицина методом последовательных разведений

Объект исследования	Номер пробирки											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Разведение	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
Стандарт (10 мкг/мл)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Испытуемый материал	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Примечание – Знак «-» – отсутствие роста тест микроба; знак «+» – наличие роста.												

В данном случае (таблице 6) 10 мкг/мл стрептомицина подавляют развитие тест-культуры в наибольшем разведении, соответствующем 5-й пробирке. Следовательно, 5 мкг/мл вызвали бы подавление роста микроба только в 4-й пробирке, но не в 5-й, а 20 мкг/мл задержат рост в 6-й пробирке, 40 мкг/мл – в 7-й; 80 мкг/мл – в 8-й; 160 мкг/мл – в 9-й; 320 мкг/мл – в 10-й пробирке и т.д.

Сравнивая эти величины, устанавливают, что испытуемый раствор, задерживающий развитие тест-организма в 10-й пробирке (разведение 1:1024), содержит 320 мкг/мл стрептомицина.

Расчет антибиотической активности испытуемого раствора при работе по методу последовательных разведений при наличии стандарта можно производить по следующей формуле

$$X = Ри / Рс Ч С, \qquad (2)$$

где Ри – максимальная степень разведения испытуемого раствора, при которой отсутствует рост тест-организма;

Рс – максимальная степень разведения стандартного раствора, обеспечивающая отсутствие роста тест-микроба;

С – исходная концентрация стандартного раствора антибиотика;

Х – искомая концентрация антибиотика в исследуемом растворе.

В нашем примере Ри=1024, Рс=32, С=10 мкг/мл; искомая концентрации антибиотика

Х = 1024 : 32 Ч 10 = 320 мкг/мл.

Метод последовательных разведений может дать сопоставимые результаты лишь при соблюдении определенных условий, а именно:

1) тщательная стерильность проведения анализов;

2) использование постоянных сред для разведения одного итого же антибиотика;

3) внесение определенного количества клеток или спор тест-организма;

4) определенная длительность инкубации пробирок, засеянных тест-культурой;

Иногда под действием испытуемого антибиотика возникают устойчивые к нему формы тест-микроба. Появление даже единичных резистентных клеток, которые могут дать затем развитие, приведет к ошибочным результатам при определении биологической активности препарата.

Чтобы избежать подобного явления для разведений используют не бульон, а агаризованные среды, разлитые в пробирки. После проведения процесса разведения пробирки размещают в наклонном положении, с тем, чтобы полу-

чить косячки застывшего агара. На поверхность скошенного агара микробиологической петлей высевают суспензию тест-микроба. После этого пробирки помещают в термостат на 24 ч при температуре, оптимальной для развития тест-организма. Расчет активности ведут тем же способом, что и при разведении антибиотика (культуральной жидкости) в жидкой среде. Появление одиночных колоний, образовавшихся из резистентных форм, в расчет не принимается.

Определение антибиотической активности методом серийных разведений можно производить и на чашках Петри. В пробирки, содержащие по 9 мл расплавленного питательного агара, вносят по 1 мл определенного разведения изучаемого антибиотика или культуральной жидкости. После тщательного перемешивания содержимое пробирки выливают в чашку Петри и дают агару застыть. Затем по поверхности пластинки штрихами производят посев тест-организмов. Чашки выдерживают в термостате при оптимальной для используемых тест-организмов температуре в течение времени от 20 до 21ч.

Преимущество этого метода по сравнению с пробирочным методом разведений состоит в том, что в данном случае каждое разведение изучаемого препарата может быть использовано для многих тест-организмов.

3.8.1.2 Диффузионные методы

Количественное определение антибиотиков диффузионными методами основано на способности антибиотических веществ диффундировать в агаровых средах и образовывать зоны, в которых не развиваются используемые тест-организмы.

Величина зоны диффузии антибиотика зависит, прежде всего, от химической природы антибиотического вещества и его концентрации, состава агаровой среды, ее pH, температуры и других факторов, которые необходимо учитывать при проведении анализа.

Антибиотики-полипептиды, обладающие большой и сложной молекулой, диффундируют гораздо медленнее, чем, например, антибиотики ациклического

строения или антибиотики тетрациклиновой природы и гетероциклического строения. Поэтому для количественного определения антибиотиков, трудно диффундирующих в агаризованных средах, необходимо подбирать условия, обеспечивающие лучшую их диффузию. К таким условиям можно отнести добавление к среде отдельных веществ, повышающих диффузию антибиотиков. Так, $CaCl_2$ способствует повышению диффузии грамицидина С. Иногда чашки с агаром, тест-культурой и антибиотиком помещают на 20-24 ч в холодильник (4 °С); тест-организм в это время не развивается, а антибиотик диффундирует. Используя этот метод, можно примерно в два раза увеличить скорость диффузии антибиотика при нормальном периоде роста тест-организма.

Концентрации испытуемых антибиотиков не должны быть слишком высокими, так как установлено, что диаметр зоны задержки роста тест-организма есть линейная функция логарифмов концентрации антибиотика, но лишь в определенных пределах концентрации. Так, увеличение концентрации неомицина выше 5 % по существу не сказывается на величине зоны задержки роста тест-микроба.

Величина зоны задержки роста тест-организма зависит в определенной степени от длительности контакта антибиотика со средой (таблица 7).

Таблица 7 – Величина зон угнетения роста Str.aureofaciens в зависимости от времени контакта антибиотика (на бумажном диске с агаром) (по Teillon, 1953)

Длительность контакта бумажного диска с агаром перед посевом актиномицета	Величина зоны угнетения роста, мм	
	Сернокислый стрептомицин, 0,5 %	Хлорамфеникол, насыщенный раствор
1 минута	13,0	22,0
20 минут	13,0	21,0
2 часа	12,5	23,0
5 часов	15,0	22,0
24 часа	17,0	30,0

Анализы необходимо проводить через определенный интервал времени, так как между моментом посева тест-организма и началом его прорастания проходит какой-то промежуток времени, в течение которого антибиотик продолжает диффундировать в агар и оказывать биологическое действие.

Состав агаровой среды и ее pH также существенно влияют на величину образования зон задержки и рост тест-микроба. Стрептомицин, стрептотрицин, неомицин проявляют антибиотические свойства более сильно в щелочной среде (pH 7,5-8,0), тетрациклиновые антибиотики наиболее активны в слабокислой зоне (pH среды 6,3-6,4).

Наличие в среде ароматических аминокислот снимает биологическую активность антибиотика азасерина по отношению к *E.coli*.

Плотность используемой культуры тест-организма должна быть постоянной для каждой серии опытов, ибо с повышением плотности клеток тест-культуры уменьшается величина зоны задержки ее роста, бактерии заметно влияют на процесс диффузии антибиотика ввиду того, что антибиотические вещества в определенной мере связываются этими организмами.

Применение в опытах постоянной плотности вегетативных микробных клеток и спор тест-организма в агаровой среде дает возможность получать зоны угнетения роста используемой тест-культуры соответствующей величины с резко очерченными краями.

Чаще всего для определения плотности микробных клеток и спор бактерий используют фотоэлектрокалориметр или стеклянный оптический стандарт, выпускаемый Государственным контрольным институтом им. Л.А. Тарасевича (ГКИ); стандарты соответствуют 5, 9, 10 и 11 единицам мутности. В качестве единицы мутности условно принята мутность взвеси тифозных бактерий, содержащая 100 млн. микробных тел в 1 мл. Однако при определении биологической активности антибиотиков в качестве тест-организмов чаще всего используют другие микробы, величина числового эквивалента мутности которых обычно не соответствует величине числового эквивалента мутности тифозных бактерий.

Разработаны соответствующие поправки, которые необходимо вносить при использовании взвеси спор тест-организмов в процессе определения биологической активности антибиотиков. Поправки по отношению к числовому эквиваленту мутности для взвесей тифозных бактерий следующие:

Споры L2 (типа *B.subtilis*) 1/12

Споры *B.mycoides* 1/6

Споры *B.mycoides* (гладкий вариант) …..1/5

Зная эти поправки, можно рассчитать число спор в 1 мл суспензии.

Так допустим, что плотность взвеси спор Bac. subtilis соответствует 5 единицам мутности стандарта ГКИ. Зная, что числовой эквивалент указанной мутности для взвесей тифозных бактерий составляет 100 млн/мл Ч 5 = 500 млн/мл и что соответствующий эквивалент для взвесей спор *B.subtilis* в 12 раз меньше, находим, что концентрация спор в исследуемой суспензии равна 500 млн/мл / 12 = 42 млн/мл.

Соблюдение указанных основных правил постановки опыта при определении биологической активности антибиотиков методом диффузии в агар позволяет получить вполне сравнимые результаты.

Среди диффузионных методов определения биологической активности наиболее широкое применение нашли три метода, рассматриваемые ниже.

Метод с использованием металлических цилиндриков. На поверхность питательного агара в чашках Петри или в специальных кюветах расставляют металлические цилиндрики (с внешним диаметром 8 мм, внутренним диаметром 6 мм и высотой 10 мм) из алюминия или нержавеющей стали. Как правило, питательный агар используют двухслойный: 1-й слой агара наливают из расчета 15 мл на одну чашку Петри (диаметр 9 см); 2-й слой агара, содержащий определенную плотность суспензии тест-организма, разливают на застывшую поверхность первого слоя агара по 5 мл на чашку. На застывшую поверхность второго слоя агара по специальному трафарету расставляют предварительно простерилизованные металлические цилиндрики (5-6 цилиндриков на чашку).

В одни цилиндрики вносят испытуемый раствор антибиотика, в другие – стандартный раствор того же антибиотика с известным числом мкг или единиц активности в 1 мл раствора. Обычно цилиндрики с испытуемым и стандартным растворами чередуют. Затем чашки или кюветы помещают в термостат при температуре, оптимальной для роста тест-организма на 20-24 ч, после чего из-

меряют диаметры зон задержки роста тест-микроба (рисунок 10). Расчет количества антибиотика в 1 мл раствора ведут или по стандартной кривой, полученной на полулогарифмической сетке, или по таблицам Дмитриевой (1958).

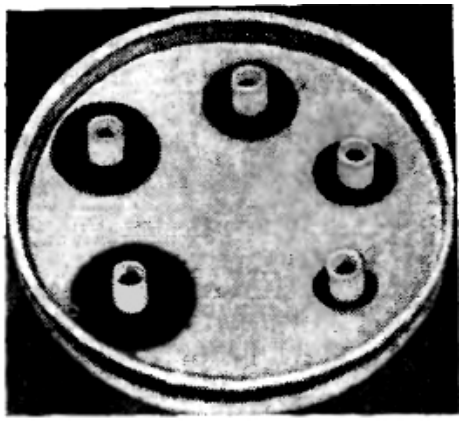


Рисунок 10 – Определение биологической активности антибиотиков диффузионным методом с использованием металлических цилиндриков

Метод с применением лунок в толще агара. В толще агаровой пластинки делают лунки диаметром 8 мм. используя пробочное сверло соответствующего диаметра или специально сделанное приспособление, состоящее из резиновой груши, в которую вставляют заостренную с одного конца металлическую трубочку с внешним диаметром 8 мм.

Блочки, надрезанные пробочным сверлом на всю глубину агаровой пластинки, удаляют с помощью стерильного скальпеля или специального крючка. В одни лунки вносят раствор испытуемого антибиотика, а в другие – стандартный раствор антибиотика (рисунок 11).

Метод лунок имеет некоторые преимущества по сравнению с первым методом (нет необходимости в очистке и стерилизации цилиндриков). При использовании цилиндриков, сделанных из алюминия, иногда может происходить взаимодействие кислых антибиотиков с металлом, что приводит к частичной или полной инактивации препарата. При работе с лунками это полностью исключено.

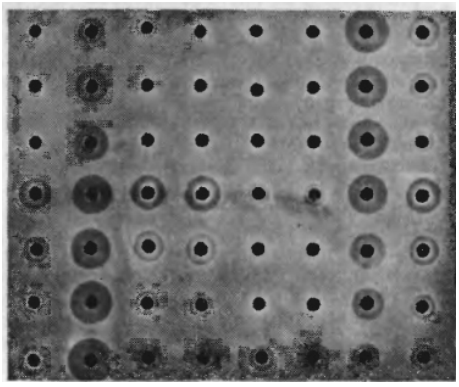


Рисунок 11 – Определение антибиотической активности препаратов в кюветах с использованием лунок в толще агара

При работе с цилиндриками возможно (особенно у начинающих исследователей) подтекание раствора антибиотика из-под неправильно поставленных цилиндриков, что приводит к образованию расплывчатых зон неправильной формы. Метод лунок не дает подобных эффектов.

Метод использования дисков фильтровальной бумаги. На поверхность питательного агара, засеянного тест-организмом, помещают диски фильтровальной бумаги, пропитанные испытуемым раствором антибиотика. В качестве стандарта используют диски, смоченные раствором антибиотика известной концентрации, или специально приготовленные диски, содержащие уже известное количество антибиотиков. Дальнейшие операции проводят так же, как и при работе с применением лунок в толще агара.

В некоторых случаях при использовании бумажных дисков получаются зоны неправильной формы. Это связано с тем, что в данном случае диск фильтровальной бумаги оказывается хроматограммой изучаемого антибиотика и препарат концентрируется в одном участке диска.

3.8.1.3 Турбидиметрические методы

Широкое распространение в практике количественного определения антибиотиков нашли турбидиметрические методы, в основу которых положена

логарифмическая зависимость степени угнетения роста тест-организма от концентрации антибиотика. Метод основан на измерении концентрации клеток тест-микроба, образующих определенную оптическую плотность среды (мутность) в результате роста в присутствии небольших количеств антибиотика. В присутствии небольших количеств антибиотика не происходит полного подавления роста тест-микроба, а лишь задержка темпа их роста, что и сказывается на оптической плотности бульона.

Турбидиметрические методы определения антибиотиков обычно неприемлемы для плотно окрашенных растворов. Но, учитывая высокую чувствительность этих методов, применяются довольно большие разведения исследуемых жидкостей, что приводит к значительному снижению концентрации пигментных веществ, мешающих проведению анализа; в ряде случаев можно использовать турбидиметрический метод и для окрашенных растворов. Оптическую плотность жидкостей определяют с помощью фотоэлектро-калориметра или обычного турбидиметра.

Эти методы пригодны для количественного определения любых антибиотиков при условии наличия стандартного раствора изучаемого препарата.

При подборе быстрорастущих организмов, используемых в качестве тест-объектов, турбидиметрический метод можно использовать как экспресс-метод – ответ получают через 3,5-4 ч.

3.8.2. Химические и физико-химические методы определения различных групп антибиотиков

Химические и физико-химические методы определения различных групп антибиотиков все шире и шире используются в лабораторной практике. Их преимущество по сравнению с биологическими методами состоит в быстром проведении анализов и, следовательно, в быстром получении ответа. В ряде случаев химические и физико-химические методы несколько уступают по точ-

ности биологическим методам. Однако их основное свойство – высокая скорость определения – способствует широкому практическому использованию.

К химическим и физико-химическим методам относят колориметрические и спектрофотометрические методы, основанные на образовании различных соединений или использовании определенных свойств антибиотиков: цветные реакции, исчезновение характерных полос в ультрафиолетовой или инфракрасной частях спектра под действием различных веществ (кислот, щелочей и др.).

Чисто *химические методы* определения количества антибиотиков применяются очень редко. Описано несколько модификаций определения пенициллинов, в основу которых положено поглощение йода продуктами гидролиза этого вещества. Определение пенициллина можно также производить ацидометрическим способом. При расщеплении молекулы пенициллина с помощью пенициллинацилазы или щелочи с образованием пенициллановой кислоты происходит освобождение одной карбоксильной группы, которую можно учесть титрованием.

Чаще применяют колориметрические и спектрофотометрические методы определения концентрации антибиотиков. В основу колориметрических методов положен принцип превращения препарата или его отдельных группировок в окрашенные соединения. Спектрофотометрические методы основаны на свойстве многих антибиотиков давать характерный спектр поглощения в видимом свете или в ультрафиолетовой области.

Определение стрептомицина основано на характерных реакциях различных функциональных групп молекулы антибиотика. Чаще всего применяется мальтольный метод, который состоит в том, что при щелочном гидролизе стрептомицина из стрептозной части молекулы образуется мальтол, который с солями трехвалентного железа дает окрашенное соединение. Этим методом можно определять стрептомицин в растворах товарных препаратов и в культуральных жидкостях после соответствующей их очистки.

Для получения вполне воспроизводимых результатов при работе указанным методом рекомендуется использовать следующую методику: к 10 мл стрептомицина (концентрация 100-300 мкг/мл) добавить 2 мл 0,2 н. гидроксида натрия, опустить сосуд в кипящую водяную баню на 4 мин, затем охладить в водопроводной воде в течение 3 мин, добавить 8 мл 1%-ного раствора железоаммиачных квасцов в 0,55 н. серной кислоте и точно через 3 мин после этого измерить удельную экстинкцию (оптическую плотность, или поглощение).

Для определения маннозидострептомицина, который обычно образуется в определенном количестве вместе со стрептомицином, применяют антрон – вещество, обладающее способностью давать с углеводами в крепких растворах серной кислоты соединение интенсивно зеленого цвета. Определение оптической плотности этого окрашенного соединения обычно проводят на фотоэлектроколориметре.

Определение тетрациклиновых антибиотиков физико-химическими методами также основано на образовании окрашиваемых соединений при взаимодействии этих антибиотиков с хлористым железом, солями меди, азотной или серной кислотами. Тетрациклиновые антибиотики количественно могут определяться спектрофотометрическим методом. Метод основан на исчезновении одного из характерных максимумов поглощения раствора антибиотика после щелочного гидролиза.

Описано несколько *физико-химических методов* определения эритромицина, из которых наиболее широко распространенными являются колориметрический и спектрофотометрический методы.

Колориметрический метод определения эритромицина основан на изменении оптической плотности раствора антибиотика после реакции его с серной кислотой (27 н.). При взаимодействии эритромицина с серной кислотой образуются продукты, окрашенные в желтый цвет.

Замечено, что оптическая плотность испытуемого раствора антибиотика и серной кислоты зависит от температуры сливаемых растворов. Чтобы исклю-

чить это влияние, необходимо измерять оптическую плотность раствора антибиотика после нагревания его с 18 н. H_2S0_4 при 100 °С.

Физико-химический метод нашел широкое практическое применение при определении циклосерина. Метод основан на реакции циклосерина с нитропруссидным реагентом в кислой среде. В результате реакции образуется комплексное соединение голубого цвета, концентрацию которого легко измерить колориметрически.

Нитропруссидный реагент представляет собой смесь равных объемов 4 %-ного раствора нитропруссида натрия и 4 н. раствора NaOH. Реагент можно готовить за 16-24 ч до начала определения и хранить в холодильнике, лучше же готовить реагент перед началом определения.

Метод определения циклосерина состоит в следующем: к 1 мл раствора циклосерина (концентрация от 50 до 200 мкг/мл) добавляют 3 мл 1 н. раствора уксусной кислоты и 1 мл нитропруссидного реагента. После перемешивания раствор оставляют при комнатной температуре в течение 10 мин и измеряют величину оптической плотности.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Выделение продуцентов антибиотических веществ и методы определения их биологического действия»

1 Высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки.

2 Метод обогащения почвы.

3 Метод замораживания – оттаивания почвы.

4 Применение питательных сред, содержащих антибиотики.

5 Методы идентификации микроорганизмов продуцентов антибиотических веществ.

6 Перекрестный антагонизм.

7 Метод хроматографии.

8 Биоавтографический метод.

9 Химические и физические методы обнаружения антибиотиков.

10 Пути выделения продуцентов антибиотических веществ из естественных мест их обитания и первичной идентификации антибиотиков.

11 Методами выделения антибиотиков из нативных растворов.

12 Антимикробный спектр и токсичность.

13 Определение его фармакологических и терапевтических свойств.

14 Лабораторный регламент.

15 Селекция наиболее активных форм продуцентов антибиотиков.

16 Методы выделения наиболее активных форм микроорганизмов продуцентов антибиотиков.

17 Условия культивирования выделенных штаммов микроорганизмов-продуцентов антибиотиков.

18 Сохранение штаммов продуцентов антибиотиков в активном состоянии.

19 Определение антибиотической активности микроорганизмов.

20 Методы определения антибиотической активности микроорганизмов, выросших на твердых питательных средах.

21 Метод агаровых блочков.

22 Метод перпендикулярных штрихов.

23 Определение антибиотической активности микроорганизмов при культивировании их в жидких питательных средах.

24 Метод бумажных дисков.

25 Определение антивирусного действия антибиотиков.

26 Определение противофаговой активности.

27 Определение противоракового действия антибиотиков.

28 Методы определения противоракового действия антибиотиков с использованием экспериментальных животных.

29 Чашечный метод определения противоракового действия антибиотиков с использованием экспериментальных животных.

30 Пробирочный метод определения противоракового действия антибиотиков с использованием экспериментальных животных.

31 Методы количественного определения антибиотиков.

32 Метод последовательных разведений для определения количества антибиотика в культуральных жидкостях, растворах или в экстрактах.

33 Количественное определение антибиотиков диффузионными методами.

34 Диффузионный метод определения биологической активности антибиотических веществ с использованием металлических цилиндриков.

35 Диффузионный метод определения биологической активности антибиотических веществ с применением лунок в толще агара.

36 Диффузионный метод определения биологической активности антибиотических веществ с использованием дисков фильтровальной бумаги.

37 Турбидиметрические методы количественного определения антибиотиков.

38 Химические и физико-химические методы определения различных групп антибиотиков.

4 Образование антибиотиков

Большинство антибиотиков, поступающих в продажу в виде природных соединений или используемых в качестве исходного сырья для получения полусинтетических препаратов, образуются при ферментации в небольшом количестве. Поэтому оптимизация ферментационного процесса, направленная на увеличение образования антибиотика продуцентом, крайне необходима.

Антибиотики представляют собой небольшие молекулы, однако для их синтеза необходимо множество ферментов, объединенных в ферментные системы, как функционально (образование конечного продукта), так и единством регуляции их синтеза. Это важно для понимания физиологии организма-продуцента в особенности при максимализации образования антибиотика в процессе ферментации.

Вторичные метаболиты. Антибиотики являются типичными вторичными метаболитами. Они, вероятно, не играют центральной роли в процессах роста и катаболизма организма и, как правило, образуются после завершения роста популяции. В настоящее время не существует единого мнения о значении вторичных метаболитов для жизнедеятельности микроорганизмов. Однако вряд ли вторичные метаболиты являются «отходами» обмена веществ. Об этом свидетельствует, например, значение нейтральных продуктов, образующихся при брожении, а также достаточно вероятная роль антибиотиков как инструментов антагонизма или веществ, связанных с процессами дифференцировки микроорганизмов.

Первичные метаболиты образуются в период активного роста микроорганизмов и их образование тесно связано с ростом. Таким образом, эффективное образование этих продуктов, как правило, достигается в условиях, оптимальных для роста культуры. Для их получения с успехом применяют непрерывное культивирование. В противоположность этому образование вторичных метаболитов регулируется сложным и не совсем понятным образом, и поэтому проектирование процедуры ферментации часто является достаточно сложным делом.

В большинстве случаев для получения вторичных метаболитов непрерывное культивирование не оптимально. Например, продуценты антибиотиков не образуют их до той поры, пока культура не вступает в стационарную фазу. Весьма примечательно, что классические продуценты антибиотиков почвенные микроорганизмы, такие как *Streptomyces, Bacillus,* миксобактерии и микромицеты, имеют сложный жизненный цикл и, как следствие, проходят различные стадии в процессе жизненного цикла. Последней стадией при периодическом культивировании является спорообразование, коррелирующее с образованием антибиотиков.

Катаболитная репрессия. У многих микроорганизмов, образующих антибиотики, снижается продуктивность в присутствии избытка углерода, в особенности в присутствии, легко утилизируемых соединений, таких как глюкоза. В некоторых исследованиях сообщалось, что уровень активности ферментов, участвующих в синтезе антибиотика, в этих условиях намного ниже. Это предполагает наличие системы регуляции активности ферментов биосинтеза, вероятно, на уровне транскрипции, а не на уровне уже имеющихся ферментов. Этот факт весьма напоминает феномен катаболитной репрессии, изученный на клетках *E. coli.* Известно, например, что в присутствии хорошо усваиваемого источника углерода, такого как глюкоза, в клетках *E. coli* подавляется синтез ферментов деградации менее предпочтительного источника углерода, например, лактозы. Таким образом, можно представить, что почвенный микроорганизм, продуцирующий антибиотик, нуждается в его образовании и убивает конкурента только при недостатке питательных веществ в окружающей среде, а катаболитная репрессия является весьма полезным приспособлением для этой цели. Поскольку феномен катаболитной репрессии существует и в процессе биотехнологического производства антибиотиков, его преодоление возможно при условии, что источник углерода добавляется в среду культивирования небольшими порциями, чтобы существенно не увеличивать его концентрацию в любой данный момент времени. В качестве альтернативы в борьбе с катаболитной репрессией весьма привлекательны попытки получения мутантов, у кото-

рых образование антибиотиков слабо зависит от присутствия избытка источника углерода.

Репрессия источниками азота и фосфатом. Во многих случаях присутствие соединений, являющихся источником азота и фосфора в ферментационной среде, несколько снижает образование антибиотиков. Экологическая выгода такой регуляции, вероятно, подобна выгоде от катаболитной репрессии. Фосфат ингибирует транскрипцию некоторых генов синтеза антибиотиков. В клетках микроорганизмов, чувствительных к регуляции азотом или фосфором, необходима или очень тщательная регуляция концентраций этих соединений в течение всей ферментации или необходимо пытаться получить мутанты, менее чувствительные к этим регуляторным процессам.

Регуляция синтеза при помощи обратной связи. Есть основания предполагать, что сами антибиотики как конечные продукты могут осуществлять регуляцию своего синтеза при помощи отрицательной обратной связи. Данные, подтверждающие это предположение, были получены в экспериментах, в которых пенициллин, добавленный к культуре сверхпродуцента пенициллинсинтезирующего гриба, ингибировал синтез антибиотика.

Регуляция синтеза антибиотика при помощи обратной связи дает возможность увеличить его образование стимуляцией экскреции антибиотика и таким образом снизить его внутриклеточную концентрацию. Многообещающие результаты были получены при стимуляции выхода антибиотика с помощью полиеновых антибиотиков, но при этом появилась новая проблема отделения синтезируемого продуцентом антибиотика от экзогенных полиенов. Возможно, метод увеличения проницаемости клеточной мембраны без добавления экзогенных препаратов, используемый в ряде других биотехнологий, например, при получении аминокислот, может быть использован и для увеличения образования антибиотиков.

Эффекты предшественников. Вторичные метаболиты синтезируются из первичных метаболитов. Для эффективного образования антибиотиков необходимо постоянное наличие их предшественников. Во многих случаях образова-

ние этих предшественников регулируется известными механизмами. В качестве примера того, как регулируется обеспечение предшественниками и как предшественники действуют на образование антибиотиков, можно привести влияние условий культивирования на образование ос-аминоадипиновой кислоты предшественника биосинтеза пенициллина. У грибов α-аминоадипиновая кислота – предшественник биосинтеза лизина. Поскольку лизин является конечным продуктом ферментной системы биосинтеза, высокий уровень лизина в среде подавляет биосинтез ретроингибированием первого фермента пути биосинтеза лизина, (по принципу обратной связи). Это сопровождается уменьшением количества всех промежуточных продуктов пути биосинтеза, включая ос-аминоадипиновую кислоту. Таким образом, избыток лизина сильно ингибирует образование пенициллина *P. chrysogenum.* Удивительной противоположностью является стимулирующее влияние избытка лизина на образование цефамицина С *Streptomyces.* Это происходит вследствие того, что ос-аминоадипиновая кислота синтезируется у прокариот совершенно отличным путем (рисунок 12), в котором лизин является ее предшественником, т.е. одни и те же вторичные метаболиты, используемые в качестве исходного материала, у разных организмов могут быть получены различными путями, которые регулируются различными регуляторными механизмами.

Наряду с α-аминоадипиновой кислотой пенициллин или цефалоспорин нуждаются в цистеине и валине. Путь биосинтеза цистеина различается у различных видов и даже у различных штаммов. У *P. chrysogenum* большая часть атомов серы включается в цистеин из неорганического сульфата среды.

У *C. acremonium* – продуцента цефалоспорина – источником большей части серы цистеина является метионин, образующийся при помощи реакции транссульфирования (рисунок 13).

В этом случае добавление метионина к среде сильно стимулирует образование цефалоспорина по меньшей мере частично за счет увеличения количества цистеина. При исследовании некоторых штаммов, образующих большие количества цефалоспорина С была обнаружена корреляция между уровнем циста-

тионин-γ-лиазы – фермента, участвующего в образовании цистеина, и выходом антибиотика.

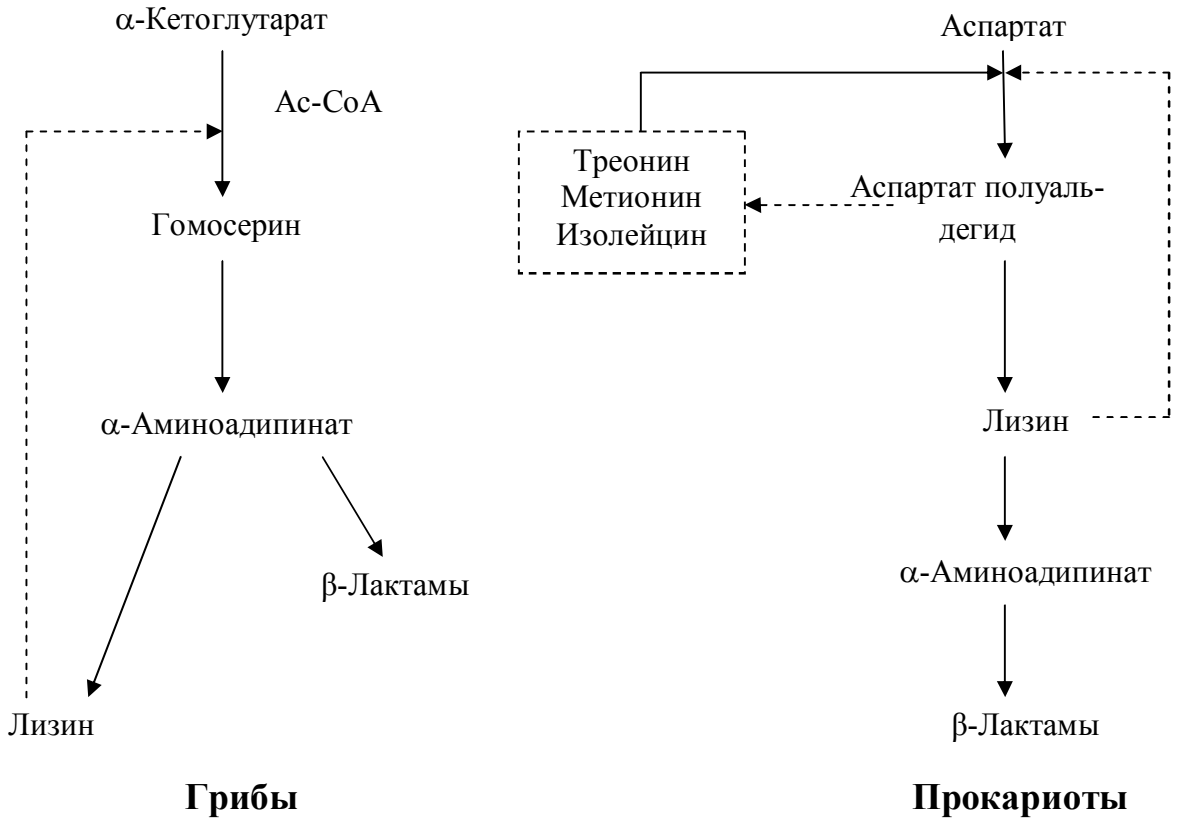


Рисунок 12 – Пути биосинтеза α-аминоадипиновой кислоты у грибов и прокариотов

Однако механизм действия метионина является более сложным, чем это принято считать. Добавление норлейцина, аналога метионина, также стимулирует синтез цефалоспорина С у *C. acremonium,* хотя норлейцин, очевидно, не является предшественником цистеина. Некоторые исследования наводят на мысль, что уровень ферментов синтеза β-лактамов повышается, когда клетки растут в присутствии метионина или норлейцина потому, что эти соединения могут действовать как общерегуляторные молекулы для механизма биосинтеза цефалоспорина.

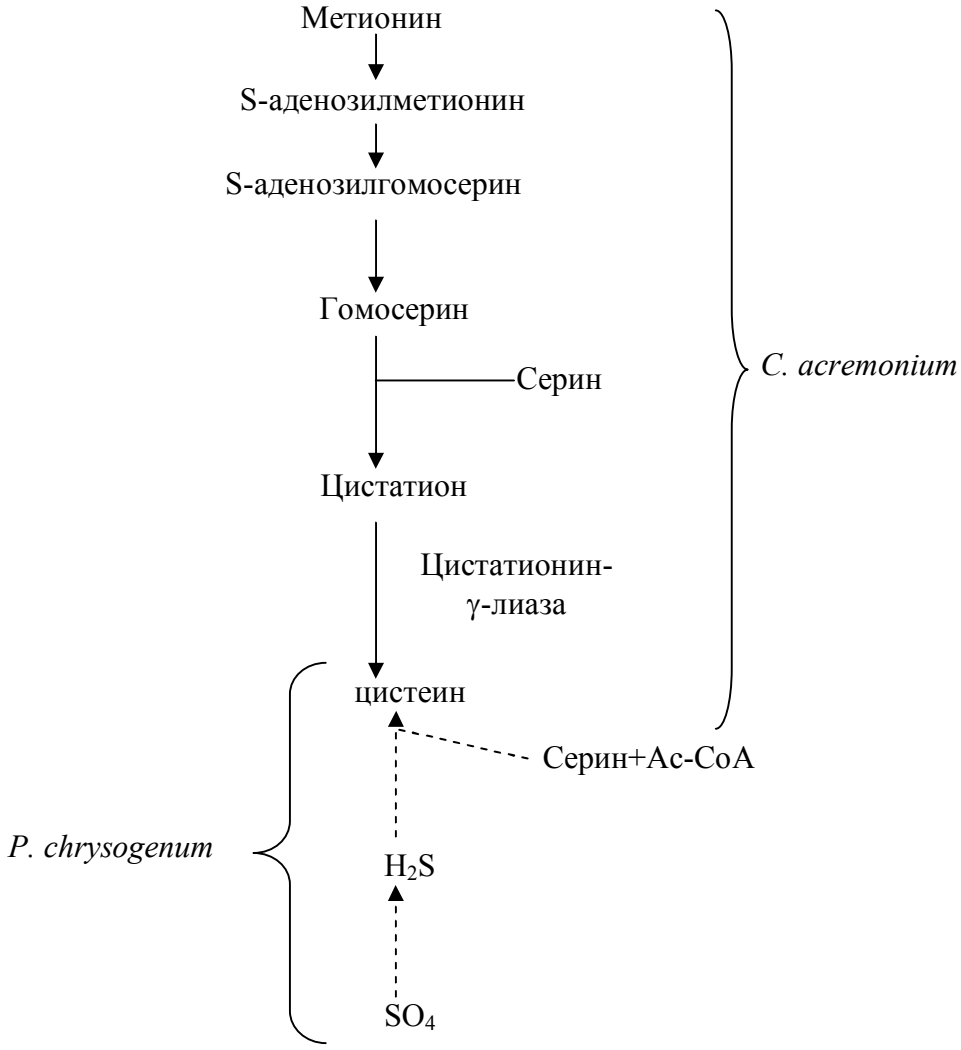


Рисунок 13 – Пути биосинтеза цистеина, используемого в синтезе β-лактама. У *C. acremonium* цистеин образуется путем трансульфирования метионина через цистатионин (непрерывные стрелки), у *P. chrysogenum* – из сульфата (прерывистые стрелки)

Условия ферментации. Большинство процессов ферментации протекает в две стадии. Исходным материалом первой стадии являются споры определенного штамма, так как образование антибиотиков является нестабильным свойством культуры, которое может быть легко утеряно, если культуру сохраняют постоянно растущей путем серийных пересевов. Микроорганизмы культивируют глубинным способом в условиях достаточного аэрирования и источников питания так, что они достигают максимальной плотности в короткое время. На

второй стадии, когда культура переходит в стационарную фазу или прекращает рост, начинается образование антибиотиков. Концентрация ключевых компонентов питания, таких как источники углерода, фосфата и азота должны внимательно контролироваться.

4.1 Генетические методы получения активных продуцентов АБ

Эффективность образования антибиотиков в значительной мере определяется особенностями генотипа штамма-продуцента и с учетом этого обстоятельства исследователями затрачено много усилий на улучшение продуцентов антибиотиков.

Традиционный генетический подход, используемый для увеличения продуктивности антибиотикообразующих организмов всецело основан на случайном мутагенезе и отборе высокопродуктивных штаммов. До недавнего времени скрининг проводили, выращивая клон в жидкой среде и исследуя антибиотическую активность культурального фильтрата. Так как такой скрининг был утомительным и медленным, в одном эксперименте могли исследовать только очень небольшое число клонов. Для увеличения вероятности того, что небольшое число исследованных штаммов будет содержать интересующие мутанты, была необходима индукция большого числа мутаций. У многих таких мутантов имелись нарушения роста. Однако, несмотря на все эти сложности, почти все достигнутые улучшения штаммов, образующих коммерчески важные антибиотики, были получены этим способом, поскольку лучших методов не существовало. Интересно, что степень увеличения продуктивности пенициллина была значительно выше на первых стадиях отбора мутантов. Так, почти 10-кратное увеличение количества секретируемого в среду антибиотика было достигнуто как раз на первых трех стадиях, тогда как для следующего 10-кратного увеличения потребовалось 18 стадий. О биохимической и генетической природе увеличения продуктивности штаммов известно не очень много. Выше уже говорилось, что многие штаммы-суперпродуценты имеют высокую внутриклеточную

концентрацию предшественников, а также высокую активность ферментов синтеза предшественников. В дополнение к этому, у штаммов-сверхпродуцентов пенициллина отмечено значительное увеличение ферментов биосинтеза пенициллина. В некоторых случаях установлено, что высокая активность ферментов обусловлена дупликацией генов и генодозируемым эффектом.

Методы классической генетики. Наиболее эффективное применение методов классической генетики в прошлом заключалось в использовании обратного скрещивания штаммов сверхпродуцентов с исходными штаммами для увеличения выносливости мутантных штаммов. Так как традиционный подход к улучшению штаммов включает много стадий с использованием сильных мутагенов и поскольку на каждой стадии в клетке микроорганизма возникает много мутаций, получаемые в результате штаммы сверхпродуцентов являются постоянно ослабленными, плохо растущими и гиперчувствительными к различным стрессам. После обратного скрещивания таких штаммов с диким типом существует вероятность того, что в потомстве клетки унаследуется сверхпродуктивность мутантных штаммов и выносливость штаммов дикого типа.

Сначала это не казалось возможным с *Penicillium,* не имевшим правильного сексуального цикла, хотя он и относится к эукариотам. Однако возможность образования гетерокарионов в парасексуальном цикле была обнаружена в 1958 г. и использована для улучшения штаммов.

Некоторые штаммы *Streptomyces* осуществляют коньюгативный перенос ДНК. Во многих случаях гены синтеза антибиотиков представлены в виде кластера. Полагают, что большинство генов биосинтеза антибиотиков *Streptomyces* локализованы в хромосоме, хотя в ранних работах высказывается мнение, что эти гены содержатся в плазмидах. Так, в геноме *Streptomyces* делеции очень большого масштаба, около сотен килобаз, встречаются с высокой частотой, и эти делеции часто включают гены образования антибиотиков. Делеции часто сопровождаются интенсивной (свыше 500 раз) амплификацией небольших фрагментов ДНК. Эта частая потеря генов биосинтеза антибиотиков имеет сходство с потерей плазмид, которая вызывает одновременную потерю всех ло-

кализованных в ней генов. Другой недавно открытой характерной чертой генома *Streptomyces* является то, что его хромосома может иногда существовать как линейная ДНК с теломерными последовательностями.

Продуценты антибиотиков часто защищают себя против токсических эффектов своих собственных продуктов. Необходимость в этом особенно актуальна для *Streptomyces,* образующих антибиотики с противоэубактериальной активностью. Многие виды, образующие антибиотики, обладают механизмами устойчивости к антибиотикам, которые они либо инактивируют в клетке, либо выделяют из клетки. Кроме того, во многих случаях устойчивость к антибиотику обусловлена модификацией его мишени в клетке продуцента. В большинстве изученных случаев гены, ответственные за устойчивость, являются частью кластера гена синтеза антибиотиков; это, вероятно, обеспечивает экспрессию генов устойчивости одновременно с активным синтезом антибиотиков.

Комплементарно адресованный мутагенез. Большой проблемой, усложняющей классическую процедуру, улучшения штаммов-продуцентов антибиотиков, основанную на случайном мутагенезе, является очень низкая вероятность мутирования соответствующих генов и высокая частота появления случайных мутаций в других, неродственных генах. Этих проблем можно избежать с помощью мутагенеза только необходимых участков ДНК.

Один из подходов, решающих эту проблему, разработан Джен-Сианг-Хонгом и Б. Эймсом. При использовании этого подхода вначале получают случайные мутанты трансдуцирующего фага, несущего копию гена, аналогичного тому, который расположен в клетках продуцента рядом с комплексом генов биосинтеза антибиотиков и имеет дефект. Мутантным фагом инфицируют клетки продуцента антибиотика, несущие вышеупомянутый дефектный ген. В инфицированные клетки попадает трансдуцирующая ДНК, которая встраивается в гомологичный сегмент хромосомы, заменяет часть хромосомы в процессе рекомбинации и вводит донорную аллель в дефектный ген продуцента. Наряду с этим в клетки продуцента вносится участок мутированной ДНК, встраивающийся в кластер генов биосинтеза антибиотика. Селекцию полученных мутан-

тов осуществляют на минимальных средах, не содержащих продукта дефектного гена исходного штамма продуцента. Все остальные варианты трансдуктантов, несущих случайные мутации, отбрасываются в процессе селекции.

Если гены образования антибиотиков предполагают клонировать, комплементарно адресованный мутагенез может быть проведен *in vitro* с последующей трансформацией реципиентных микроорганизмов. Хотя интактные клетки *Streptomyces* трудно трансформировать, их протопласты (без барьера клеточной стенки), трансформируются легко. Это одна из причин, объясняющих важность клонирования этих генов.

Рациональная селекция. В традиционных методах улучшения штаммов потомство, образующееся после мутагенеза, подвергается скринингу, т.е., просматривая одну за другой все колонии потомства, находят штамм, который образует наибольшее количество антибиотика. Если имеются в распоряжении методы для селекции улучшаемых продуцентов из очень большой популяции потомства, например, 100 миллионов клеток, тогда процесс улучшения штамма достаточно эффективен. Хотя никто еще не предложил общих подходов и общей схемы такой селекции. В каждом конкретном случае используются свои, особые методы селекции. Например, антибиотики пенициллины и тетрациклины способны образовывать хелатные комплексы с ионами тяжелых металлов. Микроорганизмы, образующие эти антибиотики в большом количестве, более устойчивы к ионам тяжелых металлов в среде. Таким образом, селекция мутантов, устойчивых к тяжелым металлам, используется для улучшения штаммов продуцентов пенициллинов.

Биосинтез аминокислот, которые являются исходным материалом для биосинтеза многих антибиотиков, включая (β-лактамы, регулируется обычными механизмами, контролирующими биосинтез первичных метаболитов. Например, биосинтез лизина регулируется при помощи механизма обратной связи конечным продуктом пути биосинтеза, лизином. У *Streptomyces,* как уже говорилось ранее, лизин является предшественником α-аминоадипиновой кислоты, которая необходима для биосинтеза цефамицина. Таким образом, логично до-

пустить, что предотвращение ингибиции обратной связью биосинтеза лизина увеличит включение углерода в цефамицин. Мутанты, резистентные к ингибированию первого фермента пути биосинтеза лизина обратной связью с конечным продуктом ферментной системы (лизином), могут быть положительно селекционированы выращиванием популяции в минимальной среде в присутствии аналога лизина – 8-(2-аминоэтил)-L-цистеина. Такие мутанты являются сверхпродуцентами лизина и могут образовывать в несколько раз больше цефамицина.

Слияние протопластов. Слияние протопластов представляет собой технику, с помощью которой достигается эффективный внутриклеточный перенос генетического материала в виды, которые образуют антибиотики, но не имеют природных механизмов для конъюгации. Этот метод для биотехнологии антибиотиков имеет важное значение. Исследователи, наконец, получили способ для обратного скрещивания своих мутантов-сверхпродуцентов с родительскими штаммами дикого типа для сохранения выносливости у штамма-продуцента.

Из клеток бактерий или грибов получают протопласты, растворяя их клеточную стенку литическим ферментами. Мембраны двух протопластов сливаются (объединяются) при добавлении к ним высоких концентраций (обычно от 20 % до 35 %) полиэтиленгликоля или другого агента, стимулирующего слияние. Эффективность слияния некоторых штаммов в оптимальных условиях достигает 20 %. Затем клеточные стенки регенерируют в подходящей защитной среде. Обычно хромосомы из двух родительских протопластов подвергаются рекомбинации, а лишний материал окончательно удаляется в процессе успешного клеточного деления. Таким образом, многие потомки этих клеток, сохранившиеся после окончания процесса, имеют только один эквивалент генетического материала, который состоит из смеси генов обоих родителей.

Этот метод можно попытаться использовать также для конструирования новых антибиотиков. Путем слияния клеток двух видов, которые синтезируют различные антибиотики, можно получить потомство клеток, которые содержат два набора генов, синтезирующих антибиотики, и они, возможно, станут синте-

зировать новый гибридный антибиотик. Среди аминогликозидов и макролидных антибиотиков, например, имеется большое количество минорных вариантов.

Молекулярное клонирование, применяемое для повышения продуктивности и (или) получения новых антибиотиков. Так как гены, ответственные за образование отдельных антибиотиков, имеют тенденцию группироваться в кластеры, некоторые кластеры генов успешно клонировались в плазмидах. Так, например, Ф. Мальпартида и Д. Гопвуд в 1984 г. клонировали гены для всего пути биосинтеза актинородина. Они осуществили это путем скрининга рекомбинантных плазмид в необразующих антибиотик мутантных клетках хозяина. Носителей плазмид, синтезирующих актинородин, отбирали по характерной для актинородина голубой окраске. Плазмида, имеющая вставку около 30 kb, получала полный набор генов – она передавалась всем известным классам мутантов, неспособных к образованию актинородина, и обеспечивала синтез антибиотика этими штаммами. Клонированы кластеры полных наборов генов, кодирующих образование ряда коммерчески важных антибиотиков. Методы доказательства клонирования включал и введение плазмиды в дефектные мутанты, селекцию на устойчивость к антибиотику и использование олигонуклеотидных зондов, соответствующих аминокислотной последовательности изолированных ферментов.

Молекулярное клонирование генов открыло дорогу разнообразным усовершенствованиям коммерческого производства антибиотиков. Один из практических результатов заключается в возможности создания новых соединений. Например, добавление химически синтезированных аналогов к изопенициллин-N-синтетазе, образованной при сверхэкспрессии клонированного гена, привело к образованию новых β-лактамных соединений.

Второй практический результат заключается в конструировании штаммов для образования новых полусинтетических соединений путем введения в клетки желательных генов и инактивации нежелательных. Например, был сконструирован штамм, образующий 7-амино-цефалоспороновую кислоту путем вве-

дения в *C. acremonium* гена цефалоспоринацилазы из *Pseudomonas diminuta.* Поскольку этот фермент не деацилирует D-аминоадипиновую кислоту боковой цепи цефалоспорина С, в клетки этого продуцента был также введен ген оксидазы D-аминокислот из *Fusarium solani* для превращения боковой цепи в кетокислоту. Это давало возможность цефалоспориназе деацилировать цефалоспорин С, и штамм при культивировании образовывал 7-амино-цефалоспороновую кислоту. Таким образом, отпала необходимость в использовании сложных химических стадий деацилирования цефалоспорина с целью получения исходного материала для получения многих полусинтетических цефалоспоринов.

Далее исследования по клонированию генов позволили обнаружить возможные пути увеличения выхода антибиотиков при ферментациях. Например, возможно увеличение антибиотической продуктивности путем увеличения числа копий стратегических генов, низкий уровень экспрессии которых создает «узкое место» в пути биосинтеза. Подобного рода подход был удачно использован в случае *Cephalosporium acremonium* – продуцента цефалоспорина С. Так как этот организм в качестве конечного продукта образует всего лишь около одной трети цефалоспорина по сравнению с образуемым количеством пенициллина N, исследователи предположили, что узким местом является превращение пенициллина N в цефалоспорин при помощи «экспандазы» (деацетоксицефалоспорин С синтетазы / деацетилцефалоспоринсинтетазы) – оксигеназы, катализирующей превращение пенициллинового ядра в ядро цефалоспорина. Исследователи ввели клонированный ген «экспандазы» в клетки продуцента, который был интегрирован в хромосому, посредством чего увеличилось число его копий. Инженерный штамм синтезировал большее количество цефалоспорина С от 20 % до 40 %. Это коррелировало со значительным снижением секреции пенициллина N этим штаммом, что являлось доказательством успеха экспериментов.

Следующий практический результат заключается в том, что когда антибиотики синтезируются относительно простыми путями, ферменты этих путей могут быть сверхпродуцированы с помощью клонируемых генов и затем пере-

несены в колоночные реакторы для получения антибиотиков или, по меньшей мере, для получения промежуточных продуктов биосинтеза *in vitro.* Исследователи проводили подобные эксперименты, получая пенициллины и цефалоспорины в реакторах с иммобилизованными ферментами, используя неочищенные экстракты из микроорганизмов, образующих такие ферменты. Исходным материалом для биосинтеза β-лактамных антибиотиков являются обычно недорогие аминокислоты, поэтому сверхпродукция только одних ключевых ферментов, например, изопенициллин-N-синтетазы могут сделать эти процессы коммерчески выгодными.

4.2 Среды для культивирования микроорганизмов

Выяснение характера определенного физиолого-биохимического процесса, осуществляемого микроорганизмом, возможно только при тщательном подборе соответствующих питательных сред, использование которых позволит удовлетворительно решить поставленную задачу. При этом нельзя иметь какие-то универсальные среды, пригодные для изучения любого явления или всех закономерностей, связанных с развитием микроорганизма.

При выявлении потенциальных возможностей микроорганизмов образовывать антибиотические вещества подбору сред необходимо уделять самое серьезное внимание.

Понятие «среда для культивирования» включает не только определенный качественный и количественный состав компонентов или отдельных элементов, необходимых для конструктивного и энергетического обмена организма (источники азота, углерода, фосфора, источники ряда микроэлементов, витамины и ростовые вещества), но также и физико-химические и физические факторы (активная кислотность, окислительно-восстановительный потенциал, температура, аэрация и др.). Все эти факторы, взятые вместе и каждый в отдельности, играют существенную роль при развитии микроорганизма и в проявлении им отдельных физиологических и биохимических функций. Обычно изменение

одного из факторов среды влечет за собой изменение другого. Например, внесение в среду в качестве источника азота физиологически кислого соединения $(NH_4)_2SO_4$ может привести в процессе развития организма к резкому изменению pH субстрата, что, в свою очередь, будет сказываться на окислительно-восстановительном потенциале и т. д. В итоге это может резко изменить процесс развития микроорганизма, изменить характер протекаемых реакций обмена веществ.

Все известные среды для культивирования микроорганизмов, используемые в микробиологической практике, *по характеристике их состава* можно разделить на две основные группы: натуральные среды неопределенного состава и синтетические среды, а *по физическому состоянию* – на четыре группы: твердые (приготовленные с агаром (от 1,5 % до 2 %), желатиной или на кремниевых пластинках), полужидкие (с добавлением агара или желатина от 0,25 % до 0,5 %, жидкие и сыпучие (увлажненные отруби, зерно).

Натуральные среды неопределенного состава. Натуральными обычно называют среды, состоящие из природных соединений, продуктов животного или растительного происхождения, имеющих сложный неопределенный химический состав. В качестве природных соединений или продуктов, издавна используемых в микробиологии, применяются различные части зеленых растений, животные ткани, солод, дрожжи, фрукты и овощи, а также навоз, почва и т. д. Большинство из них используется в виде экстрактов или настоек.

Преимуществом натуральных сред неопределенного состава является то, что на них хорошо развиваются микроорганизмы большинства видов, так как в составе таких сред имеются, как правило, все компоненты, необходимые для роста и развития. Эти среды, как правило, содержат ряд аминокислот, некоторые витамины и другие ценные для роста микроорганизмов вещества, а также комплексообразующие соединения, способствующие связыванию микроэлементов и, таким образом, препятствующие их осаждению. Кроме того, эти среды легко приготовлять; материал для них дешев и доступен.

Однако не всякая натуральная среда неопределенного состава пригодна для выявления антибиотических свойств микроорганизмов. Например, некоторые актиномицеты хорошо развиваются на разных по составу натуральных средах, но не образуют в этих условиях антибиотических веществ. Кроме того, среды с неопределенным составом мало пригодны или почти непригодны для изучения обмена веществ микробов – они не позволяют учесть потребление многих основных компонентов среды и выяснить, какие вещества образуются по ходу развития организма и т. д.

Натуральные среды неопределенного состава используются для поддержания организмов, для накопления биомассы или для диагностических целей.

К числу натуральных сред с неопределенным составом следует относить все среды, в состав которых наряду с соединениями известной химической природы входят вещества неопределенного состава. Широкое применение такие среды находят в микробиологической практике, некоторые из них широко используются в промышленной микробиологии для получения антибиотиков, аминокислот, витаминов и других ценных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В качестве примера можно привести несколько типов сред.

Все среды, приготовленные с добавлением агара или желатина, следует отнести к средам неопределенного состава так как агар, получаемый из различных видов морских водорослей, по химическому составу является сложным эфирным комплексом полисахарида с серной кислотой с включением разнообразных элементов. По составу агар близок к пектину, содержит некоторые жирные кислоты, определенные количества биотина и тиамина или его компонентов. Все это свидетельствует о неопределенном составе агара как компонента субстрата.

Композиция натуральных сред неопределенного состава не является также постоянной и потому, что входящие в них растительные или животные продукты не имеют строго постоянного состава, что связано с различными причинами.

Поэтому для получения сопоставимых результатов и особенно для изучения физиологических и биохимических особенностей организма применяются синтетические среды.

Синтетические среды. Под синтетическими следует иметь в виду такие среды для культивирования микроорганизмов, в состав которых входят определенные, химически чистые соединения, взятые в точно указанных концентрациях. Приготовлять синтетические среды следует только на дистиллированной воде.

Синтетические среды по своей композиции могут быть довольно простыми, т. е. они могут состоять из небольшого числа веществ. Вместе с тем они могут быть составлены из большого числа различных компонентов, иметь сложный состав, т.е. быть комплексными средами. Однако если в состав таких комплексных (сложных) сред входят компоненты известного химического состава и в учитываемом количестве, то от этого они не перестают быть синтетическими.

Синтетические среды очень удобны для целей изучения обмена веществ микроорганизмов. Зная точный состав входящих в среду компонентов и их количество, можно, наблюдая за динамикой развития культуры, изучить их потребление и различные превращения в соответствующие продукты обмена.

При правильном подборе необходимых веществ многие организмы способны развиваться на относительно простых по составу средах. Способность расти на простых средах не следует объяснять примитивной организацией микроорганизмов. Наоборот, это скорее свидетельство чрезвычайно сложной ферментативной организации микроорганизма и характеризует его способность синтезировать из элементарных соединений субстрата все в высшей степени сложнейшие белки, витамины и другие компоненты, необходимые для жизнедеятельности организма.

Следует отметить, что разработать хорошую синтетическую среду, обеспечивающую нормальный рост изучаемого организма и достаточный уровень биосинтеза антибиотика или другого продукта жизнедеятельности – дело весь-

ма нелегкое, требующее от исследователя много времени и умения для правильной оценки роли и значения того или иного компонента субстрата.

Несмотря на ряд трудностей, связанных с разработкой синтетических сред, в распоряжении микробиологов и микологов имеется достаточное количество таких синтетических сред, которые по своему качеству не уступают сложным натуральным средам неизвестного состава.

Для изучения различных вопросов процесса обмена веществ микроорганизмов наиболее подходящими считаются жидкие среды. Плотные (агаризованные) среды с успехом могут быть использованы для изучения цикла развития микроорганизма, архитектоники микробных колоний, диссоциации культур, для очистки культур от сопутствующих организмов и проверки чистоты культуры. Агаризованные среды можно широко использовать во многих предварительных исследованиях. Такие среды широко применяются для выделения микробов-антагонистов из почвы и других естественных субстратов.

Сыпучие среды применяются для сохранения и поддержания многих микроорганизмов – продуцентов антибиотиков, в частности актиномицетов и плесневых грибов.

4.3 Качественная характеристика компонентов питательной среды

При использовании тех или иных сред для культивирования организмов с целью выяснения их антибиотических свойств важное значение имеет качественная характеристика отдельных компонентов среды. Под качественной характеристикой входящих в среду компонентов имеют в виду форму основных соединений, в которой они используются.

Источники углерода также могут быть различными: органические кислоты, спирты, сахара и полисахариды, сочетания различных углеродсодержащих соединений и т. д.

Присутствие в среде той или другой формы источника азота или источника углерода или другого компонента провоцирует организм, естественно, по-

разному на них реагировать в зависимости от наличия у микроба тех или иных ферментативных систем и их активности и как результат определенно направлять реакции обмена веществ. Это может способствовать выявлению потенциальных антибиотических свойств микроорганизмов или, наоборот, тормозить их образование.

Подбирая среды нужного состава, следует учитывать специфику культивируемого организма. Это необходимо для создания оптимальных условий (с учетом специфики организма), которые бы способствовали наилучшему росту микроба и биосинтезу необходимых продуктов жизнедеятельности. Например, если организм не может синтезировать некоторые существенные для его жизнедеятельности соединения (как например, аминокислоты или витамины) из простых веществ субстрата, то для его развития следует в состав среды ввести готовые аминокислоты или витамины. К таким «требовательным» организмам относятся некоторые виды бактерий (молочнокислые и др.). Актиномицеты и преимущественно почвенные плесневые грибы, как правило, строят вещества своего тела и довольно сложные по химическому составу конечные продукты обмена из соединений, образуемых из простых компонентов субстрата.

Источники азота. Источники азота оказывают важное влияние на образование антибиотических веществ микроорганизмами. На средах с одними источниками азота организмы могут хорошо развиваться, но не осуществляют в данных условиях биосинтеза антибиотика. Например, продуцент антиопухолевого антибиотика аурантина *S. auranticus* прекрасно развивается на среде, содержащей в качестве единственного источника азота пептон, но при этом не образует антибиотика. Биосинтез аурантина идет на среде с нитратом в качестве источника азота. Обычно в средах для культивирования микроорганизмов в качестве источника азота используют соли азотной, реже соли азотистой кислот, аммонийные соли органических или неорганических кислот, или аминокислоты, белки и продукты их гидролиза (пептоны, гидролизаты). В этих источниках азот находится в окисленной или в восстановленной форме.

В натуральных средах неопределенного состава, содержащих соевую муку, кукурузный экстракт и другие подобные компоненты, азот содержится главным образом в форме белков, питательная ценность которых зависит от наличия у микроорганизмов соответствующих протеаз, расщепляющих эти белки, и определяется тем. насколько легко в процессе ферментативного гидролиза из белков освобождается азот в виде аминокислот и несложных полипептидов, а в конечном счете в форме – NH_2.

Для многих организмов наиболее легко усвояемыми формами азота являются аммонийные соли и аминокислоты, в которых азот находится в восстановленной форме. Так, *S. griseus* хорошо развивается на средах, содержащих аммонийные источники азота, но не может использовать нитраты в качестве единственного источника азота.

Аминокислоты играют существенную роль в метаболизме микроорганизмов. Это объясняется, во-первых, тем, что аминокислоты непосредственно участвуют в синтезе белка (структурного и ферментов) и различных полипептидов; во-вторых, они могут принимать участие в образовании антибиотиков, в том числе и небелковой природы.

Аминокислоты могут оказывать заметное влияние на активность ферментов (индуцировать их образование или репрессировать, подавлять активность). Присутствие в среде одних аминокислот может приводить к образованию других.

Однако многие микроорганизмы с успехом могут использовать и окисленные формы азота, некоторые из них для биосинтеза антибиотика нуждаются именно в нитратном источнике азота (*S. auranticus*, *S. subtropicus* и некоторые другие). По всей вероятности, процесс использования нитратов идет через следующие этапы:

$$\boldsymbol{NO_3 \rightarrow NO_2 \rightarrow NH_3 \rightarrow \text{Аминокислоты} \rightarrow \text{Белок}}$$

Процесс восстановления нитрата до нитрита идет при участии молибденсодержащего фермента нитратредуктазы. По-видимому, процесс превращения NO_2 в NH_3 происходит через образование азотноватистой кислоты ($H_2N_2O_2$), гидроксиламина (NH_2OH) и гидрозина ($NH_2 – NH_2$).

Для ряда актиномицетов нитраты как источники азота иногда усваиваются лучше, чем аммонийные соли. Даже нитриты, если их вносят в среду в небольших количествах, могут использоваться актиномицетами в качестве источников азота. Важно отметить, что использование нитритов тесно связано с источником углерода в среде. Например, в присутствии глицерина нитриты используются гораздо лучше по сравнению с тем, когда в среде присутствует глюкоза.

Доступность того или иного источника азота зависит в основном от химической природы используемого углерода. Так, при развитии *S. coelicolor* на среде с глюкозой происходит образование органических кислот, в силу чего нитрит, образующийся при восстановлении нитрата, оказывается особенно ядовитым. Если же в среде присутствует аспарагиновая кислота, то ее аминогруппа связывает нитриты и они не оказывают токсического действия.

Использование аммония и некоторых органических источников азота плесневыми грибами в большой степени зависит от наличия в среде органических кислот. Небольшие количества (0,1-0,2 %) дикарбоновых кислот с четырьмя углеродными атомами (например, янтарная, фумаровая) способствуют лучшему усвоению азота. Это, по всей вероятности, связано с тем, что в данном случае легче образуются кетокислоты, которые, в свою очередь, связывают аммиак. В этом виде значительно упрощается включение аммиака в метаболизм грибов.

Определенную роль в развитии организмов и образовании антибиотиков играют также катионы и анионы солей используемых источников азота Например, при одной и той же форме азота могут получиться разные результаты, как в развитии организма, так и в образовании антибиотика. Зависит это от тех осо-

бенностей солей, в которых находится данная форма азота, а также от имеющихся в них катионов

Все эти факторы необходимо учитывать при изучении развития микроорганизмов и возможностей образования ими антибиотиков.

В зависимости от источника азота и формы, в которой он присутствует в среде, микроорганизм будет в состоянии синтезировать антибиотическое вещество или он будет лишен этой способности.

Так, продуцент стрептомицина не образует антибиотика при развитии на средах с нитратами или нитритами в тех случаях, когда они являются единственными источниками азота. Образование стрептомицина происходит на средах с аммонийными источниками азота. То же самое можно сказать и в отношении продуцента хлортетрациклина – *S. aureofaciens.*

Биосинтез пенициллина идет более энергично, если в среде наряду с аммонийным источником азота имеется нитратный источник азота.

Альбомицин, выделяемый из культуры *S. subtropicus*, образуется на среде, содержащей в качестве единственного источника азота KNO_3.

Источники углерода. Благодаря различной химической природе, благодаря неодинаковой степени окисленности, источники углерода сами по себе также оказывают существенное влияние на развитие микроорганизмов и, следовательно, на образование ими антибиотических веществ.

Иногда на одних источниках углерода развитие организма и биосинтез антибиотика происходят хорошо, на других – организм или совсем не развивается, или развивается, но без биосинтеза антибиотика.

Например, *B. tnesentericus*, выделенный из ризосферы кукурузы, лучше развивается в жидкой синтетической среде при единственном источнике углерода – глюкозе. Щавелевая, яблочная, лимонная и уксусная кислоты непригодны для развития *B. tnesentericus* и образования антибиотика. При этом наилучшим источником углерода в среде является комбинация двух веществ: глюкозы и аспарагиновой кислоты или глюкозы и молочной кислоты. При раздельном

использовании глюкозы, аспарагиновой кислоты или молочной кислоты антибиотическая активность этой культуры значительно ниже.

При развитии *P. chrysogenum* – продуцента пенициллина – лактоза используется организмом медленнее, чем глюкоза, и это сказывается на выходе антибиотика. Если в среде в качестве источника углерода присутствует только глюкоза, то все обменные процессы, осуществляемые грибом, ускоряются. В этих условиях максимум образования пенициллина происходит приблизительно через 50 часов развития культуры, вследствие чего уровень биосинтеза антибиотика остается низким. В присутствии же лактозы максимум образования антибиотика происходит через 150-160 часов и это способствует повышению выхода пенициллина. Поэтому на практике для получения пенициллина обычно используют одновременно и глюкозу и лактозу, что обеспечивает хорошее развитие гриба и высокий уровень биосинтеза пенициллина.

4.4 Источники минерального питания и их роль в развитии МО

Жизнь микроорганизмов и их биохимическая деятельность во многом зависит от наличия в протоплазме клеток и в окружающей среде неорганических соединений, содержащих такие элементы, как фосфор, калий, кальций, магний, сера, железо, марганец, цинк, медь, молибден и др.

Макро- и микроэлементы играют важную роль в жизнедеятельности микроорганизмов. Многие из них входят в состав протоплазмы микробной клетки в качестве составных частей некоторых ферментов, другие элементы выступают в качестве компонентов, регулирующих осмотическое давление или изменяющих гидрофильность протоплазмы клеток.

В золе микроорганизмов обнаруживаются фосфор, калий, магний, кальций, натрий, сера, железо, марганец, медь, цинк, бор, висмут и некоторые другие элементы.

Однако присутствие того или иного элемента в сухом остатке микроорганизма не всегда указывает на то, что этот элемент действительно необходим

микроорганизму так как некоторые элементы могут адсорбироваться на его поверхности или аккумулироваться в нутрии клетки в процессе жизнедеятельности. При этом большинству из указанных элементов принадлежит активная роль в биохимической деятельности микроорганизма.

4.4.1 Макроэлементы и их значение в жизнедеятельности МО

Макроэлементы (фосфор, сера, калий, кальций и магний) входят в состав клетки как структурные элементы или же являются частью ферментных систем. И в том и в другом случае они выполняют важнейшие физиологические функции клетки: регулируют проницаемость клеточной мембраны, участвуют в переносе энергии, выполняют роль активаторов ряда ферментов и т.д.

Фосфор. Фосфор необходим для жизнедеятельности всех организмов, так как он входит в состав важнейших соединений клетки: нуклеопротеидов, нуклеиновых кислот, полифосфатов, фосфолипидов, а также обнаруживается в некоторых промежуточных продуктах обмена. Помимо этого соединения фосфора играют определенную роль в различных химических превращениях и, в особенности в углеводном обмене и в переносе энергии.

Большинство микроорганизмов легко использует в качестве источников фосфора неорганические ортофосфаты. Отдельные виды могут наряду с использованием фосфатов потреблять и фитаты (соли инозитфосфорных кислот). К числу таких организмов относятся некоторые грибы, например *Penicillium chrysogenum*.

Недостаток фосфора в среде приводит к резкому изменению у актиномицетов обмена веществ, связанного с нарушением потребления и усвоения углеводов и азота. В свою очередь избыток фосфора в среде также резко влияет на метаболизм организмов.

При избытке минерального источника фосфора в среде происходит изменение в биохимическом составе протоплазмы мицелия актиномицетов, нару-

шаются физиологические функции клетки; иногда это резко сказывается на процессе образования антибиотиков.

Продуцент стрептомицина *Streptomyces griseus* весьма чутко реагирует на изменение концентрации фосфора в среде; изменяется содержание в цитоплазме РНК и ДНК в ядерном веществе, что приводит к смещениям в жизненном цикле актиномицета.

Оптимальное содержание фосфора в среде, в зависимости от ее состава, от 14 до 140 мкг/мл обеспечивает хорошее развитие актиномицета и образование стрептомицина. При повышении концентрации фосфора происходит резкое снижение выхода антибиотика.

Левитов и Бринберг в 1967 году условно разделили продуценты антибиотиков по отношению к концентрации фосфора в среде на три группы: *высокочувствительные продуценты*, для которых оптимальная концентрация фосфора в среде составляет менее 10 % (продуценты нистатина, тетрациклинов, флоримицина, ванкомицина), *продуценты средней чувствительности*, для которых оптимальная концентрация фосфора составляет от 10 % до 15 % (продуценты стрептомицина, эритромицина, циклосерина, неомицина) и *малочувствительные продуценты*, для которых оптимальная концентрация фосфора составляет от 18 % до 20 % (продуценты ново-биоцина, грамицидина, олеандомицина).

Сера. Белок и простетические группы некоторых ферментов и коэнзима А содержат серу, без ее наличия в среде не происходит полноценного синтеза белка, нарушаются процессы обмена. Обычно источниками серы в среде являются неорганические сульфаты, поэтому для включения серы в органическую молекулу, входящую в состав белка или витаминов, сульфат должен быть восстановлен.

Наиболее важным серосодержащим компонентом клетки является аминокислота цистеин, присутствующая главным образом в белках в виде аминокислотного остатка. Восстановление сульфата в цистеин в микробной клетке идет с участием ряда ферментов (сульфурилазы, пирофосфатазы, сульфитредуктазы) через образование сложных серосодержащих фосфорных соединений.

Соединения серы участвуют в энергетических процессах микроорганизмов, входят в состав многих физиологически активных соединений.

Сера входит в состав некоторых антибиотиков, образуемых грибами (например, пенициллин, цефалоспорин, глиотоксин), бактериями (бацитрацины, субтилины, низины), актиномицетами (эхиномицины, группа тиострептона), и в другие компоненты, такие, как тиомочевина, метилмеркаптан и др.

Характерной особенностью антибиотиков, относящихся к группе тиострептона (объединяет более 25 антибиотиков, в том числе тиострептон, сиомицин, тиопептин, актинотиоцин и др.), является то, что в составе их молекул содержится до 16 % серы. Сера входит в состав тиазольного цикла, образующегося путем конденсации и последующих превращений цистеиновых остатков.

Сера стимулирует образование протеолитических ферментов у *Penicillium chrysogenum*, что сопровождается параллельным биосинтезом пенициллина. При биосинтезе пенициллина лучшим источником серы для продуцента антибиотика является тиосульфат натрия.

Изменение концентрации серы в среде приводит к изменению физиологического состояния мицелия *P. chrysogenum* и уровня биосинтеза пенициллина. Причем сера выступает в качестве своеобразного конкурента фосфора при воздействии их на мицелий гриба.

Калий. В организме калий выполняет, прежде всего, каталитическую роль. Недостаток калия способствует накоплению щавелевой кислоты у *Aspergillus niger*. Очень низкая концентрация калия в среде вызывает снижение потребления сахара этим грибом.

Калий выступает в качестве активатора некоторых ферментов (амилазы, инвертазы), он способствует увеличению гидратации протоплазмы клетки.

Кальций. Ионы кальция регулируют активную кислотность (pH) среды, а также выступают в качестве фактора, связывающего остатки фосфорной кислоты. Вместе с тем, не входя в состав простетической группы ферментов, ионы кальция активируют некоторые из них (липазы, аденозинтрифосфатазы и др.).

Кальций может выступать в качестве ингибитора некоторых ферментов, активируемых магнием.

При наличии в среде ионов кальция наблюдается снижение лизиса некоторых бактериальных клеток.

Термоустойчивость бактериальных спор связана с наличием в спорах дипиколиновой (пиридин-2,6-дикарбоновой) кислоты, которая в процессе прорастания спор полностью из них исчезает. Также ионы Са играют каталитическую роль в синтезе дипиколиновой кислоты и, таким образом, определяют термостабильность спор.

Известно, что кальций оказывает существенное влияние на азотный, углеводный и фосфорный обмен микроорганизмов.

Магний. Основная функция магния – активация ферментов, необходимых для нормального обмена веществ и роста микроорганизмов.

Ведущая роль Mg^{2+} связана с гликолитическим циклом, где важное значение отводится переносу фосфатов. Довольно часто Mg^{2+} выступает как связующее звено между ферментом (энзимом) и субстратом. Он принимает участие в стабилизации двойной спирали ДНК. Ионы магния играют важную роль в процессе фосфорилирования. Оптимальный эффект действия магния зависит от концентрации источников углерода, от образования организмом оксикислот, от концентрации других ионов, в отношении которых магний является антагонистом. Магний принадлежит к числу весьма физиологически активных металлов. Поэтому его значению в процессе биосинтеза антибиотических веществ необходимо уделять особое внимание.

4.4.2 Микроэлементы и их физиологическая роль

Микроэлементы (Fe, Cu, Zn, Mn, Mo, Co и др.) также играют существенную роль в жизнедеятельности микроорганизмов. Эти микроэлементы входят в состав ряда ферментов, участвующих в процессах метаболизма.

Названные элементы обладают высокой каталитической активностью в процессах внутриклеточного обмена. Их каталитическая активность возрастает в тысячи и миллионы раз в тех случаях, когда ионы металлов соединятся с молекулами органических веществ и образуют так называемые органоминеральные комплексы. Эти внутрикомплексные металлорганические соединения (хелаты) играют важную роль в реакциях фермент – субстрат.

У микроорганизмов в образовании хелатов принимают активное, участие дикарбоновые аминокислоты и белки.

Железо. Ионы железа играют в жизнедеятельности микроорганизмов главным образом каталитическую роль. Железо входит в состав ферментов – активаторов кислорода, первое место среди которых занимает система цитохромов. Недостаток или избыток железа в среде приводит к нарушению тех или иных сторон метаболизма.

Установлено, что существует конкуренция между железом и марганцем за положение в теме железосодержащих ферментов.

Железо наряду с другими металлами, входя в состав окислительно-восстановительных ферментов, играет большую роль в окислительно-восстановительных процессах.

Ионы железа входят в состав некоторых антибиотических веществ. Так, например, продуцент альбомицина *S. subtropicus* образует антибиотик при наличии в среде значительной концентрации железа, железо также входит в состав молекулы этого антибиотика.

Железо необходимо для образования хлорамфеникола и других антибиотиков. Показано, что железо играет важную роль в процессе биосинтеза стрептомицина. Ионы железа наряду с ионами никеля и цинка подавляют активность фермента маннозидострептомициназы, способствующего в процессе развития актиномицета превращению малоактивного маннозидострептомицина в стрептомицин.

Однако ионы железа оказывают угнетающее действие на биосинтез хлортетрациклина вследствие образования комплекса (Fe-антибиотик), который вступает в связь с клетками мицелия актиномицета.

Влияние железа на биосинтез тетрациклина культурой *S. aureofaciens* зависит как от концентрации этого элемента в среде и ее состава, так и от особенностей штамма. Концентрация железа, равная от 25 до 35 мкг/мл, не меняется в течение всего процесса развития актиномицета. Добавление к среде магния стимулирует образование тетрациклина, а микроэлементы бор, кобальт, литий, цинк, молибден, вольфрам, алюминий, олово угнетают биосинтез этого антибиотика.

Известно также, что железо и медь угнетают процесс спорообразования у бактерий.

Медь. Наряду с железом существенную роль в метаболизме микроорганизмов играет медь. В сочетании со специфическими белками она образует ряд ферментных систем. Представителями этой группы ферментов являются полифенолоксидазы и аскарбиноксидазы, нитратредуктаза, альдегидоксидаза и др. Недостаток меди резко снижает активность названных медьсодержащих ферментов.

В процессе биосинтеза некоторых антибиотиков ионы железа и меди иногда выступают как антагонисты. Известно, что ионы железа необходимы для биосинтеза пенициллина. Однако добавление меди ($CuSO_4$) к среде тормозит процесс образования антибиотика, но не оказывает влияния на рост гриба.

Внесение в среду железа ($Fe_2(SO_4)_3$) снимает вредное для биосинтеза пенициллина действие меди.

Цинк. Как и другие элементы минерального питания, цинк играет важную роль в биохимической деятельности микроорганизмов. Он участвует в построении некоторых ферментных систем (фосфатаз, энолаз, полипептидаз). Известно, что ионы цинка оказывают влияние на углеводный, азотный и фосфорный обмены ряда организмов и участвуют в окислительно-восстановительных процессах.

Ионы цинка выполняют каталитическую функцию в РНК-полимеразах микроорганизмов. Поэтому при недостатке ионов цинка в среде может происходить непосредственное нарушение информационной РНК при синтезе белков, в том числе и ферментных систем, что в свою очередь, может приводить к изменению синтеза антибиотиков.

Цинк оказывает влияние на процесс накопления грибами органических кислот, в частности лимонной кислоты. Этот элемент способствует биосинтезу ряда антибиотических веществ (хлорамфеникола, стрептомицина, пенициллина и др.). Например, недостаток цинка в среде для развития продуцента стрептомицина приводит к значительному замедлению роста актиномицета. Отсутствие в среде ионов цинка резко снижает образование неомицина.

Марганец. Элемент входит в состав многих ферментных систем и, в первую очередь, в состав карбоксилаз. Он принимает участие в синтезе протеиназ. Марганец входит также в состав фосфорилаз, которые участвуют в переносе фосфорной кислоты от аденозинтрифосфата.

Установлено, что марганец способствует сохранению внутриклеточных энзимов, участвующих в синтетических процессах при образовании спор некоторыми аэробными бактериями. Таким образом, в присутствии ионов марганца происходит стимулирование процесса спорообразования у бактерий.

Кобальт. Определенное влияние на различные стороны метаболизма микроорганизмов, в том числе на процессы биосинтеза некоторых антибиотиков, оказывает кобальт. Установлено, например, что ионы кобальта повышают биосинтез таких антибиотиков, как гентамицин, курамицин А, фосфономицин. Недостаток кобальта в среде снижает процесс образования антибиотика, а его избыток подавляет биосинтез гентамицина.

4.5 Влияние различных факторов на жизнедеятельность МО

Хлор, йод, бром, фтор. Роль галогенов в жизни микробов и их биохимической деятельности неизвестна. Показано, что эти элементы входят в состав

некоторых тетрациклиновых антибиотиков и хлорамфеникола. Нередко хлор и бром выступают в качестве антагонистов в процессе биосинтеза названных антибиотиков.

Вода. Известно, что вода играет чрезвычайно важную роль во всех жизненных процессах, хотя сама по себе она не является питательным веществом или источником энергии. Она входит в живую клетку как важнейшая ее часть и составляет единую систему с элементами клетки. Вода – растворитель, способствующий проникновению в клетку необходимых веществ и выводу из клетки продуктов обмена. В клетках вода находится не только в виде чистого растворителя, но также в виде соединений с углеводами, белками и другими веществами, тесно взаимодействуя с макромолекулами клетки. Гидратирование и дегидратирование органических молекул – важнейший этап в превращении химических компонентов протоплазмы.

Поступление воды в бактериальную клетку регулируется цитоплазматической мембраной.

Неизвестно, какую роль в метаболизме микроорганизмов имеют связанная вода, тяжелая вода и различные полимеры воды (H_2O; $(H_2O)_2$; $(H_2O)_3$ и т. д.). В литературе имеются данные о том, что связанная вода влияет на устойчивость бактериальных спор к действию неблагоприятных условий. Установлено, что скорость роста *E. coli* более низкая в среде, приготовленной на свежей дистиллированной воде (преимущественно моно- и дигидрол), чем в среде, приготовленной на воде свежерастопленного льда (преимущественно тригидрол).

Высокополимеризированные молекулы воды являются весьма важными во многих физиологических процессах. Этим самым, по мнению некоторых авторов, объясняется богатство микрофлоры в Северном океане.

Сведения о влиянии воды различных форм на процесс антибиотикообразования у микроорганизмов отсутствуют.

Влияние pH среды. Активная кислотность (pH) среды оказывает существенное влияние на развитие микроорганизмов, на характер их обмена и, следовательно, на процесс образования антибиотиков. Влияние pH может проявлять-

ся как непосредственное воздействие ионов водорода или гидроксильных ионов на клетку или как косвенное действие через изменение степени диссоциации веществ субстрата. Изменения pH среды заметно сказываются на активности ферментов микроорганизмов, состоянии промежуточных продуктов, их диссоциации, растворимости и т.д. Таким образом, изменение активной кислотности среды оказывает значительное влияние на выход конечных продуктов метаболизма микроорганизмов.

Перед посевом микроорганизма, в первую очередь необходимо проверить значение pH среды.

Многие бактериальные организмы, образующие антибиотики, развиваются лучше при нейтральном значении исходной активной кислотности среды (pH около 7,0). Хотя некоторые бактерии, например молочнокислые стрептококки, синтезирующие низин, развиваются в среде при pH, равном от 5,5до 6,0.

Большинство актиномицетов-антагонистов хорошо развивается в тех случаях, когда начальное значение pH среды находится в пределах от 6,7 до 7,8. В подавляющем большинстве случаев актиномицеты не развиваются при уровне pH ниже 4.

В последние годы выделены ацидофильные стрептомицеты, оптимум pH развития которых лежит в пределах от 3,5 до 6,5.

Грибы, как правило, могут развиваться при слабокислой начальной реакции среды (pH равно от 4,5 до 5).

В ходе развития организмов происходит изменение pH среды, которое зависит как от состава субстрата, так и от физиологических особенностей самого организма.

Иногда можно заранее сказать, в какую сторону будет идти изменение pH субстрата при развитии на нем того или иного микроорганизма. Так, если в среде в качестве единственного источника азота присутствует физиологически кислая соль (например, аммоний сернокислый) и отсутствуют в достаточном количестве, например, ионы кальция, то при развитии любых организмов, использующих азот аммония, будет идти довольно сильное подкисление субстра-

та. И, наоборот, если в среде имеется в качестве единственного источника азота физиологически щелочная соль (например, KNO_3), то при использовании азота этого соединения будет идти подщелачивание субстрата. Среда, как правило, будет подщелачиваться и в том случае, если организм при развитии в качестве источников углерода активно использует соли органических кислот.

Следует отметить, что как сильное подкисление, так и значительное подщелачивание субстрата может приостановить развитие организма, прекратить процесс образования антибиотика.

Следовательно, составлять среды надо с таким расчетом, чтобы при развитии организмов в них pH среды по возможности остался в пределах нормы, необходимой для развития микроба и биосинтеза антибиотического вещества.

Температура. Для нормального развития микроорганизмов и образования ими антибиотических веществ необходима определенная температура.

Различные группы микроорганизмов для своего развития с образованием антибиотиков нуждаются в различных оптимальных температурах. Для большинства бактериальных организмов температурный оптимум развития лежит в границах от 30 °С до 37 °С. Для *B. brevis* – продуцента грамицидина С – оптимальной температурой для развития и биосинтеза антибиотика является 40 °С. Хотя этот же организм может нормально развиваться и синтезировать антибиотик и при температуре 28 °С, при этом лишь максимум накопления грамицидина запаздывает примерно на 24 часа. Актиномицеты – продуценты антибиотиков, как правило, культивируются при температуре от 26 °С до 30 °С, хотя некоторые виды стрептомицетов могут развиваться как при пониженных температурах (от 0 °С до 18° С), так и при повышенных (от 55 °С до 60 °С). Для большинства плесневых грибов оптимальной признана температура от 25 °С до 28 °С. Для термофильных микроорганизмов температурный оптимум лежит в пределах от 50 °С до 65 °С.

Отклонение температуры развития в ту или другую сторону обычно вызывает замедление роста микроорганизма и снижение выхода антибиотика. Обусловлено это тем, что температура оказывает существенное влияние на ак-

тивность ферментов продуцентов антибиотиков, активность транспортных систем и на другие важные физиолого-биохимические функции микробной клетки. Так, транспорт нейтральных аминокислот в клетки актиномицетов осуществляется стереоспецифической транспортной системой, единой для всех этих аминокислот. Поступление в клетки актиномицета L-валина – основного компонента биосинтеза остатков L-метил-L-валина и D-валина в полипептидных цепях актиномицинов – происходит с помощью системы активного транспорта. Активность этой системы заметно изменяется в зависимости от температуры, проявляя максимум в пределах от 18 °С до 23 °С.

Аэрация – один из существенных факторов условий культивирования, определяющих характер развития микроорганизмов и их биосинтетическую активность.

Большинство изученных продуцентов антибиотиков – аэробы, а потому для их оптимального развития необходима определенная степень аэрации среды. Известно, что степень аэрации служит одним из обычных способов изменения окислительно-восстановительных условий, которые являются основным средством изменения процессов обмена веществ у микроорганизмов, в том числе и процессов, связанных с образованием антибиотиков.

Аэрирование культур осуществляется в основном тремя способами:

а) путем продувания определенного объема воздуха через культуральную жидкость с одновременным ее перемешиванием или без него;

б) путем встряхивания культуральной жидкости, находящейся в колбах, на специальных аппаратах;

в) путем выращивания микроорганизмов в виде пленки на поверхности питательной среды.

Наиболее совершенным методом аэрации следует признать метод продувания воздуха через культуральную жидкость с одновременным ее перемешиванием. В этом случае степень аэрации культуры можно учитывать количественно.

Степенью аэрации культуры, равной единице, является такая аэрация, при которой через определенный объем среды за одну минуту продувается такой же объем воздуха. Иными словами, степень аэрации равна единице, если через 100 л культуральной среды пропускается за одну минуту 100 л воздуха. Если степень аэрации равна 0,5, то это означает, что через 100 л культуральной жидкости пропускается в минуту 50 л воздуха.

Установлено, что если степень аэрации близка к единице, происходит максимальное накопление ряда антибиотиков (пенициллина, стрептомицина и др.). Уменьшение степени аэрации среды или ее чрезмерное увеличение приводит к уменьшению выхода антибиотика.

Интенсивность аэрации определяется скоростью поступления в реакцию кислорода, растворенного в единице объема среды. Для количественных результатов определения растворенного в среде кислорода часто используют специальные датчики. Наиболее удобны платиновые электроды, защищенные от окружающей среды газопроницаемой пленкой.

Применение сульфитного метода при определении интенсивности аэрации позволяет получить лишь сравнительную оценку, но не дает данных по количественному содержанию кислорода в субстрате.

Насыщение культуральной среды кислородом зависит не только от количества воздуха, пропускаемого через единицу объема среды, но и от способа перемешивания, скорости работы мешалок, состава среды и концентрации растворенных в ней веществ, а также от температуры культивирования.

Перемешивание культуральной жидкости способствует равномерному распределению питательных веществ и перемещению их к клеткам микроорганизма. Перемешивание обеспечивает также удаление с поверхности клеток продуктов обмена и лизиса клеток, более равномерное распределение кислорода в культуральной жидкости. Все это улучшает условия развития микроорганизмов и повышает их физиолого-биологическую активность, связанную с биосинтезом антибиотиков.

При культивировании микроорганизмов в колбах на качалках степень аэрации среды зависит от числа оборотов качалки в минуту и объема культуральной жидкости: чем меньше объем среды в колбе, тем выше ее аэрация. Поглощение кислорода средой увеличивается, если вместо обычных конических колб применяются колбы с отбойниками

Степень аэрации культур, выращиваемых в виде пленки на поверхности жидкой среды, можно регулировать изменением площади развития организма и толщины слоя жидкости. С увеличением площади развития организма и уменьшением слоя жидкости аэрация культуры будет большей.

Интенсивность аэрации культуры продуцента того или иного антибиотика должна коррелировать с составом среды. С повышением концентрации компонентов среды для развития продуцентов ряда антибиотиков (пенициллина, стрептомицина, новобиоцина, хлортетрациклина, окситетрациклина и др.) интенсивность аэрации культуры необходимо повышать.

Изменения условий аэрации приводит не только к изменению процесса обеспечения продуцента антибиотика кислородом, удалению из среды углекислого газа и других летучих продуктов метаболизма, но и к изменению характера обмена веществ организма. Так, например, в условиях ухудшения аэрации среды для развития *S. aureofaciens* в культуральной жидкости повышается содержание летучих органических кислот и снижается биосинтез тетрациклина.

Следовательно, только при учете всех особенностей культивирования организма, при изучении влияния различных компонентов субстрата, физико-химических и физических факторов среды можно определить способность микроорганизма образовывать антибиотическое вещество. Создавая организму разнообразные условия культивирования, мы тем самым определяя, какие из них наиболее благоприятны для выявления потенциальных возможностей биосинтеза антибиотиков.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Образование антибиотиков»

1. Генетические методы получения активных продуцентов АБ
2. Среды для культивирования микроорганизмов
3. Качественная характеристика компонентов питательной среды
4. Источники минерального питания и их роль в развитии МО
5. Макроэлементы и их значение в жизнедеятельности МО
6. Микроэлементы и их физиологическая роль
7. Влияние различных факторов на жизнедеятельность МО

5 Классификация антибиотиков

Антибактериальные препараты (АБП) получают в ходе промышленного производства и для них характерна общность с антибиотиками механизмов и типов воздействия на микробную клетку (при отсутствии негативного воздействия на макроорганизм).

В настоящее время различают несколько видов классификации АБП:

1) по механизму действия на бактериальную клетку (воздействие АБП на отдельные компоненты бактериальной клетки);

2) по спектру действия

а) препараты, действующие преимущественно на грамположительные и грамотрицательные кокки, некоторые грамположительные микроорганизмы. К ним относятся бензилпенициллин, бициллины, феноксиметилпенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения, макролиды, ванкомицин;

б) антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных палочек: хлорамфеникол, тетрациклины, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин, азлоциллин и др.) и цефалоспорины 2-го поколения;

в) антибиотики с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных палочек (полимиксины, цефалоспорины 3-го поколения);

г) противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, рифампицин);

д) противогрибковые антибиотики (нистатин, леворин, гризеофульвин, амфотерицин В, кетоконазол, анкотил, дифлюкан и др.);

3) по происхождению классифицируются в зависимости от продуцента АБП, а также в зависимости от условий биосинтеза (происхождения) все АБП подразделяются на: *природные* – продукты жизнедеятельности микроорганизмов, получаемые в ходе биосинтеза; *полусинтетические* – результат химической трансформации молекулы природного АБ; *синтетические* – несуществующие в природе вещества, полученные в ходе полного химического синтеза;

4) по химическому строению классифицируются на основании общих признаков в химическом составе АБП;

5) по типу воздействия на микробную клетку выделяют следующие группы АБ: *бактерицидные* – способные вызывать лизис клетки, и *бактериостатические* – приостанавливающие размножение.

Бактерицидные АБП – пенициллины, фторхинолоны и хинолоны, ванкомицин, ко-тримоксазол, нитроимидазолы, рифампицин, полимиксины, фосфомицин, диоксидин. Бактерицидные препараты обычно более предпочтительны для лечения тяжелых инфекционных заболеваний (эндокардита, менингита, сепсиса, остеомиелита, инфекций у больных с иммунодефицитами).

Бактериостатические АБП – тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин) и другие фениколы, макролиды, линкосамиды, сульфаниламиды, нитрофураны. Некоторые бактериостатические АБ (новые макролиды, особенно – азитромицин, нитрофураны, клиндамицин, хлорамфеникол) в высоких концентрациях способны проявлять бактерицидное действие в отношении определенных бактерий. Один и тот же АБП может проявлять различное действие на различные бактерии: хлорамфеникол (левомицетин) действует на гемофильную палочку и пневмококк бактерицидно, а для энтеробактерий он является бактериостатическим препаратом.

5.1 Классификация антибиотиков по механизму действия

Мишени действия АБП в различны и находятся либо в клеточной мембране, либо внутри клетки (рисунки 14, 15).

По механизму антимикробного действия антибиотики можно разделить на следующие группы:

- ингибиторы синтеза клеточной стенки (муреина);
- вызывающие повреждение цитоплазматической мембраны;
- подавляющие белковый синтез;
- ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот.

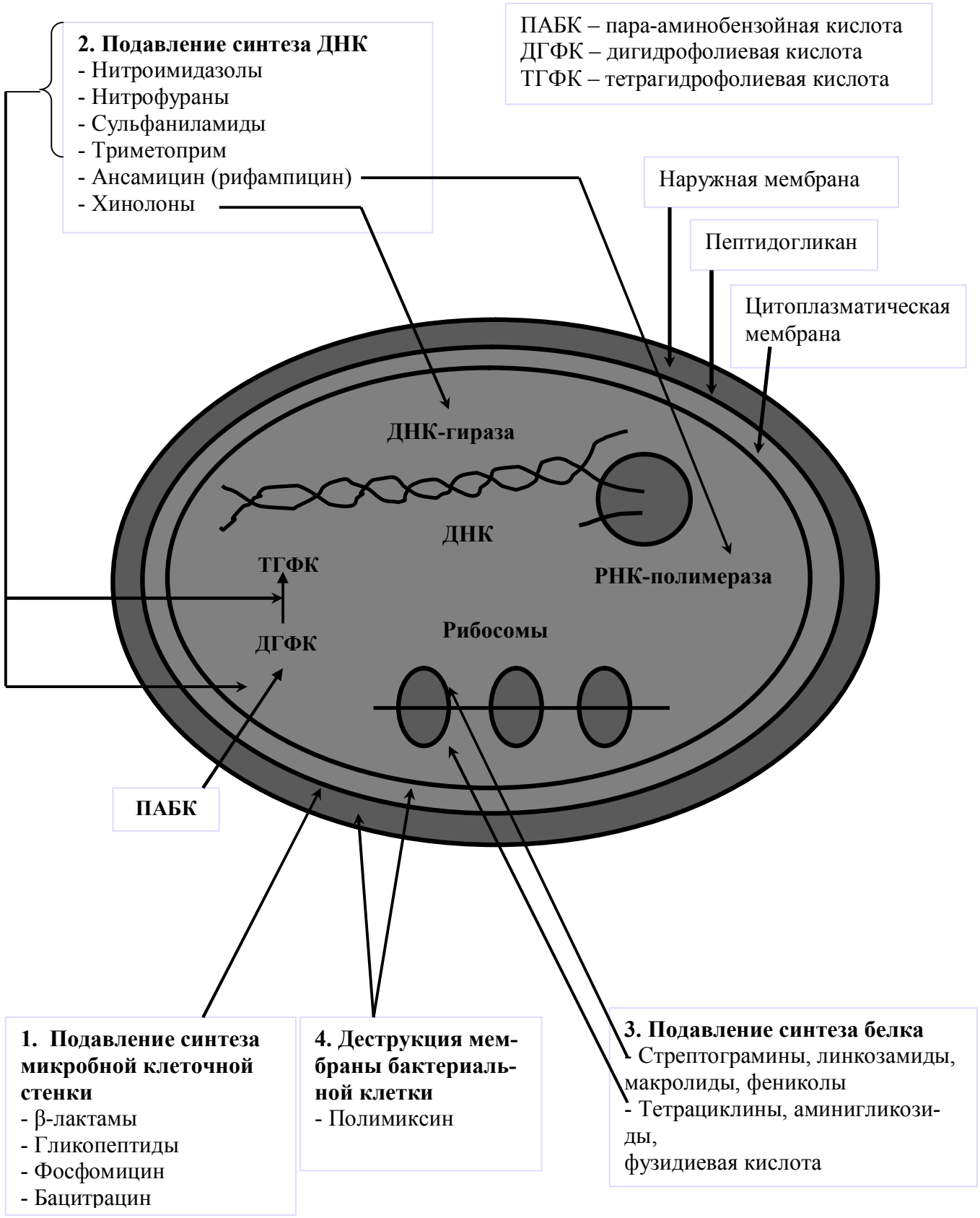


Рисунок 14 – Основные механизмы действия антибактериальных препаратов (Michele German-Fattal, 1999 г.)

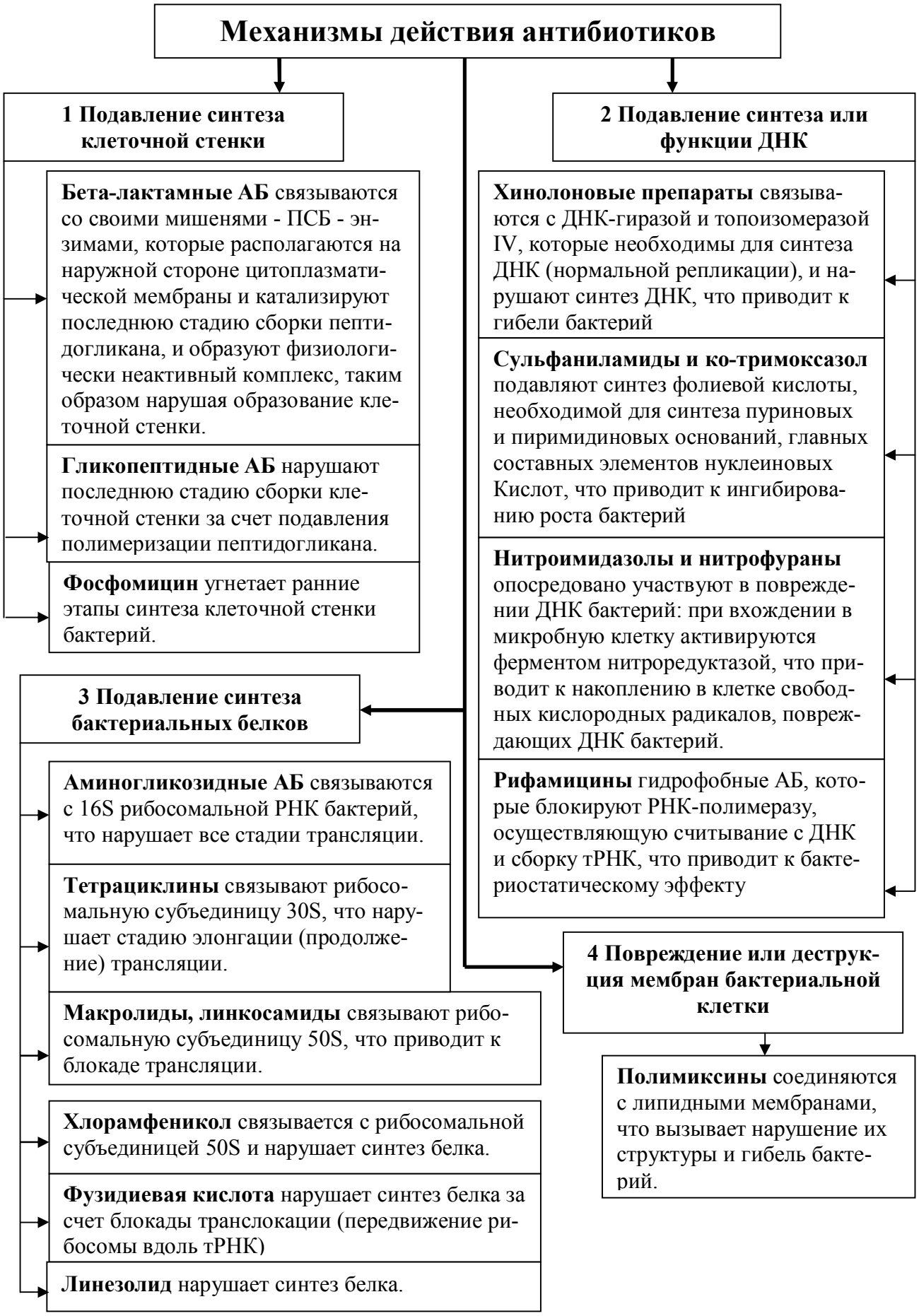


Рисунок 15 – Механизмы действия антибиотиков

Механизмы действия различных групп β-лактамных антибиотиков. Общим фрагментом в химической структуре БЛА является β-лактамное кольцо, именно с его наличием связана микробиологическая активность этих препаратов.

Мишенью действия БЛА в микробной клетке являются ферменты транс- и карбоксипептидазы, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов – пептидогликана.

Благодаря способности связываться с пенициллином (и другими БЛА) эти ферменты получили второе название – *пенициллинсвязывающие белки* (ПСБ). Молекулы ПСБ жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки, они осуществляют образование поперечных сшивок.

Связывание БЛА с ПСБ ведет к инактивации последних, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Таким образом, уровень активности конкретных БЛА в отношении отдельных микроорганизмов в первую очередь определяется их аффинностью (сродством) к ПСБ. Для практики важно то, что чем ниже аффинность взаимодействующих молекул, тем более высокие концентрации антибиотика требуются для подавления функции фермента.

Однако для взаимодействия с ПСБ антибиотику необходимо проникнуть из внешней среды через наружные структуры микроорганизма. У грамположительных микроорганизмов капсула и пептидогликан не являются существенной преградой для диффузии БЛА. Практически непреодолимой преградой для диффузии БЛА является липополисахаридный слой грамотрицательных бактерий. Единственным путем для диффузии БЛА служат пориновые каналы внешней мембраны, которые представляют собой воронкообразные структуры белковой природы, и являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки.

Механизм действия препаратов группы пенициллинов и цефалоспоринов. Пенициллины (и все другие β-лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия – пенициллиносвязывающие белки (ПСБ) бактерий,

которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана – биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Поскольку пептидогликан и пенициллиносвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β-лактамов нехарактерна.

Механизм действия препаратов группы карбопенемы. Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β-лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект (ПАЭ).

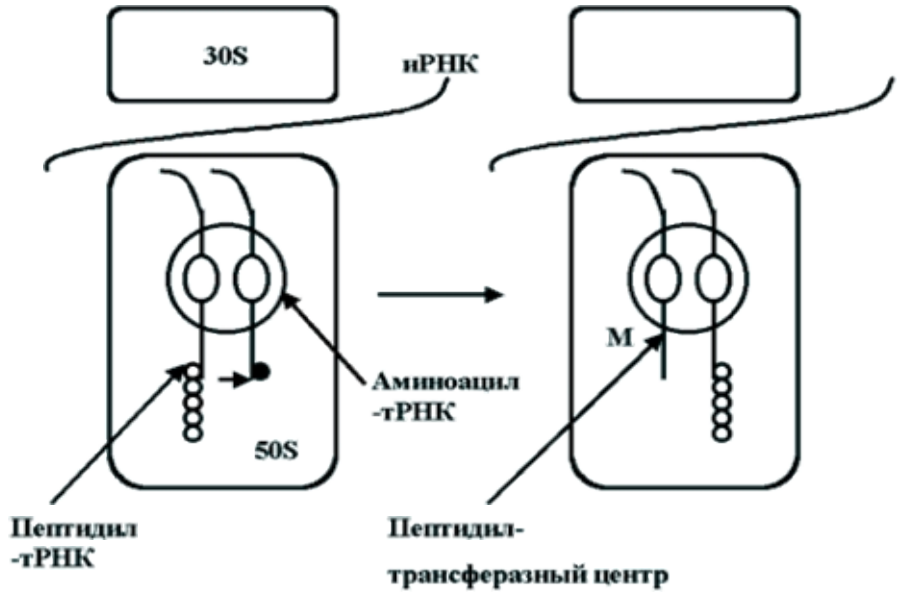
Механизм действия препаратов группы монобактамы. Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

Группа аминогликозидов. Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови. При совместном использовании с пенициллинами или цефалоспоринами наблюдается синергизм в отношении некоторых грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.

Группа тетрациклинов. Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке.

Группа макролидов. Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Молекула антибиотика способна обратимо связываться с каталитическим пептидил-трансферазным центром (P-site) рибосомальной 50S-субъединицы и вызывать отщепление комплекса пептидил-тРНК (представляющего собой растущую пептидную цепь) от рибосомы. При этом нарушается

цикличность последовательного присоединения пептидной цепи к пептидил-трансферазному центру (P-site) и акцепторному аминоацил-тРНК-центру (A-site) 50S-субъединицы, то есть ингибируются реакции транслокации и транс-пептидации (рисунок 16).



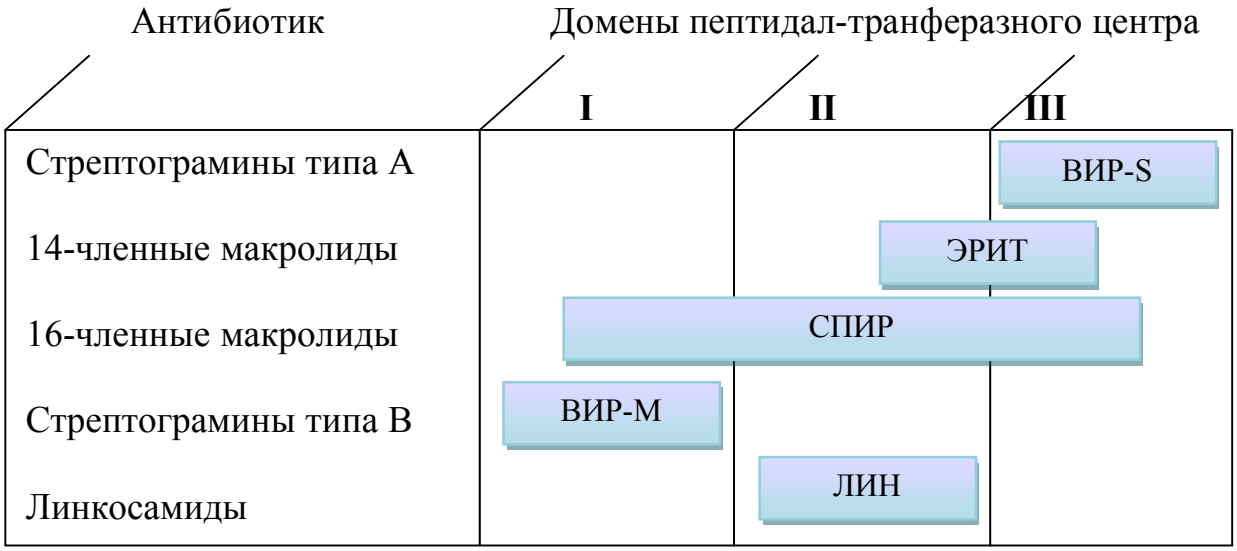
М - точка приложения действия макролидов

Рисунок 16 – Механизм синтеза белка в рибосоме бактериальной клетки. (по P. Vanuffel, C. Cocito (1996))

В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Связывание макролидов с 50S-субъединицей возможно на любой стадии рибосомального цикла. Выявлено, что 14- и 16-членные макролиды отличаются по особенностям связывания с различными доменами пептидил-трансферазного центра (рисунок 17).

Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для антибиотиков других групп: линкосамиды, стрептограмины. Наиболее перспективным является комбинированный препарат хинупристин/дальфопристин, обладающий *in vitro* высокой активностью против множественнорезистентных штаммов стафилококков и ванкомицинрезистентных *E. faecium*) и хлорамфеникол. Несмотря на то, что по особенностям связывания с доменами пептидил-

трансферазного центра данные антибиотики отличаются от макролидов, при одновременном назначении между ними возможна конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.



ВИР-S – виргиниамицин-S; ЭРИТ – эритромицин; ВИР-М – виргиниамицин-М; СПИР – спирамицин; ЛИН – линкомицин.

Рисунок 17 – Участки связывания различных антибиотиков с 50S-субъединицей рибосомы (по M. Di Giambattista и соавт. (1987))

Группа линкозамидов. Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

Группа левомицетина. Левомицетин оказывает бактериостатическое действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H. influenzae.*

Группа полимиксинов. Полимиксины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.

Группа гликопептидов. Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действуют бактериостатически.

Группа хинолонов/фторхинолонов. Хинолоны оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Группа оксазолидинонов. Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка. В отношении пневмококка, *B. fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Перекрестной резистентности с другими классами АМП не отмечено.

Группа сульфаниламидов. Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты – предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Некоторые препараты сульфаниламидов для местного применения содержат серебро. В результате диссоциации ионы серебра медленно высвобождаются, оказывая бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), которое не зависит от концентрации ПАБК в месте применения.

Ко-тримоксазол. Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты. Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие.

Группа нитроимидазолов. Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановлен-

ные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Группа нитрофуранов. Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

Препараты других групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Механизм действия антибактериальных препаратов других групп

Препарат	**Механизм действия**
Диоксидин	Диоксидин оказывает бактерицидное действие, механизм которого до конца не изучен. Активность диоксидина усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода.
Нитроксолин	Оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК. Способен понижать адгезию уропатогенных штаммов *E. coli* к эпителию МВП и поверхности мочевых катетеров.
Спектиномицин	Оказывает бактериостатическое действие, подавляя синтез белка рибосомами бактериальных клеток.
Фосфомицин	Фосфомицин оказывает бактерицидное действие, которое связано с нарушением начальных этапов образования клеточной стенки.
Фузидиевая кислота	Фузидиевая кислота в большинстве случаев действует бактериостатически, подавляя синтез белка.
Мупироцин	Антибактериальное действие мупироцина связано с ингибированием фермента изолейцил-тРНК-синтетазы, в результате чего нарушается синтез бактериальных белков и РНК, в меньшей степени - синтез ДНК и образование клеточной стенки. В связи с уникальностью данного механизма перекрестная резистентность мупироцина с другими классами АМП отсутствует. В зависимости от концентрации мупироцин может оказывать как бактериостатическое, так и бактерицидное действие.

Противотуберкулезные химиопрепараты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Механизм действия противотуберкулезных химиопрепаратов

Препарат	**Механизм действия**
1	2
Противотуберкулезные препараты I ряда	
Изониазид	Механизм действия связан с угнетением синтеза миколевой кислоты в клеточной стенке *M. tuberculosis*. Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии в стадии размножения и бактериостатическое - в стадии покоя.

Продолжение таблицы 9

1	2
Рифампицин	Обладает бактерицидным эффектом, является специфическим ингибитором синтеза РНК.
Пиразинамид	Оказывает слабое бактерицидное действие на *M. tuberculosis*, но выраженное «стерилизующее» действие, особенно внутри макрофагов и в очагах свежего воспаления. Действует на медленно размножающиеся. микобактерии, в том числе располагающиеся вне- и внутриклеточно. На персистирующие формы наибольший эффект оказывает в кислой среде. Точный механизм действия не установлен
Этамбутол	Активность этамбутола связана с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий. Препарат оказывает бактериостатическое действие. Активен только в отношении размножающихся микобактерий, эффект развивается через 1, 2 дня.
Противотуберкулезные препараты II ряда	
Циклосерин	Является конкурентным антагонистом D-аланина. Ингибирует ферменты, ответственные за синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке. В зависимости от концентрации может проявлять как бактериостатический, так и бактерицидный эффект.
Этионамид и протионамид	Оказывают бактериостатическое действие, механизм которого не выяснен. Достаточно активны, особенно в кислой среде, в отношении быстро и медленно размножающихся микобактерий туберкулеза, расположенных вне- и внутриклеточно. Усиливают фагоцитоз в очаге специфического воспаления, тормозят развитие устойчивости к другим ПТП и обладают синергизмом по отношению к ним.
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	В основе туберкулостатического действия ПАСК лежит антагонизм с ПАБК, являющейся фактором роста *M. tuberculosis*. ПАСК действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения, и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.
Тиоацетазон	Оказывает бактериостатическое действие, связанное со способностью образовывать комплексные соли с медью. В малых дозах усиливает фагоцитоз.
Капреомицин	Капреомицин оказывает бактериостатическое действие.

Противогрибковые химиопрепараты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Механизм действия противогрибковых химиопрепаратов

Препарат	**Механизм действия**
1	2
Полиены	Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.
Азолы	Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14α-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны.

Продолжение таблицы 10

1	2
Аллиламины	Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу
Препараты разных групп	
Гризеофульвин	Обладает фунгистатическим эффектом, который обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК. Избирательно накапливаясь в «прокератиновых» клетках кожи, волос, ногтей, гризеофульвин придает вновь образуемому кератину устойчивость к грибковому поражению. Излечение наступает после полной замены инфицированного кератина, поэтому клинический эффект развивается медленно.
Калия йодид	Активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на S. schenckii.
Аморолфин	В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

Противовирусные химиопрепараты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Механизм действия противовирусных химиопрепаратов

Препарат	**Механизм действия**
1	2
Противогерпетические	
Аналоги нуклеозидов	Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК. Противовирусное действие оказывает активный метаболит ацикловира – ацикловира трифосфат, который образуется в клетках, пораженных вирусом герпеса. Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках. Пенцикловир в пораженных вирусом клетках человека активируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Фоскарнет образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ.
Противоцитомегаловирусные	
Ганцикловир	В клетках, пораженных цитомегаловирусами (ЦМВ), ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.
Противогриппозные	
Блокаторы M_2-каналов	Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных M_2–каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Продолжение таблицы 11

1	2
Ингибиторы нейроаминидазы	Нейроаминидаза (сиалидаза) – один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.
Арбидол	Механизм противовирусного действия точно не установлен. Полагают, что препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Обладает также интерфероиндуцирующими и иммуномодулирующими свойствами, усиливает фагоцитарную функцию макрофагов.
Противовирусные препараты расширенного спектра	
Рибавирин	Механизм противовирусного действия до конца не выяснен. Предполагается, что рибавирин вызывает уменьшение внутриклеточного пула гуанозина трифосфата и, таким образом, опосредовано понижает синтез нуклеиновых кислот вирусов.
Ламивудин	В клетках, пораженных вирусом, активируется, превращаясь в ламивудина трифосфат, который ингибирует ДНК-полимеразу вируса гепатита В и обратную транскриптазу ВИЧ.
Интерфероны	Основной механизм противовирусного действия ИФН заключается в подавлении синтеза вирусных белков. Рекомбинантные альфа-ИФН обладают основными свойствами природных интерферонов человека. Они оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток.
Антиретровирусные	
Невирапин (NVP)	Вызывает разрушение каталитического участка обратной транскриптазы ВИЧ-1. Блокирует активность РНК- и ДНК-зависимой полимеразы. Не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой альфа-, бета-, гамма- или сигма-ДНК-полимеразы. Активен в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса.
Ифавиренц (EFV)	Селективный ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ–1. Подавляет активность ферментов вируса, препятствует транскрипции вирусной РНК на комплементарной цепочке ДНК и встраиванию последней в геном человека с последующей трансляцией ДНК на мессенджере РНК, кодирующем белки ВИЧ. Активен в остро инфицированных ВИЧ Т-клетках, ингибирует ранние стадии жизненного цикла вируса.
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Протеаза ВИЧ - фермент, необходимый для протеолитического расщепления полипротеиновых предшественников вируса на отдельные белки, входящие в состав ВИЧ. Расщепление вирусных полипротеинов крайне важно для созревания вируса, способного к инфицированию. ИП блокируют активный центр фермента и нарушают образование белков вирусного капсида. Препараты этой группы подавляют репликацию ВИЧ, в том числе при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы.

Противопротозойные химиопрепараты Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения (таблица 12), применяющиеся при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими: малярийными плазмодиями, лямблиями и др. Возрастание интереса к противопротозойным препаратам, отмечаемое в последние годы, связано, прежде всего с усилившейся миграцией населения и, в частности, с участившимися поездками в регионы, эндемичные по различным протозойным инфекциям.

Таблица 12 – Механизм действия противопротозойных химиопрепаратов

Препарат	**Механизм действия**
Противомалярийные препараты	
Хинолины	
Хлорохин	Обладает протозоацидным эффектом, который связан с блокированием синтеза нуклеиновых кислот.
Хинин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен. Предполагается, что он может быть связан с нарушением функции лизосом и блокированием синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия.
Мефлохин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен.
Примахин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен.
Препараты других групп	
Прогуанил	Активный метаболит прогуанила (циклогуанил) ингибирует фермент дегидрофолатредуктазу (ДГФР), нарушая, тем самым, обмен фолиевой кислоты и синтез нуклеиновых кислот плазмодия.
Пириметамин	Противопротозойный эффект связан с ингибированием фермента ДГФР, вследствие чего нарушается обмен фолиевой кислоты. Существенно, что пириметамин значительно сильнее ингибирует ДГФР у простейших, чем у бактерий.
Пириметамин/сульфадоксин	Усиленный противомалярийный эффект комбинации обусловлен взаимным потенцированием действия каждого из компонентов, блокирующих два последовательных этапа метаболизма фолиевой кислоты плазмодиев. Сульфадоксин конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию дигидрофолиевой кислоты, а пириметамин ингибирует ДГФР, нарушая превращение дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую.
Галофантрин	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен.
Артемизинин и его производные	Механизм противомалярийного эффекта точно не установлен. Предполагается, что он связан с активацией процессов перекисного окисления и повреждением свободными радикалами клеточных мембран и внутриклеточных белков плазмодия.
Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях	
Паромомицин	Протозоацидный эффект паромомицина связан с нарушением синтеза белка рибосомами.
Эметин и дегидроэметин	Механизм амебицидного эффекта точно не установлен. Полагают, что он связан с дегенеративными изменениями в ядре и цитоплазме паразита.
Меглюмина антимонат	Механизм противопротозойного эффекта точно не установлен.

Противогельминтные химиопрепараты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Механизм действия противогельминтных химиопрепаратов

Препарат	Механизм действия
Производные бензимидазола	
Левамизол	Противогельминтный эффект обусловлен нарушением биоэнергетики гельминтов и парализующим действием.
Мебендазол	Противогельминтное действие обусловлено нарушением синтеза клеточного тубулина, утилизации глюкозы и торможением образования АТФ.
Албендазол	Избирательно ингибирует полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов, подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение органелл в мышечных клетках нематод.
Препараты других химических групп	
Пирантела памоат	Пирантела памоат действует в отношении гельминтов как деполяризующий миорелаксант, вызывающий развитие нервно-мышечной блокады.
Диэтилкарбамазин	Диэтилкарбамазин нарушает функцию нервно-мышечной системы гельминтов, вызывая их гибель.
Никлозамид	Никлозамид оказывает паралитическое действие в отношении гельминтов и уменьшает их устойчивость к протеолитическим ферментам ЖКТ.
Празиквантел	Вызывает генерализованное сокращение мускулатуры гельминтов, переходящее в стойкий паралич, что ведет к их гибели.
Ивермектин	Ивермектин усиливает тормозные ГАМК-ергические процессы в нервной системе гельминтов, что приводит к их обездвиживанию и гибели.

5.2 Классификация антибиотиков по спектру действия

5.2.1 Препараты группы пенициллины

Природные пенициллины. Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Величина МПК феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина.

Эти АМП активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени – в отношении *Enterococcus* spp. Для энтерококков характерны также межвидовые

различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E. faecalis* обычно чувствительны, то *E. faecium*, как правило, устойчивы.

К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L. monocytogenes*), эризипелотрикс (*E. rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C. diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Важным исключением является высокая частота устойчивости среди *C. jeikeium*.

Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P. multocida* и *H. ducreyi*.

Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *B.fragilis* и другие бактероиды.

Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β-лактамаз (частота распространения от 60 % до 80 %) или наличием дополнительного пенициллиносвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины). В России основным АМП этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими β-лактамазами.

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым β-лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая PRSA) – возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения.

Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β-лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ – MRSA.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины. Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных β-лактамаз. По активности в отношении шигелл ампициллин несколько превосходит амоксициллин.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H. pylori*.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Однако листерии более чувствительны к аминопенициллинам.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми β-лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P. vulgaris, C. diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные β-лактамазы класса А.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*.

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией β-лактамаз (например, MRSA, *S. pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины. Спектр действия карбенициллина и тикарциллина (не зарегистрирован в

России) в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.

Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella* spp., *P. vulgaris, C. diversus*), а также на *P.aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных β-лактамаз. Негативный эффект некоторых из этих ферментов (класс А) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина – тикарциллин/клавуланата, который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также *B. fragilis*. К нему реже отмечается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. Однако наличие ингибитора β-лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные β-лактамазы класса С.

Необходимо также иметь в виду, что тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P. aeruginosa*.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины. Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S. maltophilia*).

Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подав-

ляющего большинства β-лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие β-лактамазы класса С, являются устойчивыми к пиперациллин/тазобактаму.

5.2.2 Препараты группы цефалоспоринов

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Цефалоспорины I поколения. Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых β-лактамаз, отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную ПР к цефалоспоринам I поколения и пенициллинам.

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria* spp., однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* клинически незначима. Природная активность в отношении *M. catarrhalis* достаточно высока, однако они чувствительны к гидролизу β-лактамазами, которые продуцируют практически 100 % штаммов. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E. coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения. Среди штаммов *E. coli* и *P. mirabilis*, вызывающих внебольничные и особенно нозокомиальные инфекции, широко распространена приобретенная устойчивость, обусловленная продукцией β-лактамаз широкого и расширенного спектров действия.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas* spp. и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B. fragilis* и родственные микроорганизмы.

Цефалоспорины II поколения. Между двумя основными представителями этого поколения – цефуроксимом и цефаклором – существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, MRSA и листерий.

Пневмококки проявляют ПР к цефалоспоринам II поколения и пенициллину.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гид-

ролизу их β-лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E. coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P. vulgaris, C. diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами β-лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму. Цефуроксим и цефаклор разрушаются БЛРС.

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуроксиму *in vitro*, однако клиническое применение этого АМП при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B. fragilis* устойчивы к цефалоспоринам II поколения.

Цефалоспорины III поколения. Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S. aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени – в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C. jeikeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, MRSA, *L. monocytogenes*, *B. antracis* и *B. cereus* – устойчивы.

Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E. coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β-лактамаз класса С.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P. aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B. fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *S. pneumoniae*;
- высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

- отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.;
- цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленящих стрептококков;
- оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*.

Цефалоспорины IV поколения. Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспоринам III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчиво-

стью к гидролизу хромосомными β-лактамазами класса С. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

- высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов – гиперпродуцентов хромосомных β-лактамаз класса С, таких как: *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri*;
- более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

Ингибиторозащищенные цефалоспорины. Единственным представителем этой группы β-лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнении с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы широкого и расширенного спектров. Данный АМП высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp. за счет антибактериальной активности сульбактама.

5.2.3 Группа карбапенемов

Карбапенемы действуют на многие грамположительные, грамотрицательные и анаэробные микроорганизмы.

К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S. pneumoniae* (по активности в отношении АРП карбапенемы уступают ванкомицину), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E. faecalis*.

Карбапенемы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штаммов, резистентных к цефалоспоринам III-IV поколения и ин-

гибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протея, серрации, *H. influenzae*. Большинство штаммов *P. aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности. Так, по данным многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в России в 1998-1999 гг., резистентность к имипенему нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ составила 18,8 %.

Карбапенемы относительно слабо действуют на *B. cepacia*, устойчивым является *S. maltophilia*.

Карбапенемы высокоактивны в отношении спорообразующих (кроме *C.difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов.

Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P. aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Для устойчивых возбудителей (кроме *P. aeruginosa*) характерна перекрестная резистентность к имипенему и меропенему.

5.2.4 Группа монобактамов

Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим β-лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается β-лактамазами стафилококков, бактероидов и БЛРС. Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *P. aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспоринам.

5.2.5 Группа аминогликозидов

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов се-

мейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме MRSA. Стрептомицин и канамицин действуют на *M. tuberculosis*, в то время как амикацин более активен в отношении *M. avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды неактивны в отношении *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, резистентность *S. pneumoniae*, *S. maltophilia* и *B. cepacia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

5.2.6 Группа тетрациклинов

Тетрациклины считаются АМП с широким спектром антимикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк (за исключением АРП). В то же время устойчивы более 50 % штаммов *S. pyogenes*, более 70 % нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки – листерии, *H. influenzae, H. ducreyi*, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии. Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

Тетрациклины активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.

Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*. Большинство штаммов бактероидов устойчивы.

5.2.7 Группа макролидов

К чувствительным относятся микроорганизмы, рост которых задерживается при концентрации антибиотика менее 0,5 мг/л, умеренно чувствительным – от 1 до 6 мг/л, устойчивым – от 6 до 8 мг/л.

Спектр действия включает грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу, в том числе *S. aureus*; *Streptococcus spp.* (в том числе *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), альфа-гемолитический стрептококк (группы *Viridans*), *B. anthracis*, *C. diphtheriae*, *C. minutissimum*; грамотрицательные микроорганизмы: *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *C. jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, в том числе *L. pneumophila* и др. микроорганизмы: *Mycoplasma spp.* (в том числе *M. pneumoniae*), *Chlamydia spp.* (в том числе *C. trachomatis*), *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*, *E. histolytica*, *L. monocytogenes*.

К препарату устойчивы грамотрицательные палочки: *E. coli*, *P. aeruginosa*, а также *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *B. fragilis*, *Enterobacter spp.* и др. Является агонистом рецепторов мотилина. Ускоряет эвакуацию желудочного содержимого за счет увеличения амплитуды сокращения привратника и улучшения антрально-дуоденальной координации.

5.2.8 Группа линкозамидов

К линкозамидам наиболее чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы – пептококк, пеп-

тострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B. fragilis*). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших – токсоплазм, пневмоцист, *P. falciparum*.

5.2.9 Группа левомицетина

Левомицетин обладает широким спектром антимикробной активности, но в процессе многолетнего использования ряд бактерий приобрел устойчивость.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к препарату пневмококк, однако многие пенициллинорезистентные штаммы устойчивы. Энтерококки в целом малочувствительны. Среди стафилококков более 30 % штаммов устойчивы. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки.

Левомицетин действует на многие грамположительные и грамотрицательные палочки: *H. influenzae* (включая ампициллинорезистентные штаммы), *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы. Среди энтеробактерий часто отмечается резистентность. В России от 50 % до 90 % шигелл и 10 % сальмонелл устойчивы к левомицетину.

К левомицетину чувствительны спирохеты (лептоспиры, *T. pallidum*), риккетсии, актиномицеты. Препарат обладает высокой активностью в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, включая *B. fragilis*.

5.2.10 Группа полимиксинов

Полимиксины активны в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, синегнойная палочка. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (кроме *B. fragilis*).

Природной устойчивостью обладают протей, серрация, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

5.2.11 Группа гликопептидов

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA, MRSE), стрептококков, пневмококков (включая АРП), энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C. difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

По спектру антимикробной активности ванкомицин и тейкопланин сходны, однако имеются некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности. Тейкопланин *in vitro* более активен в отношении *S. aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S. pneumoniae*) и энтерококков. Ванкомицин *in vitro* более активен в отношении КНС.

В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину.

Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в ОРИТ в США уровень резистентности *E. faecium* к ванкомицину составляет около 10 % и более.

5.2.12 Группа хинолонов/фторхинолонов

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophillus* spp. и *Neisseria* spp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S. aureus* и некоторых штаммов *P. aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E. coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M. morganii, Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Кроме того, фторхинолоны, как правило, активны в отношении бактерий, устойчивых к хинолонам I поколения. Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M. tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M. avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций ВДП и НДП их иногда называют «респираторными» фторхинолонами.

В различной степени к фторхинолонам чувствительны энтерококки, *Corynebacterium* spp., *Campylobacter* spp., *H. pylori*, *U. urealyticum*.

5.2.13 Группа оксазолидинонов

Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae* (в том числе АРП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L.monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella* spp., *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. nucleatum*).

5.2.14 Группа сульфаниламидов

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S. aureus*, *S. pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Препараты, содержащие серебро, активны против многих возбудителей раневых инфекций – *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., грибов *Candida*.

5.2.15 Ко-тримоксазол

Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*.

Ко-тримоксазол действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. coli*, многие виды *Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter, Salmonella, Shigella* и др.

Активен в отношении *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), *H. ducreyi*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист.

По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., в России к котримоксазолу резистентны более 60 % штаммов *S. pneumoniae*, около 30 % *E. coli* и *H. influenzae*, около 100 % шигелл. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка, многие гонококки и анаэробы.

5.2.16 Группа нитроимидазолов

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов – как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G.vaginalis*. Устойчивым является *P. acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *E. coli, Leishmania* spp.), а также *H. pylori*.

5.2.17 Группа нитрофуранов

Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов протея, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

5.2.18 Препараты других групп

Диоксидин. Эффективен в отношении стафилококков (включая некоторые MRSA), стрептококков, менингококков, грамотрицательных бактерий (*E.*

coli, *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginos*a, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. multocida*, *M. tuberculosis*).

К диоксидину чувствительны многие анаэробы, такие как *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. (включая *B. fragilis*), *P. acnes, Lactobacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Veilonella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, а также актиномицеты.

Препарат сохраняет активность в отношении штаммов, устойчивых к другим АМП.

Нитроксолин. Основное значение имеет активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp.) и грибов рода *Candida*.

Спектиномицин. Главное клиническое значение имеет действие спектиномицина на гонококки, в том числе на штаммы, резистентные к пенициллину. Умеренно активен в отношении некоторых энтеробактерий и уреаплазм.

Фосфомицин обладает активностью преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Чувствительны кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей и некоторые другие, включая штаммы, резистентные к другим АМП. Не действует на синегнойную палочку.

Из грамположительной флоры к препарату умеренно чувствительны стафилококки. Малоактивен в отношении стрептококков и энтерококков.

Не действует на анаэробную флору.

Фузидиевая кислота. Обладает преимущественной активностью в отношении стафилококков: чувствительно большинство штаммов *S .aureus* (в том числе MRSA) и *S. epidermidis* (включая метициллинорезистентные); в отношении других стафилококков и стрептококков *in vitro* активность низкая.

Достаточно высокой чувствительностью характеризуются коринебактерии, анаэробные кокки (*P. niger, Peptostreptococcus* spp.), клостридии (в том числе *C. difficile*).

Фузидиевая кислота не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, за исключением нейссерий.

Мупироцин. Главное клиническое значение мупироцина заключается в действии на большинство штаммов стафилококков, в том числе MRSA, а также штаммов, устойчивых к другим АМП. К мупироцину чувствительны также стрептококки A, B, C, G, и некоторые грамотрицательные палочки (*P. multocida*).

Мупироцин неактивен в отношении энтерококков, представителей семейства *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa,* анаэробов. Отличительной особенностью мупироцина является низкая *in vitro* активность в отношении представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus* spp., *Coryne-bacterium* spp., *Propionibacterium* spp.).

5.2.19 Противотуберкулезные химиопрепараты

Активностью в отношении *M. tuberculosis* обладает значительное число препаратов, отличающихся по происхождению, химической структуре и механизму действия. В основу современных классификаций положена клиническая эффективность и переносимость противотуберкулезных препаратов.

Наиболее распространенной является классификация, согласно которой все ПТП подразделяются на препараты I *(изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол)* и II ряда *(этионамид, протионамид, циклосерин, капреомицин, канамицин, амикацин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин, парааминосалициловая кислота (ПАСК)*.

Противотуберкулезные химиопрепараты I ряда

Изониазид самый эффективный из препаратов ГИНК при любой форме и локализации активного туберкулеза. Активность препарата в отношении атипичных микобактерий – ниже.

Рифампицин - антибиотик широкого спектра действия с наиболее выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, атипичных микобактерий различных видов (за исключением *M. fortuitum*), грамположительных кокков.

Действует на грамположительные микроорганизмы.

Грамотрицательные кокки – *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* (в том числе β-лактамазообразующие) – чувствительны, однако быстро приобретают устойчивость в процессе лечения.

Рифампицин активен в отношении *H. influenzae* (в том числе устойчивых к ампициллину и хлорамфениколу), *H. ducreyi, B. pertussis, B. anthracis, L. monocytogenes, F. tularensis*, легионелл, риккетсий.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Stenothrophomonas* spp. и т.д.) нечувствительны. Рифампицин активен в отношении грамположительных анаэробов (включая *C. difficile*).

Рифабутин может действовать на некоторые штаммы (от 25 % до 40 %) *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину, но более активен в отношении атипичных микобактерий (комплекс *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*).

Пиразинамид Активен в отношении *M. tuberculosis*. Первичная устойчивость микобактерий туберкулеза к пиразинамиду нетипична, но при монотерапии она развивается очень быстро.

Этамбутол активен в отношении *M. tuberculosis*, а также ряда атипичных микобактерий (*M. kansasii, M. avium, M. xenopi*). Перекрестной устойчивости с другими ПТП не наблюдается.

Противотуберкулезные химиопрепараты II ряда

Циклосерин активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, спирохет, риккетсий. Однако практическое значение имеет лишь чувствительность к циклосерину *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий.

Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается относительно редко, даже при длительном лечении; после 6 мес терапии обнаруживается от 20 % до 30 % устойчивых штаммов. Перекрестной устойчивости с другими ПТП не выявлено.

Этионамид и протионамид. Действуют на *M. tuberculosis*, в более высоких концентрациях – на *M. leprae* и некоторые атипичные микобактерии. У микобактерий отмечается перекрестная устойчивость к обоим препаратам.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) активна только в отношении *M. tuberculosis*. Не действует на другие микобактерии.

Тиоацетазон активен в отношении микобактерий туберкулеза и лепры. В некоторых регионах мира штаммы микобактерий обладают природной устойчивостью. Возможна перекрестная устойчивость с этионамидом и протионамидом.

Капреомицин активен только в отношении *M. tuberculosis*. Микобактерии, устойчивые к капреомицину, как правило, устойчивы к канамицину, в некоторых случаях и к амикацину. Не отмечается перекрестной устойчивости со стрептомицином.

5.2.20 Противогрибковые препараты

Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов. В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по особенностям спектра активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности системных микозов, включая тяжелые угрожающие жизни формы, что обусловлено, прежде всего, возрастанием числа пациентов с иммуносупрессией различного происхождения. Имеет значение также более частое проведение инвазивных медицинских процедур и использование (нередко неоправданное) мощных АМП широкого спектра действия.

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

При системном применении (амфотерицин В) чувствительны *Candida* spp. (среди *C. lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*A. terreus* может быть устойчивым), *C. neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *S. schenckii,* возбудители эндемичных микозов (*B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, *P. brasiliensis*) и некоторые другие грибы.

Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно на *Candida* spp.

Полиены активны также в отношении некоторых простейших – трихомонад (натамицин), лейшманий и амеб (амфотерицин В).

К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты (*P. boydii)*.

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis, C. lusitaniae* и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *S. schenckii*, *P. boydii, H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus* spp.

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* и др.), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. ***Не действует на аспергиллы***.

Азолы, используемые местно, активны преимущественно в отношении *Candida* spp., дерматомицетов, *M. furfur.* Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые

грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад.

Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *M. furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.

Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом).

Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов.

Препараты разных групп

К гризеофульвину чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.). Другие грибы устойчивы.

Калия йодид активен в отношении многих грибов, но основное клиническое значение имеет действие на *S. schenckii*.

Аморолфин характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *Pityrosporum* spp., *Cryptococcus* spp. и ряд других грибов.

К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M. furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

5.2.21 Противовирусные препараты

Противогерпетические препараты

Аналоги нуклеозидов. Наиболее чувствительны к ацикловиру ВПГ 1 и 2 типа. Вирус *varicella-zoster* более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа. Пенцикловир очень близок к ацикловиру по активности в отношении к ВПГ 1 и 2 типа и вируса *varicella-zoster*.

Резистентность к противогерпетическим препаратам является редким явлением, особенно у пациентов с нормальным иммунитетом. Ацикловирорезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 7 % пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17 %. Следует учитывать, что ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет (лекарственная форма для в/в введения не зарегистрирована в России).

Противоцитомегаловирусные препараты

Данная группа включает следующие АМП – *ганцикловир* (главное клиническое значение заключается в действии на ЦМВ)**,** *валганцикловир, фоскарнет* и *цидофовир*.

Противогрипозные химиопрепараты

Существует две группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M_2-каналов – *амантадин, римантадин* – и ингибиторы вирусной нейроаминидазы – *занамивир, озельтамивир.*

Блокаторы M_2-каналов. Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А. В процессе применения возможно развитие резистентности, частота которой к 5-му дню лечения может достигать 30 %.

Ингибиторы нейроаминидазы. Вирусы гриппа А и В. Частота резистентности клинических штаммов составляет 2 %.

Арбидол. Вирусы гриппа А и В.

Противовирусные химиопрепараты расширенного спектра

Рибавирин. Клиническое значение имеет активность против РСВ, а также вирусов, вызывающих лихорадку Ласса, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и гепатит С (в комбинации с альфа-ИФН).

Ламивудин. Клиническое значение имеет активность против ретровирусов (ВИЧ) и вируса гепатита В. При монотерапии может довольно быстро развиваться резистентность к ламивудину как вируса гепатита В, так и ВИЧ.

Интерфероны – биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь – вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: альфа-ИФН, бета-ИФН и гамма-ИФН. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИФН.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИФН. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа2-ИФН, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют альфа2a-ИФН и альфа2b-ИФН, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. В последние годы разработаны пегилированные ИФН, получаемые путем присоединения к молекуле ИФН полиэтиленгликоля. Пегилированные ИФН обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные ИФН в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИФН вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИФН неоправданно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ и гриппе.

Альфа-ИФН не обладают специфичностью и подавляют репликацию различных вирусов. Основное клиническое значение имеет активность в отношении вирусов гепатита B, C и D.

Антиретровирусные химиопрепараты

Антиретровирусные препараты применяют для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Существует 3 класса АРВП:

1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;

2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;

3) ингибиторы протеазы ВИЧ.

Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции (зидовудин, фосфазид).

Химиопрофилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного (зидовудин).

Химиопрофилактика парентерального заражения ВИЧ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламивудин, абакавир).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ. К группе ННИОТ относятся невирапин и ифавиренц. Они ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

Клиническое значение имеет активность ННИОТ в отношении ВИЧ-1. В то же время, против ВИЧ-2 препараты данной группы неактивны.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. К ингибиторам протеазы ВИЧ относятся саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир и ампренавир.

Клиническое значение имеет активность ИП против ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

5.2.22 Протипопротозойные химиопрепараты

Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, применяющиеся при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими: малярийными плазмодиями, лямблиями, амебами и др. Согласно общепринятой международной систематизации противопротозойных ЛС, противомалярийные препараты выделены в отдельную группу. Возрастание интереса к противопротозойным препаратам, отмечаемое в последние годы, связано прежде всего с усилившейся миграцией населения и, в частности, с участившимися поездками в регионы, эндемичные по той или иной протозойной инфекции.

Хинолины

Хлорохин. Эритроцитарные формы (шизонты) *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* – гематошизонтоцидное действие. У *P. vivax* выявлено снижение чувст-

вительности в Новой Гвинее, Индонезии, Мьянме (Бирме), Вануату. У *P. falciparum* чувствительность сохраняется только в отдельных регионах (некоторые страны Карибского бассейна, Центральной Америки, Ближнего Востока, Египет).

К хлорохину чувствительны также патогенные амебы.

Хинин. Гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Умеренно устойчивые штаммы *P. falciparum* встречаются в странах Юго-Восточной Азии.

Мефлохин. Гематошизонтоцидное действие в отношении всех видов малярийного плазмодия, включая *P. falciparum*, резистентные к хлорохину, и некоторые полирезистентные штаммы. Устойчивые штаммы *P. falciparum* выявлены в Камбодже и Таиланде.

Примахин. Тканевые формы *P. vivax* и *P. ovale* (гистошизонтоцидный эффект). Половые формы *P. falciparum*.

Препараты других групп

Прогуанил. Преимущественно тканевые (преэритроцитарные) формы всех видов малярийного плазмодия – гистошизонтоцидный эффект. Медленный гематошизонтоцидный эффект. Кроме того, проявляет споронтоцидное действие, в результате которого нарушается цикл развития плазмодиев в теле комара.

Пириметамин. Наиболее чувствительны тканевые формы *P. falciparum*, в несколько меньшей степени *P. vivax*. Медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину.

К пириметамину чувствительны также токсоплазмы.

Пириметамин/сульфадоксин. Основное клиническое значение имеет медленный гематошизонтоцидный эффект в отношении всех видов плазмодия, включая штаммы *P. falciparum*, резистентные к хлорохину. Чувствительны также тканевые формы *P. falciparum*, в несколько меньшей степени *P. vivax*. В настоящее время устойчивые к пириметамин/сульфадоксину штаммы *P.*

falciparum появились в странах Юго-Восточной Азии, Южной Америки, Океании и Экваториальной Африки.

Галофантрин. Эритроцитарные формы *P. falciparum* (включая ряд штаммов, устойчивых к хлорохину и пириметамину/сульфадоксину) и *P. vivax*. Возможна перекрестная резистентность плазмодиев к галофантрину и мефлохину.

Артемизинин и его производные

Выраженное гематошизонтоцидное действие на все виды плазмодиев, в том числе на полирезистентные штаммы *P. falciparum*.

Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях

Паромомицин. Клиническое значение имеет действие на патогенные амебы (*E. histolytica*), криптоспоридии (*Cryptosporidium* spp.) и лейшмании (*Leishmania* spp.).

Эметин и дегидроэметин. Патогенные амебы, причем эметин и дегидроэметин – тканевые амебициды, действующие на клетки паразита, локализующиегося в стенке кишечника и печени.

Дилоксанида фуроат – *E. histolytica*.

Меглюмина антимонат – *Leishmania* spp.

5.2.23 Противогельминтные химиопрепараты

Противогельминтные препараты используются при гельминтозах – заболеваниях (инвазиях) различной тяжести, вызываемых паразитическими червями – гельминтами. За последние годы арсенал наиболее клинически значимых противогельминтных препаратов сократился, в связи с чем их традиционная классификация, построенная по принципу действия на определенные виды гельминтов (круглые – нематоды; ленточные – цестоды; сосальщики – трематоды), несколько утратила свое значение. Основные противогельминтные препараты, которыми располагает современная медицина, можно систематизировать по структурным особенностям: производные бензимидазола (*левамизол, мебен-*

дазол, албендазол) и препараты других химических групп (*пирантела памоат, диэтилкарбамазин, никлозамид, празиквантел, ивермектин*).

Производные бензимидазола

Левамизол. Аскариды, острицы и некоторые другие нематоды.

Мебендазол. Аскариды, острицы, анкилостомы, власоглав, трихинеллы и ряд других нематод. Личиночные стадии некоторых цестод (эхинококк, альвеококк).

Албендазол. Аскариды, острицы, анкилостомы, стронгилоиды, власоглав, трихинеллы и другие нематоды. Эффективно влияет на личиночные формы эхинококка, свиного цепня.

Препараты других химических групп

Диэтилкарбамазин. Действует на личиночные стадии (микрофилярии) и взрослые формы *Brugia malaya, Wuchereria bancrofti, Loa loa, Onchocerca volvulus* и др.

Празиквантел. Трематоды: *Clonorchis sinensis*, *Opistorchis felineus* и др. Шистосомы: *S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum* и др. Цестоды: свиной цепень, бычий цепень, карликовый цепень, широкий лентец и др.

Ивермектин. Эффективен в отношении микрофилярий *Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti,* а также стронгилоида *(Strongiloides stercoralis)*, имеющего кишечную локализацию. Кроме того, к ивермектину чувствителен чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei*).

5.3 Классификация антибиотиков по происхождению

Способностью вырабатывать антибиотики обладают не все микроорганизмы, а лишь некоторые штаммы отдельных видов. Так, пенициллин образуют некоторые штаммы *P. notatum* и *P. chrysogenum*, а стрептомицин – определенный штамм *S. griseus*, тогда как другие штаммы тех же видов либо вообще не вырабатывают антибиотики, либо вырабатывают, но другие. Существуют также различия между штаммами-продуцентами антибиотиков, причем эти различия

могут быть количественными или качественными. Один штамм, например, дает максимальный выход данного антибиотика, когда культура растет на поверхности среды и находится в стационарных условиях, а другой – лишь когда его культура погружена в среду и постоянно встряхивается. Некоторые микроорганизмы выделяют не один, а несколько антибиотиков. Так, *P. aeruginosa* образует пиоцианазу, пиоцианин, пиолипоевую кислоту и другие пио-соединения; *B. brevis* производит грамицидин и тироцидин (смесь, известную под названием тиротрицин); *P. Notatum* – пенициллин и пенатин; *A. flavus* – пенициллин и аспергилловую кислоту; *A. fumigatus* – фумигатин, спинулозин, фумигацин (гельволевую кислоту) и глиотоксин; *S. griseus* – стрептомицин, маннозидострептомицин, циклогексимид и стрептоцин; *S. rimosus* – окситетрациклин и римоцидин; *S. aureofaciens* – хлортетрациклин и тетрациклин. Один и тот же антибиотик может продуцироваться микроорганизмами разного рода. Так, глиотоксин образуют виды *Gliocladium* и *Trichoderma,* а также *A. fumigatus* и др. Разные микрорганизмы или их штаммы могут вырабатывать разные химические формы одного и того же антибиотика, например разные пенициллины или различные формы стрептомицина.

В последние годы выделено и описано огромное число антибиотиков, продуцируемых различными организмами. Способностью вырабатывать антибиотики обладают как спорообразующие, так и не образующие спор бактерии, а кроме того, более половины изученных на этот предмет родов грибов.

Неспорообразующие бактерии. Из группы бактерий, ранее называемых *B. pyocyaneus*, а позднее известных как *P. aeruginosa*, выделены пиоцианин и пиоцианаза. Другие не образующие спор бактерии тоже вырабатывают антибиотики, сильно различающиеся по химической структуре и антибактериальным свойствам. Например колицины, производимые различными штаммами *E. coli*.

Спорообразующие бактерии. Многие виды спорообразующих бактерий вырабатывают различные антибиотики. Так, штаммы *B. subtilis* производят бацитрацин, субтилин и др.; *B. brevis* – тиротрицин, *B. polimixa* (*B. aerosporus*) по-

лимиксин (аэроспорин). Из *B. mycoides*, *B. mesentericus* и *B. simplex* выделены разнообразные, еще недостаточно изученные соединения: бациллин, колистатин и др. Многие из них препятствуют росту грибков.

Актиномицеты. Кроме пенициллина, наиболее важные антибиотики, используемые в качестве химиотерапевтических средств, были получены из актиномицетов (грибковоподобных бактерий). Некоторые из них широко применяются в лечении инфекционных заболеваний человека и животных. К таким антибиотикам относятся стрептомицин, тетрациклины, эритромицин, новобиоцин, неомицин и др. Одни из них обладают в основном антибактериальным действием, другие – антигрибковым, а третьи активны против некоторых крупных вирусов.

Грибки. Грибками в медицине называют микроорганизмы, относящиеся к царству грибов. Это одни из наиболее важных производителей антибиотиков. Они вырабатывают цефалоспорин, гризеофульвин, микофеноловую кислоту, пенициллиновую кислоту, глиотоксин, клавацин, аспергилловую кислоту и другие соединения.

Водоросли. Многие водоросли способны вырабатывать вещества, обладающие антибиотическими свойствами, но пока ни одно из них не нашло клинического применения.

Лишайники. К антибиотикам, вырабатываемым лишайниками, относятся лихенин и усниновая кислота.

Высшие растения. Высшие зеленые растения также образуют антибактериальные вещества, сходные по своим свойствам с истинными антибиотиками. К ним относятся фитонциды – аллицин, томатин и др.

Животные. Среди продуктов животного происхождения, обладающих антибактериальными свойствами, важное место занимает лизоцим. Многие простейшие, личинки насекомых и некоторые другие животные могут переваривать живые бактерии и грибки, однако пока не выяснено, в какой степени эта способность связана с выработкой веществ, обладающих антибиотическими свойствами.

5.4 Химическая классификация антибиотиков

В настоящее время существуют разные классификации антибиотиков. В Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств антибиотики объединены в следующие группы:

1) β-лактамные антибиотики (включающую 4 подгруппы: пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы и монобактамы);

2) аминогликозиды;

3) тетрациклины;

4) макролиды;

5) линкозамиды;

6) левомицетины;

7) полимиксины;

8) гликопептиды;

9) хинолоны/фторхинолоны;

10) оксазолидиноны;

11) сульфаниламиды и ко-тримаксозол;

12) нитроимидазолы;

13) нитрофураны;

14) препараты других групп.

В специальные группы современные классификации выделяют противогрибковые антибиотики, а также противовирусные, противопротозойные и противогельминтозные химиопрепараты.

5.4.1 β-лактамные антибиотики

БЛА являются основой современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекционных болезней. По количеству применяемых в клинике препаратов – это наиболее многочисленная

группа среди всех антибактериальных средств. Их многообразие объясняется стремлением получить новые соединения с более широким спектром антибактериальной активности, улучшенными фармакокинетическими характеристиками и устойчивостью к постоянно возникающим новым механизмам резистентности микроорганизмов. Классификация современных БЛА (основанная на их химической структуре) и препараты, зарегистрированные в РФ, приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Классификация β-лактамных антибиотиков

I. Пенициллины			
1. Природные: бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин			
2. Полусинтетические			
2.1. Пенициллиназостабильные	2.2. Аминопенициллины	2.3. Карбоксипенициллины	2.4. Уреидопенициллины
метициллин	ампициллин	карбенициллин	азлоциллин
оксациллин	амоксициллин	тикарциллин	мезлоциллин
			пиперациллин

II. Цефалоспорины			
I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	**Парентеральные**	**Парентеральные**	**Парентеральные**
цефалотин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром
цефалоридин	цефамандол	цефтриаксон	цефипим
цефазолин	цефокситин*	цефодизим	
Оральные	цефотетан*	цефтизоксим	
цефалексин	цефметазол*	цефоперазон**	
цефадроксил	**Оральные**	цефпирамид**	
цефрадин	цефаклор	цефтазидим**	
	цефуроксим-аксетил	моксалактам	
		Оральные	
		цефиксим	
		цефподоксим	

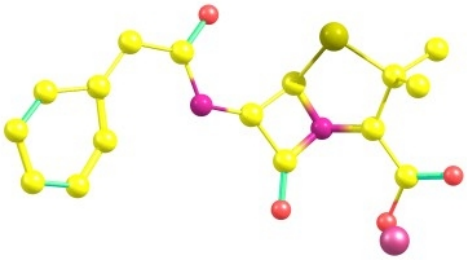
III. Комбинированные препараты	**IV. Карбапенемы**	**V. Монобактамы**
ампициллин/сульбактам	имипенем	азтреонам
амоксициллин/клавуланат	меропенем	
тикарциллин/клавуланат		
пиперациллин/тазобактам		
цефоперазон/сульбактам		

* Препараты, обладающие выраженной антианаэробной активностью (цефамицины).
** Препараты, обладающие выраженной активностью в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов.

5.4.1.1 Группа пенициллинов

Пенициллин является антимикробным веществом, продуцируемым разными видами плесневого гриба пенициллиума (*Penicillium chrysogenum*, *Penicillium notatum* и др.). В результате жизнедеятельности этих грибов образуются различные виды пенициллина.

Синонимы бензилпенициллина: *Angicilline, Capiciilin, Cilipen, Conspen, Cosmopen, Cracillin, Crystacillin, Crystapen, Deltapen, Dropcillin, Falapen, Lanacillin, Novopen, Penavlon, Pentallin, Pharmaciffin, Pradupen, Rentopen, Rhinocillin, Solupen, SolvocilIin, Supracillina, Velicfflin* и др.



По химическому строению пенициллин представляет собой кислоту, из которой могут быть получены различные соли (натриевая, калиевая и т. д.). Основой молекулы всех пенициллинов («пенициллиновым ядром») является 6-аминопенициллановая кислота – сложнее гетероциклическое соединение, состоящее из двух колец – тиазолидинового и β-лактамного.

Химическим путем получен ряд полусинтетических пенициллинов – производных 6-аминопенициллановой кислоты. Эта часть молекулы пенициллина малоактивна, но ацилированием и присоединением к ней различных химических групп удалось создать препараты, более стойкие и эффективные в отношении микроорганизмов (стафилококков), резистентных к действию бензилпенициллина.

Препараты группы пенициллина эффективны при инфекциях, вызванных грамположительными бактериями (стрептококками, стафилококками, пневмококками и т. д.), спирохетами, большинством анаэробов и другими патогенными микроорганизмами. Они оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста. Антибактериальный эффект связан со специфической способностью пенициллинов ингибировать биосинтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов.

Бензилпенициллин и другие препараты группы пенициллина неэффективны в отношении вирусов (возбудителей гриппа, полиомиелита, оспы и т.д.), микобактерий туберкулеза, возбудителя амебиаза, риккетсий, грибов и большинства патогенных грамотрицательных микроорганизмов.

Между отдельными препаратами этой группы существуют различия в скорости наступления антибактериального действия, его продолжительности, эффективности при разных путях введения, способности накапливаться в органах и тканях, а также в активности в отношении различных микроорганизмов.

Активность препаратов пенициллина устанавливают биологическим путем по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. За одну единицу действия (ЕД) принимают активность 0,5988 мкг химически чистой кристаллической натриевой соли бен-зилпенициллина.

Длительное время пенициллины были основными антибиотиками, широко применявшимися в медицинской практике. Затем стали использовать также антибиотики других групп (тетрациклины, аминогликозиды и др.). В последние годы получен ряд антибиотиков – производных 7-аминоцефаллоспориновой кислоты (цефалоспоринов и т. д.), расцениваемых в связи с широким спектром их действия и высокой эффективностью как антибиотики новых поколений.

Несмотря на наличие разных групп антибиотиков, а также новых высокоэффективных синтетических антибактериальных препаратов (особенно фторхинолонов), пенициллины продолжают занимать значительное место (рисунок 18) в терапии инфекционных болезней. Основными условиями выбора того или иного антибиотика являются определенная чувствительность к нему возбудителя и отсутствие противопоказаний к его применению.

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β-лактамных антибиотиков (β-лактамов), который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β-лактамное кольцо. β-лактамы составляют

основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Рисунок 18 – Классификация антибиотиков группы пенициллины

Родоначальником пенициллинов (и вообще всех β-лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов. В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных АМП или промежуточных продуктов их биосинтеза.

Фармакокинетика

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75 % и более). Наиболее высокую степень всасывания (93 %) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет от 40 % до 60 % (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (от 35 % до 40 %) и оксациллин (от 25 % до 30 %).

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются от 18 до 24 ч, а бензатин бензилпенициллина от 2 до 4 нед.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и гематоофтальмический барьер (ГОБ), а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов β-лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45 %) и уреидопенициллины (до 30 %). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизмененном виде. Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50 %), в меньшей степени – сульбактам (около 25 %), еще слабее – тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения – почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа от 30 % до 40 %.

Лекарственные взаимодействия

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с аминогликозидами ввиду их физико-химической несовместимости. Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.

Требуется соблюдать осторожность при сочетании пенициллинов, активных в отношении синегнойной палочки, с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками.

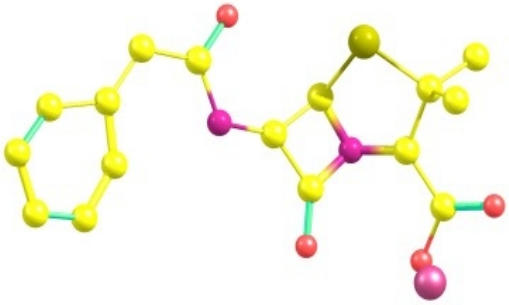
Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с сульфаниламидами, так как при этом возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

Холестирамин связывает пенициллины в ЖКТ и уменьшает их биодоступность при приеме внутрь.

Пероральные пенициллины могут понижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения энтерогепатической циркуляции эстрогенов.

Бензилпенициллина натриевая соль (*Benzylpenicillinum natrium*)

Синоним: *Benzylpenicillinum sodium*.



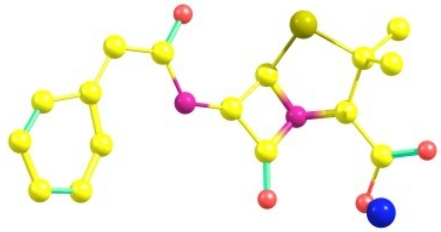
Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте. Слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей, при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы микроорганизмов. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Теоретическая активность препарата 1670 ЕД в 1 мг; практически выпускается с активностью не менее 1600 ЕД в 1 мг.

Бензилпенициллин активен в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, возбудителя дифтерии, большинства анаэробов, актиномицетов, клостридий, палочки сибирской язвы), некоторых грамотрицательных кокков (гонококков, менингококков), а также спирохет и других микроорганизмов. Препарат неэффективен в отношении многих грамотрицательных бактерий, риккетсий, вирусов, простейших, грибов.

К действию бензилпенициллина устойчивы штаммы стафилококков, образующие фермент пенициллиназу, разрушающую антибиотик. Низкая активность препарата в отношении бактерий кишечной группы, синегнойной палочки и других микроорганизмов также связана в определенной мере с выработкой ими пенициллиназы.

Бензилпенициллина калиевая соль (*Benzylpenicfflinum kalium*)



Синоним: *Benzylpenicfflinum potassium*.

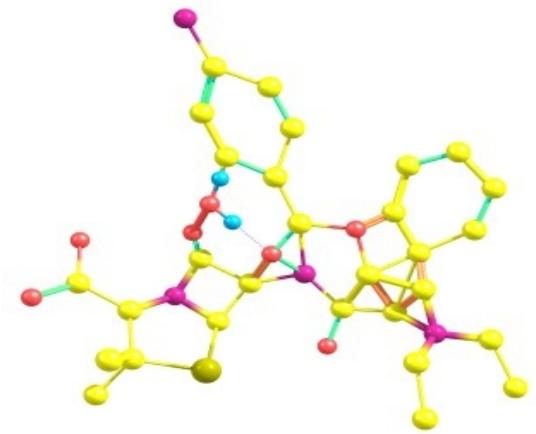
Физические свойства такие же, как у бензилпенициллина натриевой соли.

Теоретическая активность препарата 1600 ЕД в 1 мг; практически выпускается с активностью не менее 1530 ЕД в 1 мг.

По спектру антибактериального действия, показаниям к применению и дозам не отличается от бензилпенициллина натриевой соли.

Бензилпенициллина новокаиновая соль (*Benzylpenicillinum novocainum*)

Моногидрат новокаиновой соли бензилпенициллиновой кислоты.



Синонимы: Прокаин-Бензилпенициллин, Бензилпенициллин прокаин, *Abbocillin, Benzyipenicillin procaine, Biocillin, Duracillin, Novocillin, Novocin, Procaini-Benzylpenicillin, Procillin* и др.

Белый кристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Мало растворим в воде. С водой образует тонкую суспензию. Устойчив к действию света. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и β-лактамаз микроорганизмов.

Теоретическая активность препарата 1011 ЕД в 1 мг; практически в 1 мг должно содержаться не менее 970 ЕД. По спектру антимикробного действия не отличается от натриевой и калиевой солей бензилпенициллина.

Особенностями препарата являются медленное всасывание и пролонгированное действие.

Бициллин-1 (*Bicillinum-1*)

N,N′-Дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина.

Синонимы: Бензатина бензилпенициллин, Бензициллин-1, Ретарпен, Экстенциллин, *Benzacillin, Benzathine benzylpenicillin, Benzatini, Benzethacil, Benzylpenicillinum, Diaminpenicillin, Dibencil, Duapen, Duropenin, Extencilline, Moldamin, Penadur, Retarpen, Tardocillin*

и др.

Белый порошок, образующий при прибавлении воды стойкую суспензию. Практически нерастворим, в воде, очень мало растворим в спирте.

Препарат пролонгированного действия. При внутримышечном введении в виде суспензии медленно гидролизуется с образованием бензилпенициллина, который постепенно всасывается, поддерживая бактерицидную концентрацию в крови в течение 1-2 нед.

Активен в отношении стрептококков (кроме подгруппы Д), стафилококков (не продуцирующих пенициллиназу), пневмококков и трепонем.

Особенно показан при необходимости длительного поддержания терапевтической концентрации пенициллина в крови.

Бициллин-3 (*Bicillinum-3*)

Синоним: Дициллин-3.

Смесь, содержащая равные части (по 200000 или 400000 ЕД) бензилпенициллина натриевой и новокаиновой солей, а также бициллина-1.

Показания к применению такие же, как у бензилпенициллина новокаиновой соли и других длительно действующих препаратов пенициллина.

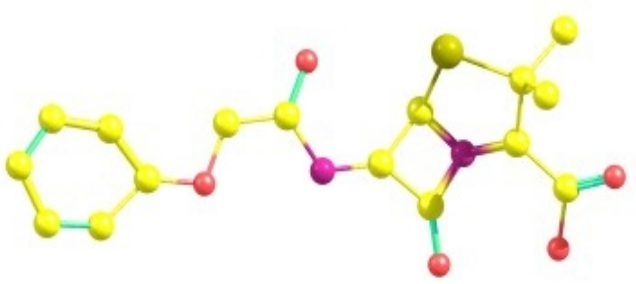
Бициллин-5 (*Bicillinum-5*)

Синоним: Дициллин-3.

Смесь, содержащая 1 часть бензилпенициллина новокаиновой соли (300 000 ЕД) и 4 части бициллина-1 (1 200 000 ЕД).

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. С водой образует суспензию.

Феноксиметилпенициллин (*Phenoxymethylpenicillin*)



Синонимы: Вегациллин, Клиацил, Мегациллин орал, Пенициллин-Фау, V-Пенициллин, *Apopen, Ascillun, Bramcillin, Cliacil, Distacillin, Faucilline, Fenoxypen,*

Megacillin oral, Meropenin, Oracilline, Oratren, Penicilline-V, Phenocillin, Stabicillin, Vaucillin, V-Cillin, Vegacillin, V-Pemcillin и д.р.

Феноксиметилпенициллин (феноксиметилпенициллановая кислота) продуцируется грибом *Penicillum notatum*, а также различными микроорганизмами.

Белый кристаллический порошок, Очень мало растворим в воде. В 1 мг содержится 1610 ЕД.

По химическому строению отличается от бензилпенициллина феноксиметильной группой в молекуле вместо бензильной, кроме того, обладает кислотоустойчивостью, что делает его пригодным для применения внутрь.

Быстро всасывается (от 30 % до 60 % дозы) в щелочной среде тонкого кишечника, $T_{1/2}$ составляет от 30 до 45 мин (терапевтические концентрации в крови сохраняются от 3 до 6 ч); подвергается биотрансформации в печени с образованием 2-х активных метаболитов. Выводится преимущественно почками.

Активен в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки, возбудители дифтерии, сибирской язвы, анаэробы) и грамотрицательных (гонококки, менингококки) бактерий, а также спирохет и некоторых актикомицетов. Разрушается пенициллиназой.

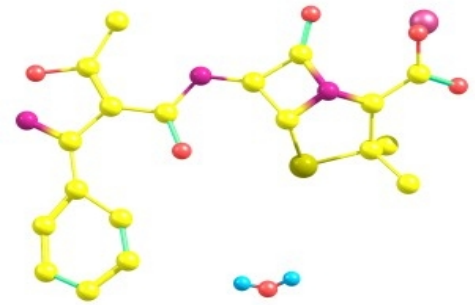
Феноксиметилпенициллин бензатина (*Phenoxymethylpenicillin Benzathine*)

Синонимы: Оспен, *Ospen*.

По действию сходен с феноксиметилпенициллином, но при приеме внутрь более устойчив в ЖКТ, лучше переносится.

Применяют при стрептококковой инфекции (инфекции кожи и мягких тканей, тонзиллит, фарингит) легкой и средней степени тяжести.

Оксациллина натриевая соль (*Oxacillinum natrium*)



Мононатриевой соли (2S,5R,6R)-3,3-диметил-6-(5-метил-3-фенил-4-изоксазол-карбоксамид)-7-оксо-4-тио-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты моногидрат.

Синонимы: Простафлин, *Bristopen, Cryptocillin, Micropenin, Oxacilllin, Oxazocilline, Penstaphocid, Prostaphin, Resistopen, Stapenor* и др.

Белый кристаллический порошок, горький на вкус. Легко растворим в воде, трудно – в спирте. Устойчив в слабокислой среде.

Оксациллин является полусинтетическим пенициллином. В его молекуле 6-аминопенициллановая кислота ацилирована остатком 5-метил-3-фенилизоксазо-4-карбоновой кислоты.

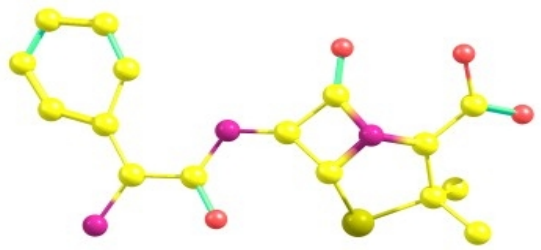
Спектр антибактериального действия подобен спектру бензилпенициллина.

Основной особенностью оксациллина является эффективность в отношении стафилококков, резистентных к бензилпенициллину, что обусловлено его устойчивостью к β-лактамазам. Кроме того, он сохраняет активность в кислой среде желудка, в связи с чем может применяться не только внутримышечно, но и внутрь.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ, $T_{1/2}$ составляет 30 мин, относительно быстро выделяется почками.

Ампициллин (*Ampicillinum*)

6- [D(–)-а-Аминофениладетами-до]-пенициллановая кислота.



Синонимы ампициллина и его натриевой соли: Ампирекс, Амплитал, Апо-Ампи, Декапен, Зетсил, Кампициллин, Месциллин, Пенодил, Пентарцин, Пентрексил, Росцилин, Стандациллин, Упсампи, Хельм-Ампициллин, Эпикоциллин, *Abetathen, Acidocycline, Acilin, Acrocilin, Agnopen, Albercilin, Amcil, Amecillin, Ampen, Ampexin, Ampicillin, Ampifen, Ampilin, Ampiopenil, Ampirex, Ampital, Ampizid, Amplenil, Amplital, Apo-Ampi, Bactipen, Biampen, Binotal, Britapen, Broadocilin, Campicillin, Cimexillin, Decapen, Diaciclin, Dicillin, Domicillin, Domipen, Epicocillin, Eurocillin, Fortapen, Grampenil, Helm-Ampicillin, Isticilline, Lificillin, Maxibiotic, Maxipred, Mescillin, Morepen, Nego-pen, Opicilin, Oracilina, Penberin, Penbritin,*

Penbrock, Penibrin, Penodyl, Pentarcin, Pentrex, Pentrexil, Pentrexyl, Policilin, Riomycin, Roscillin, Semicillin, Sintelin, Standacillin, Synpenin, Totacillin, Ultrabion, Upsampi, Vampen, Vexampil, Vidopen, Zetsyl, Zymopen и др.

Мелкокристаллический порошок белого цвета, горький на вкус. Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Устойчив в кислой среде.

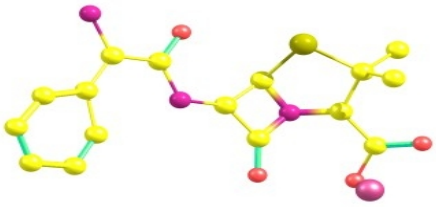
Полусинтетический антибиотик, получаемый путем ацилирования 6-аминопенициллановой кислоты остатком аминофенилуксусной кислоты.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов, чувствительных к бензилпенициллину. Кроме того, действует на ряд грамотрицательных микроорганизмов (сальмонеллы, шигеллы, протей, кишечная палочка, клебсиелла пневмонии – палочка Фридлендера, палочка Пфейффера – палочка инфлюэнцы) и поэтому рассматривается как антибиотик широкого спектра действия и применяется при смешанных инфекциях.

На пенициллиназообразующие стафилококки, устойчивые к бензилпенициллину, ампициллин не влияет, так как разрушается пенициллиназой.

При приеме внутрь хорошо всасывается (от 30 % до 40 % дозы), C_{max} составляет от 1,5 до 2 ч; не разрушается в кислой среде желудка; практически не подвергается биотрасформации, выделяется преимущественно почками.

Ампициллина натриевая соль (*Ampicillinum-natrium*)



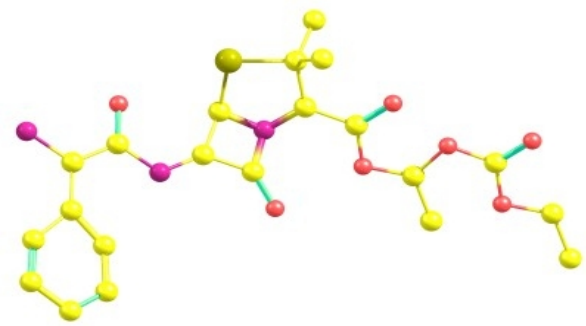
Натриевая соль 6[D(–)-а-амино-фенилацетамидо]-пенициллановой кислоты.

Синонимы: см. *Ампициллин.*

Порошок или пористая масса белого (или с кремоватым оттенком) цвета, горького вкуса. Легко растворима в воде, растворима в спирте. Гигроскопична. Химиотерапевтическая активность и показания к применению такие же, как у ампициллина.

Бакампициллин (*Bacampicillin*)

[2S-[2α,5α,6β(S*)]]-6[(Амино-фенилацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-аза-бицикло[3.2.0]геп- тан-2-карбоновой кислоты 1-[(этоксикарбонил)окси]-этиловый эфир.



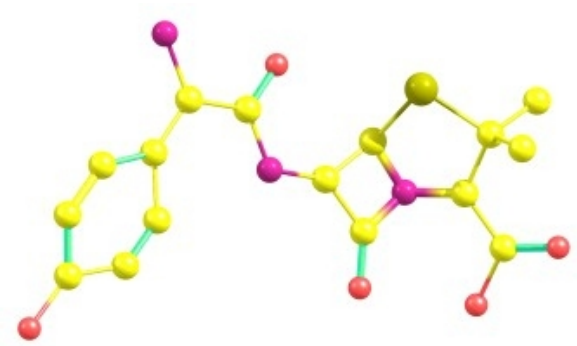
Синонимы: Пенбак, Пенглоб, *Penbac, Penglob*.

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Является пролекарством (в ЖКТ превращается в ампициллин).

Кислотоустойчив и пригоден для приема внутрь.

При приеме внутрь C_{max} составляет от 0,7 до 0,9 ч, $T_{1/2}$ – 1,1 ч; выводится с мочой в виде ампициллина.

Амоксициллин *(Amoxicillin)*



Синонимы: Амин, Амоксикар, Амоксиллат, Амоксон, Амосин, Амотит, Ампирекс, Апо-Амокси, Атоксилин, Гоноформ, Грюнамокс, Данемокс, Кукса-циллин, Оспамокс, Раноксил, Тайсил, Упсамокс, Флемоксин солютаб, Хи-концил, Э-мокс, *Amin, Amotid, A-mox, Amoxicar, Amoxil, Amoxillat, Amoxon, Am-pirex, Apo-Amoxi, Atoxillin, Cuxacillin, Danemox, Flemoxin solutab, Gonoform, Grunamox, Hikoncil, Ospamox, Polymox, Ranoxil, Taysil, Trimox, Ufimox, Upsamox, Wymox* и др.

Полусинтетический антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия (см. *Ампициллин).* Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Разрушается β-лактамазами.

Отличается устойчивостью в кислой среде. Эффективен при приеме внутрь.

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается, C_{max} составляет от 1 до 2 ч, $T_{1/2}$ – от 1 до 1,5 ч; проникает в большинство органов и тканей, накапливается в перитониальной жидкости, моче, легких, слизистой оболочке кишечника, желчном пузыре и желчи; частично подвергается биотрансформации, выводится преимущественно почками.

Ампиокс (*Ampioxum*)

Комбинированный препарат, содержащий ампициллин и оксациллин. Для приема внутрь выпускается ампиокс – смесь ампициллина тригидрата и оксациллина натриевой соли (1:1), а для парентерального применения – ампиокс-натрий, являющийся смесью натриевых солей ампициллина и оксациллина (2:1).

Ампиокс-натрий легко растворим в воде.

Препарат объединяет спектры антимикробного действия ампициллина и оксациллина: влияет на грамположительные (стафилококки, стрептококки, пневмококки, клостридии, возбудитель дифтерии и др.) и грамотрицатеяьные (гонококки, менингококки, кишечная палочка, палочка Пфейффера – палочка инфлюэнцы, сальмонеллы, шигеллы и т. д.) микроорганизмы. Благодаря содержанию оксациллина активен в отношении пенициллиназообразующих стафилококков.

После приема внутрь и внутривенного введения C_{max} составляет соответственно от 1,5 до 2 и от 0,5 до 1 ч.

Сультамициллин (*Sultamicillin*)

Синонимы: Амписид, Сулациллин, Сультасин, Уназин, *Ampisid, Sulacillin, Unasyn*.

Комбинированный препарат, содержащий ампициллин-натрий и сульбактам-натрий в соотношении 2:1.

Сульбактам-натрий – натриевая соль сульфонпенициллата – является производным основного ядра пенициллинов.

Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

Сульбактам-натрий не обладает выраженной антибактериальной активностью, но необратимо ингибирует β-лактамазы. При использовании вместе с пенициллинами защищает их от гидролиза и инактивации.

Сультамициллин – высокоэффективный препарат, действующий на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (см. *Ампициллин),* включая пенициллиноустойчивые штаммы.

Хорошо проникает в ткани в жидкости организма; выводится преимущественно почками.

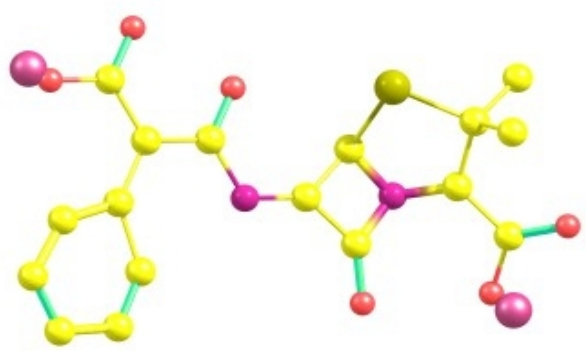
Амоксиклав (*Amoxyclav*)

Комбинированный препарат, содержащий амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой – ингибитором β-лактамаз.

В связи с широким спектром действия и высокой активностью амоксиклав рассматривается как препарат, который можно назначать амбулаторным больным для «эмпирической» химиотерапии (до уточнения природы возбудителя инфекционного заболевания) и без исследования фармакокинетики.

Карбенициллина динатриевая соль (*Carbenicillinum dinatricum*)

Динатриевая соль 6-(а-карбокси- фенилацетамидо)-пенициллановой кислоты.



Синонимы: *Anabactyl, Carbapen, Carbecin, Carbenicilllin, Carbipen, Fugacillin, Geopen, Gripenin, Microcillin, Piopen, Pyocianil, Pyocillin, Pyopan, Pyopen, Rexcilina* и др.

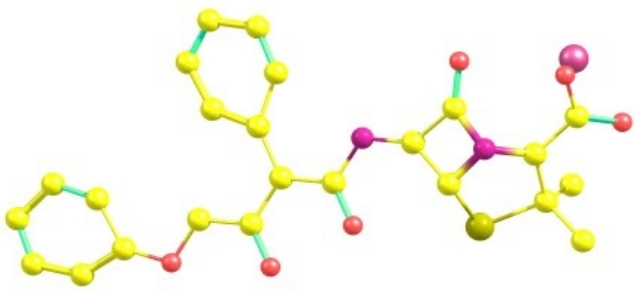
Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета. Легко растворим в воде, медленно – в спирте. Гигроскопичен. Кислотоустойчив.

Полусинтетическое производное пенициллина. Обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (в том числе синегнойной палочки, палочки инфлюэнцы, некоторых анаэробных бактерий). Отличительной особенностью препарата является его эффективность при синегнойных инфекциях. Разрушается β-лактамазами.

После внутримышечного введения C_{max} составляет 1 ч; проникает в ткани и жидкости организма; биотрансформации в печени практически не подвергается, выделяется почками, создавая высокую концентрацию в моче.

Карфециллина натриевая соль (*Carfecillinum sodium*)

Фениловый эфир карбенициллина.

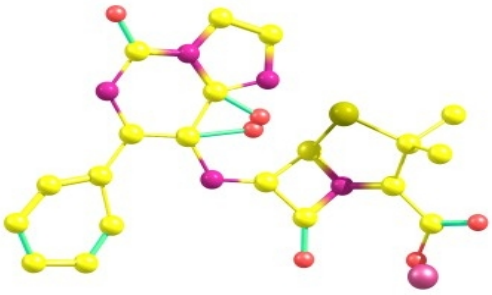


Синонимы: *Carfecillin, Carfexil, Pionin, Purapen, Safepen, Urocarf, Uticillin, Vexyl*.

Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Кислотоустойчив.

Полусинтетическое производное пенициллина. По спектру действия в основном соответствует карбенициллину. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (не образующих пенициллиназу стафилококков, пневмококков, кишечной и синегнойной палочки и др.).

Азлоциллина натриевая соль (*Azlocillinum sodium*)

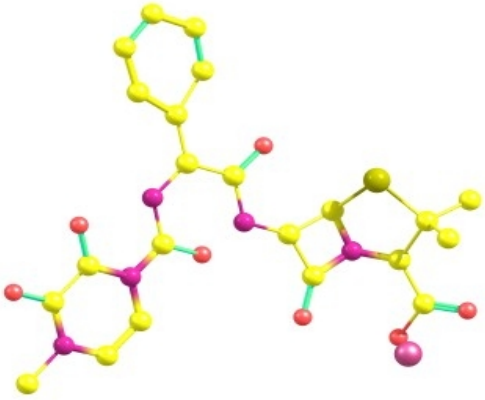


Синонимы: Азлин, Секуропен, *Azlin, Azlocillin, Securopen*.

Полусинтетический антибиотик группы пенициллина широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Разрушается β-лактамазами.

Азлоциллин, подобно карбенициллину и пиперациллину, относится к так называемым антисинегнойным пенициллинам.

Пиперациллин (*Piperacillin*)



Синонимы: Исипен, Пипракс, Пипрацил, Пициллин, *Picillin, Pipracil, Piprax, Ysipen*.

Выпускается в виде натриевой соли.

Белое или почти белое твердое вещество. Легко растворим в воде.

Полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов. Содержит в молекуле замещенную группу пиперазина (откуда и название – пиперациллин).

Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, облигатных анаэробов, клостридий. Разрушается β-лактамазами стафилококков и некоторых грамотрицательных бактерий, но эффективен в отношении гонококков, продуцирующих β-лактамазы.

Пиперациллин, подобно азлоциллину и карбенициллину, относится к так называемым антисинегнойным пенициллинам.

После внутримышечного введения C_{max} составляет 30 мин, $T_{1/2}$ – от 35 до 70 мин; проникает во все органы и жидкости, организма; выводится преимущественно почками в неизмененном виде. При приеме внутрь не всасывается.

Тазоцин (*Tazocin*)

Комбинированный препарат, содержащий пиперациллин в сочетании с ингибитором β-лактамаз тазобактамом.

По спектру антибактериального действия и показаниям к применению близок к пиперациллину.

Тиментин (*Timentin*)

Комбинированный препарат, содержащий тикарциллин (полусинтетический антибиотик группы пенициллина) в сочетании с клавулановой кислотой.

Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы).

Аналогичный по компонентам и действию комбинированный препарат выпускается под названием «Тибетан» (*Tibetan*).

5.4.1.2 Препараты группы цефалоспоринов

Цефалоспорины, подобно пенициллинам, относятся к β-лактамным антибиотикам, но в основе их химического строения лежит 7-амино-

цефалоспорановая кислота (7-АПК), а пенициллинов – 6-аминопенициллиновая кислота (6-АПК). Бициклическое ядро 7-АЦК называется «цефемовое ядро». Первый антибиотик группы цефалоспоринов (цефалоспорин С) выделен из гриба *Cephalosporinum acremolinium*, затем было создано большое количество полусинтетических цефалоспориновых антибиотиков.

Основными особенностями цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами являются их большая резистентность по отношению к β-лактамазам (пенициллиназам) – ферментам, вырабатываемым микроорганизмами и довольно быстро разрушающим бензилпенициллины, и расширенный спектр действия, включая влияние на грамотрицательные микроорганизмы.

Как оказалось, первые антибиотики – цефалоспорины, имея высокую антибактериальную активность, полной устойчивостью к β-лактамазам не обладают. Будучи резистентными в отношении плазмидных лактамаз, они разрушаются хромосомными β-лактамазами, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями. Для повышения устойчивости цефалоспоринов, расширения спектра их антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные. Созданы также комбинированные препараты, содержащие цефалоспорины в сочетании с ингибиторами разрушающих их ферментов (таблица 15).

Таблица 15 – Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	
		Цефтазидим	
		Цефоперазон	
		Цефоперазон/сульбактам	
Пероральные			
Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

Фармакокинетика

Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40 % (цефиксим) до 95 % (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуется с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу. Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.

Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Цефалоспорины, особенно цефуроксим и цефтазидим, хорошо проникают во внутриглазную жидкость, но не создают терапевтических уровней в задней камере глаза.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения – цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почками и печенью. Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах от 1 до 2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (от 3 до 4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.

Лекарственные взаимодействия

Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч. При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.

В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамоподобная реакция.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

Цефалоспорины I поколения

Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопенициллинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых β-лактамаз, отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную ПР к цефалоспоринам I поколения и пенициллинам.

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria* spp., однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* клинически

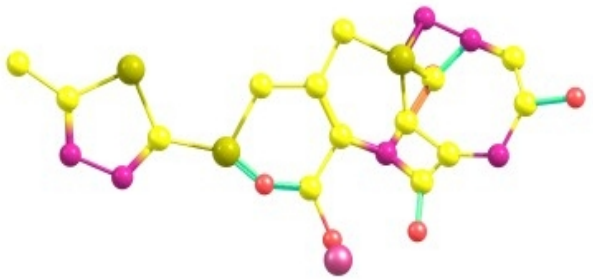
незначима. Природная активность в отношении *M. catarrhalis* достаточно высока, однако они чувствительны к гидролизу β-лактамазами, которые продуцируют практически 100 % штаммов. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E. coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения. Среди штаммов *E. coli* и *P. mirabilis*, вызывающих внебольничные и особенно нозокомиальные инфекции, широко распространена приобретенная устойчивость, обусловленная продукцией β-лактамаз широкого и расширенного спектров действия.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas* spp. и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B. fragilis* и родственные микроорганизмы.

Цефазолина натриевая соль (*Cefazolinum sodium*)

[3-(5-Метил-1,3,4-тиадиазолил-2-тиометил)-7-(1-тет-разолил-ацетамидо)-3-цефем-4] -карбоновая кислота.



Синонимы: Анцеф, Атралцеф, Вулмизолин, Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, Прозолин, Рефлин, Тотацеф, Цезолин, Цефамезин, Цефаприм, Цефзолин, Цефоприд, *Acef, Ancef, At-ralcef, Caricef, Cefacidal, Cefamezin, Cefaprim, Cefazolin, Cefoprid, Cefzolin, Celmetin, Cezolin, Gramaxin, Ifisol, Intrazolin, Kefazol, Kefol, Kefzol, Kezolin, Lyzolin, Orizolin, Prosoline, Reflin, Sefazol, Tefazolin, Totacef, Vulmizolin, Zoifin, Zolin* и др.

Белая лиофилизированная масса. Растворима в воде. Кислотонеустойчива.

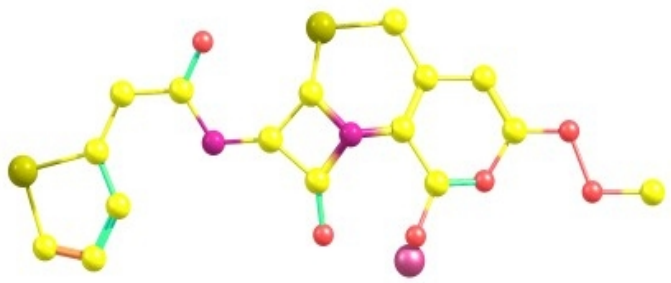
Антибиотик широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное влияние на большинство грамположительных и ряд грамотрицательных бактерий, в том числе на стафилококки, образующие и не образующие пенициллиназу, на

гемолитические стрептококки, пневмококки, сальмонеллы, кишечную палочку, протей, шигеллы, клебсиеллы, палочку дифтерии, гонококки, анаэробные кокки и другие микроорганизмы. Не действует на риккетсии, вирусы, грибы и простейшие.

При внутримышечном введении быстро всасывается, C_{max} составляет около 1 ч, $T_{1/2}$ – около 2 ч; эффективная концентрация после одноразовой инъекции сохраняется в плазме крови от 8 до 12 ч; проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в амниотической жидкости; в молоке кормящих матерей выявляется в низких концентрациях; выделяется в основном (около 90 %) почками в неизмененном виде.

Цефалотина натриевая соль (*Cephalotin sodium*)

7-(2-Тиенилацетамидо)цефалоспорановой кислоты натриевая соль.



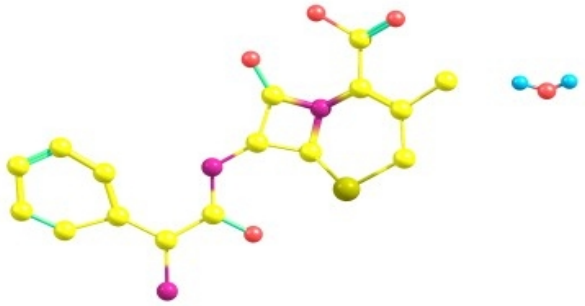
Синонимы: *Averan, Cefalotin, Celorex, Ceporacin, Keflin, Lospoven, Rimigal, Synclotin, Toricecolin* и др.

Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Кислотонеустойчив.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Влияет на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В отношении кишечной палочки и клебсиелл уступает по активности цефазолину.

Цефалексин (*Cefalexinum*)

7(D-α-Аминофенилацетамидо)-3-метилцефем-4-карбоновой кислоты моногидрат.



Синонимы: Апо-Цефалекс, Кефексин, Кефлекс, Клорцеф, Орацеф, Оспексин, Палитрекс, Пиассан, Пливацеф, Прилекс, Пролексин, Солексин, Споридекс, Торласпорин, Улекс, Фелексин, Цепорекс, Цефадар, Цефаклен, *Apo-Cefalex, Baclodin, Basporin, Bri-*

soral, Cefabiot, Cefaclen, Cefadar, Cefalex, Cefalival, Cefax, Cefaxin, Cefibacter, Ceflon, Cephalexin, Ceporex, Clorcef, Efalexin, Esporin, Felexin, Kefexin, Keflex, Keforal, Larixin, Gracef, Ospexin, Palitrex, Prilex, Prindex, Prolexin, Pyassan, Rifalex, Rinesal, Salitex, Sencephalin, Sepexin, Septilisin, Sintolexyn, Solexin, Sporidex, Sporol, Talinsul, Torlasporin, Totaceprin, Ulex, Ultralexine, Vapocilin и др.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок с характерным запахом. Трудно и медленно растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Кислотоустойчив.

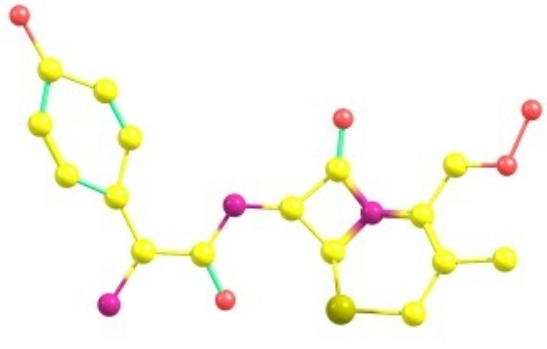
Цефалоспориновый антибиотик, применяемый внутрь.

Активен в отношении грамположительных (стафилококки, в том числе продуцирующие пенициллиназу, стрептококки, пневмококки, дифтерийная палочка) и в меньшей степени в отношении грамотрицательных (менингококки, гонококки, сальмонеллы, кишечная палочка, спирохеты, анаэробы, протей, палочка инфлюэнцы, клебсиеллы) микроорганизмов. Разрушается пенициллиназой грамотрицательных бактерий.

При приеме внутрь натощак быстро (в течение 1,5 ч) и почти полностью всасывается, после еды – несколько медленнее; $T_{1/2}$ составляет от 30 мин до 2 ч; терапевтическая концентрация в крови после однократного приема сохраняется от 4 до 6 ч; плохо проникает через гематоэнцефалический барьер; выделяется преимущественно с мочой в неизмененном виде.

Цефадроксил (*Cefadroxil*)

[6R-[6α,7β(R*)]]-7-[[Амино-(4-оксифенил)адетил]-амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



Синонимы: Биодроксил, Дроксил, Дурацеф, Ибидроксил, Лайдроксил, Цедрокс, Цефрадур, *Biodroxil, Cedrox, Cefradur, Duracef, Ibidroxil, Lydroxil*.

Белый или бело-желтый кристаллический порошок.

Цефалоспориновый антибиотик, применяемый внутрь.

Активен в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных (протея, кишечной палочки, клебсиеллы) бактерий; на рост энтерококков и энтеробактерий не влияет.

После приема внутрь быстро всасывается, хорошо проникает в органы и ткани (за исключением головного мозга и спинномозговой жидкости); выводится преимущественно почками в неизмененном виде (в течение от 20 до 22 ч).

Цефалоспорины II поколения

Между двумя основными представителями этого поколения – цефуроксимом и цефаклором – существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, MRSA и листерий.

Пневмококки проявляют ПР к цефалоспоринам II поколения и пенициллину.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гидролизу их β-лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

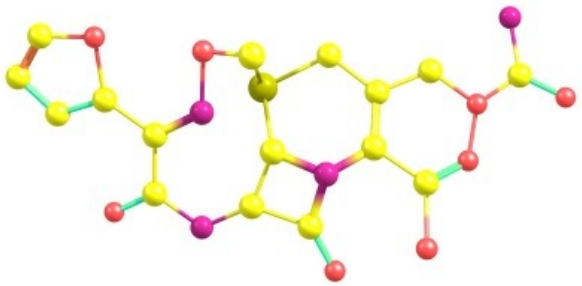
Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E. coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P. vulgaris, C. diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами β-лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму. Цефуроксим и цефаклор разрушаются БЛРС.

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к

цефуроксиму *in vitro*, однако применение этого АМП при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B. fragilis* устойчивы к цефалоспоринам II поколения.

Цефуроксим (*Cefuroxim*)

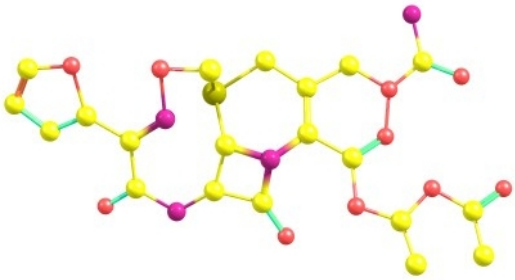


Синонимы: Аксетин, Зинацеф, Зиннфт, Кетоцеф, Кефурокс, Мультисеф, Новоцеф, Суперо, Уцефаксим, Цефоген, Цефуксим, Цефурабол, *Altacef, Axetin, Cefamar, Cefogen, Cefoprim, Cefurabolum, Cefurex, Cefurin, Gibicef, Ipacef, Itorex, Kefurox, Ketocef, Lafurex, Multicef, Spectrazol, Supero, Ucefaxim, Ultroxim, Zenacef, Zinacef, Zinnat* и др.

Выпускается в виде натриевой соли.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Влияет на аэробные грамположительные (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательные (кишечная палочка, сальмонеллы, клебсиеллы, гонококки, некоторые виды протея и шигелл) бактерии, а также на ряд анаэробов (клостридии, пептококки, бактероиды, фузобактерии). По эффективности в отношении стафилококков превосходит другие цефалоспорины. Устойчив к действию большинства β-лактамаз.

При введении внутрь практически не всасывается. После внутримышечного введения C_{max} составляет от 15 до 60 мин, $T_{1/2}$ – около 80 мин; выводится преимущественно почками в неизмененном вида, создавая высокую концентрацию в моче.



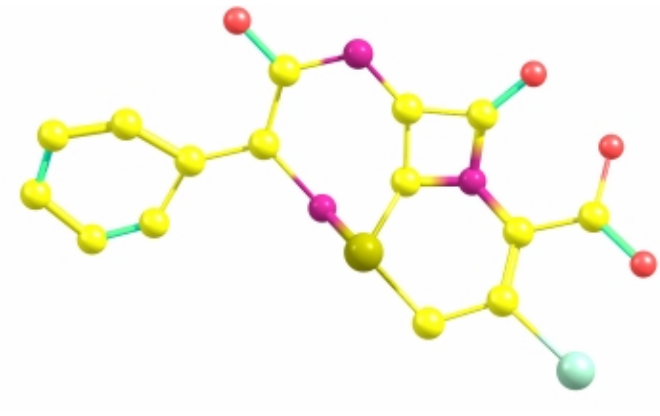
За рубежом выпускается производное цефуроксима *цефуроксим аксетил (Cefuroxime axetil)* – препарат, предназначенный для приема внутрь.

Замена карбоксигруппы более сложным эфирным радикалом позволила получить соединение, устойчивое в кислом со-

держимом желудка и разлагающееся в кишечнике с высвобождением активного цефуроксима.

Цефаклор (*Cefaclor*)

(6R,7R)-7-[(R)-2-Амино-2-фенилацетамидо]-3-хлор-оксо-5-тиа-1-азаби-



цикло-[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Синонимы: Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цек, Цеклор, Цефтор, *Alfacef, Ceclor, Ceftor, Cek, Taracef, Vercef.*

Цефалоспориновый антибиотик, применяемый внутрь.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательных (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактерии, клебсиеллы, гонококки) микроорганизмов. Не действует на анаэробы, псевдомонады, большинство энтерококков, листерии. Устойчив в отношении β-лактамаз.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S. aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени – в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C. jeikeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, MRSA, *L. monocytogenes*, *B. antracis* и *B. cereus* – устойчивы. Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков,

гонококков, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E. coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β-лактамаз класса С.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P. aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B. fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *S. pneumoniae*;
- высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

- отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.;
- оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспоринам III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает

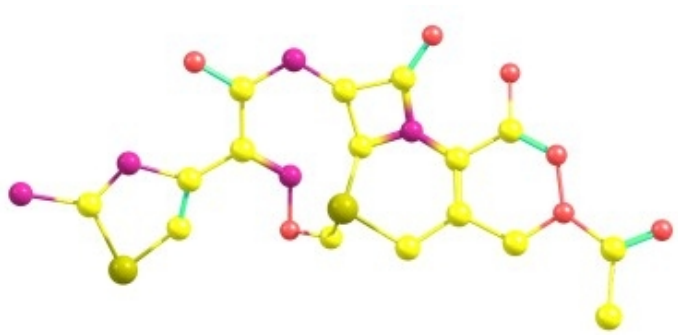
повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β-лактамазами класса С. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

- высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;
- активность в отношении микроорганизмов – гиперпродуцентов хромосомных β-лактамаз класса С, таких как: *Enterobacter* spp., *C. freundii, Serratia* spp., *M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri*.

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Единственным представителем этой группы β-лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнении с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы широкого и расширенного спектров. Данный АМП высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp. за счет антибактериальной активности сульбактама.

Цефотаксим (*Cefotaxim*)



Синонимы: Байотакс, Интратаксим, Кефотекс, Клафобран, *Клафоран,* Клафотаксим, Лифоран, Оритаксим, Спирозин, Таксим, Талцеф, Тарцефоксим, Халтекс, Цефабол, Цефантрал, Цефозин, Цефотам, *Biotax, Cefajet, Ce-fantral, Cefotam, Cefotax, Cefozine, Chemcef, Claforan, Clafotaxime, Cloforan, Intrataxime, Kefotex, Klaforan, Liforan, Oritaxim, Primafen, Ralopar, Safagen, Spirozine, Talcef, Tarcefoksym, Taxim, Xaltax* и др.

Выпускается в виде натриевой соли.

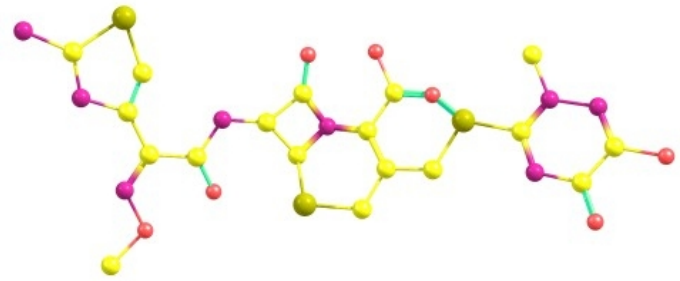
По химической природе цефотаксим близок к цефалоспоринам первого и второго поколений, однако особенности его структуры обеспечивают высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий и устойчивость к действию продуцируемых ими β-лактамаз.

Обладает широким спектром действия. Оказывает бактерицидное влияние на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, резистентные к другим цефалоспоринам, пенициллинам, аминогликозидам и прочим противомикробным средствам.

В отношении грамположительных кокков менее активен, чем цефалоспорины первого и второго поколений; устойчив к пенициллиназе стафилококков и большинству β-лактамаз грамотрицательных бактерий.

При внутримышечном введении быстро всасывается, C_{max} составляет 30 мин, $T_{1/2}$ – от 1 до 1,5 ч; бактерицидная концентрация в крови сохраняется более 12 ч; хорошо проникает в ткани и жидкости организма; выводится с мочой в неизмененном виде (от 30 % до 60 %) и в виде активного метаболита (дезацетилцефотаксима).

Цефтриаксон (*Ceftriaxon*)



Синонимы: Бетаспорина, Ифицеф, Лендацин, Лифаксон, Лонгацеф, Новосеф, Офрамокс, Роцефин, Тороцеф, Форцеф, Цефаксон, Цефатрин, Цефтриабол, Цефтрон, *Betasporina, Cefadrox, Cefadroxil, Cefamox, Cefatrin, Cefaxon, Ceftriakson, Duracef, Ificef, Lendacin, Longacef, Novosef, Oframox, Rocephin, Torocef, Ultracef* и др.

Выпускается в виде натриевой соли.

По химической структуре близок к цефотаксиму.

Кристаллический порошок от белого до желтовато-оранжевого цвета. Легко растворим в воде, умеренно – в метаноле, очень слабо – в этаноле.

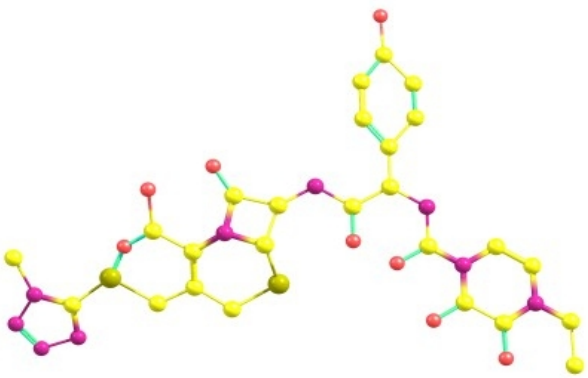
Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых анаэробов (бактероидов, клостридий, пептококков). Не разрушается плазмидными β-лактамазами и большинством хромосомных.

Разрушается под воздействием желудочного сока (не применяется внутрь).

После внутримышечного введения быстро и полностью всасывается, $T_{1/2}$ составляет от 6 до 9 ч; стабильная концентрация в крови достигается в течение 4 сут; хорошо проникает в органы, жидкости организма (перитонеальную, плевральную, спинномозговую, синовиальную), в костные ткани; выводится преимущественно почками в неизмененном виде.

Нельзя смешивать с другими антибиотиками.

Цефоперазон (*Cefoperazone*)



Синонимы: Дардум, Лоризон, Медоцеф, Цефапизон, Цефобид, Цефоперабол, *Cefapizon, Cefobid, Cefoperabolum, Dardum, Lorizon, Medocef*.

Выпускается в виде натриевой соли.

Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде.

Обладает широким спектром действия. Подобно другим цефалоспоринам третьего поколения, наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, клебсиеллы, протей, синегнойная палочка), менее – в отношении стрептококков, проявляет слабую активность в отношении золотистого стафилококка; не эффективен в отношении бактероидов и энтерококков. Разрушается β-лактамазами.

После внутримышечного введения C_{max} составляет 1 ч, $T_{1/2}$ – 1,9 ч; накапливается в жидкостях, моче, мокроте, легких, небных миндалинах, слизистой оболочке носовых пазух, миокарде, половых органах, костях и особенно в жел-

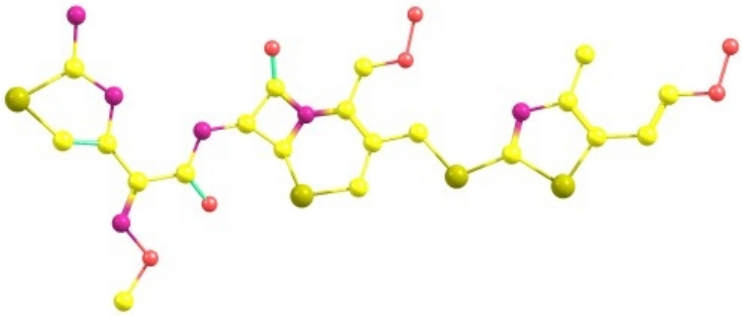
чи; практически не проникает в ликвор; выделяется преимущественно с желчью в неизмененном виде.

Сульперазон (*Sulperazonum*)

Препарат, содержащий цефоперазон в сочетании с сульбактамом. Сульбактам является ингибитором β-лактамаз. За счет цефоперазона повышаются стабильность, антибактериальная активность и лечебная эффективность антибиотика.

Цефозидим (*Cefodizime*)

(6R,7R)-7-[2-(2-Амино-4-тиазолил)глиоксиламидо]-3-[[[5-(карбоксиметил)-4-метал-2-тиазолил]тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0.]окт-2-ен-2-карбоно-вой кислоты 7^2-(Z)-(O-метилоксим).



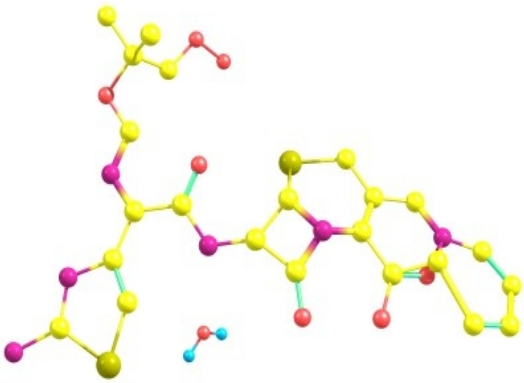
Синоним: Модивид, *Modivid*.

Цефалоспориновый антибио-тик третьего поколения, применяемый парентерально.

Обладает широким спектром бактерицидного действия. Активен в отношении стрептококков, стафилококков (кроме устойчивых к метициллину), гемофильной и кишечной палочек, шигелл, протея, менингококков, гонококков.

Цефтазидим (*Ceftazidime*)

Синонимы: Амжецефт, Вицеф, Кефадим, Мироцеф, Тазицеф, Тизим, Фортазим, Фортум, Цефазид, Цефтидин, *Amjeceft, Cefazid, Cefortan, Fortam, Fortazime, Fortum, Geftim, Kefadim, Mirocef, Panzid, Spectrum, Starcef* и др.



Порошок от белого до желтоватого цвета.

Цефалоспориновый антибиотик

третьего поколения, применяемый парентерально.

По химической структуре близок к другим препаратам этой группы (см. *Цефтриаксон),* но отличается, однако, тем, что имеет четвертичный атом азота в пиридиновом ядре (см. *Цефпиром).*

Антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении некоторых грамположительних (пневмококки, стрептококки группы А) и большинства грамотрицательных (кишечная и синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, гонококки и др.) бактерий, а также ряда анаэробов (пептококки, пептострептококки).

Отличительной особенностью препарата является высокая эффективность в отношении синегнойной палочки.

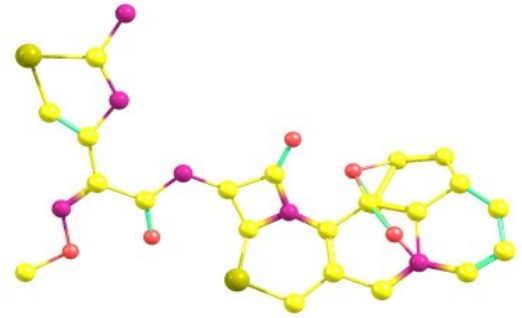
При внутримышечном и внутривенном введении C_{max} составляет соответственно 1 ч и от 20 до 30 мин, $T_{1/2}$ – 2 ч; легко проникает в органы и ткани (в костную ткань), мокроту, синовиальную, плевральную, перитонеальную жидкости, в ткани и жидкости глаза, а также через гастогематические барьеры; не метаболизируется, выделяется в основном (от 80 % до 90 %) почками в течение 24 ч.

Цефпиром (*Cefpirom*)

Синоним: Кейтен, *Keiten*.

Цефалослориновый антибиотик четвертого поколения.

По химической структуре имеет частичное сходство с цефтазидимом. Является четвертичным аммониевым соединением. В связи с наличием в одной молекуле положительного и отрицательного зарядов рассматривается как «цвиттерное» соединение. Подобно цефметазолу, содержите молекуле метокси-



группы (–OCH_3). Эти особенности строения цефпирома позволяют ему проникать через мембрану грамотрицательных бактерий, обеспечивают устойчивость в отношении β-лактамаз и широкий спектр антибактериальной активности.

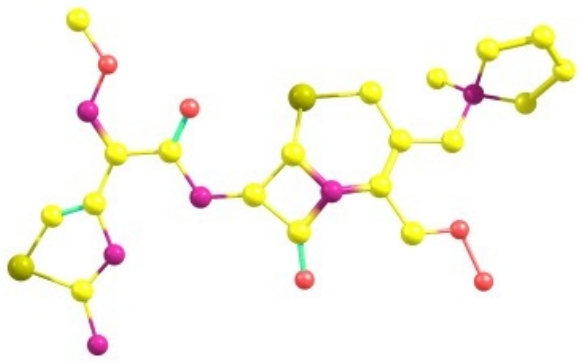
Высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

При приеме внутрь плохо всасывается, но при внутривенном введении быстро проникает в разные органы и ткани, сохраняется в крови в терапевтической концентрации в течение 12 ч, что дает основание вводить его 2 раза в сутки; в спинномозговую жидкость проникает плохо; выделяется в основном почками, в небольших количествах с желчью.

В связи с широким спектром антибактериальной активности и высокой эффективностью рекомендуется для использования в больничных и внебольничных условиях, в том числе для «эмпирической» терапии (до иденгификации возбудителя инфекции). Может применяться в сочетании с другими антибактериальными препаратами.

Цефепим (*Cefepim*)

1-[[7-[[(2-Амино-4-тиазолил) (метоксиимино)ацетил]-амино]2-карбокси-8-оксо -5-тиа-1-азабицикло [4.2.0.] окт-2-ен-3-ил]метил]-1-метилпирролидиния гидрохлорид.



Синоним: Максидим, *Maxipime*.

Порошок белого или бледно-желтого цвета. Легко растворим в воде.

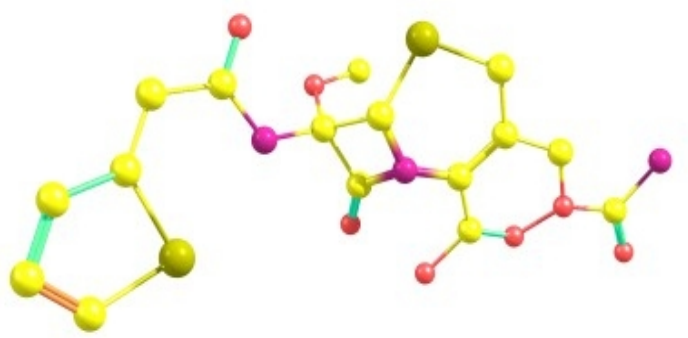
Цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения.

Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (в том числе резистентных к цефалоспоринам третьего поколения и аминогликозидам), а также анаэробов. Высокоустойчив к большинству β-лактамаз (особенно к хромосомным).

После внутримышечного введения C_{max} составляет 1,5 ч, $T_{1/2}$ – 2 ч (при тяжелой почечной недостаточности – от 13 до 19 ч); подвергается биотрансформации, выводится преимущественно почками.

Цефокситин (*Cefoxitin*)

(7S)-3-[(Карбамоилокси) метил]-7-метокси-7-(2-тие-нилацетамидо)-3-цефем-4-кар-боновая кислота.



Синонимы: Атралкситин, Бонцефин, Мефоксин, *Atralxitin, Betacef, Boncefin, Cefoctin, Cenomycin, Mefoxil, Mefoxin, Mefoxitin, Merxin* и др.

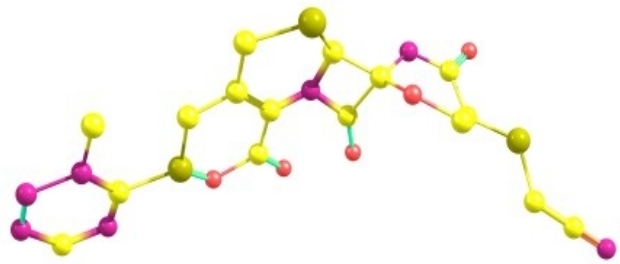
Ранее цефокситин рассматривали как цефалосцорин второго поколения. В последнее время стали относить к цефамициновым антибиотикам.

Антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении грам-положительных и грамотрицательных микроорганизмов (аэробных и анаэробных). Действует на протей, серрации, кишечную палочку, бактероиды и клебсиеллы, резистентные к цефалотину. Устойчив к β-лакгамазам. Эффективен в отношении микроорганизмов, резистентных к пекициллинам, тетрациклинам, эритромицину, хлор-амфениколу (левомицетину), канамицину, гентамицину, сульфаниламидам.

Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза оболочки бактериальной клетки.

Цефметазол (*Cefmetasole*)

(6R,7S)-7-[2-[Цианометилтио]ацетамидо]-7-метокси-3-[[(1-метил-1-Н-тетразол -5-ил)тио]-метил|-8-оксо-5-тио-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.



Синонимы: Цефметазон, *Cefmetazone, Zefazone*.

Химически отличается тем, что содержит в положении 7 цефемового ядра метоксигруппу (OCH_3), а также цианогруппу (CN) в боковой цепи.

Обладает широким спектром антибактериальной активности. Действует на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, высокоэффективен в отношении анаэробов. Устойчив к β-лактамазам, в том числе хромосомным.

5.4.1.3 Группа карбапенемов

Карбапенемы (**имипенем** и **меропенем**) относятся к β-лактамам. По сравнению с пенициллинами и цефалоспоринами, они более устойчивы к гидролизующему действию бактериальных β-лактамаз, в том числе БЛРС, и обладают более широким спектром активности. Применяются при тяжелых инфекциях различной локализации, включая нозокомиальные, чаще как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии.

Фармакокинетика

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные от 15 % до 20 % уровня в плазме крови. Карбапенемы не метаболизируются, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление их элиминации.

В связи с тем, что имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создается терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатином, который является селективным ингибитором дегидропептидазы I.

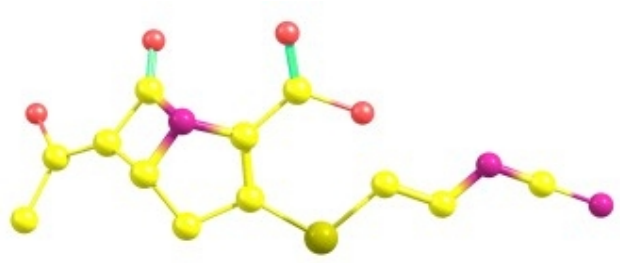
Лекарственные взаимодействия

Карбапенемы нельзя применять в сочетании с другими β-лактамами (пенициллинами, цефалоспоринами или монобактамами) ввиду их антагонизма.

Не рекомендуется смешивать карбапенемы в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Имипенем (*Imipenem*)

N-Формимидоилтиенамицин или (5S,6R)-3-[[2-(формимидоилами-но-этил) тио]-6-[R]-1-оксиэтил]-7-оксо-азабицикло[3,2,0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота.



Синоним: *Imipemide*.

Антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Оказывает сильное бактерицидное действие. Устойчив в отношении β-лактамазы грамотрицательных бактерий. Действует на *Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Enterobacter*, резистентные к большинству β-лактамных антибиотиков.

Тиенам (*Tienam*)

Является сочетанием натриевых солей антибиотика имипенема и ингибитора фермента дигидропептидазы почек циластатина в соотношении 1:1.

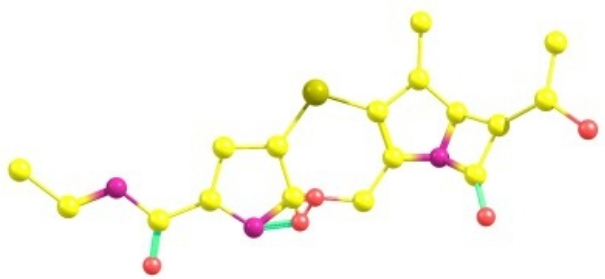
Циластатин *(Cilastatin)*

[6-Карбокси-6-(2,2-диметилциклопропанкарбоксамидо)-5-гексенил]-L-цистеин.

Почечная дигидропептидаза ингибирует активность имипенема и усиливает его выделение ночками. Циластатин ингибирует активность дигидропептидазы и канальцевую секрецию имипенема и способствует значительному повышению концентрации последнего в моче и крови. β-лактамазы циластатин не ингибирует и собственной антибактериальной активностью не обладает.

Тиенам оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных (аэробных и анаэробных) микроорганизмов. Устойчив к действию β-лакгамаз.

Меропенем (*Meropenem*)



Синоним: Меронем, *Meronem*.

По структуре и действию близок к имипенему.

По сравнению с последним, меропенем более устойчив к действию почечной дигидропептидазы. В связи с этим может применяться без добавления ингибитора дигидропептидазы – циластатина.

Меропенем, подобно имипенему, блокирует синтез клеточной стенки микроорганизмов.

Обладает широким спектром бактерицидного действия. Оказывает влияние на большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий. Устойчив к действию β-лактамаз.

5.4.1.4 Группа монобактамов

Из монобактамов, или моноциклических β-лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - **азтреонам**. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

Фармакокинетика

Азтреонам применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко. Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, от 60 % до 75 % в неизмененном виде. Период полувыведения при нормальной функции почек и печени составляет от 1,5 до 2 ч, при циррозе печени может увеличиваться

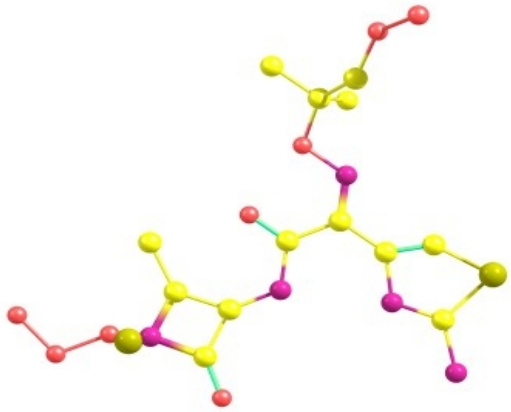
до 3,5 ч, при почечной недостаточности – до 8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азтреонама в крови понижается от 25 % до 60 %.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется применять азтреонам в сочетании с карбапенемами ввиду возможного антагонизма. Не следует смешивать азтреонам в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Азтреонам (*Aztreonam*)

(Z)-2[[[(2-Амино-4-тиазолил)[[(2S,3S)-2-метил-4-оксо-1-сульфо-3-азетидинил] карбамо-ил]метилен]амино|-окси]-2-метилпропионовая кислота.



Синонимы: Азактам, *Azactam, Dynabiotic, Ptimbactam*.

Оказывает бактерицидное действие главным образом на аэробные грамотрицательные бактерии. Относительно устойчив к действию β-лактамаз.

Применяют при тяжелых бактериальных инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (мочевыводящих путей, нижних дыхательных путей, сепсисе, органов брюшной полости и малого таза, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, отите и др.).

5.4.2 Группа аминогликозидов

Характерной химической особенностью антибиотиков данной группы является наличие в их молекулах общих структурных элементов – аминосахаров, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом. Все эти антибиотики включают в качестве структурного элемента 2-дезокси-Д-стрептамин.

Первый антибиотик данной группы – стрептомицин был выделен из лучистого гриба *Actinomyces globisporus streptomycini* в 1943 г. В настоящее время известен целый ряд антибиотиков-аминогликозидов, продуцируемых лучисты-

ми грибами *Actinomyces* (неомицин, сизомицин, канамицин, тобрамицин и т. д.), *Micromonospora* (гентамицин и др.) и иными грибами, а также получаемых полусинтетическим путем (амикацин и т.д.)

В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (таблица 16).

Таблица 16 – Классификация аминогликозидов

I поколение	**II поколение**	**III поколение**
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Однако учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии могут уменьшить степень проявления НР.

Фармакокинетика

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии – от 0,5 до 1,5 ч после в/м введения. Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения

аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардиальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента. У больных с лихорадкой она может увеличиваться, при понижении функции почек значительно замедляется. У людей пожилого возраста в результате уменьшения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет от 2 до 4 ч, у новорожденных – от 5 до 8 ч, у детей – от 2,5 до 4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.

Лекарственные взаимодействия

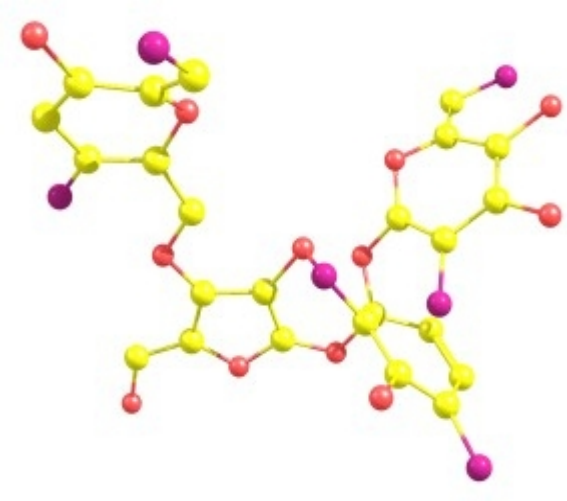
Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β-лактамными антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости. Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином.

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость выведения аминогликозидов.

Неомицина сульфат (*Neomycin sylfate*)

O-2,6-Диамино-2,6-дидезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→4)-O-[O-2,6-диамино-2,6-дидезокси-β-L-идопиранозил-(1→3)-β-D-рибофуранозил-(1→5)] - 2-дезокси-D-стрептамин (неомкцнн B).



Синонимы: Колимицин, Мицерин, Софрамицин, Фрамицетин, *Actiliin, Bykomycin, Enterfram, Framycetin, Myacine, Mycifradin, Neofiacin, Neomin, Neomycin, Nivemycin, Soframycine* и др.

Неомицин является комплексом антибиотиков (неомицин А, неомицин В, неомицин С), образующихся в процессе жизнедеятельности лучистого гриба (актиномицета) *Streptomyces firadiae* или родственных микроорганизмов.

Неомицина сульфат – смесь сульфатов неомицинов.

Белый или желтовато-белый порошок, почти без запаха. Легко растворим в воде, очень мало – в спирте. Гигроскопичен.

Теоретическая активность 680 ЕД в 1 мг, практически выпускается с активностью не менее 640 ЕД в 1 мг; 1 ЕД соответствует активности 1 мкг химически чистого неомицина В (основания).

Неомицин обладает широким спектром антибактериального (бактерицидного) действия. Эффективен в отношении ряда грамположительных (стафилококки, пневмококки) и грамотрицательных (кишечная палочка, палочка дизен-

терии, протей и др.) микроорганизмов; в отношении стрептококков малоактивен. На патогенные грибы, вирусы и анаэробную флору не действует.

Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно и в небольшой степени.

При внутримышечном введении быстро поступает в кровь, C_{max} составляет от 30 до 90 мин, $T_{1/2}$ – от 2 до 4 ч; терапевтическая концентрация сохраняется в крови в течение от 8 до 10 ч; выводится почками в неизмененном виде.

Неогелазоль (Neagelemthsm). Аэрозольный препарат, содержащий неомицин, гелиомицин, метилурацил, вспомогательные вещества и пропеллент хладон-12.

Действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы и ускоряет заживление инфицированных ран.

Софрадекс (Sofradex). Глазные (ушные) капли, в 1 мл которых содержится 5 мг неомицина (фрамицетина), 0,05 мг грамицидина и 0,5 мг дексаметазона (в виде метасульфобензоата натрия).

Соответственно содержанию действующих начал капли оказывают бактерицидное, противоаллергическое и противовоспалительное действие.

Банеоцин (Baneocin). Мазь и порошок, в 1 г которых содержится 5000 ЕД (5 мг) неомицина сульфата и 250 МЕ бацитрацина цинка.

Бивацин (Bivacin). Порошок и глазная мазь, в 1 г которых содержится 3500 ЕД неомицина и 12 500 ЕД бацитрацина.

Полидекса (Polydexa). Ушные капли, в 1 мл которых содержится 10 мг неомицина, 10 000 ЕД полимиксина В и 1 мг дексаметазона метасульфобензоата.

Мономицин (*Monomycinum*)

Антибиотик, являющийся смесью сульфатов органического основания, продуцируемого *Actinomyces circulatus var. monomycini*.

Порошок или пористая масса кремового цвета. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.

Активность препарата выражается в единицах действия; 1 ЕД соответствует активности 1 мкг мономицина основания. Практически в 1 мл содержится 720 ЕД.

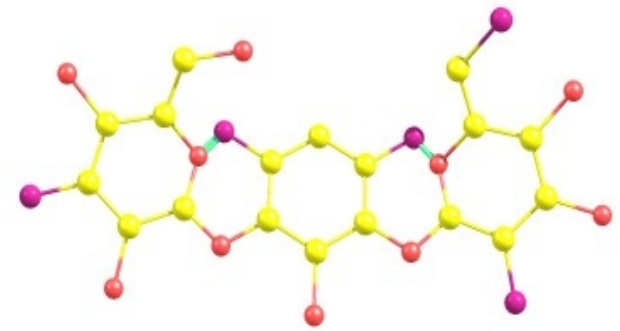
Проявляет бактерицидный эффект в отношении грамположителькых и многих грамотрицательных бактерий (стафилококки, палочки дизентерии, кишечная палочка, клебсиелла, палочка Фридлендера и др.) слабо действует на пневмококки и стрептококки; чувствительность протея варьирует в широких пределах в зависимости от штамма. На анаэробную флору, патогенные грибы и вирусы не влияет.

Мономицин обладает также способностью подавлять развитие ряда простейших: возбудителя кожного лейшманиоза, токсоплазмы, дизентерийной амебы и др.

Канамицин (*Kanamycinum*)

O-3-Амино-3-дезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→6)-O-[6-амино-6-дезокси-α-D-глюкопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин.

Синонимы: Умекан, *Cantrex, Carmicina, Cristalomicina, Enterokanacin, Kamaxin, Kamynex, Kanacin, Kanamycin, Kanamytrex, Kanoxin, Kantrex, Resitomycin,*



Tokomicina, Yapamicin и др.

Антибактериальное вещество, продуцируемое лучистым: грибом *Streptomyces kanamyceticus* и родственными организмами.

Выпускается в виде двух солей: канамицина моносульфата – для приема внутрь и канамицина сульфата – для парентерального применения.

Канамицина моносульфат (Kanamycini monosulfas) – белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте. Устойчив в растворах щелочей.

Канамицина сульфат (Kanamycini sulfas) – порошок или пористая масса белого цвета. Очень легко растворим вводе.

Активность канамицина выражается в весовых количествах или единицах действия (ЕД); 1 ЕД соответствует активности 1 мкг канамицина А (основания).

Антибиотик широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также на кислотоустойчивые бактерии (включая микобактерии туберкулёза); влияет на штаммы микобактерии туберкулеза, устойчивые к стрептомицину, ПАСК, изониазиду и иным противотуберкулезным препаратам (кроме флоримицина); эффективен, как правило, в отношении микроорганизмов, резистентных к тетрациклину, эритромицину, левомицетину, но не в отношении других аминогликозидных антибиотиков (перекрестная устойчивость). Не действует на анаэробные бактерии, грибы, вирусы и большинство простейших.

При внутримышечном введении канамицин быстро поступает в кровь и сохраняется в ней в терапевтической концентрации от 8 до 12 ч; проникает в плевральную, перитонеальную, синовиальную жидкости, в бронхиальный секрет, желчь; в норме канамицина сульфат не проходит через гематоэнцефалический барьер, но при воспалении мозговых оболочек концентрация препарата в спинномозговой жидкости может достигать от 30 % до 60 % от его концентрации в крови; проникает через плаценту; выводится главным образом почками (в течение от 24 до 48 ч). При нарушении функции почек выведение замедляется. Активность канамицина в щелочной моче значительно выше, чем в кислой.

Канамицина сульфат Используют также при туберкулезе легких и иных органов при резистентности к противотуберкулезным препаратам I и II ряда и другим противотуберкулезным средствам, кроме флоримицина.

Канамицина моносульфат применяют только при инфекциях ЖКТ (дизентерия, носительство дизентерийных палочек, бактериальный энтероколит), вызванных чувствительными к нему микроорганизмами (кишечная палочка,

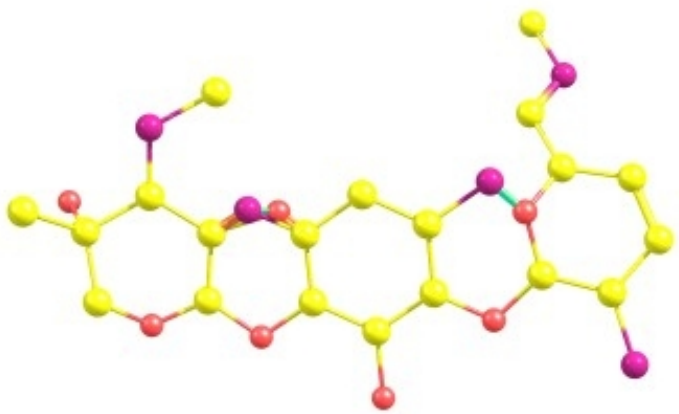
сальмонеллы, шигелла и др.), а также для санации кишечника при подготовке к операциям на ЖКТ.

Кавоксицел (Canoxicelum, Kanoxycelum). Полимерный (вискозный) материал, содержащий канамицин (от 18 % до 23 %). Выпускается в виде салфеток разного размера.

Гентамицина сульфат (*Gentamycifli sulfas*)

Гентамицин C_2 $R = CH_3$; $R' = H$

Гентамицин C_{1A} $R = R' = H$.



Синонимы: Амгент, Гарамицин, Гентамисин, Гентацикол, Гентина, Генцин, *Amgent, Birocin, Celermicin, Cidomycin, Garamycin, Garasol, Gencin, Gentabiotic, Gentacicolum, Gentalyn, Gentamicin, Gentamin, Gentamysin, Gen-taplen, Gentina, Gentocin, Geomycine, Lidogen, Miramycin, Quilagen, Rebofacin, Ribomicin, Sulgemicin, Sulmycin, Violyzen* и др.

Антибиотик, продуцируемый *Micromonospora purpurea*. Смесь гентамицинов C_{19}, C_2 и C_{1A}.

Белый порошок или пористая Масса с крёмоватым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.

Оказывает бактериостатическое действие в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синегнойной и кишечной палочки, протея, сальмонелл и др.; влияет на штаммы стафилококков, устойчивые к пенициллину. Резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается медленно, однако штаммы, устойчивые к неомицину и канамицину, устойчивы также и к этому антибиотику (перекрестная устойчивость).

После внутримышечного введения быстро всасывается (в ЖКТ всасывается плохо), C_{max} составляет 1 ч, бактериостатические концентрации в крови

сохраняются от 8 до 12 ч; выделяется в неизмененном виде почками, создавая в моче высокую концентрацию.

Гентацикол (Gentacicolum). Пластины из коллагеновой губки, пропитанные раствором гентамицина сульфата. Одна пластина содержит 0,0625 или 0,125 г гентамицина.

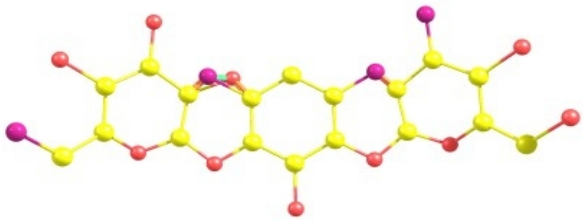
Антисептическая губка с гентамицином (Spongia antiseptica cum Gentamycino). Сухая пористая масса светло-желтого цвета в виде пластин размером от 50×50 до 60×90 мм.

В 1 г губки содержится 0,27 г гентамицина сульфата, по 0,0024 г фурацилина и кальция хлорида, а также желатин пищевой.

Гентамицин входит в состав глазных капель и мази «Гаразон».

Торбамицин (*Tobramycinum*)

O-3-Амино-3-дезокси-α-D-глюкозопиранозил-(1→6)-O-[2,6-диамино-2,3,6-три-детокси-α-D-рибо-гексопиранозил-(1→4)]-2-дезокси-D-стрептамин.



Синонимы: Бруламицин, Небцин, Обрацин, Тобрацин, Тобрекс, *Brulamycin, Distobram, Gernebcin, Nebcin, Obracin, Tobracin, Tobradistin, Tobrasix, Tobrex* и др.

Антибиотик, продуцируемый *Str.tenebrarius*. Выпускается в виде сульфата.

Подобно другим аминогликозидам, обладает широким спектром антибактериального действия. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По степени антибактериального действия в отношении штаммов *P. aeruginosa* является одним из наиболее активных – в ряду аминогликозидов.

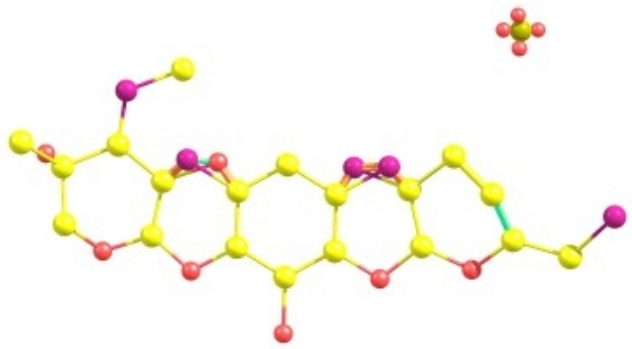
Более эффективен, чем гентамицин в отношении синегнойной палочки, но менее – в отношении других грамотрицательных бактерий.

При внутримышечном введении быстро всасывается (плохо всасывается в ЖКТ), C_{max} составляет от 30 до 90 мин, однократное внутривенное или внутри-

мышечное введение обеспечивает терапевтическую концентрацию в крови в течение от 6 до 8 ч; выделяется в основном почками в неизмененном виде, причем в моче отмечается высокая концентрация препарата.

Тобрадекс (Tobradex). Глазная суспензия и глазная мазь, в 1 мл и соответственно в 1 г которых содержится по 0,003 г (3 мг) тобрамицина и 0,001 г (1 мг) дексаметазона.

Сизомицина сульфат (*Sisomycin sulfate*)



Синонимы: *Extramycin, Pathomycin, Rickamysin, Siseptin, Sisomin, Sisomycin*.

Антибиотик, продуцируемый *Micromonospora inyoensis* или родственными микроорганизмами.

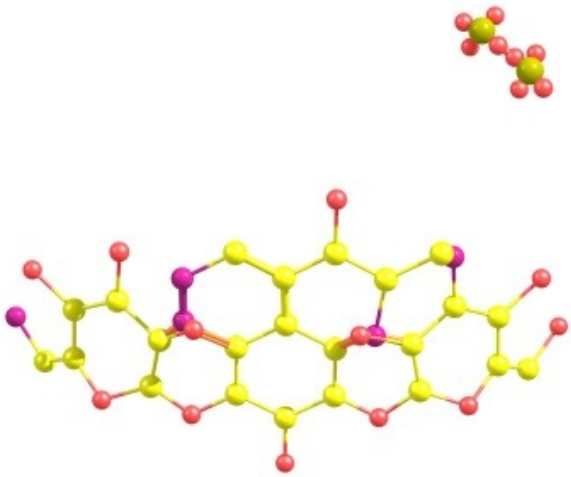
Белый или белый с желтоватым или розоватым оттенком порошок. Легко растворим в воде.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе стафилококков, устойчивых к пенициллину и метициллину; по спектру действия близок к гентамицину, но более активен.

При введении в мышцы быстро всасывается (плохо всасывается в ЖКТ), C_{max} составляет от 30 мин до 1 ч (при капельном введении от 15 до 30 мин); $T_{1/2}$ – от 2 до 4 ч; терапевтические концентрации сохраняются в крови в течение 8-12 ч; плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, при менингите обнаруживается в спинномозговой жидкости, выделяется почками в неизмененном виде.

Амикацина сульфат (*Amikacin sulfate*)

N-[4-Амино-2-(S)-оксибутирил]-O-6-амино-6-дезокси-α-D-глюкопиранозил (1→4)-O-(3-амино-3-дезокси-α-D-глюкопиранозил(1→6)]-2-дезокси-D-стрептоми-цина дисульфат



Синонимы: Амикин, Амикозит, Амицин, Ликацин, Микацин, Селемицин, Фарциклин, Хемацин, *Amicin, Amikacin, Amikin, Amikozit, Amiocazit, Amitrex, Briclin, Buklin, Chemacin, Fabianol, Farcyclin, Kanimax, Likacin, Lukadin, Mikacin, Selemycin, Sifamic*.

Аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде. Гигроскопичен.

Получают полусинтетическим путем из канамицика А.

Один из наиболее активных антибиотиков-аминогликозидов. Обладает широким спектром антибактериального действия. Эффективен в отношении грамположительных (стафилококки) и особенно грамотрицательных (синегнойная и кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы) бактерий (в том числе устойчивых к иным аминогликозидным антибиотикам).

Показания к применению в основном такие же, как у других антибиотиков-аминогликозидов, вводимых парентерально (тяжелые инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, органов брюшной полости и малого таза, кожи и мягких тканей; сепсис, эндокардит, менингит, послеоперационные инфекции, синусит). Используют также при туберкулезе (*резервный препарат*).

5.4.3 Группа тетрациклинов

Группа тетрациклинов включает ряд антибиотиков и их полусинтетических производных, родственных по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия. В основе их химического строения лежит конденсированная четырехциклическая система, имеющая общее название «тетрациклин». Первый из антибиотиков этой группы – хлортетрациклин (ауреоми-

цин, биомицин) – был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens*; в дальнейшем активные антибиотики выделены из *Streptomyces rimosus* и получены синтетическим путем. Разные тетрациклины различаются между собой по антимикробному действию, скорости всасывания и выделения из организма, а также метаболизму.

В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными НР, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено.

Фармакокинетика

При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются, причем доксициклин лучше, чем тетрациклин. Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина – в 2 раза уменьшается под влиянием пищи. Максимальные концентрации препаратов в сыворотке крови создаются через промежуток времени от 1 до 3 ч после приема внутрь. При в/в введении быстро достигаются значительно более высокие концентрации в крови, чем при приеме внутрь.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Концентрации в СМЖ составляют от 10 % до 25 % уровня в сыворотке крови, концентрации в желчи от 5 до 20 раз выше, чем в крови. Тетрациклины обладают высокой способностью проходить через плаценту и проникать в грудное молоко.

Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, поэтому при почечной недостаточности его выведение значительно нарушается. Более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и ЖКТ, причем у пациентов с нарушением функции почек этот путь является основным. Доксициклин имеет более длительный период полувыведения от 2 до 3 раз по сравнению с тетрациклином.

Лекарственные взаимодействия

При приеме тетрациклинов внутрь одновременно с антацидами, содержащими кальций, алюминий и магний, с натрия гидрокарбонатом и холестира-

мином может снижаться их биодоступность вследствие образования невсасывающихся комплексов и повышения pH желудочного содержимого. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы от 1 до 3 ч.

Не рекомендуется сочетать тетрациклины с препаратами железа, поскольку при этом может нарушаться всасывание и тех, и других.

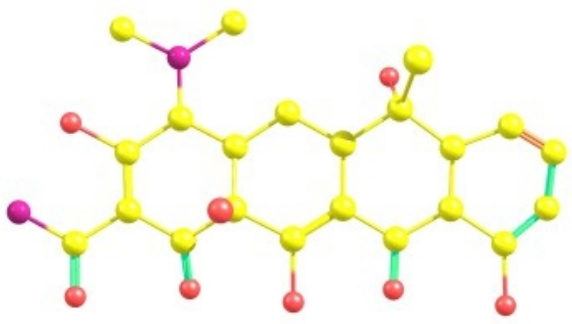
Карбамазепин, фенитоин и барбитураты усиливают печеночный метаболизм доксициклина и уменьшают его концентрацию в крови, что может потребовать коррекции дозы данного препарата или замены его на тетрациклин.

При сочетании с тетрациклинами возможно ослабление эффекта эстрогеносодержащих пероральных контрацептивов.

Тетрациклины могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени.

Имеются сообщения о том, что при сочетании тетрациклинов с препаратами витамина А возрастает риск синдрома псевдоопухоли мозга.

Тетрациклин (*Tetracyclinum*)



Синонимы: Десхлорбиомицин, Имекс, *Achromycin, Cyclomycine, Deschloraureomycin, Hostacyctin, Imex, Panmycin, Polycicline, Steclin, Tetrabon, Tetracycline, Tetracyn* и др.

Антибиотик, продуцируемый Streptomyces aureofaciens или родственными организмами.

Желтый кристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Очень мало растворим в воде, трудно – в спирте. Устойчив в слабокислой среде, легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей. При хранении на свету темнеет. Гигроскопичен. Обладает способностью люминесцировать под действием сине-фиолетовых лучей.

Характеризуется широким спектром действия. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также спирохет, лептоспир, риккетсий и крупных вирусов.

При приеме внутрь всасывается частично (до 66 % дозы), хорошо проникает в органы, ткани и жидкости (накапливается в костях, печени, селезенке и зубах); выделяется в неизмененном виде с мочой и желчью.

Применяют внутрь (в таблетках) во время или сразу после еды, а также наружно.

Внутрь тетрациклин назначают при обострении хронического бронхита, при внебольничной пневмонии, угревой сыпи, хламидийных инфекциях (пситтакоз, трахома, цервицит), микоплазменной инфекции, риккетсиозах (Ку-лихорадка, сыпной тиф), лептоспирозе, актиномикозе, особо опасных инфекциях (чума, холера, сибирская язва), бруцеллезе, сапе, туляремии, сифилисе, для эрадикации *Helicobacter pylori* и при других инфекционных заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к нему. Можно также использовать для предупреждения инфекционных осложнений у хирургических больных.

Тетрациклиновая глазная мазь (Unguentum Tetracyclini ophtalmicum). Мазь желтого цвета. В 1 г (1%) содержится 0,01 г (10000 ЕД) тетрациклина.

Применяют при трахоме, конъюнктивитах, блефаритах и других инфекционных заболеваниях глаз.

Дитетрациклиновая глазная мазь (Unguentum Ditetracyclini ophtalmicum). Мазь желто-коричневого цвета. Содержит дитетрациклина 1,1429 г, церезина, вазелина медицинского, масла вазелинового до 100 г.

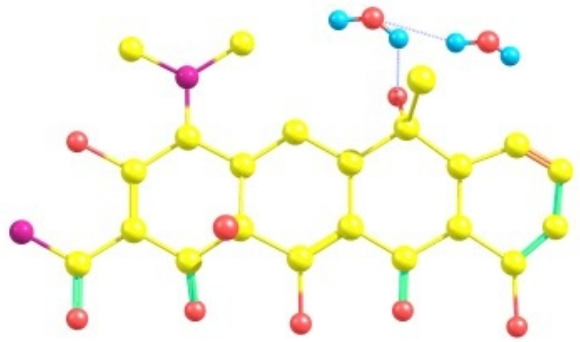
Дитетрациклин является N,N'-дибензилэтилендиаминовой солью тетрациклина. В соединении с дибензилэтилендиамином тетрациклин медленно всасывается и оказывает пролонгированное действие. При закладывании в конъюнктивальный мешок действует в течение от 48 до 72 ч.

Применяют главным образом при инфекциях глаз, требующих длительного лечения (трахома, инфицированные поражения роговицы и др.).

Тетрациклиновая мазь 3 % (Unguentum Tetracyclic 3%). Мазь желтого цвета. В 1 г содержится 0,03 г (30000 ЕД) тетрациклина гидрохлорида.

Назначают при заболеваниях кожи: угревой сыпи, стрептостафилодермии, фурункулезе, фолликулитах, инфицированных экземах, трофических язвах и др.

Окситетрациклина гидрохлорид (*Oxytetracyclini dihydras*)



Синонимы: Иннолир, *Oxymykoin, Oxytetracycline, Tarchocine, Tetran, Ynnolyre*.

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces rimosus* или родственными организмами.

Светло-желтый фисталлический порошок, горький на вкус. Очень малой медленно растворяется вводе, легко – в разбавленных щелочах и кислотах. При хранении на свету темнеет.

По строению и антибактериальному спектру близок к тетрациклину.

Быстро всасывается и относительно длительно сохраняется в организме.

Оксизон (Oxyzonum). Мазь, содержащая окситетрациклина дигидрат (3 %) и гидрокортизона ацетат (1 %).

Препарат сочетает противомикробное действие антибиотика с противовоспалительным эффектом гидрокортизона.

Окситетрациклина гидрохлорид (*Oxytetracyclini hydrochloridum*)

Синонимы: Геомицин, *Geomycinum, Oxytetracyclinum hydrochloricum*.

Желтый кристаллический порошок, без запаха, горький на вкус. Легко растворим в воде (1:3), трудно – в спирте. Устойчив в слабокислой среде, легко разрушается в растворах кислот и щелочей.

Гиоксизон (Hyoxysonum). Мазь, содержащая окситетрациклина гидрохлорид (3 %) и гидрокортизона ацетат (1 %).

По действию, показаниям и способу применения аналогичен мази «Оксизон».

Форма выпуска: В тубах по 10 г. Такая же мазь выпускается за рубежом под названием «Геокортон» (*Geocorton*).

Оксициклозоль (Oxycyclosolum). Аэрозоль, в 70 мл которого содержится 0,35 г окситетрациклина гидрохлорида и 0,1 г преднизона.

Суспензия желтого цвета. При распылении образуется маслянистая вязкая масса.

Препарат сочетает антибактериальное действие окситетрациклина с противовоспалительным и антиаллергаческим эффектами преднизона.

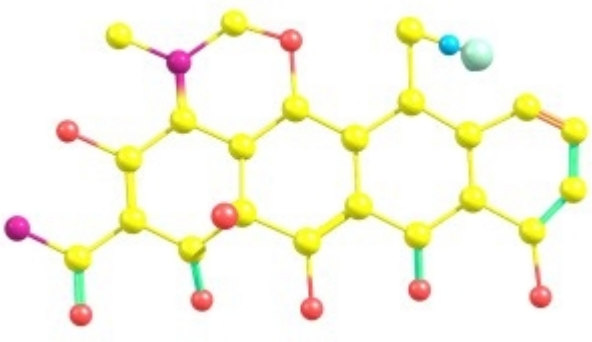
Оксикорт (Oxycort). Аэрозоль, в 55 мл которого содержится 0,3 г окситетрациклина гидрохлорида и 0,1 г гидрокортизона.

Аналогичный препарат выпускается под названием «Геокортой-спрей». В 50 мл содержится 0,25 г окситетрациклина гидрохлорида и 0,08 г гидрокортизона.

«Оксикорт» («Oxycort»). Мазь, в 1 г. которой содержится 0,01 г (10 мг) окситетрациклина гидрохлорида и 0,03 г (30 мг) гидрокортизона ацетата.

Метациклина гидрохлорид (*Metacyclini hydrochloridum*)

6-Дезокси-6-десметил-6-метилен-5-окситетрациклина гидрохлорид.



Синонимы: Рондомицин, *Adramycin, Bialatan, Bivimicina, Brevicillina, Ciclobiotic, Duramicina, Dynamicin, Germiciclia, Globaciclina, Largomicina, Medomycin, Metaciclin, Metacycline, Methacycline, Minibiotic, Optimycin, Plurigram, Rindex, Rondomycine, Rotilen* и др.

Желтый кристаллический порошок, без запаха, горький на вкус. Медленно растворяется в воде (1:80).

Полусинтетическое производное тетрациклина. По строению отличается от окситетрациклина тем, что содержит в положении 6 метиленовую группу (CH_2) вместо метильной и оксигруппы.

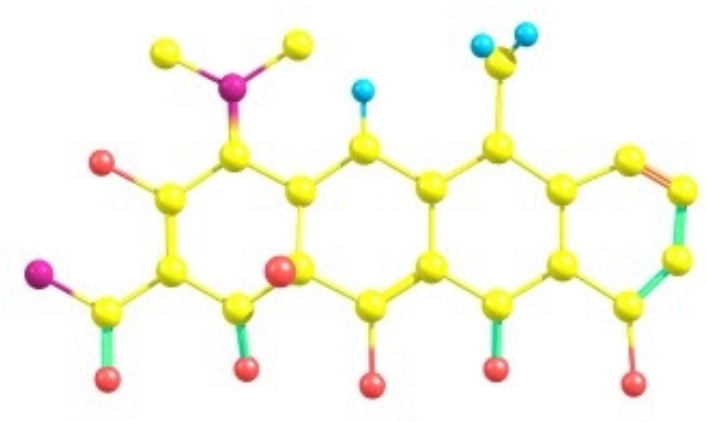
По антибактериальному спектру близок к другим препаратам этой группы. Эффективен в отношении большинства грамположительных (стафилококки, пневмококки, стрептококки) и грамотрицательнкх (эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, аэробактер) микроорганизмов, а также спирохет, риккетсий, лептоспир, возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы и некоторых простейших.

По сравнению с тетрациклином метациклин лучше всасывается при приеме внутрь и дольше сохраняется в крови, C_{max} составляет от 2 до 4 ч, $T_{1/2}$ – от 6 до 10 ч; легко проникает в органы и ткани, в значительных концентрациях обнаруживается в печени, почках, плевральной и асцитической жидкости, проникает через плаценту; подвергается биотрансформации в печени, выводится из организма медленно (главным образом с мочой и желчью).

Показания к применению, возможные побочные явления и противопоказания, такие же, как у тетрациклина. Достаточно эффективен при лечении гонореи.

Доксициклина гидрохлорид (*Doxycycline hydrochloridum*)

6-Дезокси-5-окситетрациклина гидрохлорид.



Синонимы: Апо-Докси, Бассадо, Вибрамицин, Довицин, Доксал, Доксибене, Доксидар, Доксилан, Доксилин, Докст, Медомицин, Моноклин, Ново-Доксилин, Тетрадокс, Этидоксин, Юнидокс солютаб, *Abadox, Apo-Doxy, Bassado, Biociclina, Biostar, Dovicin, Doxacin, Doxal, Doxigram, Doxilen, Doximocyn, Doxipan, Doxybene, Doxydar, Doxylan, Doxylin, Doxt, Ethidoxin, Extraciclina, Isodox, Lampodox, Medomicin, Micromicin, Minidox, Monocein, Monocline, Novacyclin, Novo-Doxyline, Saramicina, Sincromycin, Tetradox, Unidox solutab, Vibrabiotic, Vibracina, Vibradoxil, Vibramycin* и др.

Полусинтетическое производное окситетрациклина.

Желтый кристаллический порошок. Медленно растворим в 3 частях воды.

Подобно другим тетрациклинам, характеризуется широким спектром антимикробного действия. Эффективен в отношений большинства грамположительных и грамотрицательких микроорганизмов, в том числе устойчивых к иным антибиотикам (за исключением тетрациклинов). Как и другие тетрациклины, доксициклин действует также на риккетсии, бруцеллы, вибрионы, бактероиды, клостридии, микоплазмы, возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы и на некоторые простейшие (амеба, малярийный плазмодий и т. д.). Не влияет на большинство штаммов протея, синегнойную палочку, грибы, мелкие и средние вирусы.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ, C_{max} составляет около 2,6 ч, $T_{1/2}$ – от 10 до 20 ч; в зависимости от вводимой дозы терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение от 18 до 24 ч; хорошо проникает в органы и ткани, плохо – в спинномозговую жидкость, частично (от 30 % до 60 %) подвергается биотрансформации в печени, выводится медленно с мочой и фекалиями.

По сравнению с тетрациклином доксициклин имеет более высокую биодоступность, действует длительнее и лучше переносится.

При повторных введениях возможна кумуляция препарата.

Показания к применению такие же, как у других тетрациклинов. Особенно показан при обострении хронического бронхита, инфекциях органов малого таза; при инфекциях, вызванных хламидиями (пситтакоз, трахома, цервицит), микоплазмами, риккетсиями (Ку-лихорадка, сыпной тиф), при угревой сыпи, гонорее, сифилисе, хроническом простатите, проктите, уретрите, при холере, чуме, сибирской язве, лептоспирозе, для профилактики тропической малярии. Высоко эффективен при бруцеллезе.

Для предупреждения развития кандидозов одновременно с доксициклином рекомендуется назначать нистатин или леворин.

Гидрокарбонат натрия, антациды, содержащие соли алюминия, висмута, магния, препараты железа, карбамазепин, гидантоины снижают всасывание препарата и уровень доксициклина в плазме крови.

5.4.4 Группа макролидов

До недавнего времени эту группу антибиотиков представляло небольшое количество ЛС. Основными из них были природные антибиотики эритромицин, продуцируемый грибом *Streptomyces erythreus*, и олеандомиин, продуцируемый *Streptomyces antibioticus* и родственными микроорганизмами. В последние годы эта группа значительно расширилась; открыты новые природные антибиотики (спирамицин и др.) и создан целый род полусинтетических макролидов (рокситромицин, кларитромицин и т.д.), превосходящих по лечебной эффективности первые антибиотики–макролиды. Азитромицин и некоторые другие выделены в новую подгруппу азалиды (рисунок 19).

В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных антибиотиков. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактонном кольце и характеру боковых цепей.

Макролиды можно классифицировать по химической структуре и по происхождению. Химическая классификация предполагает разделение препаратов на 3 группы, в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце – 14-, 15- и 16-членные, причем 15-членные препараты правильнее называть не макролидами, а азалидами, так как в кольцо включен атом азота. В последнее время все большее внимание уделяют характеру сахаров, составляющих боковые цепи, так как они, например, определяют действие макролидов на синегнойную палочку.

По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства. Последние представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, которые характеризуются улучшенным вкусом, большей кислотоустойчивостью и более высокой и стабильной биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

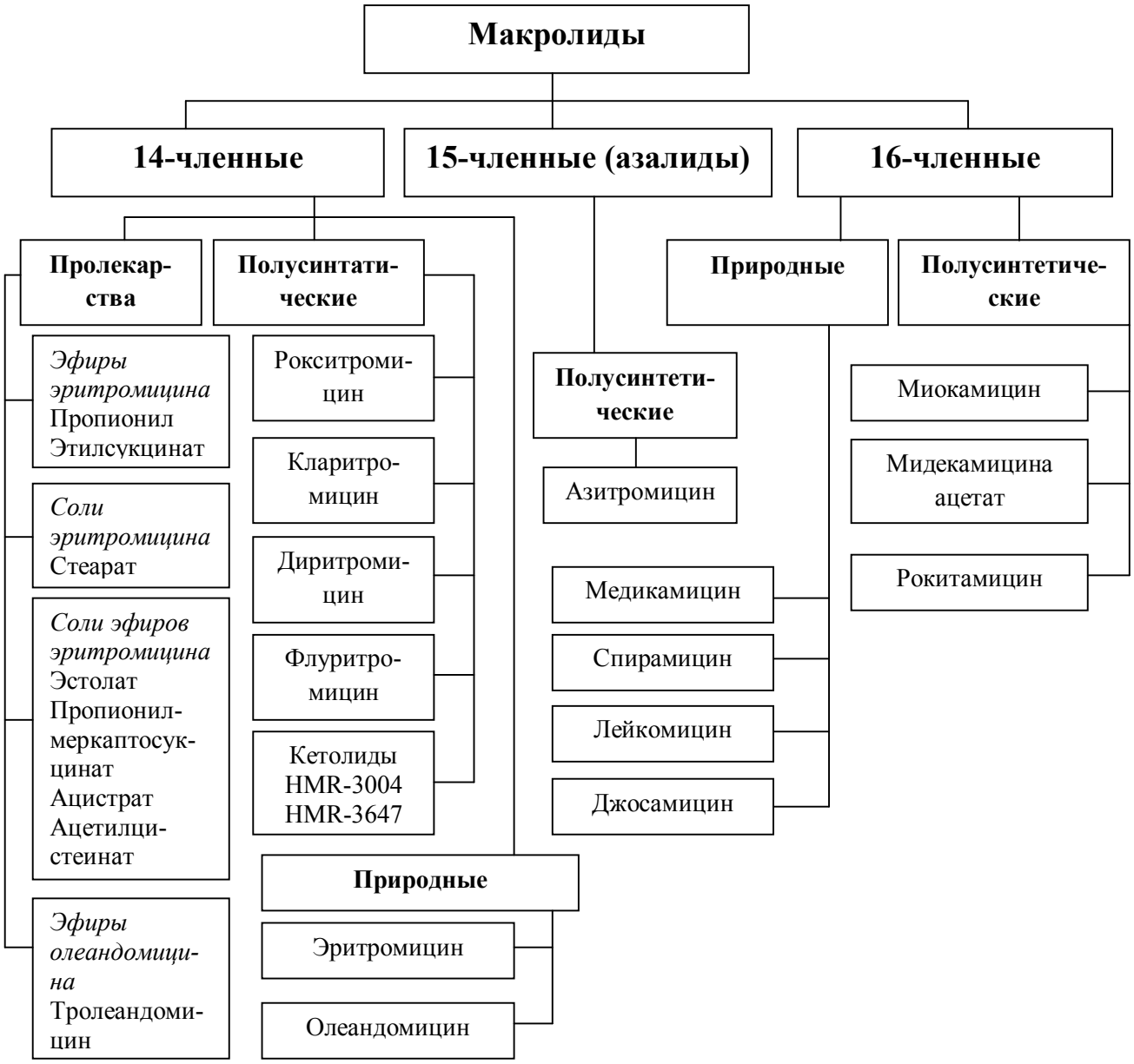


Рисунок 19 – Классификация макролидов

Структурные особенности различных макролидов предопределяют прежде всего различия в их фармакокинетических характеристиках, особенности антибактериальной активности, переносимости и возможности взаимодействия с другими лекарствами. В то же время все макролидные антибиотики обладают одинаковым механизмом антимикробного действия и имеют в целом близкие спектры активности. Механизмы развития резистентности микрофлоры к ним также являются близкими, но тем не менее есть различия между 16-членными и другими макролидами.

Фармакокинетика

При приеме внутрь макролиды всасываются в желудочно-кишечном тракте и по системе воротной вены попадают в печень, где могут сразу же частично метаболизироваться. Определенное количество активного препарата экскретируется по желчевыводящим путям в кишечник и подвергается повторной абсорбции (энтерогепатическая циркуляция).

Из печени макролиды транспортируются по печеночной вене в правые отделы сердца, а оттуда – в легкие, где значительная часть препарата может задерживаться. После прохождения через «легочный» барьер макролиды снова возвращаются к сердцу (левые отделы), а затем с артериальной кровью распределяются по всему организму. Они депонируются в мышцах, селезенке, печени, почках и многих других органах, создавая высокие тканевые концентрации и проникая при этом внутрь клеток (рисунок 20).

После приема внутрь макролиды в желудке могут частично разрушаться под действием соляной кислоты. Наиболее подвержены ее деструктивному действию эритромицин и олеандомицин. Спирамицин и новые макролиды, особенно кларитромицин, характеризуются более высокой кислотоустойчивостью. Повышенную устойчивость к кислоте имеют также кишечнорастворимые лекарственные формы макролидов и некоторые эфиры, например, эритромицина стеарат.

Степень и скорость всасывания в кишечнике зависят от вида препарата, характера его эфира и лекарственной формы, а также от наличия пищи.

Пища может оказывать существенное влияние на биодоступность макролидов. Всасывание многих из них, в особенности эритромицина, в присутствии пищи снижается. Однако при использовании эритромицина в виде некоторых эфиров, она может либо не изменяться (эстолат), либо даже возрастать (этилсукцинат, стеарат). Пища практически не влияет на биодоступность эритромицина при приеме его в форме кишечнорастворимых гранул. Биодоступность спирамицина, диритромицина и кларитромицина в присутствии пищи также

заметно не изменяется. Всасывание рокситромицина и азитромицина под влиянием пищи может значительно замедляться.

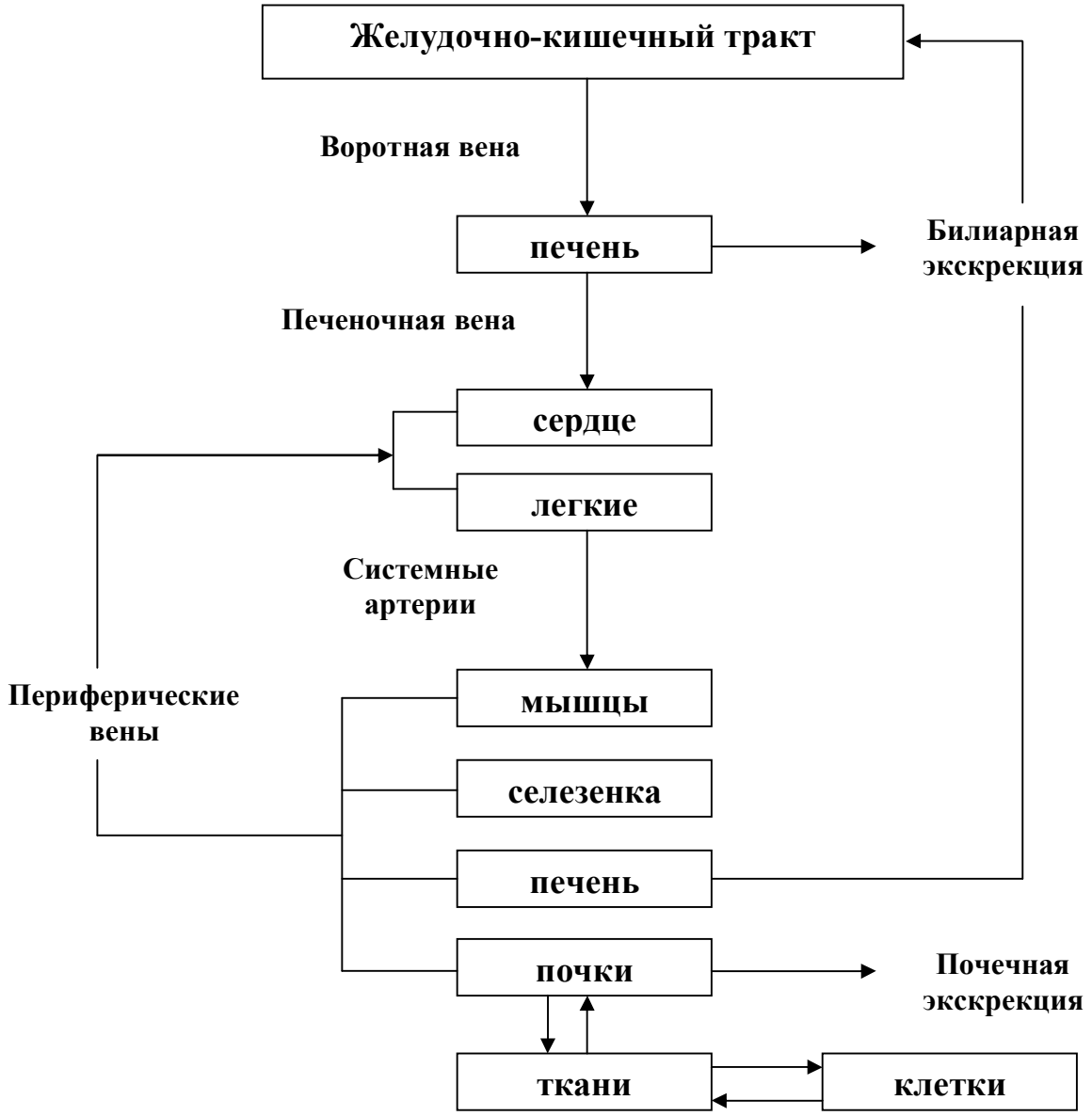


Рисунок 20 – Общая схема фармакокинетики макролидов (по J. D. Williams, A. M. Sefton (1993))

Макролиды метаболизируются в печени при участии микросомальной мультиферментной системы цитохрома P450 (изоформа CYP 3A4). В процессе биотрансформации образуются как неактивные метаболиты, так и соединения, обладающие антибактериальным действием (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее

со стулом. Почечная экскреция неизмененных препаратов в целом незначительна и составляет от 5 % до 10 %. Выведение через почки может возрастать при высоких концентрациях антибиотика в крови.

Продолжительность периода полувыведения отличается у различных макролидов и может зависеть от дозы. Наибольший период полувыведения имеют азитромицин и диритромицин – до 65 часов, наименьшим обладают эритромицин и джосамицин – около 1,5 часов.

У больных с почечной недостаточностью величина периода полувыведения большинства макролидов не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. Исключение составляют кларитромицин и рокситромицин, экскреция которых при почечной недостаточности может замедляться. При циррозе печени может значительно возрастать период полувыведения эритромицина и джосамицина, в то время как у рокситромицина, азитромицина и диритромицина этот фармакокинетический параметр существенно не меняется.

Только та часть препарата, которая не депонировалась при прохождении через органы и ткани, попадает в системный венозный кровоток, где концентрация антибиотика может быть количественно определена.

Экскреция макролидов осуществляется преимущественно через билиарную систему и частично через почки.

Лекарственные взаимодействия

В основе взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами может лежать несколько механизмов. Наиболее существенным из них является угнетение метаболических процессов в печени.

Как уже указывалось выше, метаболизм макролидов в печени осуществляется микросомальными ферментами оксидазной системы цитохрома P450. Он представлен тремя основными группами изоферментов – I, II и III, каждая из которых в свою очередь включает ряд подгрупп. В метаболических превращениях макролидных антибиотиков принимает участие преимущественно изофермент CYP3A4, который также обеспечивает окислительную биотрансфор-

мацию многих других лекарственных препаратов (например, теофиллина, кофеина, циклоспорина). Следовательно при назначении этих препаратов в сочетании с макролидами возникает высокая вероятность конкуренции за одни и те же ферментные системы.

Долгое время считалось, что все макролидные антибиотики обладают одинаковой способностью ингибировать метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая тем самым их концентрацию в крови и усиливая эффекты. Поэтому назначение любого их макролидов рассматривалось как потенциальный фактор клинически значимого лекарственного взаимодействия, которое может повлечь за собой не только усиление основного терапевтического действия препарата, назначенного в один срок с макролидом, но и возрастание риска развития нежелательных реакций. Однако в последние годы было установлено, что не все макролиды являются в этом отношении равноценными.

Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина (таблица 17).

Таблица 17 – Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов (по R. E. Jacobs и соавт. (1997)

Взаимодействующий препарат	**Макролид**	**Результат взаимодействия**
1	2	3
Варфарин*	Эритромицин Кларитромицин	Усиление гипопротромбинемии
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин Джосамицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2-4 раза, повышение его токсичности
Циклоспорин	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
Дигоксин	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности**
Терфенадин Астемизол	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации антигистаминного препарата в крови, хинидиноподобный эффект, высокий риск желудочковых аритмий
Цизаприд	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации цизаприда в крови, удлинение интервала QT, высокий риск желудочковых аритмий

Продолжение таблицы 17

1	2	3
Теофиллин	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10-25%, усиление токсического действия на ЦНС и ЖКТ
Триазолам Мидазолам	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Дизопирамид	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Алкалоиды спорыньи	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, выраженный спазм периферических сосудов с возможной ишемией и гангреной конечностей
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение ПФК метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение ПФК бромокриптина
* Относится и к другим непрямым антикоагулянтам. ** Взаимодействие не связано с ингибированием цитохрома Р450		

Наиболее сильными ингибиторами цитохрома Р450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации могут превращаться в особые нитрозоалкановые формы. Последние после первоначальной индукции цитохрома прочно связываются с ним, образуя стабильные неактивные комплексы. Таким образом, происходит ингибирование микросомальной оксидазной системы, результатом чего может быть замедление метаболизма многих других лекарств, назначаемых одновременно с данными макролидами.

Азалиды и 16-членные макролиды характеризуются значительно более низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений и, следовательно, их влияние на метаболизм других препаратов менее вероятно. По степени выраженности ингибирования цитохрома Р450 макролиды можно расположить в следующем порядке: тролеандомицин > кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин.

Использование их в сочетании с варфарином и, видимо, с другими непрямыми антикоагулянтами – карбамазепином, теофиллином, вальпроевой кислотой – чревато развитием нежелательных реакций, свойственных последним, поэтому такие ситуации требуют особо тщательного контроля и коррекции режимов дозирования препаратов.

Следует избегать одновременного назначения эритромицина (и, возможно, других макролидов) и циклоспорина. Антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, а также прокинетик цизаприд противопоказаны больным, принимающим эритромицин или кларитромицин, вследствие высокого риска развития фатальных нарушений сердечного ритма.

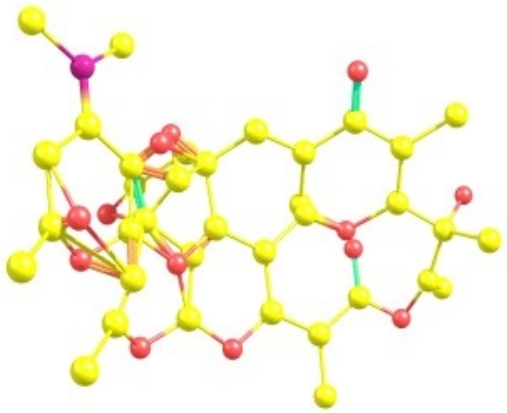
Взаимодействие эритромицина с дигоксином имеет иной механизм. Эритромицин может повышать его биодоступность и, следовательно, усиливать действие при приеме внутрь благодаря подавлению микрофлоры толстой кишки (*Eubacterium lentum*), которая инактивирует дигоксин.

Всасывание некоторых макролидов в желудочно-кишечном тракте может ослабляться при приеме антацидов. Это наиболее четко показано на примере азитромицина.

В целом проблема взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами является динамично развивающейся областью клинической фармакологии.

Эритромицин (*Erythromycinum*)

Синонимы: Грюнамицин, Илозон, Синэрит, Эомицин, Эригексал, Эридерм, Эрик, Эритран, Эритропед, Эрифлюид, Эрмицед, *Eomycin, Eric, Eritrocina, Ermyced, Ermycin, Erycinum, Eryderm, Eryfluid, Eryhexal, Erythran, Erythrocin, Erythromycin, Erythroped, Erytran, Etromycin, Granamycin, Ilosone, Ilotycin, Lubomycin, Pantomicina, Sinerit* и др.



Кристаллический порошок белого цвета без запаха, горький на вкус. Мало растворим в воде, легко – в спирте. Гигроскопичен.

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces erythreus* или родственными микроорганизмами. Был первым антибиотиком-макролидом, вошедшим в медицинскую практику.

Теоретическая активность 1000 ЕД в 1 мг; практически выпускается с активностью не менее 900 ЕД в 1 мг.

По спектру антимикробного действия близок к пенициллинам. Эффективен в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (стафилококки, пневмококки, стрептококки, гонококки, легионеллы, менингококки), действует также на бруцеллы, риккетсии, возбудителей трахомы и сифилиса, микоплазмы. Слабо или совсем не влияет на большинство грамотрицательных бактерий, микобактерий, грибы.

Устойчивость к эритромицину развивается быстро, причем в отношении к другим антибиотикам группы макролидов (олеандомицин) наблюдается перекрестная устойчивость. При комбинированном применении со стрептомицином, тетрациклинами и сульфаниламидами действия эритромицина усиливается.

Хорошо всасывается в ЖКТ, C_{max} составляет от 2 до 3 ч, $T_{1/2}$ – от 1 до 1,2 ч; подвергается биотрансформации в печени, выделяется приемущественно с желчью.

Эритромицина фосфат (*Erythromycini phosphas*)

Порошок или пористая масса белого цвета, без запаха. Растворим в воде, легко растворим в спирте. Гигроскопичен.

Предназначен для введения в вену.

Показания к применению такие же, как у эритромицина. По эффективности действия при тяжелых инфекциях часто не уступает полусинтетическим пенициллинам.

При введении в больших дозах возможны обратимая потеря слуха, боли в сердце и аритмии.

Эрициклин (*Ericyclinum*)

Смесь эритромицина и окситетрациклина дигидрата в виде гранул (по 0,125 г каждого вещества в 1 капсуле).

Гранулы светло-желтого цвета с лёгким специфическим запахом.

Действует на грамположительные микроорганизмы. Эффективен в отношении микрофлоры, устойчивой к пенициллину, стрептомицину, левомицетину, и некоторых штаммов, резистентных к тетрациклину.

Применяют при гнойно-воспалительных заболеваниях различной этиологии (ангине, пневмонии, бронхите, холецистите, дизентерии, инфекциях мочевыводящих путей, раневой инфекции, пиодермии и др.).

Применяют внутрь. Противопоказания такие же, как у эритромицина и тетрациклина.

Спирамицин (*Spiramycin*)

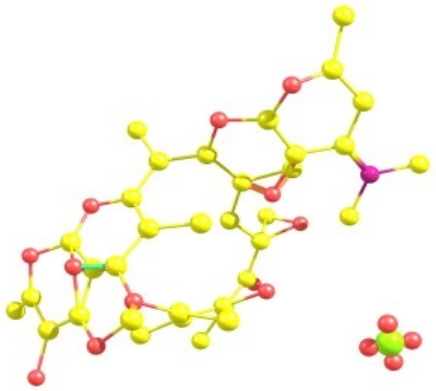
Синоним: Ровамицин, *Rovamycin*.

Природный антибиотик группы макролидов. Оказывает бактерностатическое действие в отношениистрептококков, пневмококков, стафилококков, менингококков, гонококков, легионелл, листерий, клостридий, юшкоплазм, токсоплазм, хламидий, лептоспир, кампило-бактерий и других микроорганизмов. Устойчивы к нему энтеробактер и псевдомонас.

Быстро всасывается при приеме внутрь (через 30 мин), C_{max} составляет от 1,5 до 3 ч, $T_{1/2}$ – 8 ч, хорошо проникает в органы и жидкости, метаболизируется в печени (очень медленно), выделяется преимущественно с желчью.

Назначают при инфекциях дыхательных путей, мочевыводящих путей, ЛОР-органов, органов малого таза, костей, суставов, кожи и мягких тканей, токсоплазмозе, хламидиозе, сифилисе, гонорее, при бактерионосительстве коклюша и дифтерии.

Олеандомицин (*Oleandomycini phosphas*)



В молекулу олеандомицина входят аминосахар дезозамин и нейтральный сахар L-олеандроза, соединенные глюкозидной связью с лактоном – олеандолидом

Синонимы: *Amimycin, Cyclamycin, Matrimycin, Matromycin, Oleandocyn, Oleandomycin, Oleandomycinum pliosphoricum, Romicil, Romycil* и

др.

Кристаллический порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, горький на вкус. Легко растворим в воде, растворим в разбавленных растворах кислот, хорошо растворим в спиртах. Гигроскопичен.

Антибиотик, продуцируемый лучистым грибом *Streptomyces antibioticus* или родственными микроорганизмами.

Активность олеандомицина выражается в единицах действия (ЕД); 1 ЕД равна активности 1 мкг олеандомицина основания. В 1 мг препарата содержится не менее 750 ЕД.

Оказывает (в терапевтических дозах) бактериостатическое действие в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочки дифтерии и др.) и некоторых грамотрицательных (гонококки, менингококки и т. д.) бактерий, а также риккетсий и крупных вирусов; активен в отношении стафилококков, устойчивых к пенициллину и другим антибиотикам; малоэффективен в отношении кишечной палочки и иных грамотрицательных бактерий кишечной группы; иногда действует на возбудителей, резистентных к эритромицину.

Хорошо всасывается при приеме внутрь, быстро проникает во многие органы и биологические жидкости; через неповрежденный гематоэнцефалический барьер не проходит.

В связи с тем, что при использовании препарата микрофлора, особенно стафилококки, может быстро приобрести резистентность к нему, его часто комбинируют с другими антибиотиками, в том числе с тетрациклинами.

Олететрин (*Oletetrinum*)

Комбинированный препарат – смесь одной части олеандомицина и двух частей тетрациклина.

В олететрине сочетаются антибактериальные свойства олеандомицина и антибиотика широкого спектра действия тетрациклина.

Эффективен в отношении грамположительных стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочка дифтерии и т. д.) и грамотрицательных (гонокок-

ки, менингококки, возбудитель дизентерии, кишечная палочка и др.) микроорганизмов, риккетсий, спирохет, крупных вирусов. Не действует на грибы и мелкие вирусы, микобактерии туберкулеза.

Устойчивость к препарату развивается медленнее, чем к отдельным его компонентам.

Тетраолеан (Tetraolean). По составу аналогичен олететрину и соответствует сигмамицину (*Sigmamycin*).

Рокситромицин (*Roxithromycin*)

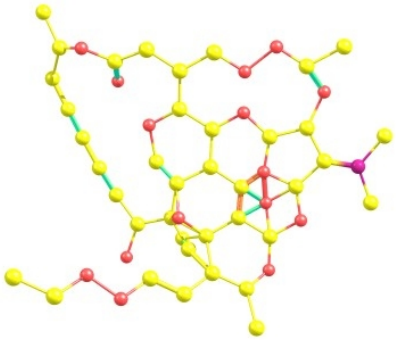
Синонимы: БД-Рокс, Брилид, Роксибид, Роксид, Роксимизан, Рокситем, Рулид, Рулицид, Рулицин, *BD-Rox, Roksid, Roximisan, Roxitem, Roxybid, Rulicin, Rulid*.

Полусинтетический антибиотик, близкий по строению эритромицину – эритромицин-9[O-(2-метоксиэтокси)-метил]оксим.

Обладает широким спектром антибактериального действия. Активен в отношении стафилококков, стрептококков, менингококков, энтерококков, холерного вибриона, кампилобактера, хламидий, клостридий, хеликобактера, легионелл, листерий, микоплазм и др. Действует на микроорганизмы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу.

Обладает также противовоспалительными свойствами (подавляет синтез цитокинов). Быстро всасывается в ЖКТ (кислотоустойчив), C_{max} составляет от 1,5 до 2 ч, $T_{1/2}$ – от 10 до 14 ч; хорошо проникает в ткани и жидкости организма и не проникает в спинномозговую жидкость; частично подвергается биотрансформации, выделяется медленно преимущественно с фекалиями.

Мидекамицин (*Midecamycin*)



Синоним: Макропен, *Macropen*.

Антибиотик группы макролидов.

Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки, возбудитель дифте-

рии, листерии и др.) и грамотрицательных (хеликобактер, кампилобактер, гемофильная палочка и т.д.) бактерий, анаэробов (бактероиды, клостридии) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы и др.).

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, C_{max} составляет от 1 до 2 ч; накапливается в легких, околоушной и подчелюстной железах, коже; подвергается биотрансформации в печени, выводится преимущественно с желчью.

Применяют при инфекциях органов, дыхания и мочеполовой системы, вызванных внутриклеточными микроорганизмами; инфекциях органов дыхания, кожи И подкожной клетчатки, обусловленных чувствительными к пенициллину бактериями; при энтерите, вызванном кампилобактером, а также для лечения и профилактики коклюша и дифтерии.

Кларитромицин (*Clarithromycin*)

Синонимы: Биноклар, Клабакс, Клацид, Криксан, Фромилид, *Crixan, Fromilid, Klabax, Klacid.*

Белый или не совсем белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в ацетоне, умеренно – в метаноле и этаноле.

Полусинтетический антибиотик, близкий по строению к эритромицину – 6-О-метилэритромицин.

Обладает широким спектром действия. Активен в отношении грамположительных (стафилококки, стрептококки, листерии, коринебактерии) и грамотрицательных (менингококки, гемофильная палочка, кампилобактер, *Helicobacter pylori* и др.) бактерий, некоторых анаэробов (клостридии, бактероиды, пептококки), внутриклеточных микроорганизмов (микоплазмы, легионеллы, хламидии и т. д,), микобактерий (кроме *V. tuberculosis*) и токсоплазм.

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается, $T_{1/2}$ составляет от 3 до 7 ч; хорошо проникает в ткани и жидкости организма; подвергается биотрансформаций в печени, выводится почками.

Назначают при инфекциях органов дыхания, ЛОР-органов (включая коклюш), кожи и мягких тканей, хламидиозе при атипичных микобактериозах (в

том числе при СПИДе); используют также в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori.*

Являясь ингибитором цитохрома Р-450 печени, увеличивает концентрации в крови непрямых антикоагулянтов, теофиллина, карбамазепина, астемизола, цизаприда, мидазолама, циклоспорина, дигоксина и других ЛС.

Азитромицин (*Azithromycinum*)

Синонимы: Азивок, Азитрокс, Азитроцин, Зимакс, Зитролид, Сумазид, Сумамед, *Azitrocinum, Azitromycin, Azivok, Sumamed, Zimax*.

Антибиотик из группы макролндов, выделенный в отдельную подгруппу азалидов. Является полусинтетическим производным эритромицина.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Высокоэффективен в отношении как грамположительных (стафилококки, стрептококки, пневмококки), в том числе продуцирующих β-лактамазу, так и грамотрица-тельных (энтерококки, кишечная и гемофильная палочки, гонококки, легионеллы, шигеллы, сальмонеллы) микроорганизмов, анаэробов (бактероиды, клостридии, пептококки), хламидий, а также микоплазм и спирохет.

По сравнению с эритромицином активнее в отношении грамотрицательных микроорганизмов, более устойчив в кислой среде желудка, медленнее выделяется из организма и действует продолжительнее; лучше переносится; в меньшей степени ингибирует цитохром Р-450 печени.

В большой концентрации оказывает бактерицидное действие.

Быстро всасывается в ЖКТ (устойчив в кислой среде), биодоступность составляет около 37 %, C_{max} – от 2,5 до 3 ч, $T_{1/2}$ – от 14 до 68 ч; хорошо проникает в органы и ткани; бактерицидная концентрация в очаге инфекционного воспаления поддерживается в течение от 5 до 7 дней после последней дозы; подвергается биотрансформации в печени, выводится преимущественно с желчью.

Используют также в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

5.4.5 Группа линкозамидов

В группу линкозамидов входят природный АМП линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин, обладающие узким спектром антимикробной активности. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой. У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкозамидам, перекрестная к обоим препаратам. Возможна перекрестная резистентность с макролидами.

Фармакокинетика

Линкозамиды устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока. После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, причем клиндамицин всасывается значительно лучше, чем линкомицин, и его биодоступность (90 %) не зависит от приема пищи.

Линкозамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ). Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется от 10 % до 30 % принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет от 4 до 6 ч, клиндамицина – несколько меньше.

Лекарственные взаимодействия

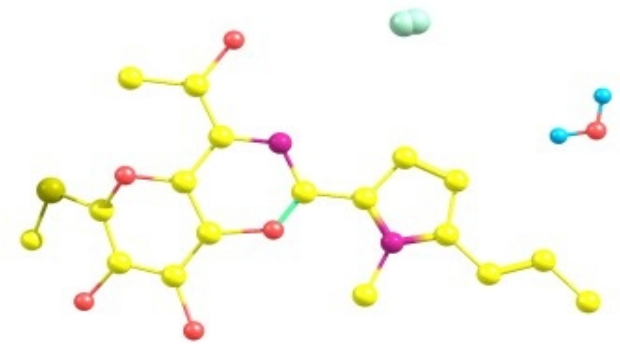
При одновременном использовании линкозамидов с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно усиление нервно-мышечной блокады, следствием чего может быть мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады применяются антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.

При сочетании с опиоидными анальгетиками повышается риск угнетения дыхания, вплоть до апноэ.

Каолин- и аттапульгитосодержащие противодиарейные препараты уменьшают всасывание линкозамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы от 3 до 4 ч.

Не рекомендуется сочетать линкозамиды с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

Линкомицина гидрохлорид (*Lincomycini hydrochloridum*)



Синонимы: Линкоцин, Линосин, Медоглицин, Нелорен, Циллимицин, *Albiotic, Cillimycin, Lincocin, Lincolnensin, Liocin, Medoglycin, Mycivin, Neloren*

Белый или почти белый кристаллический порошок, горький на вкус. Легко растворим в воде, трудно – в спирте.

Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolniensis* или родственными актиномицетами.

Выпускается в виде моногидрата.

По антибактериальному действию сходен с антибиотиками группы макролидов, хотя отличается от них по химической структуре.

Эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки, палочка дифтерии) и некоторых анаэробов, в том числе возбудителей газовой гангрены и столбняка; активен также в отношении микоплазм и микроорганизмов, особенно стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам. На грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы не действует.

Устойчивость микроорганизмов к линкомицину вырабатывается медленно.

В терапевтических дозах препарат оказывает бактериостатическое действие. Механизм действия связан с подавлением синтеза белка микроорганизмов.

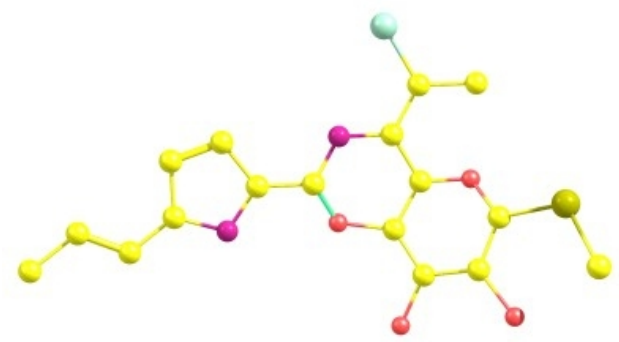
После приема внутрь всасывается частично (от 20 % до 30 % дозы), биодоступность при приеме натощак составляет 30 %, после еды – 5 %; C_{max} – от 2 до 4 ч; $T_{1/2}$ – от 4 до 6 ч; поступает в разные органы и ткани, в том числе в костную ткань; через гематоэнцефалический барьер проникает трудно, но проницаемость повышается при менингите; подвергается биотрансформации в печени, выводится с мочой и фекалиями.

Так как линкомицин накапливается в костной ткани, он является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении острых и хронических остеомиелитов и других инфекционных поражений костей, а также суставов.

Лингезин (Lingesinum). Мазь, в 1 г которой содержится линкомицина гидрохлорида 1 г, гентамицина сульфата 0,5 г и протеазы С 0,25 г.

Клиндамицин (*Clindamycin*)

7-Хлордезоксипроизводное линкомицина.



Синонимы: Далацин, Климицин, Клиндафер, Клиндацин, Клиноксин, *Dalacin, Cleocin, Climicin, Clinymicin, Klimicin, Klindamycin, Sobelin* и др.

Выпускается в виде гидрохлорида – для приема внутрь и фосфата – для инъекций (внутримышечно и внутривенно).

По химической структуре, механизму и спектру антимикробного действия близок к линкомицину, но в отношении некоторых видов микроорганизмов (особенно бактероидов и неспорообразующих анаэробов) более активен (от 2 до 10 раз).

При приеме внутрь хорошо всасывается (лучше, чем линкомицин), биодоступность составляет около 90 %, $T_{1/2}$ – 2,4 ч; после внутримышечного введения C_{max} – от 2 до 2,5 ч; хорошо проникает в жидкости и ткани организма, в том числе в костную ткань (как и линкомицин); через гистогематические барьеры проходит плохо, но при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости значительно возрастает; подвергается биотрансформации

в печени, выводится с мочой и желчью. При нарушении функций почек и печени выведение клиндамицина замедляется.

5.4.6 Группа левомицетина

Левомицетин (Хлорамфеникол) - является одним из ранних природных АМП, он был получен в конце 40-х годов. Клиническое применение препарата в настоящее время ограничено, поскольку он вызывает серьезные НР и, в первую очередь, оказывает токсическое влияние на костный мозг. Наибольшее значение хлорамфеникол сохраняет при лечении менингита, риккетсиозов, сальмонеллезов и анаэробных инфекций. Используется как препарат II ряда. Левомицетин входит в состав аэрозоля «Левомизоль» и мазей «Кортикомицетин», «Левомикль», «Левосин», «Фулевил».

Фармакокинетика

Левомицетин при пероральном приеме хорошо всасывается, причем пища не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через промежуток времени от 1 до 3 ч, при в/в введении – от 1 до 1,5 ч. Хорошо проходит через ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко. Высокие концентрации создаются в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, низкие – в желчи. Концентрации в сыворотке крови плода могут составлять от 30 % до 80 % уровня в сыворотке крови матери. Метаболизируется в печени. У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью биотрансформация левомицетина проходит медленно и возможна его кумуляция. Экскреция осуществляется почками преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Период полувыведения у взрослых составляет от 1,5 до 3,5 ч, у детей может увеличиваться до 6,5 ч, а у новорожденных – до 24 ч и более. При гемодиализе левомицетин не удаляется. Уменьшение концентрации препарата в крови возможно путем гемосорбции.

Парентерально левомицетин применяется в виде микробиологически неактивного сукцината. До того как произойдет активация (путем отщепления остатка янтарной кислоты), часть препарата может быть экскретирована почками. Поэтому концентрации левомицетина в крови при парентеральном введении, особенно в/м, могут быть ниже, чем при приеме внутрь.

При использовании глазных лекарственных форм (капли, линимент) происходит внутриглазное и частичное системное всасывание левомицетина. Создаются высокие концентрации во внутриглазной жидкости.

Лекарственные взаимодействия

Ингибируя микросомальные ферменты печени, левомицетин увеличивает период полувыведения и усиливает эффекты пероральных противодиабетических препаратов (производных сульфонилмочевины), фенитоина, варфарина.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал и фенитоин) уменьшают концентрацию левомицетина в сыворотке крови.

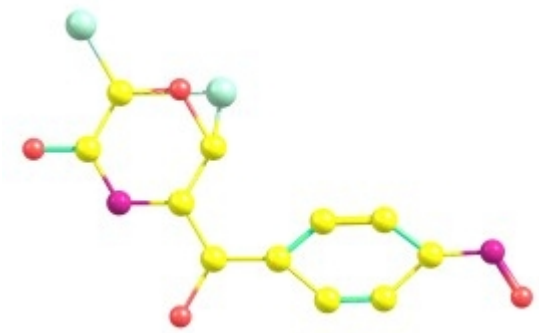
Левомицетин может ослаблять эффективность препаратов железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12} за счет уменьшения их стимулирующего действия на гемопоэз.

При использовании левомицетина на фоне лучевой терапии, а также при его сочетании с циметидином и цитостатиками увеличивается риск развития апластической анемии.

Не рекомендуется одновременное применение левомицетина с эритромицином и линкозамидами ввиду их антагонизма.

Левомицетин (*Laevomycetinum*)

D-(–)-*трео*-1-*пара*-Нитрофенил-2-дихлорацетил-амино-пропандиол-1,3.



Синонимы: Хлорамфеникол, Хлоромицид, *Alficetin, Beglicetine, Biophenicol, Chemicetin, Chloramphenicol, Chlornitromycin, Chloromycetin, Chloronitrin, Chloroptic, Clobinecol, Detreomycina, Halomycetin, Leukomycin, Paraxin, Synthomycetin, Tifomycetin,*

Typhomycin и др.

Белый или белый со слабым желтовато-зеленым оттенком кристаллический порошок, горький на вкус. Мало растворим в воде, легко – в спирте.

Природный аналог левомицетина хлорамфеникол является продуктом жизнедеятельности микроорганизмов *Streptomyces venezuelae*. Левомицетин получают в основном синтетическим путем.

Антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, риккетсий, спирохет и некоторых крупных вирусов (возбудители трахомы, пситтакоза, пахового лимфогранулематоза и др.). Действует на штаммы бактерий, резистентные к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Слабоактивен в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий и простейших.

В обычных дозах оказывает бактериостатическое действие. Механизм антимикробного действия связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов.

Лекарственная устойчивость к препарату развивается относительно медленно, при этом, как правило, перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим средствам не возникает.

При приеме внутрь быстро всасывается, биодоступность составляет от 75 % до 90 %, C_{max} – от 2 до 3 ч, терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение от 4 до 5 ч; хорошо проникает в органы и жидкости организма, а также через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, обнаруживается в материнском молоке; терапевтические концентрации левомицетина при применении внутрь или местно создаются в стекловидном теле, роговице, радужной оболочке, водянистой влаге глаза; в хрусталик препарат не проникает; подвергается биотрансформации в печени и кишечнике, выводится в основном с мочой главным образом в виде неактивных метаболитов, частично – с желчью.

Являясь ингибитором цитохрома Р-450 печени, левомицетин может замедлять метаболизм (и элиминацию) и повышать уровень в крови дифенина, неодикумарина, толбутамида, хлорпропамида, барбитуратов.

Левомицетин входит в состав аэрозольных препаратов левовинизоль, олазоль, а также мазей «Левокеколь», «Левосин», «Фулевил», «Кортикомицетин».

Левомиколь (Laevomecolum). Мазь, в 100 г которой содержится левомицетина 0,75 г, метилурацила 4 г, полиэтиленгликоля 95,25 г.

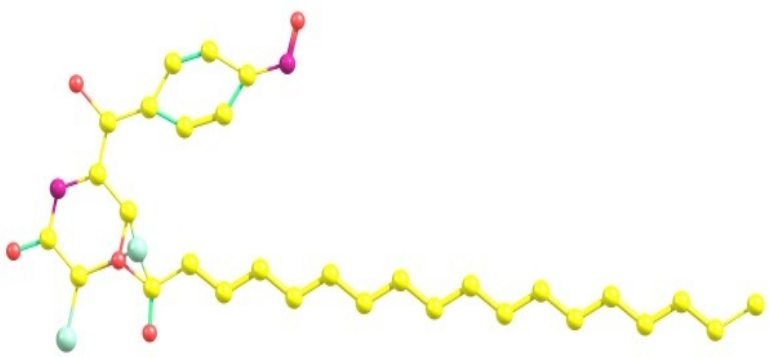
Оказывает антимикробное и противовоспалительное действие.

Левосин (Levosinum). Мазь, в 100 г которой содержится левомицетина 1 г, сулъфадиметоксина и метилурацила по 4 г, тримекаина 3 г, полиэтиленоксида 88 г.

Оказывает антимикробное, противовоспалительное и обезболивающее действие.

Левомицетина стеарат (*Laevomycetini stearas*)

D-(–)-*трео*-1-*пара*-Нитрофенил-2-дихлорацетил-амино-пропандиола-1,3-стеа-рат.



Синоним: Эулевомицетин.

Белый с желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте. Содержит в связанном виде 55 % левомицетина. Не имеет присущего левомицетину горького вкуса.

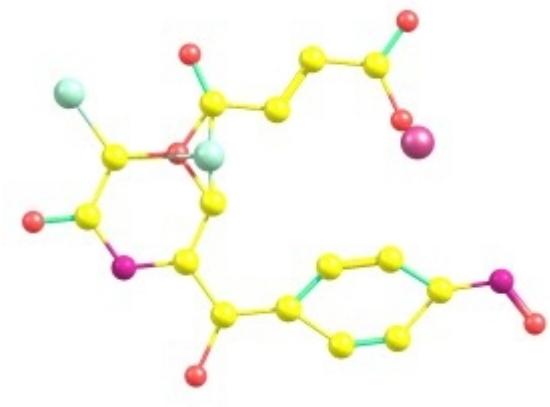
В ЖКТ омыляется с образованием левомицетина, который и является действующим веществом; концентрация левомицетина в крови при приеме левомицетина стеарата нарастает медленнее, чем при приеме левомицетина, и при одинаковых дозах остается на менее высоком уровне; препарат не полностью всасывается в ЖКТ, в связи с чем в кишечнике длительное время сохраняется бактериостатическая концентрация.

Применяют по тем же показаниям, что и левомицетин, преимущественно в детской практике в связи с затруднительностью использования левомицетина из-за его горького вкуса.

Широкого применения препарат не имеет.

Левомицетина сукцинат растворимый (*Laevomycetini succinas solubile*)

D-(–)-*трео-1-пара*-Нитрофенил-2-дихлорацетил-амино-пропандиола-1,33-сукцинат натрия.



Синонимы: Хлорицид С.

Сухая пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, со слабым специфическим запахом, горькая на вкус. Очень легко растворим в воде, мало – в спирте. Гигроскопичен.

По спектру антибактериального действия левомицетина сукцинат натрия (левомицетина сукцинат растворимый) не отличается от левомицетина, но, как препарат, растворимый в воде, может применяться для инъекций.

Назначают при брюшном тифе и паратифах, дизентерии, бруцеллезе, коклюше, пневмониях различной этиологии, гнойных инфекциях и других инфекционных заболеваниях. Применяют также для профилактики и купирования инфекций при раневых повреждениях глаз.

Левовинизоль (*Leavovinisolum*)

Аэрозольный препарат, содержащий левомицетина 0,136 г, винилина 13,5 г, линетола 13,4 г, 95 % спирта этилового 2,9 г, цитраля 0,1 г и пропеллента (хладона) до 60 г.

Прозрачная желтоватая маслянистая жидкость с запахом цитраля.

Оказывает антимикробное и противовоспалительное действие.

Ируксол (*Iruxol*)

Мазь, в 1 г которой содержится клостридилпептидазы А 0,6 ЕД и хлорамфеникола (левомицетина) 10 мг.

Клостридилпептидаза является ферментом протеолитического действия, выделенным из *Clostridium histolyticum.*

Мазь способствует ферментативному очищению ран, предупреждает развитие инфекции, ускоряет регенерацию.

Синтомицин (*Synthomycinum*)

D,L-*трео*-1-*пара*-Нитрофенил-2-дихлорадетил-аминопропандиол-1,3.

По химическому строению не отличается от левомицетина. Последний является левовращающей формой, а синтомицин – рацематом трео-1-пара-нитрофенил-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиола. Действующее начало синтомицина – левомицетин. Правовращающий изомер (декстромицетин) противомикробной активности не проявляет.

Белый или белый с зеленовато-желтоватым оттенком кристаллический порошок, горький на вкус. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте.

Линимент синтомицина (Linimentum Synthomycini). синоним: Эмульсия синтомицина.

Состав: 1 %, 5 % или 10 % синтомицина, касторовое масло, специальный эмульгатор, дистиллированная вода, консервант.

Линимент синтомицина (1 %) с новокаином (0,5 %) (Linimentum Synthomycini 1 % cum Novocaino 0,5 %).

Применяют местно для лечения инфицированных ожоговых поверхностей и гнойных ран, сопровождающихся сильными болями.

5.4.7 Группа полимиксинов

Полимиксины, являясь одним из первых классов природных АМП, были получены в начале 40-х годов. Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью. Полимиксин В, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции. Полимиксин М использовался внутрь при кишечных инфекциях. В настоящее время применяются ограниченно, чаще в виде «местных» лекарственных форм.

Фармакокинетика

Полимиксины не всасываются в ЖКТ, а также при местном применении. Однако при длительном использовании в виде ушных или глазных капель частичная абсорбция возможна. При парентеральном введении полимиксин В не создает высоких концентраций в крови. Плохо проникает в желчь, плевральную и синовиальную жидкости, воспалительные экссудаты. Не проходит через ГЭБ, но способен в небольших количествах проникать через плаценту и в грудное молоко. Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде. Период полувыведения – от 3 до 4 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3 сут. Полимиксин М при приеме внутрь не всасывается и полностью выводится ЖКТ.

Лекарственные взаимодействия

Не следует сочетать полимиксин В с аминогликозидами и амфотерицином В (повышение риска нефротоксичности), а также с миорелаксантами и анестетиками (угроза развития паралича дыхательных мышц). Это относится и к использованию полимиксина В в виде глазных/ушных капель.

Полимексина М сульфат (*Polymyxini M sulfas*)

Полимиксина М сульфат – белый или белый с кремоватым оттенком сыпучий порошок или пористая масса, сладковато-горького вкуса. Легко растворим в воде.

Активность препарата определяется биологическим путем и выражается в единицах действия (ЕД); в 1 мг содержится 8000 ЕД.

Полимиксин М действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы: задерживает рост кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл; эффективен в отношении синегнойкой палочки; не действует на протей, грамположительные и грамотрицательные кокки, микобактерии, грибы.

Малотоксичен при местном применении. При приеме внутрь слабо всасывается в ЖКТ и не оказывает токсического действия на организм. При парентеральном введении токсичен: проявляет нефро- и нейротоксическое действие.

Назначают полимиксина М сульфат наружно и внутрь; парентеральное введение не допускается.

Внутрь полимиксин М иногда назначают при желудочно-кишечных заболеваниях (колиты, энтероколиты, гастроэнтероколиты), вызванных грамотрицательными бактериями и синегнойной палочкой; рекомендуется применять его при острой и хронической дизентерии в случаях, когда другие антибиотики неэффективны; используется также для подготовки больных к операциям на ЖКТ.

Препарат можно сочетать с другими антибиотиками, действующими на грамположительные микроорганизмы.

Полимексина В сульфат (*Polymyxini B sulfes*)

Синонимы: Аэроспорин, *Aerosporin, Bacillosporin, Polmix, Polymyxin*.

Порошок или пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде. Гигроскопичен.

Подобно полимиксина М сульфату, высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Наиболее ценной особенностью антибиотика является его эффективность в отношении синегнойной палочки. Не действует на кокковые аэробные (стафило-, стрепто-, пневмо-, гоно-и менингококки) и анаэробные микроорганизмы, а также на большинство штаммов протея, на возбудителей туберкулеза, дифтерии и грибы.

При внутримышечном введении быстро всасывается, C_{max} составляет от 1 до 2 ч; при введении внутрь и местном применении практически не всасывается; в спинномозговую жидкость не проникает, медленно выделяется почками (в относительно высоких концентрациях).

Развитие устойчивости к препарату во время лечения наблюдается редко.

5.4.8 Группа гликопептидов

К гликопептидам относятся природные антибиотики – ванкомицин и тейкопланин. Ванкомицин применяется в клинической практике с 1958 г., тейко-

планин – с середины 80-х годов. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

Фармакокинетика

Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90 %.

Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет от 6 до 8 ч, тейкопланина – от 40 до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении ванкомицина и местных анестетиков увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции.

Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов.

Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

Ванкомицин (*Vancomycin*).

Синонимы: Ванколед, Ванкоцин, Ванмиксан, Эдицин, *Edicin, Vancocin, Vancoled, Vanmixan*.

Порошок. Хорошо растворим в воде, умеренно – в метаноле.

Трициклический гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*. Активен в отношении ряда грамположительных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, пневмококков, энтерококков, коринебактерий, листерий, актиномицетов и клостридий).

Образуя комплекс с ацил-Д-аланин-Д-аланином мукопротеина клеточной стенки бактерий, нарушает ее формирование, проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК, что приводит к лизису бактерий.

При приеме внутрь не всасывается; после внутривенного введения терапевтические концентрации в крови поддерживаются от 8 до 10 ч, $T_{1/2}$ составляет от 1 до 8 ч, быстро проникает в полость плевры и миокард, синовиальную и асцитическую жидкости; выводится преимущественно почками в неизмененном виде.

Тейкопланин *(Teicoplanin)*.

Синоним: Таргоцид, *Taigocid*.

Антибиотик, выделенный из культуры *Actinoplanes teichomyceticus*.

По механизму и спектру антибактериального действия, показаниям к применению и возможный побочным эффектам близок к ванкомицину, Эффективнее по сравнению с ним в отношении золотистого стафилококка, стрептококков и энтерококков, но уступает в отношении коагулазоотрицательных стафилококков; имеет более длительный период полувыведения из плазмы крови (от 40 до 150 ч) и реже вызывает побочные эффекты.

После внутримышечного введения хорошо всасывается, биодоступность около 90 %, очень медленно проникает в органы и ткани; выделяется преимущественно почками.

5.4.9 Группа хинолонов/фторхинолонов

Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других АМП, что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Хинолоны классифицируют по времени

введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения (таблица 18).

Таблица 18 – Классификация хинолонов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
налидиксовая кислота	ломефлоксацин	левофлоксацин	моксифлоксацин
оксолиновая кислота	норфлоксацин	спарфлоксацин	
пипемидовая (пипемидиевая) кислота	офлоксацин		
	пефлоксацин		
	ципрофлоксацин		

Перечисленные препараты зарегистрированы в России. За рубежом применяются и некоторые другие препараты класса хинолонов, главным образом фторхинолоны.

Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Фторхинолоны, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов (II поколение), отличаются широким спектром антимикробного действия, включая стафилококки, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Фторхинолоны, введенные в практику с середины 90-х годов (III, IV поколение), характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных патогенов, анаэробов (IV поколение), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для в/в введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью позволяет проводить ступенчатую терапию, которая при сопоставимой клинической эффективности существенно дешевле парентеральной.

Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, нор-

флоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель.

Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через промежуток времени от 1 до 3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизмененном виде. Период полувыведения налидиксовой кислоты составляет от 1 до 2,5 ч, пипемидовой кислоты – от 3 до 4 ч, оксолиновой кислоты – от 6 до 7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 4 ч.

При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Фторхинолоны, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Исключение составляет норфлоксацин, наиболее высокие уровни, которого отмечаются в кишечнике, МВП и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций.

Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно – ло-

мефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3 % до 28 % принятой дозы.

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3 ч (норфлоксацин) до 14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 20 ч (спарфлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин – от 10 % до 30 %, остальные препараты – менее 10 %).

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасывающихся хелатных комплексов.

Пипемидовая кислота, ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.

Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами.

Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны I поколения, ципрофлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может понадобиться коррекция дозы антикоагулянта.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.

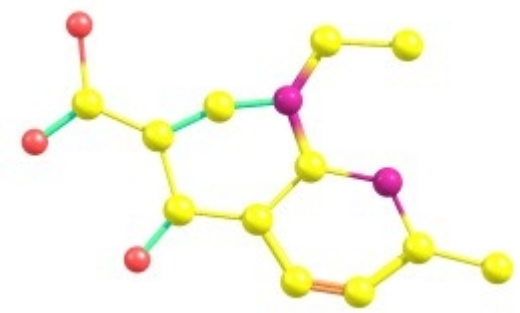
При одновременном применении с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При использовании ципрофлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

Надиликсокая кислота (*Nalidixic acid*)

1-Этил-7-метил-4-он-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.



Синонимы: Невиграмон, Неграм, *Cistidix, Nagram, Nalidin, Nalidixanum, Nalidixin, Naligram, Nalix, Nalurin, Naxuril, Negram, Nevigramon, Nogram, Notricel, Specifin, Urodixin, Urogram, Uroneg, Wintomylon* и др.

Кристаллический порошок светло-желтого цвета. Нерастворима в воде.

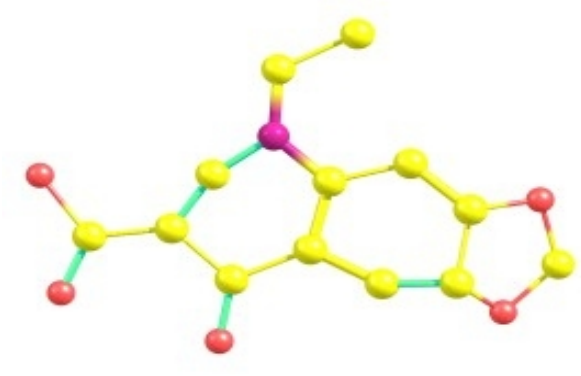
Эффективна при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями: кишечной, дизентерийной и брюшнотифозной палочками, протеем, клебсиеллой пневмонии (палочкой Фридяендера). Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие. Эффективна в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам. Малоактивна в отношении грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, пневмококки) и патогенных анаэробов.

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность составляет 96 %, C_{max} – от 1 до 2 ч, наибольшие концентрации создаются в почках; окисляется

в печени с образованием активного метаболита гидроксиналидиксовой кислоты, выделяется почками.

Оксолиниевая кислота (*Oxolinic acid*)

5,8-Дигидро-8-оксо-5-этил-1,3-диоксоло(4,5-g)хинолин-7-карбоновая кислота.



Синонимы: Грамурин, Диоксацин, *Dioxacirium, Dioxol, Emyrenil, Gramurin, Nefroclar, Nevopax, Nidantin, Oxabid, Oxobid, Oxol, Pietil, Prodoxol, Urbid, Uribid, Urigram, Uristatic, Uritrate, Uropax* и др.

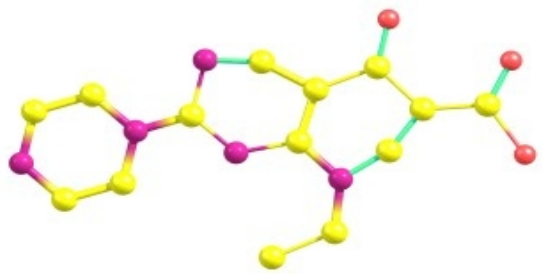
Белый с желтоватым или кремоватым (до желтого) оттенком мелкокристаллический порошок. Практически нерастворима в воде и спирте.

По спектру антибактериального действия существенно не отличаете от налидиксовой кислоты. Эффективна при резистентности микроорганизмов к другим химиотерапевтическим препаратам, за исключением хинолонов, при применении которых наблюдается перекрестная устойчивость.

В опытах *in vitro* от 2 до 4 раз более активна, чем налидиксовая кислота.

Пипемидиевая кислота (*Pipemidic acid*)

2-(1-Пиперазинил)-5-оксо-8-этил-5,8-дигидропиридо(2,3-d)-пиримидил-6-кар-боновая кислота.



Синонимы: Палин, Пимидель, Пипегал, Пипем, Уропимид, Уротрактин, *Acipem, Balurol, Cistomid, Filtrax, Naril, Palin, Pimidel, Pipedae, Pipefort, Pipegal, Pipem, Pipram, Pipurin, Septidron, Solupemid, Uripan, Urisan, Urixin, Urodipin, Uromidin, Uropimid, Urosetic, Urotractin, Uroval* и др.

По химической структуре может рассматриваться как видоизмененная молекула налидиксовой кислоты.

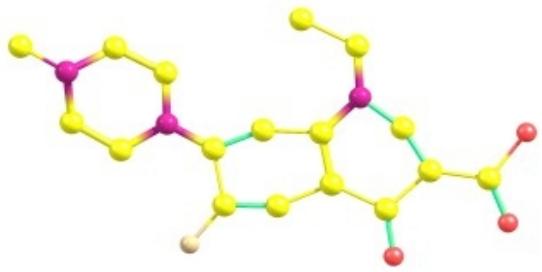
Желтовато-белый порошок, горький на вкус, темнеющий под влиянием света.

Эффективна в отношении большинства грамотрицательных (синегнойная и кишечная палочки, протей, клебсиеллы, шигеллы, сальмонеллы) и некоторых грамположительных (золотистый стафилококк) микроорганизмов.

Активна в отношении *Pseudomonas*, что связывают с наличием в молекуле пиперазинового ядра.

Пефлоксацин[3] (*Pefloxacinum*)

1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(4-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкар-боновая кислота:



Синонимы: Абактал, Пелокс, Перти, Перфлокс, Пефлацин, Пефлобид, Юникпеф, *Abaktal, Peflacine, Peflobid, Pefloxacin, Pelox, Perflox, Perti, Unikpef.*

Выпускается также в виде мезилата дигидрата.

Является типичным структуре флорхинолоном, содержащим в положении 6 хинолонового ядра атом фтора, а в положении 7 – метилзамещенный пиперазинил.

Обладает широким спектром антибактериального действия.

Активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий (синегнойкая гемофильная и кишечная палочки, шигеллы, сальмонеллы, менингококки, гонококки, некоторые разновидности пневмококков), многих штаммов стафилококков, а также кампилобактера, легионелл, микоплазм, хламидий. Не действует на грамотрицательные анаэробы, спирохеты, микобактерии туберкулеза.

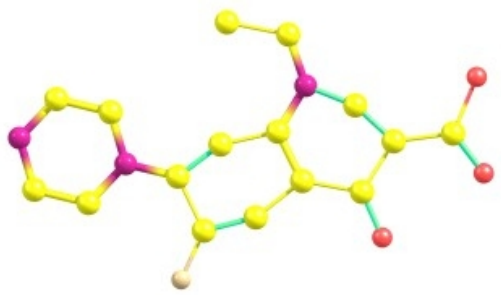
По антибактериальной активности несколько уступает ципрофлоксацину и офлоксацину, но лучше проходит через гематоэнцефалический барьер.

При приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет около 90 %, C_{max} – 1,5 ч, $T_{1/2}$ – от 8 до 12 ч; хорошо проникает в ткани, в том

числе в мозг, слизистую оболочку бронхов и носоглотки и т.д.; подвергается биотрансформации в печени с образованием активного метаболита диметилпефлоксацина, выводится преимущественно почками.

Норфлоксацин (*Norfloxacin*)

1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота.



Синонимы: Анквин, Бактинор, Гираблок, Квинолокс, Локсон, Негафлокс, Нолицин, Норбактин, Норилет, Нормакс, Нороксин, Норфлокс, Ренор, Софазин, Спектрама, Чиброксин, Ютибид, *Anquin, Baccidal, Bactinor, Barazan, Buccidal, Chibroxin, Espeden, Floxacin, Fulgram, Girabloc, Lexinor, Loxon, Negafiox, Nolicin, Nolion, Norbactin, Norfaxin, Norilet, Normax, Norocin, Noroxin, Primoxin, Renor, Sofazin, Spectrama, Uroctal, Utibid, Zoroxin* и др.

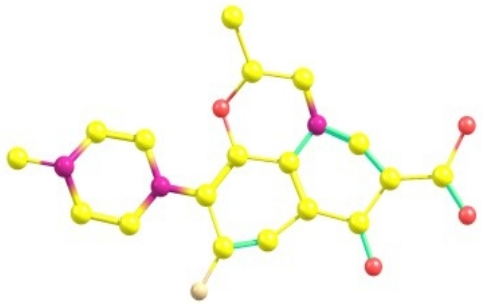
Отличается по химической структуре от пефлоксаци-на отсутствием метильной группы при пиперазинильном ядре.

Активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных (стафилококки) бактерий. Не влияет на анаэробы.

Всасывается быстро, но не полностью (от 20 % до 40 % дозы), C_{max} составляет от 60 до 90 мин, $T_{1/2}$ – от 2,5 до 4,5 ч; хорошо проникает в органы и ткани; подвергается незначительной биотрансформации в печени, выводится с мочой преимущественно в неизмененном виде.

Офлоксацин (*Ofloxacin*)

9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо/1, 2,3-de/1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.



Синонимы: Глауфос, Заноцин, Киролл, Офлин, Офло, Офлоксин, Офлоцин, Таривид, Тариферид, Тарицин, Уросин, Флоксал, *Flobocin, Floxal, Glaufos, Kiroll, Mefoxacin, Meneflox, Oflin, Oflo, Oflocin, Ofloxin, Oflozet,*

Oxoldin, Tabrin, Tarivid, Urosin, Viseien, Zanocin.

Кристаллическое вещество слегка желтоватого цвета, без запаха, горькое на вкус Мало растворим в воде и спирте.

Пиперазинилзамещенный фторхинолон с дополнительно «встроенным» метилзамещенным оксазинсвым ядром.

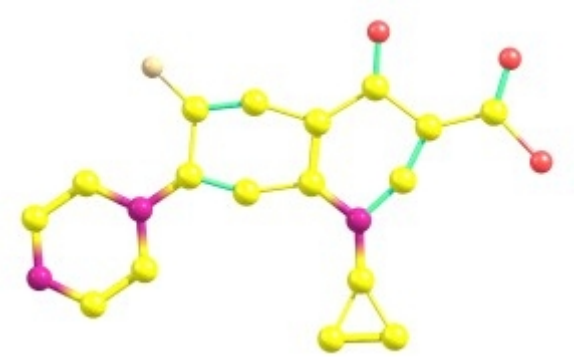
Как и другие фторхинолоны, обладает широким спектром антибактериального действия. Влияет преимущественно на грамотрицателькые, а также на некоторые грамположительные (стафилококки, стрептококки, пневмококки) бактерии, хеликобактер, микоплазмы, хламидии, легионеллы и микобактерии туберкулеза (включая резистентные штаммы). Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидам. Оказывает бактерицидное действие.

Офлоксацин уступает ципрофлоксацину по активности в отношении синегнойной палочки, но превосходит его по влиянию на пневмококки и хламидйи.

Полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет от 95 % до 100 %, C_{max} – от 1 до 2 ч, $T_{1/2}$ – от 4,5 до 7 ч; хорошо проникает в органы и ткани, через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры; практически не метаболизируется; от 75 % до 90 % выводится с мочой, причем даже после однократного приема обнаруживается в моче в течение 24 ч.

Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacinum*)

1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбо-новая кислота:



Синонимы: Арфлокс, Афеноксин, Зиндолин, Ифиципро, Квинтор, Квипро, Лайпроквин, Липрохин, Медоциприн, Микрофлокс, Неофлоксин, Проципро, Реципро, Сифлокс, Тацип, Цепрова, Цефобак, Цикломед, Цилоксан, Циплокс, Ципринол, Ципробай, Ципробид, Ципрова, Ципровин, Ципродар, Ципроквин,

Ципролет, Ципромед, Ципронат, Ципропан, Ципросан, Ципросол, Ципроцинал Ципфлозал, Цитерал, Цифлокс, Цифлоксинал, Цифлосин Цифран, *Afenoxin, Arflox, Cefobac, Ceprova, Ciflosin, Cfflox. Cifloxinal, Cifran, Ciloxan, Ciplox, Ciprinol, Cipro, Ciprobay. Ciprobid, Ciprocinal, Ciprodar, Ciprouoxada, Ciprolet, Ciprомed, Cipronat, Cipropan, Ciproquine, Ciproran, Ciprosan. Ciprosol, Ciprova, Ciprovin, Ciproxin, Ificipro, Lyproquin Medociprin, Mikroflox, Neofloxin, Procipro, Quintor, Quipro Recipro, Siflox, Tacip, Zindolinn* др.

Выпускается в виде гидрохлорида и лактата.

По хической структуре наиболее близок к норфлоксацину, отличается от него содержанием циклопропильного радикала вместо этильной группы при атоме азота в положении 1 хинолинового ядра.

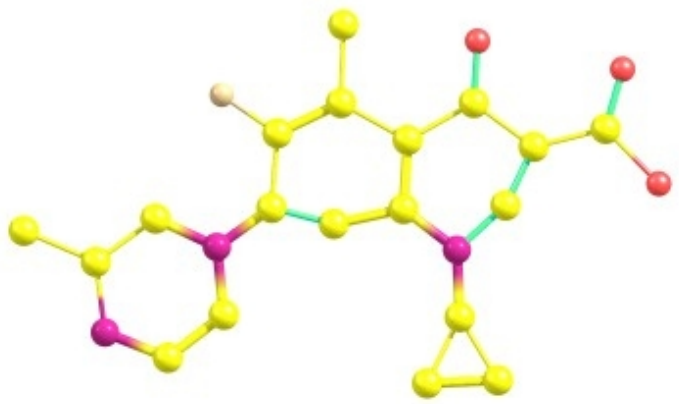
Ципрофлоксацин оказался одним из наиболее эффективных фторхинолонов и нашел широкое применение в медицинской практике (о чем, в частности, свидетельствует большое количество наименований, под которыми он выпускается в разных странах).

По спектру антибактериального действия в основном сходен с другими фторхинолонами (влияет на синегнойную, гемофильную и кишечную палочки, шигеллы, сальмонеллы, гонококки, менингококки, отдельные разновидности пневмококков, анаэробных бактерий и стафилококков, кампилобактера, легионелл, хламидий, микобактерий), но обладает довольно высокой активностью (от 3 до 8 раз превосходит норфлоксацин).

При приеме внутрь, особенно натощак, быстро и практически полностью всасывается; биодоступность составляет от 60 % до 80 %, C_{max} составляет от 1 до 2 ч после приема внутрь и 30 мин после внутривенного введения; $T_{1/2}$ – от 5 до 6 ч; мало связывается белками плазмы; легко проникает в органы и ткани, проходит через гематоэнцефалический барьер; частично (от 15 % до 30 %) подвергается биотрансформации в печени, выводится преимуществедно почками в неизмененном виде.

Грепафлоксацин (*Grepafloxacin*)

(±)-1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-5-метил-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.



Синоним: Раксар, *Raxar*.

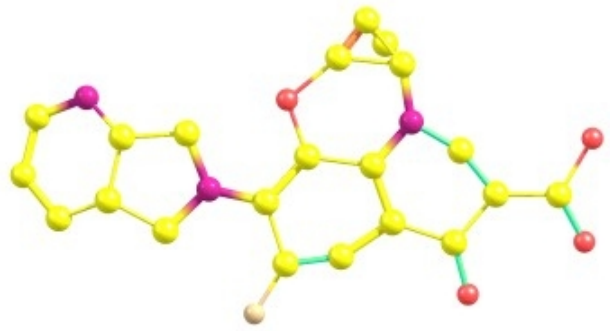
По химической структуре весьма близок к ципрофлоксацину и моксифлоксацину. Как и эти препараты, имеет в молекуле циклопропильную группу. От ципрофлоксацина отличается лишь содержанием в молекуле двух метальных групп, но оказывает более длительное действие.

По спектру антимикробного действия близок к ципрофлоксацину.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет около 70 %, $T_{1/2}$ (после многократного приема) – от 10 до 13 ч; легко проникает в органы и ткани; подвергается биотрансформации в печени, выводится с желчью и мочой.

Моксифлоксацин (*Moxifloxacin*)

1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-7-[(4aS,7aS)-октагидро-6H-пир-роло[3,4-b]пиридин-6-ил]-4-оксо-3-хиколинкарбоновая кислота:



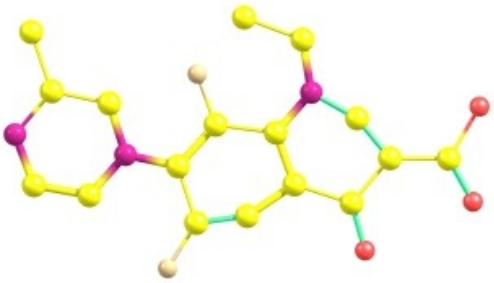
Синоним: Авелокс, *Avelox*.

По структуре близок к ципрофлоксацину.

Активен в отношении большинства грамотрицательных и ряда грамположительных (стафилококки, стрептококки) бактерий, анаэробов, кислотоустойчивых микроорганизмов, микоплазм, хламидий и легионелл. Эффективен при инфекциях, резистентных к β-лактамным антибиотикам, макролидам и другим химиотерапевтическим препаратам.

Ломефлоксацин (*Lomefloxacin*)

1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолин-карбоновая кислота.



Синонимы: Ломфлокс, Максаквин, Окацин, *Lomexid, Lomflox, Maxaquin, Ocacin.*

Белый до бледно-желтого порошок. Слабо растворим в воде и практически нерастворим в спирте. Чувствителен к свету в водном растворе. Выпускается в виде гидрохлорида.

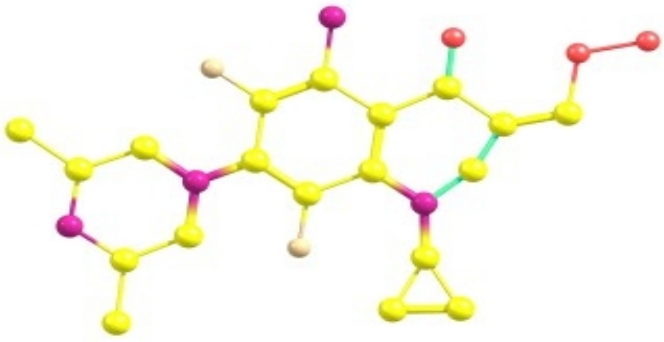
Один из наиболее активных современных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов. Наличие в молекуле ломефлоксацина двух атомов фтора и метильной группы в пиперазиновом ядре способствует его быстрому и длительному действию в организме.

Активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных (стафилококки) аэробных бактерий, хламидий и микобактерий туберкулеза.

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, C_{max} составляет от 0,8 до 1,5 ч, $T_{1/2}$ – от 8 до 9 ч; хорошо проникает в органы и ткани; подвергается незначительной биотрансформации, выводится почками.

Спарфлоксацин (*Sparfloxacin*)

5-Амино-1-циклопропил-7-(*цис*-3,5-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота:

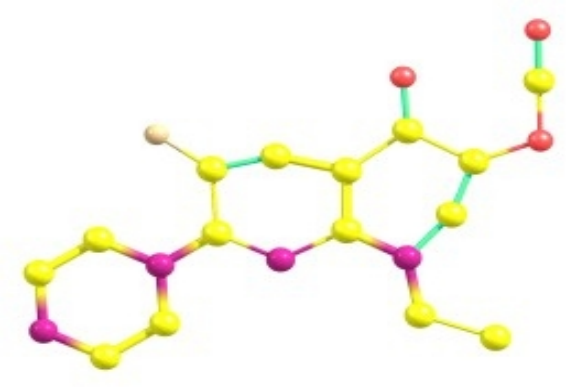


Синонимы: Загам, Спарфло, *Sparflo.*

Активен в отношении грамложительных и грамотрицательных бактерий, микоплазм, хламидий, легионелл, микобактерий туберкулеза.

Эноксацин (*Enoxacin*)

1-Этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-1,8-нафтиридин-3-кар-боновая кислота:



Активен в отношении некоторых видов грамположительных (стафилококки, но не стрептококки) и грамотрицательных (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы, гонококки, протей) аэробных бактерий. Всасывается быстро и полностью, биодоступность составляет 90 %; C_{max} – от 1 до 3 ч, $T_{1/2}$ – от 3 до 6 ч; проникает через гистогематические барьеры, в том числе в почки и предстательную железу; выводится почками.

5.4.10 Группа оксазолидинонов

Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик линезолид. Основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100 %, не зависит от пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через от 1 до 2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связывание с белками достигает 31 %. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой в основном в неактивном состоянии. $T_{1/2}$ – от 4,5 до 5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

Лекарственные взаимодействия

Линезолид в растворе для инфузий несовместим с цефтриаксоном, амфотерицином В, диазепамом, пентамидином, фенитоином, эритромицином и котримоксазолом. Линезолид является слабым обратимым ингибитором МАО, в

связи с чем у некоторых пациентов может приводить к умеренному усилению прессорного эффекта допамина, псевдоэфедрина и фенилпропаноламина.

5.4.11 Группа сульфаниламидов и ко-тримоксазол

5.4.11.1 Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются первым классом АМП для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность.

Фармакокинетика

Сульфаниламиды хорошо всасываются в ЖКТ (от 70 % до 100 %). Более высокие концентрации в крови отмечаются при использовании препаратов короткого (сульфадимидин и др.) и средней продолжительности (сульфадиазин, сульфаметоксазол) действия. С белками плазмы крови в большей степени связываются сульфаниламиды длительного (сульфадиметоксин и др.) и сверхдлительного (сульфален, сульфадоксин) действия.

Широко распределяются в тканях и жидкостях организма, включая плевральный выпот, перитонеальную и синовиальную жидкости, экссудат среднего уха, камерную влагу, ткани урогенитального тракта. Сульфадиазин и сульфадиметоксин проходят через ГЭБ, достигая в СМЖ от 32 % до 65 % и от 14 % до 30 % сывороточных концентраций соответственно. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, в основном путем ацетилирования, с образованием микробиологически неактивных, но токсичных метаболитов. Экскретируются почками примерно наполовину в неизмененном виде, при щелочной реакции мочи выведение усиливается; небольшие количества выводятся с жел-

чью. При почечной недостаточности возможна кумуляция сульфаниламидов и их метаболитов в организме, приводящая к развитию токсического действия.

При местном применении сульфаниламидов, содержащих серебро, создаются высокие локальные концентрации активных компонентов. Системная абсорбция через поврежденную (раневую, ожоговую) поверхность кожи сульфаниламидов может достигать 10 %, серебра – 1 %.

Лекарственные взаимодействия

Сульфаниламиды могут усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития токсических эффектов.

При сочетании с сульфаниламидами возможно ослабление эффекта эстрогенсодержащих контрацептивных средств и возрастание частоты маточных кровотечений.

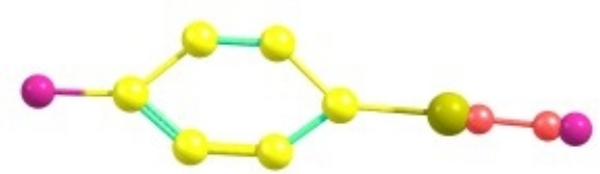
При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.

Не рекомендуется применять одновременно сульфаниламиды и метенамин вследствие повышения риска развития кристаллурии при кислой реакции мочи.

Фенилбутазон (бутадион), салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламиды из связи с белками плазмы, увеличивая их концентрацию в крови.

Стрептоцид белый (*Streptocidum*). Сульфаниламид (*Sulfanilamidum*)

пара-Аминобензолсульфамид.

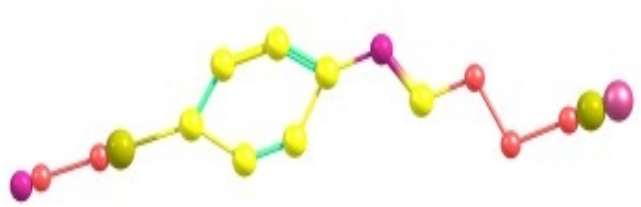


Синонимы: *Ambesid, Deseptyl, Dipron, Prontalbin, Prontalin, Prontoin, Prontosil album, Streptamin, Streptocidum album, Streptozol, Sulfamidyl, Sulfanilamide, Sulphanilamide* и др.

Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде (1:170), легко – в кипящей воде, трудно – в спирте (1:35), растворим в растворах едких щелочей. Оказывает противомикробное действие по отношению к стафилококкам, стрептококкам, менингококкам, гонококкам, пневмококкам, кишечной палочке, возбудителям дизентерии, трахомы и некоторым другим бактериям. При введении внутрь быстро и полностью всасывается, C_{max} составляет от 1 до 2 ч; подвергается биотрансформации в печени, выделяется преимущественно (от 90 % до 95 %) почками.

Стрептоцид растворимый (*Streptocidum solubile*).

пара-Сульфамидо-бензоламинометансульфат натрия.

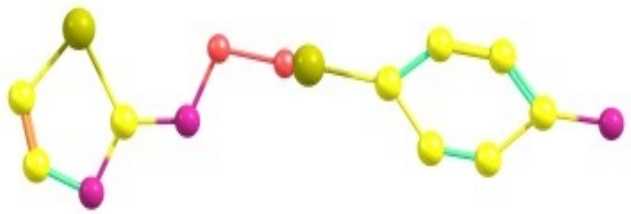


Белый кристаллический порошок. Растворим в воде. Практически нерастворим в органических растворителях.

По антимикробной активности соответствует стрептоциду.

Норсульфазол (*Norsulfazolum*)

2-(*пара*-Аминобензолсульфамидо)-тиазол.



Синонимы: Сульфатиазол, *Amidotiazol, Aseptosil, Azoseptale, Cibazol, Eleudron, Poliseptil, Pyrisulfon, Sulfathiazole, Tbiazamide* и др.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало – в спирте, растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей.

Эффективен при инфекциях, вызванных гемолитическим стрептококком, пневмококком, гонококком, стафилококком, а также кишечной палочкой.

Легко всасывается в ЖКТ и быстро выделяется из организма; выводится преимущественно с мочой, главным образом в свободном неацетилированном виде.

Сульфазин (*Sulfazinum*)

2-(*пара*-Аминобензолсульфамидо)-пиримидин.

Синонимы: Сульфадиазин, *Adiazin, Debenal, Pirimal, Pyrimal, Sulfadiazine, Sulfadiazinum, Sulfapyrimidin, Ultradiazin* др.

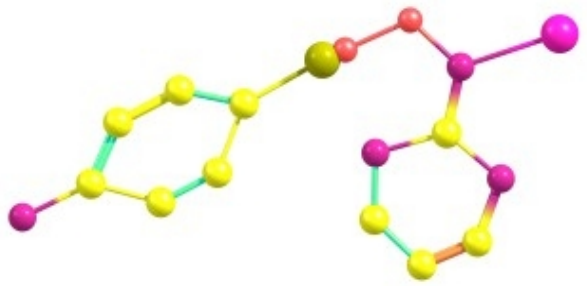
Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в хлористоводородной кислоте и растворах щелочей.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов рода *Candida* и дерматофитов.

Сульфазин меньше связывается белками плазмы и медленнее выделяется из организма, чем норсульфазол, что обеспечивает более высокую концентрацию его в крови и органах.

Сульфаргин (*Sulfarginum*)

Серебряная соль сульфазина (сульфадиазина).



Синонимы: Дермазин, Сильвердин, Сульфадиазин серебра, Фламазин, *Dermazin, Flamazin, Silverdin, Sulfadiazine Silver, Sulfargin.*

Белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический| порошок.

Сульфаргин отличается от других сульфаниламидных препаратов тем, что имеет в молекуле атом серебра, в связи с чем усиливается его местное антимикробное (бактерицидное) действие (за счет блокады ферментов, в первую очередь SH-содержащих, в микробной клетке).

Сульфадимезин (*Sulfadimezinum*)

2-(*napa*-Аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин.

Синонимы: Сульфадимидин, Суперсептил, *Diazil, Diazol, Dimethazil, Dimethyldebenal, Dimethylsulphadiazine, Dimethylsulphapyrimidine, Pirmazin, Sulfadimerazine, Sulfadimidine, Sulfamethazine, Sulfamezathil, Sulfamezathine, Sul-met, Sulphadimethylpyrirnidine, Sulphadimidine, Superseptyl.*

Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в кислотах и щелочах.

Быстро всасывается, хорошо проникает в ткани (в том числе в легкие и ликвор), $T_{1/2}$ составляет от 5 до 7 ч; подвергается биотрансформации в печени, выделяется почками путем клубочковой фильтрации, относительно малотоксичен.

Применяют при пневмококковых, стрептококковых, менингококковых инфекциях, а также при инфекциях, вызванных кишечной палочкой и другими микроорганизмами (ангина, бронхит, пневмония, гайморит, отит, менингит, воспалительные заболевания желче- и мочевыводящих путей, раневая инфекция, гонорея, трахома, рожа, дизентерия, токсоплазмоз).

Этазол (*Aethazolum*)

2-(*napa*-Аминобензодсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол.

Синонимы: Сульфаэтидол, *Globucid, Sethadil, Sulfaethidole,-Sulphaethylthiadiazole.*

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко – в растворах щелочей, мало – в разведенных кислотах.

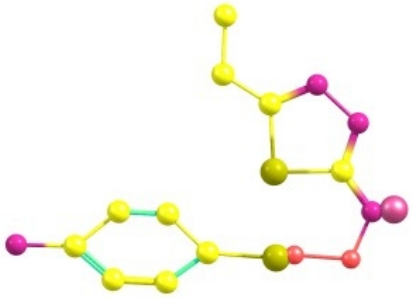
Обладает антибактериальной активностью в отношении стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, возбудителя дизентерии, патогенных анаэробных микроорганизмов.

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ, $T_{1/2}$ составляет 7 ч; подвергается биотрансформации в печени, выделяется почками. Ацетилируется меньше, чем другие сульфаниламиды, и при его приеме не образуются кристаллы в мочевых путях.

Этазол-натрий (*Aethazolum-natrium*)

2-(*napa*-Аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол-натрий.

Синонимы: Сульфаэтидол натрия, Этазол растворимый, *Aethazolum soiubile, Sulfaethidole sodium*.

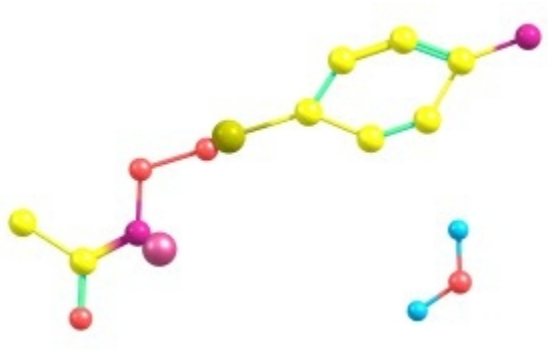


Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, что позволяет применять препарат не только внутрь, но и парентерально (внутривенно и внутримышечно).

Назначают по тем же показаниям, что и этазол.

Сульфацил-натрий (*Sulfacylum-natriam*)

napa-Аминобензолсульфадетамид-натрий.



Синонимы: Альбуцид натрий, Сульфацил растворимый, Сульфаэтамид натрия, *Acetopt, Albucid-natrium, Almocetamide, Octsetan, Ophthalimide, Prontamide, Sebizon, Sodium sulfacetamide, Sulfacetamide sodium, Sulfacylum soiubile, Sulfaprocul* и др.

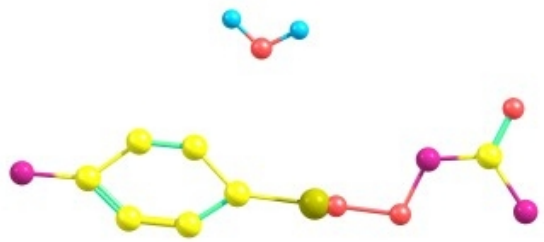
Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте.

Хорошая растворимость в воде позволяет использовать препарат для инъекций и в виде глазных капель.

Эффективен в отношении патогенных кокков, шигелл, холерного вибриона, клостридий, хламидий, актиномице-тов и простейших.

Уросульфан (*Urosulfanum*)

napa-Аминобензолсульфонилмочевина.



Синонимы: Сульфакарбамид, *Euvernil, Sulfacarbamide, Sulfonilcarbamid, Uramid* и др.

Белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, трудно – в спирте, легко – в разведенных кислотах и растворах едких щелочей.

Химиотерапевтическое действие наиболее выражено по отношению к пневмококкам, стафилококкам, стрептококкам, палочке Фридлендера, кишечной палочке, возбудителю дизентерии и вирусу трахомы.

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ; подвергается биотрансформации в печени, выделяется преимущественно почками; высокая концентрация в моче способствует антибактериальному действию на возбудителей инфекций мочевых путей.

Сульфапиридазин (*Sulfapyridazinum*)

6-(*napa*-Аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиридазин.

Синонимы: Квиносептил, Микроцид, Сульфаметоксипиридазин, *Altezol, Aseptilex, Davosin, Deposulfal, Depotsulfamid K, Depovemil, Durasulf, Kynex, Lederkyn, Lentosulfa, Lidazin, Longamid, Longisulf, Microcid, Midicel, Midikel, Myasulf, Neosulfon, Novosulfin, Pirasulfon, Quinoseptyl, Retasulfin, Spofadazin, Sulamin, Sulfadazina, Sulfadurazm, Sulfalex, Sulfamethopyrazine, Sulphamethoxypiridazin, Sulfamethoxypyridaziae, Sulfurerie* и др.

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горьковатый на вкус. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разведенных кислотах и щелочах.

Относится к группе сульфаниламидных препаратов длительного действия.

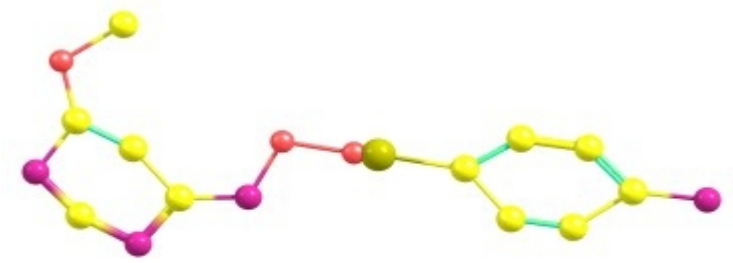
Эффективен в отношении грамположительных (пневмококки, стрептококки, энтерококки, стафилококки) и грамотрицательных (кишечная и дизентерий-

ная палочки, некоторые штаммы протея, гонококки, менингококки) бактерий; высокоактивен в отношении вируса трахомы, действует на некоторые простейшие (токсоплазмы, плазмодии малярии). Не влияет на бактерии, устойчивые к другим сульфаниламидным препаратам.

Быстро всасывается в ЖКТ, легко проникает в разные органы и ткани; после однократного приема в дозе 1 г терапевтическая концентрация препарата в крови создается уже через 1 ч и сохраняется в течение суток, C_{max} составляет от 3 до 6 ч; введение в поддерживающей дозе (0,5 г) 1 раз в сутки в течение 10 дней обеспечивает терапевтическую концентрацию в крови во время курса лечения.

Сульфамонометоксин (*Sulfamonomethoxinum*)

4-(*пара*-Аминобензолсульфамидо)-6-метоксипиримидин или 4-сульфамидо-6-ме-токсициримидин.



Синонимы: *Daimeton, Duphadin, Sulfamonomethoxine*.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Плохо растворим в воде, мало – в спирте, легко – в разведенной хлористоводородной кислоте.

Относится к группе пролангированно действующих сульфаниламидных препаратов.

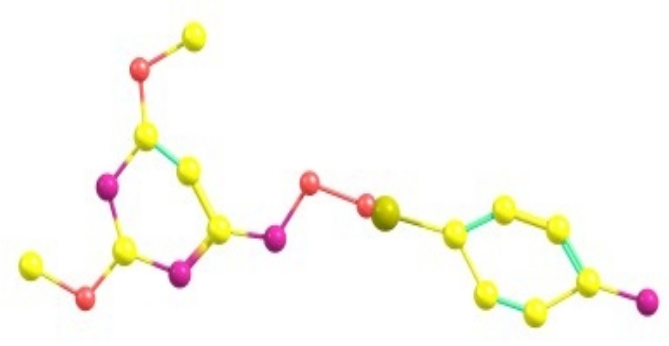
По спектру антибактериального действия близок к сульфапиридазину.

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет от 70 % до 100 %, хорошо проникает в различные органы и ткани; подвергается биотрансформации в печени, выводится почками.

Сульфадиметоксин (*Sulfadimethoxinum*)

4-(пара-Аминобензолсульфамидо)-2,6-диметоксипиримидин.

Синонимы: Депосул, Мадрибон, Мадроксин, *Agribon, Aristin, Deposul, Depot-Sulfamid, Fuxal, Madribon, Madriquid, Madroxine, Sutfadimethoxine, Sulfastop, Sulxin, Supersulfa, Ultrasulfan, Wysulfa* и др.



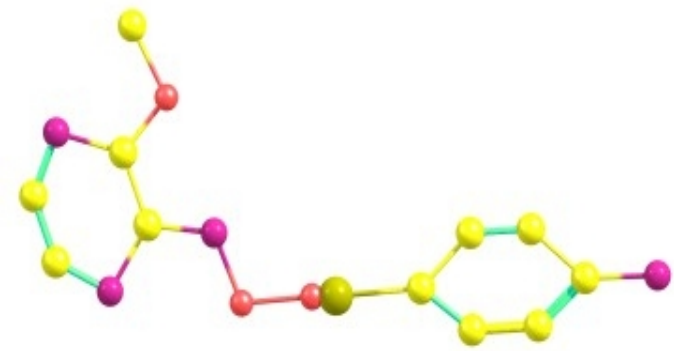
Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной хлористоводородной кислоте и растворах едких щелочей.

Относится к группе сульфаниламидных препаратов пролангированного действия. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: пневмококков, стрептококков, стафилококков, кишечной палочки, клебсиелл пневмонии (палочки Фридлендера), возбудителей дизентерии; менее активен в отношении протея; действует на штаммы бактерий, устойчивые к другим сульфаниламидным препаратам.

Медленно всасывается в ЖКТ, после приема внутрь обнаруживается в крови через 30 мин, однако C_{max} составляет от 8 до 12 ч.

Сульфален (*Sulfalenum*)

2-(*пара*-Аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин.



Синонимы: Келфизин, *Dalysep, Kelfizina, Longum, Polycidal, Sulfalene, Sulfametopyrazine, Sulfapyrazinmethoxin.*

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в растворах щелочей и кислот.

По антибактериальному действию близок к другим сульфаниламидным препаратам. Отличается, однако, тем, что оказывает «сверхдлительный» эффект.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (в том числе анаэробов, пневмококков, стрептококков, стафилококков, менингококков, гонококков), а также возбудителей трахомы и малярии).

После приема внутрь быстро всасывается; в меньшей степени, чем другие депо-сульфаниламиды, связывается белками плазмы, что обеспечивает высокую концентрацию в крови в свободной активной форме; C_{max} составляет от 4 до 6 ч; длительно циркулирует в крови ($T_{1/2}$ в среднем 65 ч); хорошо проникает в жидкости и ткани организма; в больших концентрациях обнаруживается в желчи; 60 % введенной дозы выводится в течение 9 дней; медленное выведение из организма обусловлено высокой степенью реабсорбции в почечных канальцах.

Сульфален-меглюмин (*Suifalenum-megluminum*)

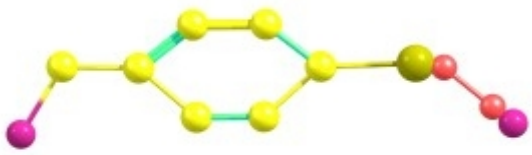
N-Метилглюкаминовая соль сульфалена.

Является растворимой формой сульфалена, применяется в виде раствора для парентерального введения. По химиотерапевтической активности соответствует сульфалену.

Назначают при разных формах гнойных инфекций, при тяжелых септических состояниях, пневмониях и в других случаях, когда требуется быстро создать необходимую концентрацию сульфалена в крови и тканях.

Мафенид (*Maphenidum*)

4-(Аминометил)-бензолсульфонамид:



Синонимы: Ambamid, *Bensulfamidin, Homosulfamidin, Mafenid, Sulfamilon* и др.

Сульфаниламидный антибактериальный препарат для наружного применения.

Выпускается в виде ацетата (синонимы: Сульфамиден ацетат, *Napaltan* и др.) для приготовления мази.

Мафенида ацетат обладает широким спектром действия. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и патогенных анаэробов, возбудителей газовой гангрены.

Не инактивируется пара-аминобензойной кислотой и не изменяет активность в кислой среде.

5.4.11.2 Ко-тримоксазол

Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (являющегося сульфаниламидом средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. При его создании рассчитывали на синергидное действие компонентов. Однако оказалось, что при сочетании триметоприма с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5 синергизма удается достичь только в условиях *in vitro*, в то время как при клиническом применении он практически не проявляется. По современным представлениям, активность котримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиозе, а в большинстве клинических ситуаций его присутствие предопределяет риск нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность от 90 % до 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты котримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45 % и 60 % соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизмененном виде, в небольшом количестве – с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

Лекарственные взаимодействия

Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиона), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития соответствующих токсических эффектов.

При сочетании с ко-тримоксазолом возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов и возрастание частоты маточных кровотечений.

При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся понижением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.

Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламидный компонент из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым его концентрацию в крови.

Не следует сочетать с пенициллинами, так как сульфаниламиды ослабляют их бактерицидный эффект.

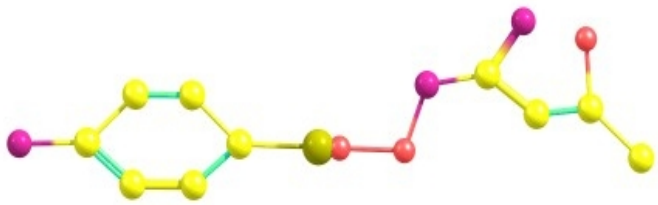
Ко-тримоксазол (*Co-trimoxazolum*)

Синонимы: Апо-Сульфатрим, Бактекод, Бакторедукт, Бактрим, Берлоцид, Бикотрим, Бисептол, Бисутрим, Ген-Ультразол, Гросептол, Дуо-Септол, Интрим, Котрим, Котримоксазол, Котримол, Котрифарм, Ново-Тримел, Орибакт, Ориприм, Септрин, Синерсул, Сулотрим, Сульфаметоксазол и Триметоприм, Сульфатрим, Суметролим, ТМС 480, Трим, Тримезол, Тримосул, Циплин, Экспозол, *Abactin, Abactrim, Andoprim, Aposulfatrim, Apo-Sulfatrim, Bactecod, Bacteramin, Bacterial, Bacterimel, Bacterisol, Bacticel, Bactofer, Bactoreduct, Bactrim, Berlocid, Bicotrim, Biseptol, Bisutrim, Chemitrin, Ciplin, Cotrim, Cotrimol, Cotrimoxazol, Cotripharm, Doctonil, Duo-Septol, Ectapprim, Espectrin, Expozol, Falprin, Gantrin, Gen-Ultrazol, Groseptol, Infectrim, Elntrim, Metomide, Microcetim, Nolapse, Novo-Trimel, Oradin, Oribact, Oriprim, Potesept, Primazol, Rancotrim, Resprim, Septocid, Septrin, Sinersul, Sulotrim, Sumetrolim, TMS 480, Trim, Sulfamethoxazole and Trimethoprim, Trimexazol, Trimezol, Trimosul, Trixazol, Uroxen, Vanadyl* и др.

Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества – сульфаниламидный препарат сульфаметоксазол и производное диаминопиримидина – триметоприм (в соотношении 5:1).

Сульфаметоксазол (*Sulfamethoxazolum*)

3-(пара-Аминобензолсульфамидо)-5-метилизоксазол.

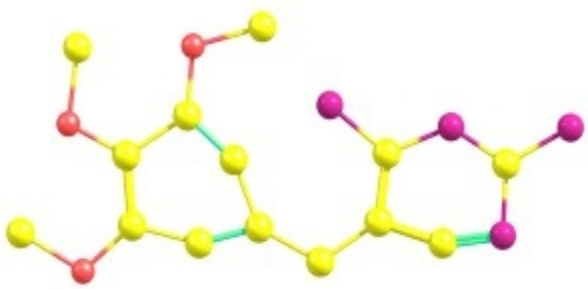


Синонимы: *Gantanol, Metoxal, Radonil, Solfamethoxazole, Sulfamethylisoxazole, Sulfisomezole, Sulphamethoxazole, Sunomin.*

Антибактериальный препарат средней продолжительности действия, сходный по химиотерапевтической активности с другими сульфаниламидными препаратами.

Триметоприм (*Thrimethoprimum*)

2,4-Диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин.



Синонимы: *Metopicide, Syraprim, Trimethoprim.*

По химической структуре близок к хлоридину. Обладает антибактериальной активностью.

Сочетание этих двух препаратов, каждый из которых оказывает бактериостатическое действие, обеспечивает высокую бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам.

Ко-тримоксазол активен в отношении стрептококков, стафилококков, пневмококков, менингококков, палочки дизентерии, брюшного тифа, кишечной палочки, протея; неэффективен в отношении микобактерий туберкулеза, спирохет, синегнойной палочки.

Бактерицидный эффект связан с двойным блокирующим действием на метаболизм бактерий: сульфаметоксазол препятстзует биосинтезу дигидрофолиевой кислоты (включению пара-аминобензойной кислоты), а триметоприм нарушает следующую стадию метаболизма – восстановление дигидрофолиевой кислоты в необходимую для развития микроорганизмов тетрагидрофолиевую кислоту. Вы-

бор сульфаметоксазола и триметоприма в качестве компонентов ко-тримоксазола обусловлен чем, что у них одикакозая скорость элиминации.

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается; максимальная концентрация в крови отмечается через 3 ч после приема и сохраняется в течение 7 ч; высокие концентрации создаются в легких и почках; $T_{1/2}$ составляет от 10 до 11 ч (у детей – от 5 до 8 ч); подвергается биотрансформации в печени, выделяется в значительном количестве с мочой (в течение 24 часов выводится от 40 % до 50 % триметоприма и около 60 % сульфаметоксазола, главным образом в ацетилированной форме).

Сульфатон (*Sulfatonum*)

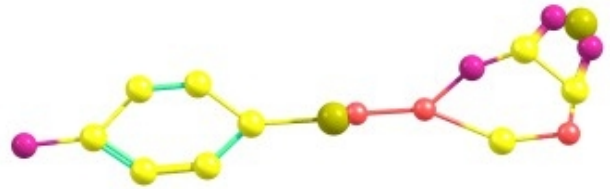
Отечественный комбинированный антибактериальный препарат, включающий, подобно ко-тримоксазолу, два действующих вещества – сульфаниламид сульфамонометоксин и триметоприм.

В связи с более высокой по сравнению с сульфаметоксазолом антибактериальной активностью сульфамонометоксина его содержится в сульфатоне меньше, чем сульфаметоксазола в ко-тримоксазоле.

По механизму действия сульфатон сходен с ко-тримоксазолом. Он является антимикробным препаратом широкого спектра действия; в отдельных случаях более эффективен, чем ко-тримоксазол.

Назначают взрослым и детям при острых и хронических бронхитах, пневмониях (в том числе абсцедирующей и крупозной), абсцессе легкого, эмпиеме плевры, местной гнойной инфекции различной локализации, генерализованных формах гнойной инфекции (включая сепсис), наружном и среднем отитах, синуситах, ангинах, пиелонефрите, цистите, холецистите, холангите, дизентерии и бактериальных энтероколитах, рожистом воспалении, менингококковой инфекции, гонорее; для профилактики гнойных осложнений после оперативных вмешательств.

Лидаприм (*Lidaprim*)



Комбинированный антибактериальный препарат. Подобно ко-тримоксазолу и сульфатону содержит

сульфаниламидный препарат в сочетании с триметопримом. Сульфаниламидным компонентом лидаприма является сульфаметрол – N'-(4-метокси-1,2,5-тиадиазол-3-ил)бензол сульфонамид.

Сульаметрол обладает высокой антибактериальной активностью, а в сочетании с триметопримом обеспечивает бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к обычным сульфаниламидным препаратам.

5.4.12 Группа нитроимидазолов

Нитроимидазолы – синтетические АМП с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы – метронидазол – был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы тинидазол, орнидазол, секнидазол и др., в том числе препарат для местного применения тернидазол.

Фармакокинетика

При приеме внутрь нитроимидазолы хорошо всасываются, биодоступность составляет более 80 % и не зависит от пищи. Метронидазол хорошо всасывается при интравагинальном введении в виде таблеток. Пиковые концентрации в крови в этом случае составляют примерно 50 % тех, которые достигаются при приеме эквивалентной дозы внутрь. При использовании вагинального геля абсорбция значительно ниже. При наружном применении метронидазол практически не всасывается. Нитроимидазолы распределяются во многих тканях и биологических жидкостях, хорошо проходят через ГЭБ (создавая высокие концентрации в СМЖ и в ткани мозга) и плацентарный барьер, проникают в грудное молоко, активно секретируются со слюной и желудочным соком.

Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Медленно выводятся из организма, с мочой – от 60 % до 80 % принятой дозы, примерно 20 % в неизмененном виде, с калом – до

15 %. При повторных введениях возможна кумуляция. Период полувыведения в зависимости от препарата составляет от 6 ч (метронидазол) до 20 ч (секнидазол); у новорожденных может возрастать. При почечной недостаточности период полувыведения нитроимидазолов не изменяется.

Лекарственные взаимодействия

Метронидазол, тинидазол и секнидазол нарушают метаболизм алкоголя и вызывают дисульфирамоподобные реакции.

Нитроимидазолы могут усиливать эффект непрямых антикоагулянтов.

Активность нитроимидазолов уменьшается при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, рифампицин) и повышается на фоне применения ингибиторов этих ферментов (циметидин и др.).

Метронидазол (*Metronidazolum*)

1-(β-Оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол.

Синонимы: Арилин, Ген-Золерол, Гинадьгин, Дефламон, Зоацид, Камезол, Клион, Медазол, Метрогил, Метроксан, Нидазол, Ново-Нидазол, Орвагил,. Протамет, Розамет, Трихазол, Трихопекс, Трихопол, Филмет, Флагил, Эфлоран, *Arilin, Atrivyl, Clont, Deflamon, Efloran, Entizol, Flagyl, Flegyl, Filmet, Gen-Zolerol, Gineflavir, Gynalgin, Klion, Medazol, Metrogil, Metronidazole, Metroxan, Nidarol, Orvagil, PrOtamet, Rosamet, Trichazol, Trichex, Trichopex, Trichopol, Tricocet, Tricom, Trivasol, Vagimid, Zoacid* и др.

Белый или слегка зеленоватый кристаллический порошок. Мало растворим в воде, трудно – в спирте.

Обладает широким спектром действия в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica*, лямблий), облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразуюгцих – бактероидов, клостридий, пептококков, пептострептококков), а также *Helicobacter pylori*. В отношении аэробных бактерий и грибов неактивен.

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается, хорошо проникает в органы и ткани, проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер, $T_{1/2}$ составляет от 8 до 10 ч; подвергается биотрансформаиди в печени, выводится в

основном с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов, частично – с фекалиями.

Широко применяют для лечения острого и хронического трихомониаза; назначают также при лямблиозе и амебиазе, кожном лейшманиозе.

Как антибактериальное средство используют при анаэробной инфекции органов дыхания, ЖКТ, костей, суставов, кожи, мягких тканей, ЦНС (менингит, абсцесс мозга), при эндокардите, эндометрите, псевдомембранозном колите, для профилактики анаэробной инфекции перед и после операций на кишечнике.

В последние годы метронидазол стали широко применять для лечения гастродуоденальных язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

Препарат нарушает дезинтоксикацию алкоголя (оказывает угнетающее влияние на ацетальдегидрогеназу), повышает уровень ацетальдегида в крови и сенсибилизирует организм к действию алкогольных напитков. Поэтому его можно применять для лечения больных алкоголизмом.

Метронидазол используют также для повышения чувствительности опухолей к лучевой терапии.

5.4.13 Группа нитрофуранов

Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение главным образом при лечении острых неосложненных форм инфекции МВП (*нитрофурантоин, фуразидин*), кишечных инфекций (*нифуроксазид*) и некоторых протозойных инфекций – трихомониаза и лямблиоза (*фуразолидон, нифурател*).

Фармакокинетика

Среди нитрофуранов лучше изучена фармакокинетика нитрофурантоина. При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают

высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч). Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон – только в количестве 5 % принятой дозы (поскольку в значительной степени метаболизируется). Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.

Лекарственные взаимодействия

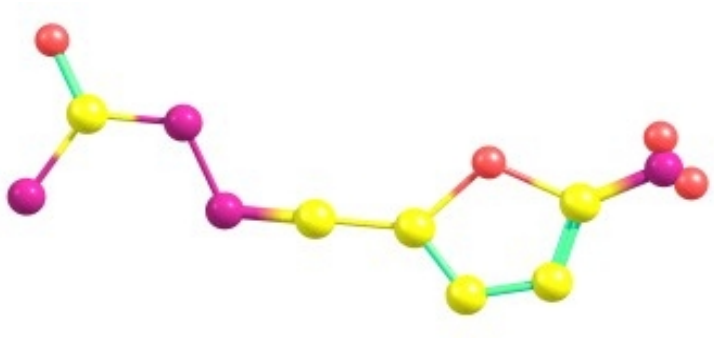
Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием хинолонов. При сочетании с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения.

При совместном применении с алкоголем фуразолидон может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.

При одновременном применении фуразолидона, являющегося ингибитором МАО, с другими ингибиторами МАО, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

Фурацилин (*Furacilinum*)

5-Нитрофурфурола семикарбазон.



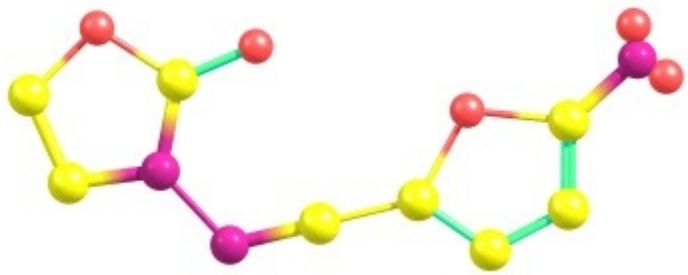
Синонимы: Нитрофурал, *Amifur, Chemofuran, Flavazone, Furacin, Furaldon, Furosem, Nitrofural, Nitrofuran, Nitrofurazon, Otofural, Vabrocid, Vatrocin, Vitrocin* и др.

Желтый или зеленовато-желтый порошок, горький на вкус. Очень мало растворим в воде (1:4200), мало – в спирте, растворим в щелочах.

Влияет на различные грамположительные и грамотрицательные бактерии (стафилококки, стрептококки, дизентерийная и кишечная палочки, сальмонеллы, возбудители паратифа и газовой гангрены и др.).

Фуразолидон (*Furazolidonum*)

N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2.



Синонимы: *Diafurone, Furazolidone, Furoxon, Neftin, Neocolene, Nifulidone, Optazol, Rivopen-O, Trichofurin, Trichofuron, Trifurox* и др.

Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабогорький на вкус. Практически нерастворим в воде, очень мало – в спирте.

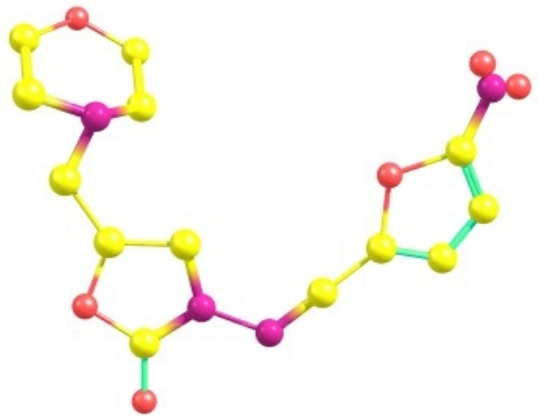
Эффективен в отношении большинства грамотрицательных (кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, протей, клебсиеллы, энтеробактер) и некоторых грамположительных (стрептококки, стафилококки) бактерий. Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны к фуразолидону палочки дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Кроме того, препарат оказывает противотрихомонадное действие, эффективен также при лямблиозе.

По сравнению с фурацилином и фурадонином фуразолидон более активен в отношении грамотрицательных бактерий и менее токсичен. Весьма слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекций.

Одной из положительных особенностей фуразолидона является медленное развитие устойчивости к нему микроорганизмов. Он эффективен в отношении ряда бактерий, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам.

Фуразолин (*Furazolinum*)

5-(4-Морфолинилметил)-3-(5-нитрофурфурилидена)-оксазолидон-2.



Синонимы: Фуральтадон, *Altafur, Furaltadone, Furmethonol, Nitrofurmethonum, Viofural* и др.

Мелкокристаллический порошок зеленовато-желтого цвета. Очень мало растворим в воде и спирте.

Применяют при инфекциях,

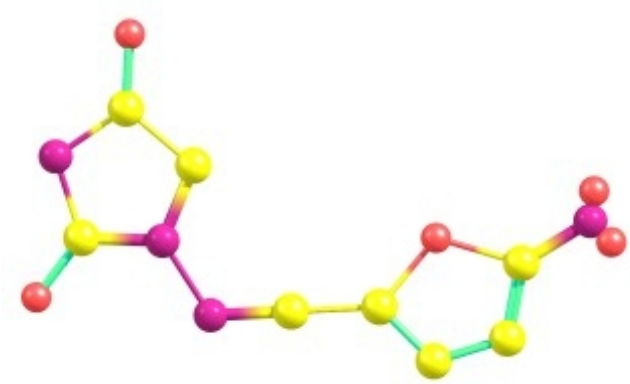
вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями: стафилококками, стрептококками, пневмококками (раневая инфекция, рожистое воспаление, пневмония, эмпиема плевры, менингит, остеомиелит, септицемия и др.); при смешанных инфекциях, обусловленных стафилококками вместе со стрептококками или пневмококками; при стафилококковых энтеритах у детей, а также при инфекциях почек и мочевых путей.

Фурадонин (*Furadoninum*)

N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин.

Синонимы: Нитрофурантоин, *Chemiofuran, Furadantin, Furina, Nifurantin, Nitrofurantoin.*

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок, горький на вкус. Практически нерастворим в воде и спирте.



Действует на грамположительные и грамотрйцательные бактерии (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, возбудители брюшного тифа, паратифа, дизентерии, различные штаммы протея).

Препарат эффективен при инфекционных заболеваниях мочевыводяших путей: пиелитах, пиелонефритах, циститах, уретритах. Его применяют также для предупреждения инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и т. п.

Фурагин (*Furaginum*)

N- (5-Нитро-2 -фурил)-аллилиденаминогидантоин.

Синоним: Фуразидин, *Furazidin*.

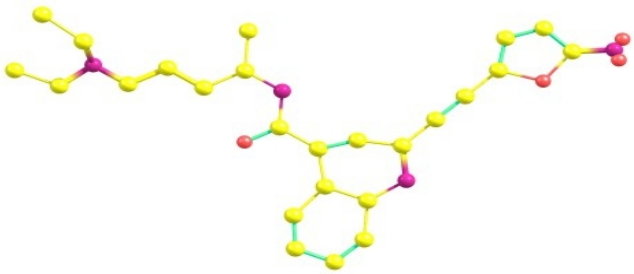
Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Практически нерастворим в воде и спирте.

Эффективен в отношении фамположитеяьных (стрептококки, стафилококки) и грамотрицательных (шигеллы, протей, клебсиеллы, энтеробактер, кишечная палочка, сальмонелла) микроорганизмов, а также лямблий.

Выводится почками, при этом концентрации препарата в моче значительно превосходят бактериостатические.

Хинифурил (*Chinifurilum*)

N-(5-Диэтиламинопентил-2)-2[2'-(5"-нитрофурил-2")-винил]-4-хинолин-карбо-ксамид.



Зеленовато-желтый аморфный порошок. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте.

Подобно другим нитрофуранам, оказывает антибактериальное действие. Эффективен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибиотикам.

5.4.12 Препараты других групп

Диоксидин – отечественный синтетический АМП широкого спектра действия. Разрешен для медицинского применения в 1976 г.

В связи с особенностями токсикологии с целью системного действия (в/в) используется только по жизненным показаниям для лечения тяжелых форм анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами при неэффективности или непереносимости других АМП. При тяжелых формах гнойной инфекции может применяться в полости, эндобронхиально, местно.

Фармакокинетика

Фармакокинетика диоксидина изучена недостаточно. При в/в введении препарат хорошо проникает в различные органы и ткани организма, терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение от 4 до 6 ч. Хорошо вса-

сывается при введении в полости, а также с раневой поверхности при местном применении. Практически не подвергается метаболизму, выводится почками путем клубочковой фильтрации и экстраренально, при повторных введениях не накапливается в организме. В течение 8 ч после в/в введения терапевтической дозы в моче наблюдаются высокие бактерицидные концентрации, значительно превышающие МПК для возбудителей инфекций МВП. Пациентам с почечной недостаточностью дозу препарата следует уменьшать.

Нитроксолин относится к группе производных 8-оксихинолина. В связи с описанными случаями развития тяжелых НР их применение в большинстве стран запрещено. Нитроксолин используется в качестве препарата II ряда при инфекциях МВП, однако контролируемых клинических исследований его эффективности не проводилось. В большинстве стран мира не используется.

Фармакокинетика

Фармакокинетика изучена недостаточно. В ограниченном числе исследований выявлена высокая вариабельность таких параметров, как время развития и величина пиковой концентрации в крови, период полувыведения. Нитроксолин хорошо и быстро (от 15 до 30 мин) всасывается в ЖКТ. Высокие концентрации создаются только в моче, причем наиболее высокий уровень препарата сохраняется лишь в течение от 1 до 2 ч. В неизмененном виде выводится менее 1 % препарата, оставшаяся часть в виде метаболитов, антибактериальная активность которых не изучена. Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Спектиномицин является природным АМП, относящийся к аминоциклитолам, которые имеют структурное сходство с аминогликозидами. Обладает узким спектром антимикробной активности. Используется для лечения гонореи.

Фармакокинетика

В связи с плохим всасыванием в кишечнике применяется только в/м. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2 ч. В незначительной степени связывается с белками плазмы крови. Достигает высоких концентраций в моче. Не метаболизируется. Выводится почками в течение 48 ч

в биологически активной форме. Период полувыведения – от 1 до 3 ч, при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) он возрастает от 10 до 30 ч. При гемодиализе концентрация спектиномицина в сыворотке крови понижается на 50 %.

Фосфомицин – природный АМП, открытый в конце 60-х годов. В настоящее время производится путем химического синтеза в виде динатриевой, кальциевой и трометамоловой соли. В России зарегистрирован фосфомицина трометамол – пероральный препарат, применяемый при неосложненных инфекциях нижних отделов МВП.

Фармакокинетика

Фосфомицина трометамол при приеме натощак всасывается из ЖКТ на 60 %. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 2 до 2,5 ч, в моче – 4 ч. Не связывается с белками плазмы. После однократного приема в дозе 3,0 г высокие уровни в моче сохраняются в течение 2 сут. Проникает в различные органы и ткани. Высокие концентрации отмечаются в почках, мочевом пузыре, предстательной железе. Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде. Период полувыведения составляет 4 ч.

Лекарственные взаимодействия

Метоклопрамид может снижать концентрацию фосфомицина в сыворотке крови.

Фузидиевая кислота – природный антибиотик с узким спектром активности. Основное значение имеет как резервный антистафилококковый препарат, используемый при устойчивости к β-лактамам или при аллергии к ним.

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо всасывается, биодоступность составляет около
90 %. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 4 ч. Распределяется во многих тканях и жидкостях организма. Плохо проходит через ГЭБ, однако обнаруживается в терапевтической концентрации в гное при абсцессе мозга. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Метабо-

лизируется в печени, экскретируется с желчью преимущественно в неактивном состоянии. Период полувыведения – от 9 до 14 ч, при нарушениях функции печени может увеличиваться.

Лекарственные взаимодействия

Антациды и холестирамин уменьшают биодоступность препаратов фузидиевой кислоты при приеме внутрь.

Данные о лекарственных взаимодействиях фузидиевой кислоты неоднозначны. Однако при тяжелых системных инфекциях ее желательно сочетать с другими антистафилококковыми препаратами.

Мупироцин – препарат природного происхождения, полученный из культуры *Pseudomonas fluorescens*. По химическому строению и механизму действия отличается от других АМП. Применяется только местно.

Фармакокинетика

Мупироцин практически не всасывается с поверхности неповрежденной кожи (менее 0,24 % дозы), через слизистую оболочку носа абсорбция несколько больше (от 1,2 % до 5,1 % дозы). Всасывание может увеличиваться при наличии повреждений. Препарат создает высокие и стабильные концентрации в поверхностных слоях кожи. Может подвергаться частичной медленной инактивации в коже. Всосавшаяся часть мупироцина быстро метаболизируется с образованием неактивной мониевой кислоты, которая выводится преимущественно почками. Мупироцин хорошо связывается с белками (более 97 %), поэтому его эффект ослабляется в присутствии сыворотки крови.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Классификация антибиотиков»

1 Препараты группы пенициллины: механизм и спектр действия.

2 Препараты группы цефалоспоринов: механизм и спектр действия.

3 Группа карбапенемов: механизм и спектр действия.

4 Группа монобактамов: механизм и спектр действия.

5 Группа аминогликозидов: механизм и спектр действия.

6 Группа тетрациклинов: механизм и спектр действия.

7 Группа макролидов: механизм и спектр действия.

8 Группа линкозамидов: механизм и спектр действия.

9 Группа левомицетина: механизм и спектр действия.

10 Группа полимиксинов: механизм и спектр действия.

11 Группа гликопептидов: механизм и спектр действия.

12 Группа хинолонов/фторхинолонов: механизм и спектр действия.

13 Группа оксазолидинонов: механизм и спектр действия.

14 Группа сульфаниламидов: механизм и спектр действия.

15 Ко-тримоксазол: механизм и спектр действия.

16 Группа нитроимидазолов: механизм и спектр действия.

17 Группа нитрофуранов: механизм и спектр действия.

18 Препараты других групп: механизм и спектр действия.

19 Противотуберкулезные химиопрепараты: механизм и спектр действия.

20 Противогрибковые препараты: механизм и спектр действия.

21 Противовирусные препараты: механизм и спектр действия.

22 Противопротозойные химиопрепараты: механизм и спектр действия.

23 Противогельминтные химиопрепараты: механизм и спектр действия.

24 Классификация антибиотиков по происхождению.

25 Группа пенициллинов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

26 Группы цефалоспоринов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

27 Группа карбапенемов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

28 Группа монобактамов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

29 Группа аминогликозидов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

30 Группа тетрациклинов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

31 Группа макролидов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

32 Группа линкозамидов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

33 Группа левомицетина: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

34 Группа полимиксинов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

35 Группа гликопептидов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

36 Группа хинолонов и фторхинолонов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

37 Группа оксазолидинонов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

38 Сульфаниламиды: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

39 Ко-тримоксазол: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

40 Группа нитроимидазолов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

41 Группа нитрофуранов: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

6 Химиопрепараты применяемые при различных инфекционных заболеваниях

6.1 Противотуберкулезные химиопрепараты

Активностью в отношении *M. tuberculosis* обладает значительное число препаратов, отличающихся по происхождению, химической структуре и механизму действия. В основу современных классификаций положена клиническая эффективность и переносимость противотуберкулезных препаратов.

Наиболее распространенной является классификация, согласно которой все ПТП подразделяются на препараты I (*изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол*) и II ряда (*этионамид, протионамид, циклосерин, капреомицин, канамицин, амикацин, рифабутин, ципрофлоксацин, офлоксацин, парааминосалициловая кислота* (*ПАСК*).

Классификация противотуберкулезных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом

I группа (препараты высокой эффективности): Изониазид, Рифампицин.

II группа (препараты средней эффективности): Стрептомицин, Канамицин, Виомицин, Циклосерин, Этамбутол, Этионамид, Протионамид, Пиразинамид.

III группа (препараты низкой эффективности): ПАСК, тиоацетазон.

Наиболее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с впервые выявленным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов. Комбинирование изониазида и рифампицина с другими ПТП I ряда (пиразинамид, стрептомицин и этамбутол) позволяет достичь излечения большинства пациентов. Наряду с комбинацией монокомпонентных средств применяются комбинированные ПТП, представляющие собой различные сочетания препаратов I ряда.

Препараты II ряда, или резервные, используются для лечения полирезистентного туберкулеза. Выбор препаратов и длительность их применения зависят от формы туберкулеза, клинического течения, характера предыдущего лечения, чувствительности *M. tuberculosis* и переносимости ПТП пациентами.

Свойства аминогликозидов и фторхинолонов, относящихся к ПТП, описаны выше (см. 5.4.2, 5.4.9) и в этом разделе рассматриваться не будут.

6.1.1 Противотуберкулезные препараты I ряда

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) применяются в клинической практике с 1952 г. Известны следующие производные ГИНК: изониазид, фтивазид, метазид, опиниазид.

Изониазид

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, пиковые концентрации в крови достигаются через 3 ч после приема внутрь.

Проходит через тканевые барьеры, проникая в клетки и все физиологические жидкости организма, в том числе в плевральную, СМЖ, асцитическую.

Метаболизируется в печени, причем скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома Р-450. Среди людей различаются «быстрые инактиваторы», у которых период полувыведения препарата около 1 ч, и «медленные инактиваторы», с периодом полувыведения около 3 ч. Выводится преимущественно почками.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении изониазида и стрептомицина замедляется их выведение с мочой. Следует соблюдать максимально возможные интервалы между введениями препаратов.

Рифамицины

К рифамицинам относятся рифампицин и рифабутин, обладающие широким спектром антибактериальной активности. Рифампицин относится к ПТП

I ряда, рифабутин, внедренный в клиническую практику сравнительно недавно, входит в группу ПТП II ряда.

Рифампицин. Полусинтетическое производное природного рифамицина SV. Применяется с начала 70-х годов. Обладает широким спектром активности и хорошими фармакокинетическими свойствами. Однако быстрое развитие устойчивости ограничивает показания к применению рифампицина. Преимущественно он должен использоваться при туберкулезе, атипичном микобактериозе и, в редких случаях, при тяжелых формах некоторых других инфекций, при которых неэффективно лечение альтернативными АМП.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается при приеме внутрь. Пища понижает биодоступность. Пик концентрации в плазме крови отмечается через 2 ч. Фармакокинетические показатели более стабильны при однократном приеме суточной дозы и длительности лечения более 14 дней.

Создает эффективные концентрации в мокроте, слюне, назальном секрете, легких, плевральном и перитонеальном экссудатах, почках, печени. Хорошо проникает внутрь клеток. При туберкулезном менингите обнаруживается в СМЖ в эффективных концентрациях. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. Выводится из организма с желчью и с мочой, причем с увеличением дозы доля почечной экскреции возрастает. Период полувыведения – от 1 до 4 ч.

Лекарственные взаимодействия

Рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450; ускоряет метаболизм многих ЛС.

Не рекомендуется одновременный прием рифампицина с непрямыми антикоагулянтами в связи с ослаблением их эффекта.

При сочетанном применении рифампицина с пероральными контрацептивами уменьшается надежность последних.

Рифампицин ослабляет эффект глюкокортикоидов.

Рифампицин понижает концентрацию в плазме крови и укорачивает действие пероральных противодиабетических средств, дигитоксина, хинидина, циклоспорина, хлорамфеникола, доксициклина, кетоконазола, итраконазола, в меньшей степени – флуконазола.

Пиразинамид понижает концентрацию рифампицина в плазме крови в результате воздействия на печеночный или почечный клиренс последнего.

Рифабутин. Производное природного рифамицина S. По многим свойствам сходен с рифампицином.

Пиразинамид – синтетический ПТП.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Максимальный уровень в плазме крови достигается через 3 ч.

Быстро проникает во все ткани и биологические жидкости организма.

Метаболизируется преимущественно в печени. Большая часть продуктов метаболизма (70 %) выводится с мочой. Период полувыведения – от 9 до 12 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании пиразинамида с изониазидом и рифампицином противотуберкулезное действие усиливается.

Пиразинамид усиливает бактерицидное действие фторхинолонов (офлоксацин, ломефлоксацин), применяемых при туберкулезе.

Этамбутол – синтетический ПТП.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, максимальные концентрации в плазме крови создаются через 2 дня.

Проникает в большинство тканей и биологических жидкостей организма, включая СМЖ. Внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает внеклеточную. Долго циркулирует в крови за счет депонирования в эритроцитах. Выводится в основном почками как в неизмененном виде (около 50 %), так и в виде метаболитов (от 8 % до 15 %). Часть этамбутола выводится ЖКТ в неизменен-

ном виде. Период полувыведения – от 3 до 4 ч, может увеличиваться при почечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном сочетании с препаратами ГИНК этамбутол замедляет развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к ним.

Не рекомендуется одновременное применение этамбутола с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма.

6.1.2 Противотуберкулезные препараты II ряда

Циклосерин. Один из первых природных АМП. Применяется с 50-х годов. В настоящее время его получают синтетическим путем.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается при приеме внутрь, создавая достаточно высокие дозозависимые концентрации в крови. При повторных приемах возможна кумуляция.

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Терапевтические уровни отмечаются в мокроте, слизистой оболочке бронхиального дерева, легочной ткани, плевральной и брюшной полостях, лимфатических узлах. Проходит через ГЭБ, плаценту и проникает в грудное молоко.

Частично метаболизируется в печени. Выводится из организма почками путем клубочковой фильтрации, преимущественно в активной форме. Период полувыведения – около 10 ч, при почечной недостаточности увеличивается. Удаляется при гемодиализе.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании циклосерина с изониазидом и/или этионамидом возрастает риск нейротоксичности.

Риск тяжелых нейротоксических реакций повышается при одновременном приеме других ЛС с нейротоксическим действием, алкоголя и кофеина.

Этионамид и протионамид – близкие по структуре синтетические препараты, являются производными изоникотиновой кислоты. Протионамид несколько лучше переносится.

Фармакокинетика

Хорошо всасываются при приеме внутрь и распределяются во все ткани и жидкости организма, включая СМЖ. Препараты способны поступать в полости и инкапсулированные образования. Метаболизируются в печени, выводятся из организма почками. Период полувыведения – от 2 до 3 ч.

Лекарственные взаимодействия

При назначении в сочетании с изониазидом и рифампицином увеличивается вероятность токсических поражений печени, а в сочетании с циклосерином – учащение судорог.

Парааминосалициловая кислота (ПАСК). Применяется в клинике с 40-х годов в виде натриевой или кальциевой соли.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается при приеме внутрь, но раздражает слизистую оболочку ЖКТ. Метаболизируется в печени и частично в желудке. Экскретируется с мочой. Период полувыведения – 30 мин.

Лекарственные взаимодействия

ПАСК повышает концентрацию изониазида в крови вследствие конкуренции за общие пути метаболизма.

Нарушает всасывание рифампицина, эритромицина, линкомицина.

Нарушает усвоение витамина B_{12}, вследствие чего возможно развитие анемии при тяжелом туберкулезе.

Тиоацетазон был разработан в конце 40-х годов. В настоящее время в связи с высокой токсичностью применяется ограниченно.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Примерно 1/3 выводится с мочой в неизмененном виде, а остальная часть метаболизируется. Период полувыведения – 13 ч.

Капреомицин является природным АМП полипептидной структуры.

Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ. При в/м введении пиковые концентрации в сыворотке крови достигаются через 2 ч. Не проходит через ГЭБ. Проникает через плаценту. Не метаболизируется, выводится почками в активном состоянии. Период полувыведения – от 4 до 6 ч.

Лекарственные взаимодействия

Нефротоксичность капреомицина увеличивается при сочетании с аминогликозидами и полимиксинами.

Ототоксичность капреомицина возрастает при сочетании с аминогликозидами, полимиксинами, фуросемидом, этакриновой кислотой.

6.1.3 Комбинированные противотуберкулезные препараты

В настоящее время используется ряд комбинированных ПТП. Создание части из них обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения: начальную и фазу продолжения. Комбинированные ПТП представляют различные сочетания препаратов I ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных ПТП наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают опасение или недоверие к приему большого числа таблеток.

При приеме комбинированных ПТП следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций.

6.2 Противогрибковые химиопрепараты

Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как при-

родного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов. В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по особенностям спектра активности, фармакокинетике и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

Классификация противогрибковых препаратов:

- *Полиены:* Нистатин, Леворин, Натамицин, Амфотерицин В, Амфотерицин В липосомальный;
- *Азолы:* Кетоконазол, Флуконазол, Итраконазол, Клотримазол, Миконазол, Бифоназол, Эконазол, Изоконазол, Оксиконазол;
- *Аллиламины:* Тербинафин, Нафтифин;
- *Препараты разных групп:* Гризеофульвин, Калия йодид, Аморолфин, Циклопирокс.

Необходимость в использовании противогрибковых препаратов в последнее время существенно возросла в связи с увеличением распространенности системных микозов, включая тяжелые угрожающие жизни формы, что обусловлено, прежде всего, возрастанием числа пациентов с иммуносупрессией различного происхождения. Имеет значение также более частое проведение инвазивных медицинских процедур и использование (нередко неоправданное) мощных АМП широкого спектра действия.

Полиены. К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов. Липосомальный амфотерицин В представляет собой одну из современных лекарственных форм этого полиена с улучшенной переносимостью. Его получают путем инкапсулирования амфотерицина В в липосомы (пузырьки жира, образуемые при диспергировании в воде фосфолипидов), что обеспечивает высвобождение активного вещества только при соприкосновении с клетками гриба и интактность по отношению к нормальным тканям.

Фармакокинетика

Все полиены практически не всасываются в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость. Плохо проходит через ГЭБ. Медленно экскретируется почками, 40 % введенной дозы выводится в течение 7 дней. Период полувыведения – от 24 до 48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 недель за счет кумуляции в тканях. Фармакокинетика липосомального амфотерицина В в целом менее изучена. Имеются данные, что он создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Он практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен). Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет от 4 до 6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении амфотерицина В с миелотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других нарушений кроветворения.

При сочетании амфотерицина В с нефтротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.

При сочетании амфотерицина В с некалийсберегающими диуретиками (тиазидными, петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск развития гипокалиемии, гипомагниемии.

Амфотерицин В, вызывая гипокалиемию и гипомагниемию, может повышать токсичность сердечных гликозидов.

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных

«системных» азолов – кетоконазол свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности.

Фармакокинетика

Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора – натощак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 2 ч, кетоконазола и итраконазола – через 4 ч.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11 %), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99 %.

Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Уровни флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляют от 52 % до 85 % концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в СМЖ.

Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время, в «водные» среды – слюну, внутриглазную жидкость, СМЖ – итраконазол практически не проникает.

Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводит-

ся почками преимущественно в неизмененном виде. Период полувыведения кетоконазола – от 6 до 10 ч, итраконазола – от 20 до 45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Период полувыведения флуконазола – 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 4 суток.

Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе, концентрация флуконазола в плазме при проведении этой процедуры уменьшается в 2 раза.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы кожи. Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет от 19 до 32 ч (в зависимости от ее плотности). Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять от 3 % до 10 %.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H_2-блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола, так как понижают кислотность в желудке и нарушают превращение азолов в растворимые формы.

Диданозин также уменьшает биодоступность кетоконазола и итраконазола.

Кетоконазол, итраконазол и, в меньшей степени, флуконазол являются ингибиторами цитохрома Р-450, поэтому могут нарушать метаболизм следующих ЛС в печени:

- пероральных антидиабетических (хлорпропамид, глипизид и др.), результатом может быть гипогликемия. Требуется строгий контроль глюкозы в крови с возможной коррекцией дозировки антидиабетических препаратов;
- непрямых антикоагулянтов группы кумарина (варфарин и др.), что может сопровождаться гипокоагуляцией и кровотечениями. Необходим лабораторный контроль показателей гемостаза;

- циклоспорина, дигоксина (кетоконазол и итраконазол), теофиллина (флуконазол), что может приводить к повышению их концентрации в крови и токсическим эффектам. Необходим клинический контроль, мониторинг концентраций препаратов с возможной коррекцией их дозировки. Существуют рекомендации об уменьшении дозы циклоспорина в 2 раза с момента сопутствующего назначения итраконазола;
- терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозида. Рост их концентрации в крови может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ с развитием тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий. Поэтому сочетания азолов с указанными препаратами недопустимы.

Сочетание итраконазола с ловастатином или симвастатином сопровождается повышением их концентрации в крови и развитием рабдомиолиза. Во время лечения итраконазолом статины должны быть отменены.

Рифампицин и изониазид усиливают метаболизм азолов в печени и понижают их концентрации в плазме, что может являться причиной неудач при лечении. Поэтому азолы не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином или изониазидом.

Карбамазепин уменьшает концентрацию итраконазола в крови, что может быть причиной неэффективности последнего.

Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и итраконазола и повышать их концентрации в крови.

Аллиламины. К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин, предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы.

Фармакокинетика

Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99 %) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распре-

деляется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения – от 11 до 17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5 %, нафтифина – от 4 % до 6%. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов. Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. Период полувыведения – от 2 до 3 дней.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм тербинафина и увеличивать его клиренс.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин и др.) могут блокировать метаболизм тербинафина и понижать его клиренс.

Препараты разных групп

Гризеофульвин. Один из ранних природных антимикотиков, обладающий узким спектром активности. Продуцируется грибом рода *Penicillium.* Применяется только при дерматомикозах, вызванных грибами-дерматомицетами.

Фармакокинетика

Гризеофульвин хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность увеличивается при приеме с жирной пищей. C_{max} отмечается через 4 ч. Высокие концентрации создаются в кератиновых слоях. Только незначительная часть гризеофульвина распределяется в другие ткани и секреты. Метаболизируется в печени. Выводится с калом (36 % в активной форме) и с мочой (менее 1 %). $T_{1/2}$ – от 15 до 20 ч, при почечной недостаточности не изменяется.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты и др.) могут усиливать метаболизм гризеофульвина и ослаблять его эффект.

Гризеофульвин индуцирует цитохром Р-450, поэтому может усиливать метаболизм в печени и, следовательно, ослаблять действие:

- непрямых антикоагулянтов группы кумарина (необходим контроль протромбинового времени, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта);
- пероральных антидиабетических препаратов, (контроль уровня глюкозы в крови с возможной коррекцией дозы противодиабетических препаратов);
- теофиллина (мониторинг его концентрации в крови с возможной коррекцией дозы);
- эстрогеносодержащих пероральных контрацептивов. Это может сопровождаться межменструальными кровотечениями, аменореей, возникновением внеплановой беременности. Поэтому в период лечения гризеофульвином и в течение 1 месяца после его завершения необходимо использовать дополнительные или альтернативные методы контрацепции.

Гризеофульвин усиливает действие алкоголя.

Калия йодид. В качестве противогрибкового препарата калия йодид используется внутрь в виде концентрированного раствора (1,0 г/мл). Механизм действия точно неизвестен.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Распределяется преимущественно в щитовидную железу. Накапливается также в слюнных железах, слизистой оболочке желудка, молочных железах. Концентрации в слюне, желудочном соке и грудном молоке в 30 раз выше, чем в плазме крови. Экскретируется в основном почками.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании с препаратами калия или калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии.

Аморолфин. Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина.

Фармакокинетика

При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

Лекарственные взаимодействия

Системные антимикотики усиливают лечебный эффект аморолфина.

Циклопирокс. Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. Механизм действия не установлен.

Фармакокинетика

При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3 % дозы), на 97 % связывается с белками плазмы, выводится почками. Период полувыведения – 1,7 ч.

Лекарственные взаимодействия

Системные антимикотики усиливают лечебный эффект циклопирокса.

6.3 Противовирусные препараты

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования:

- противогерпетические;
- противоцитомегаловирусные;
- противогриппозные;
- препараты расширенного спектра;
- антиретровирусные.

Противогерпетические химиопрепараты

К основным противогерпетическим ЛС с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов - *ацикловир, валацикловир, пенцикловир* и *фамцикловир.* Причем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно. Все эти ЛС блокируют синтез ДНК у размножающихся вирусов герпеса, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии.

При резистентности ВПГ и вируса *varicella-zoster* применяют фоскарнет в/в.

Для местного применения используются ацикловир, пенцикловир, *идоксуридин, фоскарнет* и *тромантадин***.**

В России при офтальмогерпесе применяется отечественный препарат полудан, обладающий интерфероногенными и иммуномодулирующими свойствами, однако рандомизированных клинических испытаний этого препарата не проводилось.

Аналоги нуклеозидов

Фармакокинетика

Для перорального применения используются три препарата: ацикловир, валацикловир и фамцикловир, а в/в вводится только ацикловир. Наиболее низкую биодоступность при приеме внутрь имеет ацикловир (от 15 % до 20 %), но даже суточная доза от 0,8 г до 1,0 г достаточна для подавления ВПГ. Валацикловир является валиновым эфиром ацикловира, предназначенным для приема внутрь, и имеет значительно более высокую биодоступность (54 %). В процессе всасывания в ЖКТ и в печени он превращается в ацикловир.

Биодоступность фамцикловира при приеме внутрь натощак – от 70 % до 80 %. В ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Пенцикловир применяют только наружно, так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5 %).

Ацикловир хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки.

Как ацикловир, так и пенцикловир экскретируются преимущественно почками, от 60 % до 90 % в неизмененном виде. Ацикловир выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Препараты имеют примерно сходный период полувыведения – от 2 до 3 ч, у детей младшего возраста – до 4 ч. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) период полувыведения значительно возрастает, что требует коррекции доз и режимов введения.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании ацикловира с аминогликозидами или другими нефротоксичными ЛС возрастает риск неблагоприятного воздействия на почки.

При сочетании ацикловира с зидовудином увеличивается риск развития нейротоксических реакций.

При сочетании валацикловира с циметидином увеличивается концентрация в крови ацикловира.

Противоцитомегаловирусные химиопрепараты

Данная группа включает следующие АМП – *ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет* и *цидофовир.*

Ганцикловир по структуре, метаболизму и механизму действия очень близок к ацикловиру, но значительно более токсичен. Для индукции эффекта при ЦМВ ретините ганцикловир применяется в/в, для поддерживающей терапии – внутрь. В зарубежных странах также имеется специальная лекарственная форма в виде внутриглазных имплантатов, которая применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом.

Валганцикловир представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир. В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60 %).

Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат) является органическим аналогом неорганического пирофосфата. Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью. Активен в отношении не только ЦМВ, но и против ВПГ, резистентных к ацикловиру (см. Противогерпетические препараты).

Цидофовир является производным цитозина, ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью. Применяется при ЦМВ ретините у пациентов со СПИДом.

Ганцикловир

Фармакокинетика

Ганцикловир как правило вводится только в/в, реже применяется внутрь. Период полувыведения в плазме составляет 3,5 ч, внутриклеточный – 12 ч, по сравнению с 2 ч у ацикловира. Ганцикловир для перорального приема имеет более длительный период полувыведения (5 ч), низкую биодоступность (от 8 % до 9 %), поэтому применяется исключительно для поддерживающей (супрессивной) терапии. Ганцикловир практически не метаболизируется и выводится почками.

Лекарственные взаимодействия

Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В. Ганцикловир, в свою очередь, ведет к росту концентрации циклоспорина в крови. Не следует сочетать ганцикловир с имипенемом, ввиду повышения риска развития судорог.

Противогриппозные химиопрепараты

Существует две группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы M_2-каналов – *амантадин, римантадин* – и ингибиторы вирусной нейроаминидазы – *занамивир, озельтамивир.*

На сегодняшний день основным АМП для лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом А, является римантадин. Он был разработан в СССР путем модификации структуры амантадина. В России используется также *арбидол*, созданный на основе отечественных разработок. Следует отметить, что

применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких как, дибазол, оксолиновая мазь, теброфен, флореналь, интерферон в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях.

Блокаторы M_2-каналов

Фармакокинетика

Оба препарата практически полностью, но относительно медленно, всасываются в ЖКТ. Пища не влияет на биодоступность. Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 4 ч. Связывание с белками плазмы крови амантадина – 67 %, римантадина – 40 %. Препараты хорошо распределяются в организме. При этом высокие уровни создаются в тканях и секретах, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации римантадина в носовой слизи на 50 % выше, чем в плазме. Проходят через ГЭБ, плаценту. Амантадин проникает в грудное молоко. Римантадин примерно на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Амантадин почти не метаболизируется, выводится почками в активной форме. Период полувыведения амантадина – от 11 до 15 ч, у пожилых людей может увеличиваться до 29 ч, у пациентов с почечной недостаточностью – до 10 сут. Период полувыведения римантадина – от 1 до 1,5 суток, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2,5 сут. Оба препарата не удаляются при гемодиализе.

Лекарственные взаимодействия

Амантадин и римантадин ослабляют действие противоэпилептических ЛС.

Нейротоксические эффекты амантадина усиливаются при сочетании с антихолинергическими и антигистаминными ЛС, антидепрессантами, производными фенотиазина, алкоголем.

Амантадин усиливает действие леводопы и психостимуляторов.

Гидрохлортиазид, триамтерен, хинин, хинидин и ко-тримоксазол тормозят почечную экскрецию амантадина и могут повышать его токсичность.

Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание римантадина в ЖКТ.

Циметидин ингибирует метаболизм римантадина в печени и может увеличивать его концентрацию в крови.

Амантадин и римантадин не влияют на выработку антител и не понижают эффективность вакцинации.

Ингибиторы нейроаминидазы

Фармакокинетика

Озельтамивир хорошо всасывается в ЖКТ. В процессе всасывания и при первом прохождении через печень превращается в активный метаболит (озельтамивира карбоксилат). Пища не влияет на биодоступность. Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. При этом от 10 % до 20 % препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое – от 3 % до 5 %. Метаболит озельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции – в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких. Оба препарата экскретируются преимущественно с мочой. Период полувыведения занамивира – от 2,5 до 5 ч, озельтамивира карбоксилата – от 7 до 8 ч; при почечной недостаточности возможно его значительное увеличение, особенно у озельтамивира (до 18 ч).

Лекарственные взаимодействия

Данные о взаимодействии занамивира и озельтамивира с другими ЛС отсутствуют. Оба препарата не влияют на выработку антител и не понижают эффективность профилактической вакцинации.

Арбидол. Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

Фармакокинетика

Арбидол довольно быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 ч. Частично метаболизируется в печени. Около 40 % препарата выводится из организма в неизмененном виде, преимущественно с калом. Период полувыведения – 17 ч.

Лекарственные взаимодействия

Данные о взаимодействии арбидола с другими ЛС отсутствуют.

Противовирусные препараты расширенного спектра

Рибавирин. Синтетический препарат, близкий по структуре к нуклеотиду гуанозину. Обладает широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов и высокой токсичностью.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь – 45 %, максимальная концентрация в крови развивается через 1,5 ч. При ингаляционном применении высокие концентрации отмечаются в секретах ДП и значительно более низкие – в плазме. Не связывается с белками плазмы крови. Может накапливаться в эритроцитах. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется путем фосфорилирования в печени, экскретируется преимущественно с мочой. Период полувыведения при приеме внутрь однократной дозы – от 27 до 36 ч, при достижении стабильной концентрации – 6 сут. После ингаляционного введения от 30 % до 55 % выводится с мочой в виде метаболита в течение 80 ч.

Лекарственные взаимодействия

Препараты, содержащие соединения магния и алюминия, а также симетикон, уменьшают биодоступность рибавирина при приеме внутрь.

Не следует сочетать рибавирин с зидовудином вследствие антагонизма: рибавирин подавляет фосфорилирование зидовудина до активной формы – трифосфата.

Ламивудин является синтетическим аналогом нуклеозида дезоксицитидина. Был создан как антиретровирусный препарат. Впоследствии оказалось, что он обладает активностью и в отношении некоторых других вирусов.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Пища существенно не влияет на биодоступность, но увеличивает время достижения пиковой концентрации в крови и несколько понижает ее уровень (это не имеет клинического значения). Время достижения пиковой концентрации – от 30 мин до 2 ч. Распределяется во многие ткани и секреты, проходит через ГЭБ, плаценту. Связывание с белками плазмы низкое – 36 %. Частично метаболизируется, выводится преимущественно почками (около 70 %) в неизмененном виде. Период полувыведения у взрослых – от 2 до 11 ч, у детей – около 2 ч, при почечной недостаточности возрастает.

Лекарственные взаимодействия

Ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина и повышает его концентрацию в крови.

Ко-тримоксазол повышает концентрацию ламивудина в плазме крови на 44 % за счет ингибирования его почечной экскреции.

Применение ламивудина в сочетании с зидовудином замедляет появление зидовудиноустойчивых штаммов ВИЧ у пациентов, которые ранее не получали антиретровирусную терапию.

При одновременном применении ламивудина с диданозином, зальцитабином, пентамидином, сульфаниламидами, этанолом повышается риск развития панкреатита.

Дапсон, диданозин, изониазид, ставудин и зальцитабин повышают риск развития периферической нейропатии при сочетании с ламивудином.

Интерфероны – биологически активные белки, которые синтезируются клеткой в процессе защитной реакции. Они секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы действуют на другие клетки, повышая устойчивость к внутриклеточным микроорганизмам, в первую очередь – вирусам. По структуре и биологическим свойствам ИФН подразделяются на три вида: альфа-ИФН, бета-ИФН и гамма-ИФН. По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные ИФН.

В качестве противовирусных препаратов наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИФН. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа2-ИФН, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания аминокислот выделяют альфа2а-ИФН и альфа2b-ИФН, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. В последние годы разработаны пегилированные ИФН, получаемые путем присоединения к молекуле ИФН полиэтиленгликоля. Пегилированные ИНФ обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

Лейкоцитарные ИФН в настоящее время практически не применяются в связи с недостаточной стабильностью состава, наличием в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы. Кроме того, невозможно полностью исключить риск контаминирования лейкоцитарных ИФН вирусами, передающимися через кровь. Интраназальное применение лейкоцитарных ИФН неоправданно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ и гриппе.

Классификация интерферонов:

- *лимфобластоидные:* ИФН-альфа-n1;
- *рекомбинантные:* ИФН-альфа2а, ИФН-альфа2b;
- *пегилированные:* пег-ИФН-альфа2а, пег-ИФН-альфа2b.

Фармакокинетика

Являясь белками, интерфероны разрушаются в ЖКТ, поэтому применяются только парентерально. При в/м и п/к введении биодоступность составляет 80 %, максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 3,8 ч. Отмечены низкие концентрации ИФН в секретах ДП, тканях глаза, ЦНС. Подвергаются быстрой инактивации в почках, в меньшей степени – в печени. Период полувыведения – от 2 до 4 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Фармакокинетика пег-ИФН изучена несколько меньше. Максимальная концентрация в крови достигается в течение от 15 до 44 ч, причем она в 10 раз вы-

ше, а площадь под фармакокинетической кривой в 50 раз больше, чем у обычного альфа-ИФН. Период полувыведения – 40 ч.

Лекарственные взаимодействия

Альфа-ИФН ингибирует микросомальные ферменты печени (цитохром Р-450), поэтому может нарушать метаболизм многих препаратов (теофиллина и др.), повышая их концентрацию в крови. В связи с риском возникновения НР со стороны ЦНС следует с особой осторожностью применять одновременно с альфа-ИФН алкоголь, наркотические, снотворные и седативные препараты. Альфа-ИФН может усилить нейротоксическое, гематотоксическое или кардиотоксическое действие препаратов, применявшихся предварительно или одновременно с ним.

Антиретровирусные химиопрепараты

Антиретровирусные препараты применяют для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Существует 3 класса АРВП:

1) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;

2) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ;

3) ингибиторы протеазы ВИЧ.

Назначенный препарат не излечивает от СПИДа и не предупреждает заражение ВИЧ, однако способствует уменьшению размножения вируса и защищает иммунную систему от повреждения. Это приводит к более медленному развитию проявлений, характерных для СПИДа и ВИЧ-инфекции. Необходимо соблюдать режим лечения, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени, своевременно обращаться к врачу для проведения анализов крови. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Сообщайте врачу о всех новых симптомах. Обязательно консультируйтесь с врачом при необходимости применения новых ЛС.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

К данному классу АРВП относят:

- *аналоги тимидина:* зидовудин, фосфазид, ставудин;

- *аналог аденина:* диданозин;
- *аналоги цитидина:* зальцитабин, ламивудин;
- *аналог гуанина:* абакавир.

Зидовудин (ZDV). Является аналогом тимидина. Первый антиретровирусный препарат, зарегистрирован в 1987 г.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища (особенно жирная) несколько уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 30 мин до 1,5 ч, в СМЖ – 1 ч. Связывание с белками плазмы низкое (от 30 % до 38 %). Проникает через ГЭБ, плаценту, в семенную жидкость. Метаболизируется в печени до неактивного метаболита, выводится почками. Период полувыведения – 1,1 ч, клеточный – 3,3 ч.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременный прием зидовудина, фосфазида и ставудина, поскольку все они являются аналогами тимидина и могут конкурировать за фермент тимидинкиназу. Метадон повышает уровень зидовудина в плазме от 30 % до 40 %. При сочетании зидовудина с парацетамолом увеличивается риск возникновения нейтропении.

Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин и др.) повышают концентрацию зидовудина в плазме. Препараты, обладающие нефротоксическим действием и подавляющие функцию костного мозга (амфотерицин В, ганцикловир, винкристин, винбластин), увеличивают риск токсического действия зидовудина.

Не рекомендуется сочетать зидовудин с рибавирином, так как они являются антагонистами и ослабляют активность друг друга.

Фосфазид (ФАЗТ). Оригинальный отечественный препарат, аналог тимидина, является одним из метаболитов зидовудина. Зарегистрирован только в России. Эффективность и безопасность изучена в одном несравнительном многоцентровом исследовании.

Фармакокинетика

Ограниченно всасывается в ЖКТ. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 2,5 до 3 ч. Хорошо распределяется. Проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет от 15 % до 64 % уровня в плазме крови. Проходит через плаценту. Метаболизируется в печени, экскретируется почками. $T_{1/2}$ – 2,5 ч.

Лекарственные взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях фосфазида отсутствуют.

Ставудин (D4T). Как и зидовудин, является аналогом тимидина.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 30 мин до 1,5 ч, в СМЖ – 1 ч. Связывание с белками плазмы крови низкое (от 30 % до 38 %). Проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения – 1,2 ч, клеточный – 3,5 ч.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании с хлорамфениколом, цисплатином, диданозином, этамбутолом, этионамидом, гидралазином, изониазидом, препаратами лития, метронидазолом, нитрофурантоином, фенитоином, винкристином, зальцитабином повышается риск развития периферической полинейропатии.

Не рекомендуется сочетать с зидовудином, поскольку они оба являются аналогами тимидина и могут конкурировать за фермент тимидинкиназу. Усиление эффекта при сочетании с диданозином и зальцитабином.

Диданозин (DDI) Является аналогом аденина.

Фармакокинетика

Умеренно всасывается в ЖКТ, пища уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 30 мин до 1,0 ч. Связывание с белками плазмы менее 5 %. Хорошо распределяется. Проникает через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 20 % концентрации в плазме. Данные о метабо-

лизме точно не установлены. Выводится почками. Период полувыведения – 1,5 ч, клеточный – от 8 до 24 ч.

Лекарственные взаимодействия

Одновременный прием алкоголя, азатиоприна, эстрогенов, фуросемида, метилдопы, нитрофурантоина, сульфаниламидов, сулиндака, тетрациклина, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты повышает риск развития панкреатита.

Одновременный прием хлорамфеникола, цисплатина, этамбутола, этионамида, гидралазина, изониазида, препаратов лития, метронидазола, нитрофурантоина, фенитоина, винкристина, зальцитабина, зидовудина повышает риск развития периферической полинейропатии.

Препараты, всасывание которых зависит от кислотности в желудке (кетоконазол, итраконазол), а также фторхинолоны, тетрациклины (образуют хелатные соединения с магниевыми и алюминиевыми солями буферной системы препаратов диданозина, что резко уменьшает их всасывание) должны приниматься за 2 ч до или через 2 ч после приема диданозина.

Зальцитабин (DDC). Является аналогом цитидина.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови – от 1 до 2 ч. Связывание с белками плазмы низкое (менее 4 %). Хорошо распределяется. Проникает через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 5 % концентрации в плазме крови. Не метаболизируется, выводится почками. Период полувыведения – от 1 до 3 ч, клеточный – от 2,6 до 10 ч.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременный прием зальцитабина и ламивудина поскольку оба эти препарата являются аналогами цитидина и могут конкурировать за фермент цитидинкиназу. Синергизм при сочетании с зидовудином и альфа-ИФН.

При сочетании с саквинавиром уменьшается частота развития устойчивости вирусов.

Совместное применение хлорамфеникола, цисплатина, диданозина, этамбутола, этионамида, гидралазина, изониазида, препаратов лития, метронидазола, нитрофурантоина, фенитоина, винкристина, зидовудина повышает риск развития периферической полинейропатии.

Одновременный прием алкоголя, азатиоприна, эстрогенов, фуросемида, метилдопы, нирофурантоина, сульфаниламидов, сулиндака, тетрациклина, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты повышает риск развития панкреатита.

Антациды, содержащие алюминий и магний, а также метоклопрамид уменьшают всасывание зальцитабина в ЖКТ на 25 %.

При сочетании с аминогликозидами, амфотерицином В, фоскарнетом или циметидином увеличивается риск развития НР.

Абакавир (АВС). Является аналогом гуанина.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови – от 30 мин до 1,0 ч. Связывание с белками плазмы 50 %. Хорошо распределяется. Проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает от 27 % до 33 % концентрации плазмы крови. Более 80 % абакавира метаболизируется в печени, экскретируется почками. Период полувыведения – 1,5 ч.

Лекарственные взаимодействия

Алкоголь увеличивает уровень абакавира в плазме на 41 %. Аддитивное действие в комбинации с диданозином, зальцитабином, и ламивудином.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ)

ННИОТ относятся невирапин и ифавиренц. Они ингибируют ранние стадии жизненного цикла вируса, поэтому активны в отношении остро инфицированных клеток.

Невирапин (NVP)

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от приема пищи. Время достижения пиковой концентрации в крови – 4 ч. Связывание с белками плазмы – 60 %. Обладает высокой липофильностью. Хорошо проходит через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает 45 % концентрации в плазме. Проходит через плаценту, накапливается в грудном молоке. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками. $T_{1/2}$ – от 20 до 45 ч.

Лекарственные взаимодействия

Невирапин понижает концентрации в плазме эстрогенсодержащих контрацептивов и кетоконазола.

Индукторы цитохрома Р-450 (рифампицин и др.) могут понижать, а его ингибиторы (циметидин, макролиды) – повышать концентрацию невирапина в плазме.

Ифавиренц (EFV)

Фармакокинетика

Умеренно всасывается в ЖКТ, пища (особенно жирная) уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – 4 ч. Практически полностью связывается с белками плазмы крови. Плохо проникает через ГЭБ, уровень в СМЖ достигает всего лишь от 0,25 % до 1,2 % концентрации в плазме. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. Период полувыведения – от 40 до 75 ч.

Лекарственные взаимодействия

Ифавиренц является индуктором цитохрома Р-450.

При комбинации ифавиренца с индинавиром, саквинавиром или ампренавиром суточная доза последних должна быть увеличена в связи с понижением их концентрации в плазме крови. При одновременном приеме ифавиренца и кларитромицина уровень последнего в крови понижается на 39 %, при этом частота появления аллергической сыпи возрастает до 46 %. Следует рассмотреть возможность замены кларитромицина другим АМП.

Ифавиренц уменьшает концентрации в плазме фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина. Рифампицин понижает уровень в плазме ифавиренца на 25 %, концентрация рифампицина при этом не изменяется.

Рифабутин не влияет на концентрацию в плазме ифавиренца, однако уровень рифабутина при этом уменьшается на 35 %.

Ингибиторы протеазы ВИЧ к ним относятся саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир и ампренавир.

Саквинавир (INV, FTV). Первый препарат группы ИП, внедренный в клиническую практику в 1995 г. С этого момента началась эра ВААРТ.

Фармакокинетика

Всасывается в ЖКТ на 30 %, но биодоступность составляет всего 4 % вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. Пища (особенно жирная) существенно повышает биодоступность саквинавира. Время достижения пиковой концентрации в крови – 4 ч. Связывание с белками плазмы – 98 %. Хорошо распределяется, но практически не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится в основном с калом. Период полувыведения – от 1 до 2 ч. При систематическом приеме кумулирует.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременный прием саквинавира и ифавиренца, поскольку концентрация последнего понижается на 62 %.

При одновременном приеме саквинавира и индинавира концентрация первого увеличивается в 7 раз, содержание индинавира не изменяется.

При сочетанном применении саквинавира с ритонавиром концентрация саквинавира повышается в 20 раз, содержание ритонавира не изменяется.

При комбинированном применении саквинавира с нелфинавиром концентрация саквинавира повышается в 5 раз, нелфинавира – на 20 %.

При одновременном приеме саквинавира и ампренавира концентрация саквинавира уменьшается на 19 %, ампренавира – на 32 %.

Невирапин понижает концентрацию саквинавира на 25 %.

Саквинавир может повышать концентрации в плазме многих ЛС, тормозя их метаболизм в печени (нифедипин, верапамил, дилтиазем, клиндамицин, хинидин, препараты спорыньи, циклоспорин, фентанил, алфентанил, алпразолам, триазолам, дизопирамид, ловастатин, симвастатин).

Нельзя сочетать саквинавир с терфенадином, астемизолом или цизапридом вследствие высокого риска развития потенциально фатальной сердечной аритмии.

Кетоконазол, флуконазол и итраконазол увеличивают концентрацию в плазме крови саквинавира.

Индукторы цитохрома Р-450 (рифампицин, рифабутин, фенитоин и др.) уменьшают концентрацию в плазме саквинавира, уменьшая его эффективность.

Индинавир (IDV)

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища значительно уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – 4 ч. Связывание с белками плазмы крови 60 %. Умеренно проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения – от 1,5 до 2 ч.

Лекарственные взаимодействия

Индинавир усиливает эффект ингибиторов обратной транскриптазы.

При одновременном применении с рифабутином концентрация последнего в плазме увеличивается.

Кетоконазол увеличивает концентрацию индинавира в плазме крови, при этом рекомендуется уменьшать дозу индинавира каждые 8 ч до 0,6 г.

Поскольку рифампицин является сильным индуктором цитохрома Р-450 и может значительно снизить концентрацию индинавира в плазме крови, одновременное применение индинавира и рифампицина не рекомендуется. Индинавир нельзя применять одновременно с терфенадином, астемизолом или цизапридом ввиду высокого риска развития потенциально фатальной сердечной аритмии.

Ритонавир (RTV)

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. Пища повышает биодоступность в случае приема ритонавира в капсулах и, наоборот, уменьшает при приеме препарата в виде раствора. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 2 до 4 ч. Почти полностью связывается с белками плазмы. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом. Период полувыведения – от 3 до 5 ч, у детей до 14 лет несколько меньше.

Лекарственные взаимодействия

Ритонавир повышает концентрацию в плазме ЛС, метаболизирующихся с участием цитохрома Р-450 (амиодарон, астемизол, итраконазол, кетоконазол, препараты спорыньи, пироксикам, пропафенон, клонидин, рифабутин, терфенадин).

Совместный прием с бензодиазепинами и золпидемом повышает риск развития нарушений дыхания, астении.

Фенобарбитал, карбамазепин, дексаметазон, фенитоин, рифампицин и рифабутин ослабляют эффект ритонавира.

Ритонавир уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, теофиллина.

Нелфинавир (NLF)

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, прием пищи повышает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 2 до 4 ч. Практически полностью связывается с белками плазмы крови. Плохо проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом. Период полувыведения – от 3,5 до 5 ч.

Лекарственные взаимодействия

Ритонавир и индинавир увеличивают концентрацию нелфинавира в плазме крови и удлиняют период его полувыведения.

Нелфинавир значительно повышает концентрцию в плазме саквинавира (безопасность сочетания с индинавиром и саквинавиром не установлена).

Индукторы цитохрома Р-450 (рифампицин, невирапин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) могут уменьшать концентрацию нелфинавира в плазме крови.

Нелфинавир ослабляет эффективность пероральных контрацептивов.

Не рекомендуется принимать нелфинавир в сочетании с терфенадином, астемизолом, цизапридом, триазоламом, мидазоламом, рифампицином, симвастатином, ловастатином.

Ампренавир (APV)

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, пища (особенно жирная) несколько уменьшает биодоступность. Время достижения пиковой концентрации в сыворотке – от 1 до 2 ч. Связывание с белками плазмы – 90 %. Плохо проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет менее 1 % уровня в плазме крови. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с калом (75 %). Период полувыведения – от 7 до 10,5 ч, при нарушении функции печени может увеличивается.

Лекарственные взаимодействия

Синергизм с диданозином, зидовудином, абакавиром и ИП (саквинавиром, индинавиром, ритонавиром и нелфинавиром).

ННИОТ (ифавиренц, невирапин) могут снижать сывороточные концентрации ампренавира.

Ампренавир угнетает метаболизм терфенадина, цизаприда, астемизола и повышает риск развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма.

Рифампицин на 80 % уменьшает концентрацию ампренавира в плазме крови, поэтому их одновременный прием не рекомендуется (в случае необходимости их сочетания, доза рифампицина должна быть уменьшена в 2 раза).

Концентарцию ампренавира в плазме снижают также препараты зверобоя (не рекомендуется одновременное применение).

Не следует одновременно использовать раствор ампренавира с дисульфирамом, метронидазолом, а также препаратами, содержащими этиловый спирт или пропиленгликоль. Ампренавир может повышать концентрации в плазме крови эритромицина, итраконазола, бензодиазепинов, антагонистов кальция, статинов, клозапина, карбамазепина, циметидина, лоратадина, пимозида, варфарина и др.

Эффективность гормональных контрацептивов может уменьшаться вследствие возможных метаболических взаимодействий с ампренавиром.

Циметидин и ритонавир могут повышать концентрацию ампренавира в плазме.

Антациды и диданозин нарушают всасывание ампренавира в ЖКТ.

6.4 Противопротозойные химиопрепараты

Класс противопротозойных препаратов включает различные по химической структуре соединения, применяющиеся при инфекциях, вызванных одноклеточными простейшими: малярийными плазмодиями, лямблиями, амебами и др. Согласно общепринятой международной систематизации противопротозойных ЛС, противомалярийные препараты выделены в отдельную группу. Возрастание интереса к противопротозойным препаратам, отмечаемое в последние годы, связано прежде всего с усилившейся миграцией населения и, в частности, с участившимися поездками в регионы, эндемичные по той или иной протозойной инфекции. Некоторые из приведенных в данном разделе ЛС не входят в настоящее время в Госреестр РФ, однако, учитывая специфичность проблемы, необходимо включить их, поскольку соответствующая информация может оказаться полезной, выезжающим за рубеж.

Противомалярийные препараты

В основу классификации противомалярийных ЛС, положены их структурные различия.

Хинолины: Хлорохин, Хинин, Мефлохин, Примахин.

Бигуаниды: Прогуанил.

Диаминопиримидины: Пириметамин.

Фенантренметанолы: Галофантрин.

Терпенлактоны: Артемизинин и его производные.

Сульфаниламиды: Сульфадоксин.

Тетрациклины: Тетрациклин, Доксициклин.

Линкозамиды: Клиндамицин.

Характеристики сульфаниламидов, тетрациклинов и линкозамидов подробно описаны выше, поэтому в данном разделе не рассматриваются.

Хинолины

Хлорохин. Синтетический 4-аминохинолин, который в течение многих лет наиболее широко применялся для лечения и профилактики малярии. В настоящее время используется более ограничено в связи с развитием резистентности *P. falciparum* во многих эндемичных очагах тропической малярии.

Фармакокинетика

После приема внутрь довольно быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность практически не зависит от пищи. Максимальная концентрация в крови создается в среднем через 3,5 ч после приема внутрь и через 30 мин после парентерального (в/в, в/м, п/к) введения. Связывание с белками плазмы – от 50 % до 65 %. Высокие концентрации создаются в печени, почках, селезенке, легких, а также в меланинсодержащих клетках кожи и глаз. Накапливается в эритроцитах, причем в пораженных плазмодием уровни хлорохина от 100 до 300 раз выше, чем в нормальных.

Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, причем один из метаболитов (монодезэтилхлорохин) умеренно активен в отношении *P. falciparum.*

Медленно экскретируется с мочой, на 50 % в активной форме. При понижении pH мочи экскреция усиливается. Период полувыведения при кратковременном приеме – 4–9 сут. При длительном применении препарат может сохраняться в организме в течение нескольких месяцев или даже лет после отмены.

При гемодиализе выведение хлорохина несколько ускоряется, однако, с учетом большого объема распределения препарата, в случае передозировки данная процедура малоэффективна.

Лекарственные взаимодействия

Антациды и адсорбенты (каолин и др.) уменьшают всасывание хлорохина в ЖКТ. Между приемами необходимы интервалы не менее 4 ч. Хлорохин уменьшает биодоступность ампициллина, применяемого внутрь, поэтому между приемами препаратов необходим интервал не менее 2 ч. Циметидин блокирует метаболизм хлорохина в печени, в связи с чем может повышать его концентрацию в крови и риск развития НР.

При сочетании хлорохина с циклоспорином может резко увеличиваться концентрация последнего в сыворотке крови (необходим мониторинг концентрации). При сочетании хлорохина с мефлохином повышается риск развития судорог.

Хинин. Первый эффективный противомалярийный препарат, являющийся алкалоидом коры хинного дерева. Характеризуется быстрым развитием эффекта. Высокоэффективен при парентеральном введении, что важно при невозможности применения противомалярийного препарата внутрь. В медицинской практике применяются соли хинина: гидрохлорид, дигидрохлорид и сульфат.

Фармакокинетика

Быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. C_{max} через 1,5 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы – от 85 % до 90 %.

Распределяется во многие ткани и среды организма. Во время приступа малярии концентрация в плазме крови значительно выше, чем в эритроцитах. Плохо проходит через ГЭБ, содержание в СМЖ при церебральных формах малярии составляет от 2 % до 7 % уровня в плазме крови. Проникает через плаценту и проходит в грудное молоко.

Метаболизируется в печени, экскретируется почками (более интенсивно при кислой реакции мочи). Период полувыведения – от 16 до 18 ч. Хинин практически не удаляется из организма при гемодиализе.

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий, уменьшают всасывание хинина.

Хинин усиливает действие непрямых антикоагулянтов, поскольку так же как и они, нарушает синтез протромбина и других факторов свертывания в печени. Необходим строгий лабораторный контроль с возможной коррекцией дозы антикоагулянтов.

Хинин может повышать концентрацию в крови дигоксина и дигитоксина за счет замедления их элиминации. При сочетании хинина с хинидином повышается риск удлинения интервала QT и развития аритмий.

При сочетании хинина с мефлохином повышается риск кардиотоксичности (удлинение интервала QT, аритмии) и развития судорог. Мефлохин следует назначать не ранее, чем через 12 ч после введения последней дозы хинина.

Необходимо учитывать, что у пациента, принимающего мефлохин в качестве химиопрофилактики, может развиться мефлохинорезистентная малярия, требущая лечения хинином. В связи с тем, что мефлохин длительно сохраняется в организме после отмены, в таких ситуациях необходима госпитализация пациента и мониторинг ЭКГ.

Циметидин блокирует метаболизм хинина в печени, может повышать его концентрацию в крови и риск развития НР.

Мефлохин. Синтетическое производное 4–хинолинметанола. Применяется только внутрь.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ, пища не влияет на биодоступность. Характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови – 98 %. Распределятся во многие ткани и секреты организма, в высоких концентрациях накапливается в эритроцитах. Проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с калом. Часть препарата

подвергается кишечно-печеночной циркуляции. Обладает кумулятивными свойствами, период полувыведения – от 2 до 4 нед.

Лекарственные взаимодействия

Мефлохин нельзя сочетать с хинином или хинидином, а также применять его менее чем через 12 ч после отмены этих препаратов во избежание суммации токсических эффектов. При сочетании мефлохина с галофантрином значительно возрастает риск развития кардиотоксических эффектов.

Очень опасно применять мефлохин у пациентов, которые используют препараты, замедляющие проводимость в сердце (b-адреноблокаторы и др.). Описаны случаи внезапной смерти пациентов, однократно принявших мефлохин на фоне лечения пропранололом.

При сочетании мефлохина и хлорохина возрастает риск судорог.

Мефлохин способен уменьшать концентрацию в крови вальпроевой кислоты и ослаблять ее противосудорожное действие. Может потребоваться мониторинг концентрации и коррекция дозы вальпроевой кислоты.

Примахин. Синтетический препарат, отличающийся от других хинолинов по структуре (является 8-аминохинолином) и особенностям противомалярийной активности. Примахин является единственным препаратом, оказывающим выраженное воздействие на тканевые формы плазмодиев, находящиеся в печени, что обусловливает его использование для радикального лечения малярии.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. Пиковая концентрация в крови развивается через 3 ч. Распределяется во многие ткани и среды. В отличие от 4-аминохинолинов, не аккумулируется в эритроцитах. Метаболизируется в печени. Около 60 % препарата превращается в активный метаболит – карбоксипримахин, концентрация которого в организме может значительно превышать уровень исходного вещества. Он усиливает и пролонгирует эффект примахина. Экскреция осуществляется почками. Период полувыведения примахина – от 4 до 8 ч, активного метаболита – от 22 до 30 ч.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании примахина с сульфаниламидами и другими миелотоксичными препаратами, значительно возрастает риск развития нарушений кроветворения.

Препараты других групп

Прогуанил. Синтетический препарат, представитель группы бигуанидов. Представляет собой пролекарство и действует за счет образующегося в организме активного метаболита. Применяется для химиопрофилактики малярии.

Фармакокинетика

Относительно медленно, но почти полностью всасывается в ЖКТ. Биодоступность практически не зависит от пищи. Максимальная концентрация в крови достигается через 4 ч. Связывание с белками плазмы – 75 %. Метаболизируется в печени с частичным образованием активного метаболита – циклогуанила. Его пиковая концентрация в крови достигается через 5,5 ч. У некоторых людей в силу генетических особенностей активный метаболит не образуется в достаточном количестве, с этим может быть связана резистентность к прогуанилу. Высокий процент таких людей (так называемых «неметаболизаторов») выявлен в Японии и Кении. Экскретируется преимущественно почками – на 60 % в неизменном виде, на 30 % – в виде циклогуанила. Период полувыведения – около 20 ч.

Лекарственные взаимодействия

Прогуанил может усиливать антикоагулянтное действие варфарина.

Пириметамин. Синтетический препарат, являющийся производным диаминопиримидина. Близок по структуре и фармакодинамике к тримотоприму (см. главу «Группа сульфаниламидов и ко-тримоксазол»). При монотерапии к пириметамину может быстро развиваться резистентность, поэтому он используется в сочетании с другими препаратами, чаще всего с сульфаниламидами.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. C_{max} через 4 ч. На 87 % связывается с белками плазмы. Хорошо рас-

пределяется, накапливается в эритроцитах, почках, легких, печени, селезенке. Проходит через ГЭБ, создавая концентрацию в СМЖ, равную от 13 % до 26 % уровня в плазме крови. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени. Медленно экскретируется почками, на от 20 % до 30 % в активной форме. Период полувыведения – от 4 до 6 сут.

Лекарственные взаимодействия

Противопротозойный эффект пириметамина усиливается при сочетании с сульфаниламидами. При этом повышается и риск развития НР.

Пириметамин/сульфадоксин. Препарат, представляющий собой комбинацию пириметамина с сульфаниламидом сверхдлительного действия сульфадоксином в соотношении 1:20. По выраженности протозоацидного эффекта сравним с хлорохином.

Фармакокинетика

Практически полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. C_{max} через 4 ч. Оба компонента в среднем на 90 % связывается с белками плазмы. Распределяются во многие ткани и секреты. Проходят через ГЭБ, плаценту, проникает в грудное молоко. Метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно почками. $T_{1/2}$ – от 4 до 8 сут.

Лекарственные взаимодействия

Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов, противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития соответствующих токсических эффектов.

Галофантрин. Производное фенантренметанола, используемое при резистентных формах тропической малярии в качестве препарата резерва.

Фармакокинетика

Достаточно быстро но ограниченно всасывается в ЖКТ, особенно у пациентов с малярией. Биодоступность варьирует у различных людей, значительно возрастает при приеме с пищей (особенно жирной). В отличие от многих других противомалярийных препаратов, не накапливается в эритроцитах. От 20 % до 30 % введенной дозы биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита (N-дезбутил-галофантрина). Экскреция осуществляется преимущественно с калом. Период полувыведения галофантрина – от 1 до 2 сут, активного метаболита – от 6 до 10 сут.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с хинином или мефлохином значительно увеличивается риск кардиотоксичности, поэтому такие сочетания не допускаются. Галофантрин можно использовать не ранее чем через 3 недели после предшествующего приема мефлохина.

Артемизинин и его производные. Артемизинин представляет собой экстракт травы *Artemisia annua*, применявшейся в Китае в качестве антипиретика в течение 2000 лет. Артемизинин в настоящее время используется редко, чаще – его полусинтетические производные: артеметер и артесунат, обладающие более высокой противомалярийной активностью. Их применяют в качестве резервных препаратов для лечения малярии, вызванной полирезистентными штаммами плазмодиев.

Оказывают быстрый эффект, обеспечивают купирование приступов в течение от 1 до 3 сут. Для химиопрофилактики не используются.

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства артемизинина и его производных в целом изучены недостаточно в связи с отсутствием методов их определения в тканях и биологических жидкостях. После введения в организм быстро гидролизуются с образованием активного метаболита – дигидроартемизинина. Артесунат имеет более короткий период полувыведения (около 1 ч), чем артеметер (от 4 до 12 ч).

Лекарственные взаимодействия

Противомалярийный эффект производных артемизинина усиливается при сочетании с мефлохином, хинином, галофантрином, пириметамином/сульфадоксином или доксициклином.

Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях

Паромомицин. Природный антибиотик-аминогликозид, по структуре и антимикробной активности близкий к неомицину. Принципиальным отличием паромомицина является действие на простейшие, что и определяет его основное клиническое значение. Не применяется при бактериальных инфекциях.

Фармакокинетика

Практически не всасывается в ЖКТ, создает высокую концентрацию в просвете кишечника и полностью экскретируется с калом. Возможна абсорбция через поврежденную слизистую оболочку, а также при выраженных нарушениях моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. При наружном применении практически не всасывается.

Эметин и дегидроэметин. Эметин является алкалоидом растения *Ipecacuanha*, дегидроэметин – его полусинтетическим аналогом.

Используются в качестве препаратов резерва при тяжелых формах кишечного и внекишечного амебиаза, причем дегидроэметин более предпочтителен в связи с несколько меньшей токсичностью.

Фармакокинетика

Оба препарата имеют низкую биодоступность при приеме внутрь. Хорошо всасываются при в/м введении. Распределяются во многие органы и ткани, накапливается в печени, легких, селезенке, почках. Медленно экскретируются почками. Обладают кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет около 5 сут. У некоторых пациентов препараты могут определяться в моче через 2 месяца после отмены.

Лекарственные взаимодействия

Эметин и дегидроэметин не рекомендуется применять в сочетании с препаратами, обладающими кардиотоксичностью, нейротоксичностью или оказы-

вающими неблагоприятное влияние на скелетную мускулатуру. Противоамебный эффект эметина и дегидроэметина усиливается при сочетании с хлорохином.

Дилоксанида фуроат. Синтетический препарат, производное дихлорацетамида. Используется в качестве «просветного» амебицида.

Фармакокинетика

Изучена недостаточно. Под влиянием эстераз кишечника дилоксанида фуроат гидролизуется с высвобождением активного дилоксанида, большая часть которого всасывается, метаболизируется в печени и экскретируется преимущественно с мочой. Неабсорбированный дилоксанид (около 10 %) действует на амеб, находящихся в просвете кишечника. Выводится с калом.

Меглюмина антимонат. Органическое соединение пятивалентной сурьмы, препарат выбора при лечении лейшманиоза.

Фармакокинетика

При парентеральном введении распределяется во многие ткани и среды организма, накапливается в коже, клетках ретикулоэндотелиальной системы. Экскретируется почками. Период полувыведения при в/в введении – от 2 до 30 ч, при в/м – до 1 мес.

6.5 Противогельминтные химиопрепараты

Противогельминтные препараты используются при гельминтозах – заболеваниях (инвазиях) различной тяжести, вызываемых паразитическими червями – гельминтами. За последние годы арсенал наиболее клинически значимых противогельминтных препаратов сократился, в связи с чем их традиционная классификация, построенная по принципу действия на определенные виды гельминтов (круглые – нематоды; ленточные – цестоды; сосальщики – трематоды), несколько утратила свое значение. Основные противогельминтные препараты, которыми располагает современная медицина, можно систематизировать по структурным особенностям: производные бензимидазола (*левамизол, мебен-*

дазол, албендазол) и препараты других химических групп (*пирантела памоат, диэтилкарбамазин, никлозамид, празиквантел, ивермектин*).

Производные бензимидазола

Левамизол. Характеризуется узким спектром активности. Действует только на некоторые круглые гельминты. Является одним из препаратов выбора для лечения аскаридоза.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро всасывается в ЖКТ. Пиковая концентрация в крови развивается через 2 ч. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, экскретируется преимущественно почками. Период полувыведения – от 3 до 4 ч.

Лекарственные взаимодействия

Левамизол может усиливать эффект непрямых антикоагулянтов группы кумарина. Необходим контроль протромбинового времени с возможной коррекцией дозы антикоагулянтов.

Мебендазол. Обладает структурным сходством с левамизолом, но имеет несколько более широкий спектр активности.

Фармакокинетика

Медленно и неполно всасывается в ЖКТ. Биодоступность повышается при приеме с пищей, особенно жирной. Максимальная концентрация в крови развивается через 3,5 ч. Связывание с белками плазмы крови – от 90 % до 95 %. Накапливается в печени, жировой ткани, личиночных кистах. Проникает через плаценту. Частично метаболизируется в печени. Более 90 % выводится с калом. Период полувыведения – от 2,5 до 5,5 ч.

Лекарственные взаимодействия

Карбамазепин усиливает метаболизм мебендазола в печени и ослабляет его противогельминтный эффект при лечении эхинококкозов. В таких ситуациях необходима замена карбамазепина вальпроевой кислотой. В то же время, активность мебендазола в отношении кишечных гельминтов на фоне применения карбамазепина не ослабляется.

Албендазол. Имеет структурное сходство с мебендазолом. Обладает широким спектром противонематодной активности. Действует также на некоторые цестоды. При эхинококкозе более эффективен, чем мебендазол.

Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ, биодоступность повышается при приеме с жирной пищей. При первом прохождении через печень биотрансформируется с образованием активного метаболита – албендазола сульфоксида, который обеспечивает системное противогельминтное действие. Максимальная концентрация в крови развивается через 3,5 ч. На 70 % связывается с белками плазмы крови. Распределяется во многие ткани и среды организма. Высокие концентрации создаются в печени, желчи. Проникает через ГЭБ и внутрь личиночных кист. Метаболизируется в печени, экскретируется с мочой. Период полувыведения – от 10 до 15 ч.

Лекарственные взаимодействия

Албендазол индуцирует цитохром Р-450 и поэтому может усиливать метаболизм теофиллина, уменьшая его концентрацию в плазме. Циметидин повышает концентрацию албендазола в плазме за счет ингибирования его метаболизма в печени.

Препараты других химических групп

Пирантела памоат. Производное пиримидина. Активен только в отношении круглых гельминтов.

Фармакокинетика

Плохо всасывается в ЖКТ. Экскретируется преимущественно с калом

Лекарственные взаимодействия.

Нельзя сочетать с пиперазином ввиду антагонизма.

Диэтилкарбамазин. Производное пиперазина. Используется для лечения филяриатозов – системных инвазий нитевидными круглыми гельминтами, паразитирующими преимущественно в лимфатической системе.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, а также через кожу и конъюнктиву глаза. Распределяется во многие ткани. Частично метаболизируется, экскретируется почками. $T_{1/2}$ – 8 ч. При повышении кислотности мочи выведение ускоряется.

Лекарственные взаимодействия

Почечная экскреция диэтилкарбамазина может усиливаться при сочетании с препаратами, понижающими pH мочи (аммония хлорид) и, наоборот, ослабляться – при сочетании с препаратами, повышающими pH мочи (натрия гидрокарбонат и др.).

Никлозамид. Производное салициланилида. Используется при инвазиях ленточными гельминтами, которые паразитируют в кишечнике. Неэффективен при внекишечных цестодозах, таких как цистицеркоз и эхинококкоз.

Фармакокинетика

Практически не всасывается в ЖКТ. Экскретируется с калом.

Празиквантел. Производное изохинолина, обладающее широким спектром противогельминтной активности. Применяется при трематодозах и цестодозах.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. Максимальная концентрация в крови развивается в среднем через 2 ч. С белками плазмы связывается примерно на 80 %.

Распределяется во многие ткани и органы. Проходит через ГЭБ, концентрация в СМЖ составляет от 14 % до 20 % уровня в плазме крови. Проникает в грудное молоко. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (на 99 % в неактивной форме). Период полувыведения – от 1 до 1,5 ч.

Лекарственные взаимодействия

Индукторы цитохрома P-450 (фенитоин, карбамазепин и др.) и дексаметазон уменьшают концентрацию празиквантела в крови.

Циметидин может повышать концентрацию празиквантела в крови.

Хлорохин понижает биодоступность празиквантела.

Ивермектин. Полусинтетический макроциклический лактон, получаемый из почвенного актиномицета *Streptomyces avermictilis*. Как противогельминтный препарат применяется при некоторых филяриатозах и стронгилоидозе. Кроме того, используется для лечения чесотки. В настоящее время в России не зарегистрирован.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь варьирует у различных людей. Максимальная концентрация в крови развивается примерно через 4 ч. Характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови (93 %).

Распределяется во многие ткани, в небольших количествах проникает в грудное молоко. Не проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно с калом. Период полувыведения – от 12 до 16 ч.

Лекарственные взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ивермектина отсутствуют.

Вопросы для самоконтроля по разделу Химиопрепараты применяемые при различных инфекционных заболеваниях»

1. Противотуберкулезные препараты I ряда (изониазид, фтивазид, метазид, опиниазид): фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.
2. Противотуберкулезные препараты II ряда (циклосерин, этионамид, протионамид, парааминосалициловая кислота): фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.
3. Комбинированные противотуберкулезные препараты.
4. Классификация противогрибковых препаратов.
5. Полиены: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.
6. Азолы: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.
7. Аллиламины: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.
8. Препараты разных групп (Гризеофульвин, Калия йодид, Аморолфин, Циклопирокс) : фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

9. Группы противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования

10. Противогерпетические химиопрепараты: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

11. Противоцитомегаловирусные химиопрепараты: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

12. Противогриппозные химиопрепараты: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

13. Химиопрепараты расширенного спектра: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

14. Антиретровирусные химиопрепараты: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

15. Классификации противомалярийных лекарственных средств.

16. Хинолины: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

17. Бигуаниды: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

18. Диаминопиримидины: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

19. Фенантренметанолы: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

20. Терпенлактоны: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

21. Сульфаниламиды: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

22. Тетрациклины: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

23. Линкозамиды: фармакокинетика и лекарственные взаимодействия.

7 Механизмы устойчивости микроорганизмов к АМП

В ходе повседневной деятельности в бактериологических лабораториях из различных биологических материалов и объектов внешней среды выделяют множество бактерий, относящихся к различным таксономическим группам. Однако определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотическим препаратам показано далеко не во всех случаях. Определение показаний для исследования чувствительности микроорганизмов к антибиотическим препаратам является обязанностью врача-бактериолога.

Определять чувствительность к антибиотическим препаратам представителей нормальной микрофлоры человека, при их выделении из естественных мест обитания, бактерий выделенных из объектов внешней среды, за исключением случаев проведения специальных исследований, нецелесообразно.

Обязательному исследованию на чувствительность к антибиотическим препаратам подлежат все микроорганизмы, выделенные из первично стерильных жидкостей, органов и тканей человека. В остальных случаях оценке чувствительности должна предшествовать оценка клинической значимости выделенного микроорганизма.

Определение чувствительности выделенного штамма микроорганизма показано, если уровень его устойчивости к антибиотическим препаратам не может быть предсказан на основании данных идентификации или вероятной таксономической принадлежности микроорганизма. Практически важной задачей является выявление приобретенной резистентности к антибиотическим препаратам у природно-чувствительных к ним микроорганизмов. Подтверждение природной чувствительности или резистентности микроорганизма к антибиотическим препаратам не является целью практических исследований.

Исследованию по оценке антибиотикочувствительности подлежат чистые культуры микроорганизмов или материал изолированных колоний с плотных питательных сред после первичного посева образца клинического материала, в

последнем случае параллельно необходимо провести идентификацию культуры.

7.1 Механизмы антибиотикорезистентности общие закономерности

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов (прокариот) метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной:

- 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 приобретенной 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 приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной 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:

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;

5) формирование метаболического «шунта».

7.2 Механизмы устойчивости к АБП отдельных групп

β-лактамные антибиотики.

Ферментативная инактивация. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β-лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β-лактамного кольца ферментами β-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*. Наиболее важные ферменты приведены в таблице 19.

Широкое распространение β-лактамаз широкого спектра среди грамотрицательных бактерий не связано с серьезными проблемами в лечении, поскольку имеется достаточное количество высокоактивных β-лактамных антибиотиков (ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины II, III, IV поколений). Аналогичная ситуация складывается и с широким распространением стафилококковых β-лактамаз.

Таблица 19 – Наиболее распространенные β-лактамазы и их свойства

Ферменты	**Характеристика**
Плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Плазмидные β-лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины с I по IV поколение. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины с I по III поколение. Не чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I, II поколения. Чувствительны к ингибиторам.
Хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β-лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам.

В настоящее время наибольшее значение для клинической практики имеют плазмидные β-лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий, поскольку они способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения. Рутинные методы оценки антибиотикочувствительности очень часто не выявляют этот механизм устойчивости. Чаще всего β-лактамазы расширенного спектра встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella* , достаточно часто у *E. coli* и *Proteus* spp., реже у других грамотрицательных бактерий. В России в отдельных учреждениях частота распространенности этих ферментов среди клебсиелл достигает 90 %.

При тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и некоторыми другими микроорганизмами, в процессе лечения

цефалоспоринами III поколения примерно в 20 % случаев формируется резистентность к этим антибиотикам, обусловленная гиперпродукцией хромосомных β-лактамаз класса С. В таких ситуациях эффективность сохраняют цефалоспорины IV поколения и карбапенемы.

Хромосомные β-лактамазы класса В, разрушающие карбапенемные антибиотики, распространены среди редких видов микроорганизмов, например, *S. maltophilia*.

Модификация мишени действия. Мишенями действия β-лактамов являются ферменты – пенициллинсвязывающие белки, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. В результате модификации у некоторых пенициллинсвязывающие белков уменьшается сродство к β-лактамам, что проявляется в снижении клинической эффективности. Реальное клиническое значение имеет устойчивость среди стафилококков и пневмококков. Гены модифицированных пенициллинсвязывающих белков локализованы на хромосомах:

- устойчивость стафилококков (*S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков) обусловлена появлением у микроорганизмов дополнительного пенициллинсвязывающие белков (ПСБ2а);
- маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к метициллину или оксациллину;
- независимо от результатов оценки *in vitro* при инфекциях, вызываемых метициллинорезистентными стафилококками, все β-лактамы следует считать клинически неэффективными и не использовать в терапии;
- частота распространения метициллинорезистентных стафилококков в отделениях реанимации, превышает от 50 % до 60 %;
- устойчивость пневмококков_обусловлена появлением в генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белков, чужеродной ДНК, происхождение которой связывают с зеленящими стрептококками. При этом перекрестная устойчивость между отдельными β-лактамами неполная. Значительная часть штаммов, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефалос-

поринам III поколения и карбапенемам. Данные о частоте распространения в России пенициллинорезистентных пневмококков ограничены, скорее всего, этот показатель не превышает 4 %.

Среди *грамотрицательных бактерий* устойчивость, связанная с модификацией ПСБ встречается редко. Определенное значение этот механизм устойчивости имеет у *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae* . Микроорганизмы, проявляют устойчивость не только к природным и полусинтетическим пенициллинам, но и к ингибиторозащищенным препаратам.

Активное выведение β-лактамов из микробной клетки. Ранее считалось, что β-лактамы активно не выводятся из микробной клетки, однако, в последние годы появились сообщения о наличии у *P. aeruginosa* транспортных систем, осуществляющих активное выведение карбапенемов.

Аминогликозиды

Ферментативная инактивация. Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации. Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Описаны три группы АМФ, осуществляющих инактивацию аминогликозидов, путем их связывания с различными молекулами: AAC – присоединяющие молекулу уксусной кислоты, APH – присоединяющие молекулу фосфорной кислоты, нуклеотидил или ANT – присоединяющие молекулу нуклеотида аденина.

Общее число описанных АМФ превышает 50, каждый из них характеризуется более или менее уникальным субстратным профилем. Гены ферментов локализуются, как правило, на плазмидах, что приводит к быстрому внутри- и межвидовому распространению устойчивости. Среди грамположительных и грамотрицательных бактерий распространены различные ферменты (таблице 20).

На практике среди грамотрицательных бактерий могут встречаться практически все комбинации устойчивости к отдельным аминогликозидам. Это свя-

зано с разнообразием субстратных профилей отдельных ферментов и возможностью наличия у бактерии одновременно нескольких генов АМФ.

Таблица 20 – Характеристика наиболее распространенных АМФ

Ферменты	Устойчивость к антибиотикам
Грамположительные микроорганизмы	
APH (3')-III	КАН, НЕО, АМК
ANT (4')-I	ТОБ, АМК
ANT (6)-I	СТР
AAC (6')-APH (2")	ГЕН, ТОБ, НТЛ, АМК
Грамотрицательные микроорганизмы	
ANT (2")	КАН, ГЕН, ТОБ
AAC (2')	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-V	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-I	ГЕН
AAC (6')-I	ТОБ, НТЛ, АМК
APH (3')-I	КАН, НЕО
APH (3')-II	КАН, НЕО
APH (3')-VI	КАН, АМК

Для России характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что, вероятно, связано с необоснованно широким применением гентамицина. Частота устойчивости к нетилмицину, как правило, несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко.

Число АМФ, встречающихся у грамположительных бактерий, не столь велико. Определенное клиническое значение имеет распространение среди грамположительных бактерий бифункционального фермента AAC (6')-APH (2"), разрушающего большинство клинически значимых аминогликозидов, кроме стрептомицина и спектиномицина.

Как следует из таблицы, маркером наличия этого фермента является устойчивость к гентамицину, другие ферменты, распространенные среди грамположительных бактерий, не инактивируют этот антибиотик.

Снижение проницаемости внешних структур. Проникновение аминогликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом. Низкая природная чувствительность к аминогликозидам некоторых микроорганизмов (например, *B. cepacia*) связана именно с недоста-

точной проницаемостью для антибиотиков внешней мембраны этих микроорганизмов. Мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E. coli* и *P. aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к аминогликозидам.

Природная устойчивость к аминогликозидам анаэробов объясняется тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами переноса электронов, которые у анаэробов отсутствуют. По этой же причине факультативные анаэробы в условиях анаэробиоза, становятся значительно более устойчивыми к аминогликозидам, чем в аэробных условиях.

Практически важным фактом является природная устойчивость к аминогликозидам стрептококков и энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, невозможностью транспорта антибиотиков к чувствительным мишеням. При совместном воздействии на микробную клетку аминогликозидов и β-лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминогликозидов. В результате этого между β-лактамами и аминогликозидами проявляется выраженный синергизм.

Появляются данные о том, что аминогликозиды могут подвергаться активному выведению из микробной клетки.

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия аминогликозидных антибиотиков является 30S субъединица бактериальной рибосомы, в некоторых случаях устойчивость может быть связана с ее модификацией. Распространение и клиническое значение устойчивости, связанной с модификацией мишени незначительно.

Хинолоны, фторхинолоны

Модификация мишени действия. Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам, фторхинолонам является модификация мишеней – двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъеди-

ниц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме. Основой формирования резистентности к хинолонам являются мутации в генах *gyrA* и *parC*.

Принципиальным моментом является то, что мутации в одном или двух генах могут накапливаться, что сопровождается ступенчатым снижением сродства ферментов к хинолонам и повышением минимальной подавляющей концентрации. Единичные мутации приводят к развитию устойчивости только к нефторированным хинолонам (налидиксовой кислоте и др.) и сопровождаются незначительным с клинической точки зрения повышением минимальной подавляющей концентрации (в 2-4 раза) фторхинолонов. Высокий уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к фторхинолонам (минимальная подавляющая концентрация > 64,0 мг/л) обычно связан с двумя и более мутациями в одном или обоих чувствительных ферментах.

Активное выведение. В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов устойчивости, связанной с активным выведением хинолонов. У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней.

В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P.aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

Макролиды и линкосамиды

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия макролидных и линкосамидных антибиотиков является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S субъединицы рРНК. Известно около

20 генов (*erm* - *erythromycin ribosome methylation*), кодирующих фермент метилазу, эти гены ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Описано два варианта синтеза метилазы: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента не зависит от внешних условий. Соответственно, бактерии проявляют устойчивость ко всем макролидам и линкосамидам. При индуцибельном типе синтеза фермента для его начала необходима индукция. Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми макролидами и линкосамидами, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. В отличие от этого, синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам и линкосамидам. Таким образом, в клинической практике могут встречаться стафилококки устойчивые как ко всем макролидам и линкосамидам, так и только к 14- и 15-членным макролидам.

У ряда микроорганизмов (*H. pylori*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *Propionibacterium* spp.) известен и другой механизм модификации мишени для макролидов и линкосамидов – в результате мутаций в 23S субъединицы рРНК снижается сродство к антибиотикам и формируется клинически значимая устойчивость. При этом механизме наблюдают перекрестную резистентность ко всем макролидам и линкосамидам.

Активное выведение. Активное выведение макролидов и линкосамидов осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности. Значение этого механизма

резистентности окончательно не установлено. Линкосамиды и 16-членые макролиды сохраняют активность.

Гены *mef* локализованы на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает достаточно эффективное внутри- и межвидовое распространение.

Ферментативная инактивация. Ферменты, инактивирующие макролиды и линкосамиды, описаны среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них обладают широким субстратным профилем (макролидфосфотрансферазы *E.coli* и *Staphylococcus* spp.), другие инактивируют только отдельные антибиотики (эритромицинэстеразы, распространенные среди семейства *Enterobacteriaceae*, линкомицинацетилтрансферазы *Staphylococcus* и *Enterococcus*). Распространение и клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико.

В России устойчивость к макролидам и линкосамидам закономерно распространена среди метициллинорезистентных стафилококков. Среди метициллиночувствительных стафилококков частота устойчивости, как правило, не превышает 10 %.

В Европе в последние годы наблюдается тенденция к росту устойчивости к макролидам среди *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, что связывают со значительным увеличением объема применения современных макролидов (азитромицина, кларитромицина, рокситромицина) в качестве препаратов первого выбора. Целесообразность такого расширения показаний вызывает дискуссии.

Надежных данных о многолетней динамике устойчивости *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* к макролидам в России нет. Однако фиксируемый в последние годы уровень частоты устойчивости от 8 % до 12 %, должен вызывать настороженность.

Тетрациклины

Активное выведение. Этот механизм является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Детерминанты резистентности обычно локализованы на плазмидах, что обеспечи-

вает их быстрое внутри- и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (TetA, TetE) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (TetK, TetL) среди грамположительных.

Защита рибосомы. Известно семейство защитных белков, которые позволяют бактерии синтезировать белок, несмотря на связывание с рибосомой молекулы тетрациклина. Механизм подобной защиты неизвестен. Описано, по меньшей мере, 5 генов, кодирующих защитные белки, они распространены среди грамотрицательных и грамположительных бактерий и детерминируют устойчивость ко всем тетрациклинам.

Частота устойчивости к тетрациклинам среди клинически наиболее значимых микроорганизмов достаточно высока, что не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций.

Гликопептиды

Модификация мишени действия. Механизм действия гликопептидов заключается в блокировании завершающей стадии синтеза пептидогликана путем связывания молекулы антибиотика с концевыми аминокислотами в боковой пептидной цепочке (D-аланин-D-аланин).

Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.

Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализуются на плазмидах, а фенотипа VanB – в основном на хромосомах. Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB – вариабельная резистентность к ванкомицину и чувствительность к тейкопланину. Фенотип VanC характерен для *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* и *E. flavescens*, проявляющих природно-низкий уровень устойчивости к ванкомицину.

Устойчивость энтерококков к гликопептидам является серьезной проблемой в отделениях интенсивной терапии в США и Западной Европе. Чаще всего устойчивость отмечают у штаммов *E. faecium*, ее частота может достигать от

15 % до 20 %. Достоверных данных о выделении ванкомицинорезистентных энтерококков в России нет.

Сообщения о выделении единичных штаммов метициллинорезистентных и метициллиночувствительных *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (GISA) появились в Японии и США только в последние годы. Для штаммов со сниженной чувствительностью характерно утолщение клеточной стенки, уменьшение аутолитической активности. Обсуждается возможность избыточной продукции мишеней действия гликопептидов. Снижение чувствительности к гликопептидам было описано ранее среди коагулазонегативных стафилококков.

На практике при выделении ванкомицинорезистентных энтерококков и стафилококков необходимо проявлять настороженность, тщательно проверять чистоту исследуемой культуры и точность ее идентификации. Так, необходимо иметь в виду, что некоторые грамположительные бактерии обладают природной устойчивостью к гликопептидам: *Lactobacillus* spp., *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp.

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламиды и триметоприм блокируют различные этапы одного метаболического пути бактерий – синтез фолиевой кислоты, благодаря чему между ними отмечается выраженный синергизм. Сульфаниламиды, являющиеся структурным аналогом парааминобензойной кислоты, являются конкурентными ингибиторами дигидроптеоратсинтетазы. Триметоприм подавляет активность дигидрофолатредуктазы.

Формирование метаболического шунта. Устойчивость к триметоприму может являться результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибиции, а устойчивость к сульфаниламидам – генов дигидроптеоратсинтетазы. Известно несколько типов каждого из устойчивых ферментов, но их происхождение не совсем ясно.

Гены ферментов, устойчивых к ингибированию, часто находятся в составе подвижных генетических элементов (транспозонов) в ассоциации с генами, детерминирующими устойчивость к другим антибиотикам.

Модификация мишени действия. Устойчивость может также сформироваться в результате мутаций в генах указанных ферментов.

Хлорамфеникол

Ферментативная инактивация (ацетилирование) является основным механизмом устойчивости к хлорамфениколу. Гены ферментов хлорамфеникол-ацетилтрасфераз, как правило, локализуются на плазмидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим антибиотикам.

Полимиксины

Полимиксины оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, нарушая целостность цитоплазматической мембраны, действуя подобно поверхностно активным веществам.

Нитрофураны

Механизм действия нитрофуранов изучен недостаточно полно. Считается, что приобретенная устойчивость к этим препаратам встречается крайне редко, о ее механизмах можно судить лишь предположительно.

Нитроимидазолы

Нитроимидазолы активируются в микробной клетке ферментом нитроредуктазой, возникающие при этом свободные радикалы, повреждают ДНК бактерий. Устойчивость у подавляющего большинства анаэробных бактерий отмечается крайне редко и не имеет практического значения.

7.3 Борьба с антибиотикорезистентностью бактерий

Существует несколько способов преодоления резистентности бактерий, связанной с продукцией ими β-лактамаз, среди них:

- синтез антибиотиков новых химических структур, не подверженных действию β-лактамаз (например, хинолоны), или химическая трансформация известных природных структур;
- поиск новых β-лактамных антибиотиков, устойчивых к гидролитическому действию β-лактамаз (новые цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, тиенамицин);
- синтез ингибиторов β-лактамаз.

Использование ингибиторов β-лактамаз позволяет сохранить преимущества известных антибиотиков. Хотя идея о том, что β-лактамные структуры могут ингибировать бета-лактамазы, возникла еще в 1956 году, но клиническое применение ингибиторов началось только в 1976 году после открытия клавулановой кислоты. Клавулановая кислота действует как «суицидный» ингибитор энзима, вызывая необратимое подавление β-лактамаз. Такое ингибирование β-лактамаз осуществляется путем реакции ацилирования, аналогично реакции, при которой β-лактамный антибиотик связывается с пенициллинсвязывающими белками. По структуре клавулановая кислота является β-лактамным соединением. Не обладая антимикробными свойствами, она необратимо связывает β-лактамазы и выводит их из строя.

После выделения клавулановой кислоты в последующем были получены другие ингибиторы β-лактамаз (сульбактам и тазобактам). В комбинации с β-лактамными антибиотиками (ампициллином, амоксициллином, пиперациллином и др.) они проявляют широкий спектр активности в отношении продуцирующих β-лактамазы микроорганизмов.

Другой путь борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов состоит в организации мониторинга распространенности резистентных штаммов с помощью создания международной сети оповещения. Выявление возбудителей и определение их свойств, в том числе чувствительности или резистентности к антибиотикам, необходимо проводить во всех случаях, особенно при регистрации внутрибольничной инфекции. Результаты таких исследований необ-

ходимо обобщать по каждому родильному дому, больнице, микрорайону, городу, области и т.д. Полученные данные об эпидемиологическом состоянии нужно периодически доводить до сведения лечащих врачей. Это позволит правильно выбрать при лечении ребенка тот препарат, к которому большинство штаммов чувствительно, и не назначить тот, к которому в данном районе или лечебном учреждении большинство штаммов резистентны.

Ограничение развития устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам может быть достигнуто при следовании определенным правилам:

- проведение рационально обоснованной антибиотикотерапии, включая показания, целенаправленный выбор с учетом чувствительности и уровня резистентности, дозировку (опасна пониженная дозировка!), длительность (в соответствии с картиной заболевания и индивидуальным состоянием) – все это предполагает повышение квалификации врачей;
- обоснованно подходить к комбинированной терапии, используя ее строго по показаниям;
- введение ограничений на применение лекарственных средств («барьерная политика»), что предполагает соглашение между клиницистами и микробиологами о применении препарата лишь при отсутствии эффективности уже используемых средств (создание группы антибиотиков резерва).

Развитие резистентности является неизбежным следствием широкого клинического применения антимикробных препаратов. Разнообразие механизмов приобретения бактериями резистентности к антибиотикам поражает. Все это требует усилий по поиску более эффективных путей применения имеющихся препаратов, направленных на минимизацию развития резистентности и определения наиболее эффективных методов лечения инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Показания для исследования чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»

1 Механизмы антибиотикорезистентности общие закономерности.

2 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы β-лактамные антибиотики (ферментативная инактивация, модификация мишени действия).

3 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы аминогликозиды (ферментативная инактивация, модификация мишени действия).

4 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы хинолоны, фторхинолоны (модификация мишени действия, активное выведение).

5 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы макролиды и линкосамиды (модификация мишени действия, ферментативная инактивация).

6 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы тетрациклины.

7 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы гликопептиды (модификация мишени действия).

8 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы сульфаниламиды и ко-тримоксазол (модификация мишени действия, формирование метаболического шунта).

9 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам группы полимиксины, нитрофураны, нитроимидазолы.

10 Множественная устойчивость, связанная со снижением проницаемости.

11 Борьба с антибиотикорезистентностью бактерий

8 Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

8.1 Общая характеристика методов

Современные стандартизованные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотическим препаратам подразделяют на методы серийных разведений и диффузионные.

Методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибиотическим препаратам – величины его минимальной подавляющей концентрации.

Минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или на плотной среде.

Для определения минимальной подавляющей концентрации заданные концентрации антибиотических препаратов вносят в питательную среду, которую затем засевают культурой исследуемого микроорганизма, и после инкубации оценивают наличие или отсутствие видимого роста.

В зависимости от характера используемой питательной среды различают методы серийных разведений в агаре или в бульоне. В зависимости от объема используемой жидкой питательной среды выделяют методы серийных макро- и микроразведений.

Разновидностью метода серийных разведений является также метод, основанный на использовании только двух концентраций антибиотических препаратов, соответствующих пограничным значениям минимальной подавляющей концентрации. Этот принцип исследования широко используется в автоматизированных системах для определения чувствительности микроорганизмов.

Диффузионные методы определения чувствительности основаны на диффузии АБП из носителя в плотную питательную среду и подавлении роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация АБП превосходит МПК.

В настоящее время существуют две основные модификации диффузионного метода: диско-диффузионный и Е-тест.

В диско-диффузионном методе в качестве носителя АБП используют бумажный диск. Образование зоны подавления роста происходит в результате диффузии АБП из носителя в питательную среду. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста обратно пропорциональна МПК. Однако диско-диффузионный метод позволяет лишь косвенно судить о величине МПК, а результатом исследования является отнесение микроорганизма к одной из категорий чувствительности (чувствительный, промежуточный или резистентный).

Е-тест представляет собой узкую полоску полимера, (0,5 × 6,0 см), на которую нанесен градиент концентраций АБП (от минимальных до максимальных). Подавление роста микроорганизма вокруг полоски Е-теста происходит только в той зоне, где концентрация АБП, диффундирующего из носителя, выше МПК, при этом образуется каплевидная зона ингибиции. Значения концентрации АБП в каждом участке носителя типографским способом нанесены на наружной (обращенной к исследователю) поверхности Е-теста. Величину МПК учитывают в том месте, где граница зоны подавления роста вплотную подходит к носителю. Детальные инструкции по определению чувствительности с использованием Е-тестов прилагаются изготовителем к набору реактивов.

8.1.1 Основные этапы проведения тестирования

Оценка антибиотикочувствительности независимо от конкретного метода предполагает последовательное выполнение нескольких этапов:

- приготовление питательных сред;
- приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма);
- инокуляция;
- инкубация;

- учет и интерпретация результатов, формулировка рекомендаций по лечению.

Диффузионные методы включают также этап наложения дисков или полосок Е-теста на плотную питательную среду.

8.1.1.1 Приготовление питательных сред для определения чувствительности

Для оценки чувствительности используют специально предназначенные для этой цели среды, разрешенные к применению в Российской Федерации в установленном порядке и по своим характеристикам удовлетворяющие требованиям. Внутрилабораторный контроль качества среды проводят при использовании всех сред, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке.

Вид питательной среды для оценки чувствительности определяют выбранным методом проведения исследования (агар или бульон), а также видом тестируемого микроорганизма.

Выбранную питательную среду для определения чувствительности готовят из сухой среды промышленного производства в соответствии с инструкцией изготовителя. После автоклавирования питательную среду сразу же разливают в стерильные пробирки или в чашки Петри, или (если необходимо) колбы со средой помещают на водяную баню при 48-50 °С, где выдерживают до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят термолабильные питательные добавки и/или рабочие растворы антибиотиков, а затем разливают в пробирки или в чашки Петри.

Агар разливают по чашкам слоем толщиной 4 мм (на чашку диаметром 100 мм требуется 25 мл агара, на чашку диаметром 90 мм – 20 мл). Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания. Приготовленные указанным образом чашки Петри предпочтительнее использовать немедленно. Допус-

кается хранение в запаянных полиэтиленовых пакетах в холодильнике при 4-8 °С в течение 5 суток.

8.1.1.2 Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма)

Общим и принципиально важным для всех методов тестирования является стандартизация суспензии исследуемого микроорганизма, ее концентрация должна составлять 1,5 × 10 КОЕ/мл. Практически наиболее приемлемым методом оценки концентрации бактериальной суспензии является измерение ее оптической плотности. Оптическая плотность бактериальной суспензии с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Контроль оптической плотности суспензии можно также осуществлять спектрофотометрически (денситометрически). Существуют коммерчески доступные стандарты мутности и спектрофотометры. Бактериальную суспензию можно готовить либо из бульонной, либо из агаровой культуры.

Приготовление инокулюма из агаровой культуры. Для приготовления инокулюма используют чистую суточную культуру микроорганизмов, выросших на плотных питательных средах. Отбирают несколько однотипных, четко изолированных колоний, выросших на неселективных плотных питательных средах. Петлей переносят незначительное количество материала с верхушек колоний в пробирку со стерильным физиологическим раствором или питательным бульоном, доводя плотность инокулюма точно до 0,5 по стандарту МакФарланда. Инокулюм следует использовать в течение 15 минут после приготовления.

Приготовление инокулюма из бульонной культуры. При определении чувствительности быстро растущих бактерий с обычными питательными потребностями для приготовления инокулюма также можно использовать 5-6 часовую бульонную культуру микроорганизма. Для этого отбирают несколько

однотипных изолированных колоний, петлей переносят незначительное количество материала в пробирку с 4,0-5,0 мл жидкой неселективной питательной среды. Инкубируют при 35 °С. Примерно через 5-6 ч инкубации плотность микробной суспензии приблизительно соответствует необходимой, и ее точно доводят до 0,5 по МакФарланду путем добавления стерильного бульона или физиологического раствора.

Стандарт МакФарланда может быть либо приобретен, либо приготовлен в лаборатории.

Приготовление стандарта 0,5 по МакФарланду. К 0,5 мл раствора $BaCl_2$ в концентрации 0,048 моль/л (1,175 % раствор $BaCl_2 \times 2\ H_2O$) медленно при тщательном перемешивании добавить 99,5 мл раствора H_2SO_4 в концентрации 0,18 моль/л (1 %) до получения гомогенной суспензии. Правильность приготовления суспензии необходимо проверить на спектрофотометре. Поглощение при использовании кюветы 1 см должно составить 0,08-0,10 при длине волны 625 нм.

Полученную суспензию необходимо разлить по 4-6 мл в пробирки с герметично закрывающимися крышками. Пробирки должны быть такого же диаметра, как и используемые для приготовления бактериальной суспензии.

Хранить пробирки с суспензией необходимо в темноте при комнатной температуре. Перед использованием пробирки необходимо тщательно встряхивать и оценивать однородность суспензии. При появлении видимых частиц пробирки изымаются из употребления. Стандарт мутности необходимо обновлять или проверять его оптическую плотность ежемесячно.

8.1.2 Методы серийных разведений

8.1.2.1 Приготовление растворов АБП для методов серийных разведений

Общим и крайне важным этапом для всех методов серийных разведений является приготовление растворов АБП. Различают «основные» растворы АБП

(пригодные для хранения) и «рабочие» - те, которые необходимо использовать "*ex tempore*" для приготовления питательных сред.

Для приготовления основных растворов АБП необходимо использовать субстанции АБП с известной активностью, лекарственные формы не пригодны. Для взвешивания субстанций необходимо использовать электронные лабораторные весы с точностью до 4 знака, для измерения объёмов – калиброванные дозаторы и пипетки.

Основные растворы АБП готовят в концентрации 1000,0 мкг/мл и выше. Навески АБП для приготовления базовых растворов готовят с учетом их активности. Расчет навески АБП для приготовления базового раствора проводят по формуле:

$$V\ \text{практ.} = \frac{m\ \text{АБ практ.} \times V\ \text{теор.}}{m\ \text{АБ теор}}, \qquad (3)$$

где V практ. – объём растворителя для растворения практической навески, мл;

m АБ практ. –полученная навеска АБП, мл;

m АБ теор. – расчётная (теоретическая) навеска АБП, мл;

V теор. – объём растворителя для растворения теоретической навески, мл;

Взвесить точно расчётное количество порошка практически невозможно. Поэтому готовят близкую к расчётной навеску, а затем пересчитывают количество необходимого растворителя.

В связи с тем, что АБП существенно различаются по растворимости, в ряде случаев возникает необходимость использовать различные вещества для первичного растворения (солюбилизации) препаратов (растворители) и для доведения их до заданной концентрации (разбавители). В тех случаях, когда растворители и разбавители являются разными веществами, для растворения АБП необходимо использовать минимально возможное количество растворителя.

Отличные от воды растворители и разбавители для отдельных АБП приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Растворители и разбавители, используемые для приготовления основных растворов АБП

Антибиотик	**Растворитель**	**Разбавитель**
1	2	3
Ампициллин	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0
Амоксициллин	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0
Азитромицин	95 % этанол или ледяная уксусная кислота	Питательная среда
Азтреонам	Натрия бикарбонат насыщенный раствор	Вода
Цефазолин	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0
Цефалотин	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0	Вода
Цефуроксим	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0	Вода
Цефтазидим	Натрия карбонат	Вода
Цефепим	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,0
Имипенем	Фосфатный буфер 0,01 моль/л pH 7,2	Фосфатный буфер 0,01 моль/л pH 7,2
Азитромицин	95 % этанол или ледяная уксусная кислота	Питательная среда
Эритромицин	95 % этанол или ледяная уксусная кислота	Вода
Кларитромицин	95 % этанол или ледяная уксусная кислота	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 6,5
Хлорамфеникол	95 % этанол	Вода
Налидиксовая кислота Эноксацин Норфлоксацин Офлоксацин Левофлоксацин	1/2 объема воды затем добавлять по каплям 0,1 моль/л раствор NaOH до растворения	Вода
Нитрофурантоин	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0	Фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0
Рифампин	Метанол	Вода
Сульфаниламиды	1/2 объема горячей воды и минимальное количество 2,5 моль/л раствора NaOH	Вода
Триметоприм	0,05N раствор соляной к-ты до 10 % от конечного объема	Вода

Основные растворы необходимо хранить при температуре не выше минус 20 °С (сроки хранения отдельных АБП при этой температуре существенно различаются). Оптимальными условиями для хранения основных растворов АБП является температура минус 60 °С и ниже, длительность не более 6 месяцев. При этом необходимо иметь в виду, что основные растворы β-лактамных АБП могут терять активность и в более ранние сроки.

После извлечения из холодильника перед открыванием флаконов с основными растворами их необходимо довести до комнатной температуры для предотвращения конденсации влаги. Размороженные основные растворы должны быть использованы для приготовления рабочих растворов, повторное замораживание не допускается. Для приготовления рабочих растворов используется дистиллированная вода.

Из рабочих растворов готовят двукратные разведения АБП. При расчетах за основу берется конечная концентрация АБП в питательной среде равная 1,0 мкг/мл (более высокие – 2, 4, 8, и т.д.; более низкие – 0,5; 0,25; 0,125 и т.д.). При этом реальные концентрации растворов должны учитывать фактор разбавления раствора АБП при приготовлении чашек с плотной питательной средой или при инокуляции. Диапазон двукратных серийных разведений АБП зависит от вида тестируемого микроорганизма, предполагаемой активности АБП и целей исследования.

8.1.2.2 Метод серийных разведений в бульоне

Различают два основных варианта метода серийных разведений в бульоне: макрометод (пробирочный) и микрометод (при величине конечного объема 0,2 мл и меньше). Область применения макрометода из-за низкой производительности ограничивается случаями необходимости оценки чувствительности единичных штаммов.

Макрометод. Тестирование проводят в объеме 1мл каждого разведения АБП с конечной концентрацией исследуемого микроорганизма примерно 5×10^5 КОЕ/мл.

Питательная среда.

Питательный бульон для определения чувствительности разливают по 0,5 мл в каждую пробирку. Количество пробирок определяют необходимым диапазоном разведений АБП и увеличивают на одну для постановки "отрицательного" контроля.

Приготовление серийных разведений АБП (рисунок 21).

Рабочий раствор АБП готовят из основного раствора с использованием жидкой питательной среды. Концентрацию рабочего раствора рассчитывают исходя из необходимой максимальной концентрации в ряду серийных разведений, учитывая фактор разбавления препарата при последующей инокуляции.

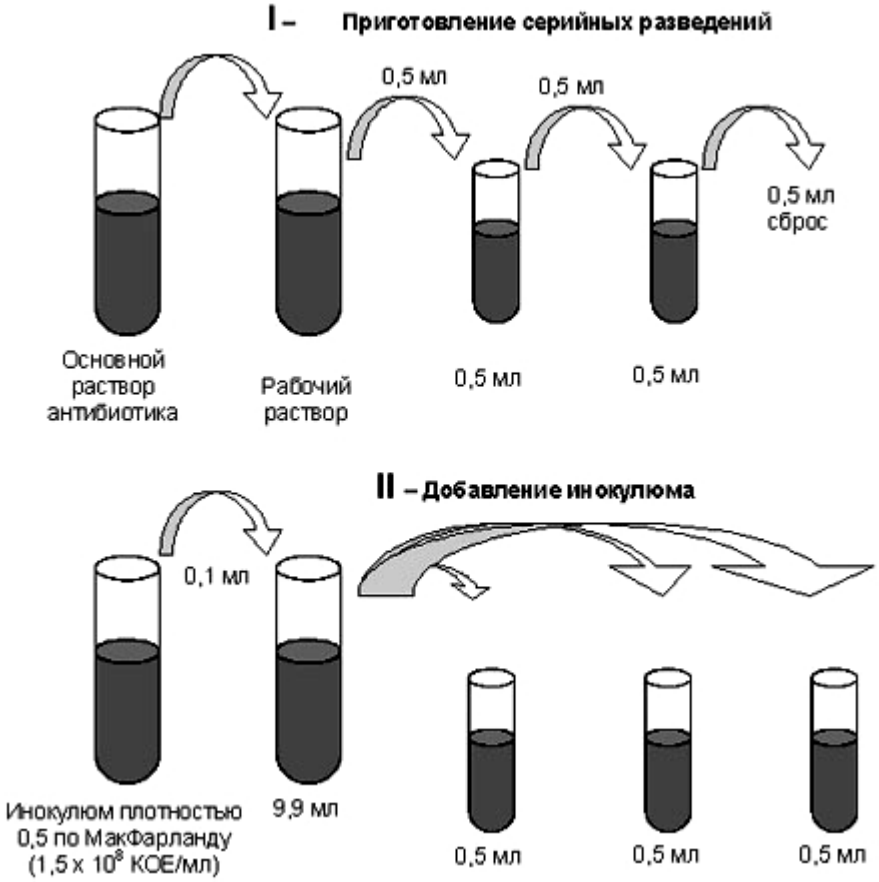


Рисунок 21 – Алгоритм определения чувствительности одной исследуемой культуры к одному АБП методом разведений в жидкой питательной среде

Затем рабочий раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносят в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивают и новым стерильным наконечником переносят 0,5 мл раствора АБП в бульоне во вторую пробирку, содержавшую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяют, пока не будет приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляют.

Таким образом, получают ряд пробирок с растворами АБП, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в 2 раза. Одновременно готовят дополнительные ряды серийных разведений АБП для тестирования контрольных штаммов. Серия разведений обязательно должна включать в себя пограничные концентрации и допустимые диапазоны МПК для контрольных штаммов.

Приготовление инокулюма и инокуляция.

Для инокуляции используют стандартную микробную взвесь, эквивалентную 0,5 по стандарту МакФарланда, разведенную в 100 раз на питательном бульоне, после чего концентрация микроорганизма в ней составит примерно 10^6 КОЕ/мл.

По 0,5 мл инокулюма вносят в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения АБП, и в одну пробирку с 0,5 мл питательного бульона без антибиотика («отрицательный» контроль). Конечная концентрация микроорганизма в каждой пробирке достигнет необходимой - примерно 5×10^5 КОЕ/мл. Инокулюм должен быть внесен в пробирки с разведениями АБП не позднее 15-30 минут с момента приготовления.

Инкубация.

Пробирки закрывают стерильными ватно-марлевыми пробками или металлическим колпачками, и все пробирки с тестируемыми штаммами, кроме пробирки «отрицательный» контроль, инкубируют в обычной атмосфере при температуре 35 °С в течение 16-20 или 20-24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма). Пробирку «отрицательный» контроль помещают в холодильник при 4 °С, где хранят до учета результатов.

Учет результатов.

Для определения наличия роста микроорганизма пробирки с посевами просматривают в проходящем свете. Рост культуры в присутствии АБП сравнивают с референтной пробиркой («отрицательный» контроль), содержащей исходный инокулюм и хранившейся в холодильнике. МПК определяют по наименьшей концентрации АБП, которая подавляет видимый рост микроорганизма.

Микрометод. Преимуществами микрометода является высокая производительность и возможность длительного хранения заранее приготовленных планшет. Тестирование проводят при величине конечного объема 0,2 мл и меньше, что позволяет значительно сократить количество расходных материалов. Методика не имеет отличий от макрометода, за исключением используемых объемов питательного бульона с разведениями антибиотиков и инокулюма, но требует дополнительного оснащения лаборатории многоканальными пипетками, 96-луночными планшетами для иммунологических исследований (с плоским дном) со стерильными крышками.

Первым этапом является изготовление планшет, пригодных для хранения. После внесения рабочих растворов антибиотиков в лунки, запаянные в полиэтилен планшеты могут храниться при температуре ниже минус 60 °С до момента использования. Повторное замораживание-оттаивание не допускается.

Для проведения исследования планшеты после извлечения из холодильника выдерживают до достижения ими комнатной температуры, после чего проводят инокуляцию приготовленной суспензией исследуемого микроорганизма. При проведении инкубации планшет обязательно должен быть закрыт крышкой для предотвращения высыхания содержимого лунок.

Учет результатов проводят визуально или спектрофотометрически, сравнивая рост микроорганизма в присутствии АБП с ростом культуры в ячейке без АБП. За МПК принимают минимальную концентрацию, обеспечивающую полное подавление видимого роста исследуемого штамма. Метод серийных микроразведений в бульоне легко поддается модификациям для разработки

тест-систем. При использовании тест-систем, разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке, следует пользоваться инструкциями изготовителей.

Контроль качества.

При постановке методов серийных разведений в бульоне необходимо проводить контроль роста культуры в среде без АБП. Необходимо также контролировать чистоту суспензии микроорганизма, использованной для инокуляции, путем высева на неселективные среды. Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем качества исследования с использованием соответствующих контрольных (референтных) штаммов.

8.1.2.3 Метод серийных разведений в агаре

Метод серийных разведений в агаре позволяет одновременно определить МПК партии штаммов (от 15 до 30 клинических штаммов + контрольные штаммы, в зависимости от используемой модели инокулятора).

Принцип метода заключается в посеве тестируемых микроорганизмов на чашки Петри с агаром, содержащим последовательные двойные разведения антибиотиков. Одновременно проводят тестирование партии клинических штаммов и соответствующих контрольных штаммов, а также контроль роста микроорганизмов на чашках без АБП и контроль чистоты культуры путем высева образцов инокулюма на неселективные питательные среды.

Приготовление серийных разведений АБП.

Из основного раствора исследуемого АБП готовят рабочий раствор в концентрации в 10 раз превосходящей максимальную из используемых в конкретном исследовании. Затем готовят серию двукратных разведений рабочего раствора. Таким образом, концентрация в АБП в каждом последующем разведении должна быть в 2 раза меньшей, чем в предыдущем. Для приготовления серии разведений используют любые стерильные химически инертные лабора-

торные ёмкости с завинчивающимися крышками объёмом не менее 10 мл (для удобства размешивания).

Питательная среда.

Сухую агаризованную питательную среду растворяют и автоклавируют в соответствии с инструкцией изготовителя. После автоклавирования колбы с питательной средой помещают на водяную баню при 48-50 °С, где выдерживают до достижения указанной температуры, после чего в них асептически вносят рабочие растворы антибиотиков (1 часть рабочего раствора АБП на 9 частей расплавленного агара) и, при необходимости, термолабильные питательные добавки. Затем среду тщательно перемешивают и разливают по чашкам Петри, толщина слоя питательной среды должна быть 3-4 мм.

Вторым способом приготовления чашек Петри с агаром, содержащим разведения АБП, является смешивание питательной среды и раствора АБП непосредственно в чашке Петри. Для приготовления стандартных пластиковых чашек диаметром 90 мм необходимо к 2 мл раствора АБП добавить 18 мл разогретого до 50 °С жидкого агара. Чашки предварительно маркируют с указанием препарата и его концентрации. Очень важно тщательно перемешивать агар до того, как он начнёт застывать для равномерного распределения АБП по всей толще питательной среды. Перемешивание производят на горизонтальной поверхности последовательно плавными разнонаправленными круговыми движениями чашки. После приготовления чашек агар должен затвердеть в горизонтальном положении. Нельзя резко передвигать, переносить чашки до полного застывания агара.

Параллельно с чашками Петри, содержащими растворы антибиотиков, для контроля роста готовят чашки Петри без антибиотиков. Чашки оставляют при комнатной температуре для застывания и подсушивания на 10-12 ч.

Приготовленные указанным образом чашки Петри предпочтительнее использовать немедленно, однако допускается хранение в запаянных полиэтиленовых пакетах при 4-8 °С в течение 5 сут. При этом необходимо иметь в виду, что некоторые бета-лактамные антибиотики (прежде всего, ампициллин, це-

факлор, имипенем), особенно при низких концентрациях не выдерживают даже указанный срок хранения. В этой связи стабильность антибиотиков в приготовленных в лаборатории чашках Петри целесообразно устанавливать экспериментально с использованием референтных штаммов.

Приготовление инокулюма и инокуляция.

Конечная посевная доза исследуемого микроорганизма на поверхности питательной среды должна составлять 10^4 КОЕ. Поскольку коммерческие инокуляторы или стандартная бактериологическая петля диаметром 3,0 мм переносят 1-2 мкл жидкости, концентрация микроорганизмов в исходной суспензии должна быть 10^7 КОЕ/мл. Такую концентрацию можно получить при разведении стандартной микробной суспензии, соответствующей стандарту 0,5 по МакФарланду, в 10 раз. Полученную суспензию необходимо инокулировать на поверхность агара в течение 15 мин после приготовления, при этом образуется пятно диаметром 5-8 мм.

Для контроля качества приготовления суспензий периодически рекомендуется проводить подсчет реальных колониеобразующих единиц путем высева образца приготовленного инокулюма на неселективные питательные среды.

Инкубация.

После инокуляции чашки оставляют при комнатной температуре для подсыхания, далее переворачивают и инкубируют при температуре 35 °С в течение 18-24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма).

Учет результатов.

Учет результатов проводят, поместив чашку на темную не отражающую свет поверхность. За МПК принимают концентрацию, вызвавшую полную ингибицию видимого роста. Для дифференцировки нежного роста от налета, оставшегося после инокулята, в ряде случаев целесообразно использовать увеличение. Появление единственной колонии на чашке с концентрацией на 1 разведение выше, чем явная МПК, можно не учитывать. Результат оценки антибиотикочувствительности имеет смысл учитывать только при подтверждении чистоты культуры (см. контроль качества).

Контроль качества

При постановке методов серийных разведений в агаре необходимо проводить контроль роста культуры на чашке Петри с питательной средой, не содержащей АБП. Важнейшим требованием контроля качества является высев, использованной для инокуляции суспензии на плотную неселективную среду для подтверждения чистоты культуры! Каждая партия тестируемых штаммов сопровождается внутренним контролем качества исследования с использованием соответствующих контрольных (референтных) штаммов.

8.1.3 Общие замечания по методам серийных разведений

Методы серийных разведений являются наиболее точными и информативными, их постановка в практических лабораториях сопряжена со значительными методическим трудностями. Необходимости использования субстанций антибиотиков с известным уровнем активности, строгого соблюдения режимов хранения, тщательного выполнения контроля качества питательных сред, трудоемкости приготовления рабочих растворов антибиотиков.

Использование тест-систем на основе метода микроразведений позволяет избегать трудоемких процедур по стандартизации подготовительных этапов, но при этом обеспечивает получение достоверных количественных результатов по уровню антибиотикорезистентности. Весьма экономичным и простым в исполнении является также вариант метода серийных микроразведений, основанный на использовании двух пороговых концентраций, позволяющий получить качественные результаты.

8.2 Диско-диффузионный метод (ДДМ)

ДДМ определения чувствительности основан на способности АБП диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, посеянных на поверхности агара.

Питательная среда. Для определения чувствительности ДДМ используют такую же, как и для метода разведений в агаре, питательную среду. К качеству питательных сред для постановки диско-диффузионного метода выдвигают те же требования, что и к плотным питательным средам для постановки метода серийных разведений в агаре, соответственно используют и те же методы контроля качества.

Приготовление чашек Петри с плотной питательной средой связано с некоторыми особенностями. Плотную питательную среду готовят в соответствии с инструкцией изготовителя. Важным моментом при определении чувствительности ДДМ является толщина слоя агара в чашке. Она должна составлять (4,0 ± 0,5) мм, что достигается при внесении в чашку Петри диаметром 90 мм строго 20 мл агара, диаметром 100 мм – 25 мл агара, а диаметром 150 мм – 60 мл агара. Перед заполнением расплавленной средой чашки Петри устанавливают на строго горизонтальную поверхность (выверенную по уровню, без впадин и выпуклостей). Соблюдение указанных предосторожностей необходимо в связи с тем, что размер и форма зоны ингибиции роста зависят от глубины и равномерности агарового слоя.

После заполнения чашки оставляют при комнатной температуре для застывания. Хранить чашки можно запаянными в полиэтиленовые пакеты при 4-8 °С, в течение 7-10 сут. При использовании свежеприготовленных чашек или чашек после хранения в холодильнике их необходимо подсушить перед инокуляцией, что достигается инкубацией при 35 °С с приоткрытой крышкой в течение 10-20 мин. Перед инокуляцией необходимо проконтролировать отсутствие конденсата жидкости на внутренней поверхности крышек.

Диски с антибиотиками. Для определения чувствительности ДДМ следует использовать только стандартизированные качественные диски. Изготовление дисков с АБП, необходимых для определения чувствительности диско-диффузионным методом, в лабораторных условиях нецелесообразно. Это связано с жесткими требованиями к исходным материалам (субстанциям АБП, картону) и со значительной трудоемкостью методов контроля качества дисков.

Для получения правильных результатов определения чувствительности ДДМ необходимо строго соблюдать правила хранения и использования коммерческих дисков, в противном случае содержание в них антибиотиков может снизиться ниже допустимого уровня (прежде всего в результате увлажнения) еще до истечения срока годности.

Долговременное хранение дисков с АБП осуществляют в герметичной упаковке в морозильной камере при температуре минус 18 °С и ниже. Небольшие партии дисков, используемые при повседневной работе, можно хранить в холодильнике при температуре 4-8 °С, плотно укупоренными так, чтобы гарантировать невозможность попадания во флакон влаги, кроме того для дополнительной защиты от влаги во флаконах (картриджах) с дисками содержится специальный влагопоглотитель (силикагель).

Флаконы (картриджи) с дисками следует извлекать из холодильника за 1 ч до начала работы и выдерживать герметично закрытыми до достижения ими комнатной температуры, что предотвращает образование конденсата на дисках после открывания флаконов.

Приготовление бактериальной суспензии и инокуляция. При определении чувствительности ДДМ используют стандартный инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащий примерно $1{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Инокулюм следует использовать в течение 15 минут после приготовления. Для инокуляции приготовленных чашек с агаром можно использовать два способа.

1 Наиболее удобным способом инокуляции является использование стерильных ватных тампонов. Тампон необходимо погрузить в стандартную суспензию микроорганизма, затем избыток инокулюма удалить, отжав тампон о стенки пробирки. Инокуляцию проводят штриховыми движениями в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60°.

2 При использовании второго способа стандартный инокулюм наносят пипеткой на поверхность чашки Петри с питательной средой в объеме 1-2 мл, равномерно распределяют по поверхности покачиванием, после чего удаляют

избыток инокулюма пипеткой. Приоткрытые чашки подсушивают при комнатной температуре в течение 10-15 мин.

Аппликация дисков и инкубация. Не позднее, чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды наносят диски с АБП. Аппликацию дисков проводят с помощью стерильного пинцета или автоматического диспенсера. Расстояние от диска до края чашки и между дисками должно быть 15-20 мм. Таким образом, на одну чашку диаметром 100 мм следует помещать не более 6 дисков с АБП. Диски должны равномерно контактировать с поверхностью агара, для чего их следует аккуратно прижать пинцетом.

Непосредственно после аппликации дисков чашки Петри помещают в термостат кверху дном и инкубируют при температуре 35 °С в течение 18-24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма). Увеличение интервала времени между нанесением дисков на поверхность среды и началом инкубации (а соответственно – началом роста исследуемой культуры микроорганизма) приводит к "преддиффузии" АБП в агар и к увеличению диаметра зоны подавления роста (рисунок 22).

Учет результатов. После окончания инкубации чашки помещают кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет настольной лампы падал на них под углом в 45° (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста с учетом диаметра самого диска измеряют с точностью до 1 мм, предпочтительнее пользоваться штангенциркулем или кронциркулем. При измерении зон задержки роста следует ориентироваться на полную ингибицию видимого роста. Не следует обращать внимания на очень мелкие колонии, выявляемые в пределах зоны задержки роста только при особых условиях освещения или увеличении, и едва заметный налет у края зоны. Крупные колонии, выявляемые в пределах четкой зоны ингибиции роста, свидетельствуют о наличии посторонней микрофлоры или о гетерорезистентности популяции, в этом случае необходима повторная идентификация и повторение исследования на антибиотикорезистентность.

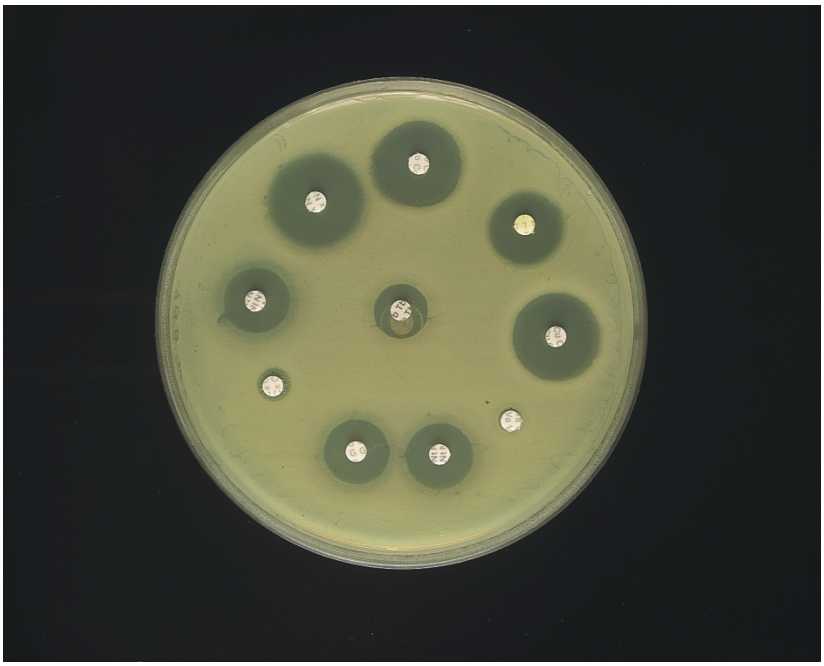


Рисунок 22 – Определение антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом

При оценке антибиотикорезистентности роящихся штаммов протея, зона задержки роста может быть затянута тонкой вуалеобразной пленкой, которая не мешает установлению границы зоны.

При оценке резистентности к сульфаниламидам и их комбинации с триметопримом границу зоны ингибиции роста следует учитывать на уровне ингибиции роста на 80 %. Это связано с тем, что под действием этих препаратов перед полной ингибицией роста возможно завершение 1-2-х циклов пролиферации микроорганизма.

В отличие от описанного выше метода учета результатов, при оценке антибиотикорезистентности стафилококков в отношении оксациллина необходимо учитывать и самые мелкие колонии, выявляемые в пределах четкой зоны ингибиции роста.

Для интерпретации полученных результатов используют таблицы, в которых приведены пограничные значения зон ингибиции роста, позволяющие отнести исследуемую культуру микроорганизма к одной из трех категорий: «чувствительный», «промежуточный», «устойчивый».

1 При отнесении штамма к категории «чувствительный» предполагается, что лечение инфекционной болезни, вызванной данным микроорганизмом, соответствующим антибиотиком в обычных терапевтических дозах будет, скорее всего, успешным.

2 При отнесении штамма к категории «промежуточный» предполагается, что лечение инфекционной болезни, вызванной данным микроорганизмом, соответствующим антибиотиком может быть успешным лишь при использовании повышенных доз препарата или при локализации инфекции в тех локусах человеческого организма, где антибиотик способен концентрироваться в силу его фармакокинетических особенностей (моча).

3 При отнесении штамма к категории «резистентный» предполагается, что лечение инфекционной болезни, вызванной данным микроорганизмом, соответствующим антибиотиком даже в повышенных дозах будет, скорее всего, неудачным.

Поскольку диаметр зоны ингибиции роста исследуемого микроорганизма, получаемый при постановке диско-диффузионного метода в определенных пределах жестко связан с величиной МПК антибиотика, каждому пороговому значению МПК соответствует определенная пороговая величина диаметра зоны ингибиции роста.

Однако в некоторых случаях корреляции между величиной МПК и диаметром зоны ингибиции роста не наблюдается (β-лактамные антибиотики и пневмококки), в такой ситуации для оценки чувствительности необходимо использовать метод серийных разведений, диско-диффузионный метод не приемлем.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»

1 Характеристика современных стандартизованных методов определения чувствительности микроорганизмов.

2 Основные этапы проведения тестирования.

3 Приготовление питательных сред для определения чувствительности микроорганизмов.

4 Приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов.

5 Приготовление инокулюма из агаровой культуры.

6 Приготовление инокулюма из бульонной культуры.

7 Приготовление стандарта 0,5 по МакФарланду.

8 Приготовление растворов АБП для методов серийных разведений.

9 Метод серийных разведений в бульоне.

10 Макрометод серийных разведений в бульоне.

11 Микрометод серийных разведений в бульоне.

12 Метод серийных разведений в агаре.

13 Диско-диффузионный метод.

9 Аллергические реакции связанные с применением АМП

Реакции гиперчувствительности в отношении антибиотиков, применяемых при лечении инфекционных заболеваний, в общем случае могут быть разделены на две группы: предсказуемые (тип А) и непредсказуемые (тип Б). Предсказуемые реакции обычно дозозависимые и протекают в соответствии с фармокинетикой антибиотика и проявляются у здоровых в отношении аллергических реакций людей. Непредсказуемые реакции обычно дозонезависимые, не связаны с фармокологическим действием препарата, происходят у восприимчивых к данному аллергену людей, при этом среди них выделяют непереносимость препарата, идиосинкразию к препарату, аллергию и псевдоаллергические реакции (таблица 22).

Таблица 22 – Примеры гиперчувствительности на антибиотики

Реакция	**Пример**
Тип А	
Передозировка	Отказ печени (ацетаминофен)
Побочные эффекты	Тошнота, головная боль (метилксантины)
Вторичные или непрямые эффекты	Изменение микрофлоры желудочно-кишечного тракта после антибиотиков
Взаимодействие антибиотиков	Эритромицин увеличивает уровень теофиллина в крови
Тип Б	
Непереносимость	Проявление симптомов после принятия препарата
Идиосинкразия	Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Аллергические реакции	Анафилаксия (β-лактамы)

Впервые Карл Ландштейнер выдвинул идею о необходимости мультивалентного взаимодействия для активации иммунного ответа на чужеродные вещества. Такое заключение подразумевает, что антиген должен быть презентирован иммунной системе в мультивалентной форме для развития специфического иммунного ответа (сенсибилизация) и активации иммунопатологических механизмов (эффекторная функция) (рисунок 23).

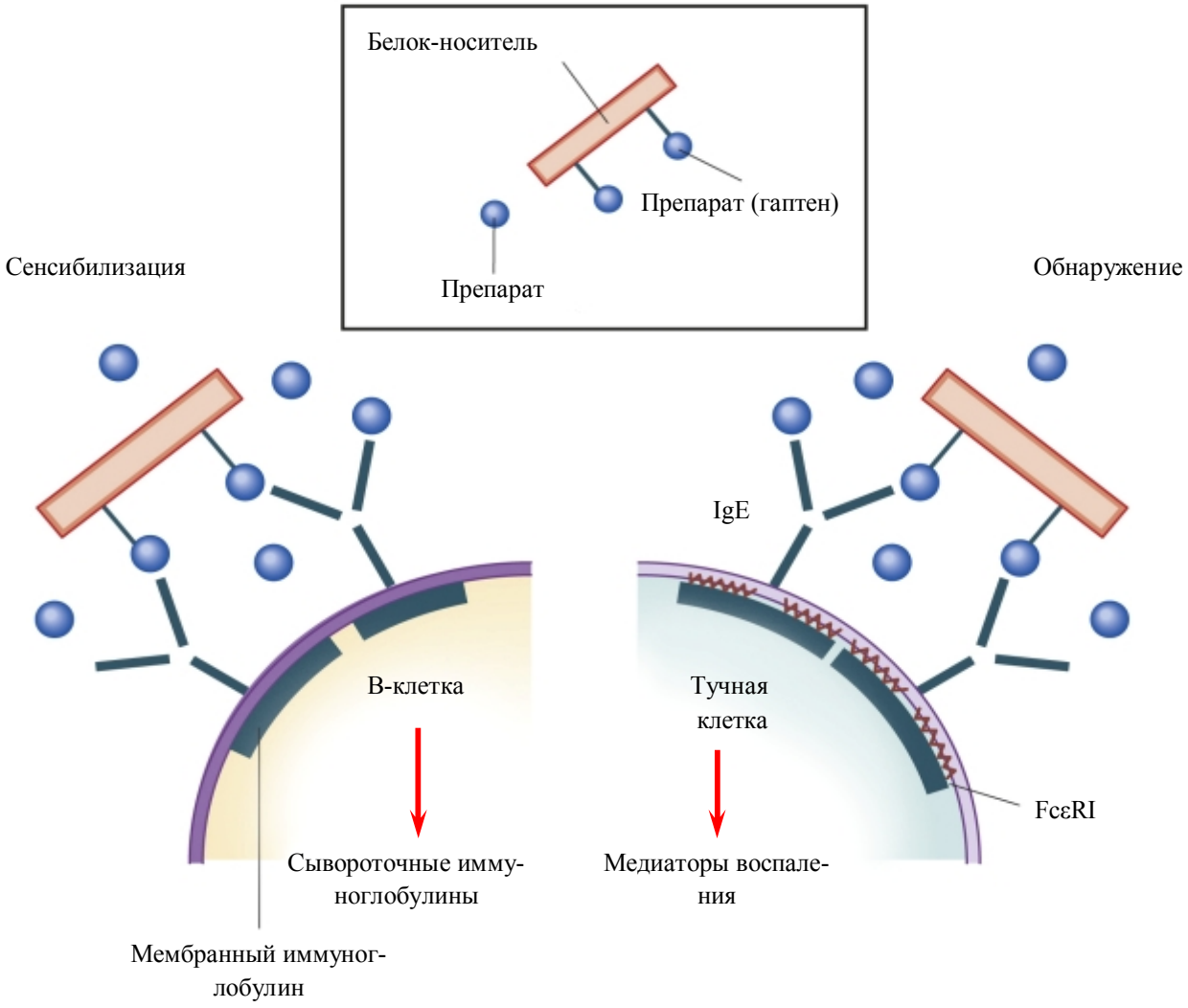


Рисунок 23 – Мультивалентная теория гаптенов лекарственных препаратов. Белковый носитель необходим для полной активации В-клеток (включая помощь от Т-хелперов) с последующей выработкой ими растворимых иммуноглобулинов, а также для индукции тучных клеток, несущих иммуноглобулины Е

Существует два пути, при которых небольшие молекулы (менее 1 кДа) могут соответствовать требованиям мультивалентности. Препараты, такие как пенициллин, при физиологических условиях связываются непосредственно с макромолекулами на поверхности клеток и плазме с формированием мультивалентного гаптен-несущего комплекса. Когда прямая гаптенизация ведет к формированию достаточной плотности эпитопов препарата, возможно разви-

тие препарат-специфического иммунного ответа. В случае β-лактамных антибиотиков, которые хорошо изучены в свете иммунохимии, критичной химической структурой является само β-лактамное кольцо, которое нестабильно и легко ацилирует остатки лизина в белках, что ведет к образованию пенициллоильного эпитопа, являющегося иммунодоминантным в пенициллин-специфическом иммунном ответе. Другие молекулярные преобразования позволяют β-лактамам ковалентно гаптенровать через карбоксильные и тиоловые группы, что ведет к формированию множества недоминирующих, или минорых, детерминант. При этом IgE-опосредованный связанный с минорными детерминантами иммунный ответ к β-лактамам имеет важно клиническое значение вследствие его связи с анафилаксией, тогда как пенициллоильный IgE ответ связан с развитием крапивницы.

Пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы имеют бинарное кольцо, которое, очевидно, обуславливает выраженные, но различные перекрестные иммунологические реакции в ходе иммунного ответа на эти вещества. Цефалоспорины наиболее сходны с пенициллинами иммунохимически, однако индивидуальный иммунный ответ высоко вариабелен. Третье поколение цефалоспоринов (например, цефтазидим) обладает меньшей способностью к формированию перекрестных аллергических реакций по сравнению с первым поколением цефалоспоринов (например, цефалотин). Класс монобактамов является плохими иммуногенами и очень слабо перекрестно реагирует с другими β-лактамами, возможно вследствие отсутствия второго кольца в структуре.

Продукция специфических антител в ответ на поступление антигена обычно затрагивает механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Бактериальные или вирусные продукты могут взаимодействовать с образ-распознающими рецепторами (Толл-подобные рецепторы) дендритных клеток с последующей инициацией процесса антигенпрезентации. Тесная связь между этими «опасными сигналами» и иммуногенностью были недавно продемонстрированы для препаратов, вызывающих контактный дерматит, которые также часто обуславливают раздражения и токсические поражения кожи. Это связано

с их способностью воздействовать на костимуляторные молекулы, например CD86 или CD40, и фосфорилировать сигнальные молекулы в дендритных клетках.

Как известно, макромолекулы содержат множество, но ограниченное количество эпитопов, каждый из которых способен вызывать иммунный ответ различной силы. Удивительно, но небольшие молекулы антибиотиков, такие как пенициллины, могут давать гетерогенные иммунные ответы. Основным эпитопом, наиболее перекрестно реагирующим среди β-лактамов, является пенициллоильная часть. Эти детерминаты образованы кольцами антибиотика, белком носителем и соединяющей их амидной связью. Пенициллоильные антитела связывают пенициллин весьма слабо, что является важным фактором в их патогенезе. В противовес этому иммунный ответ специфичен к боковым цепям β-лактамов, особенно в случае наличия крупного, по сравнению с центральным кольцом, бокового радикала.

Особенности иммунопатологии антибиотиков. Аллергенные препараты могут вызывать широкий спектр иммунопатологических реакций, которые для антитело-зависимых реакций являются клинически неразличимыми от реакций, вызванных макромолекулами. Для пенициллинов диапазон клинических проявлений подразделяется в зависимости от преобладающего эффекторного иммунологического механизма (таблица 23).

Таблица 23 – Иммунопатология пенециллиновых реакций

Тип гиперчувствительности (по Джеллу-Кумбсу)	Механизм	Примеры реакций
I	Анафилактический (IgE-опосредованное повреждение)	Анафилаксия, крапивница
II	Комплемент-зависимый цитолиз (IgG/IgM)	Гемолитическая анемия, тромбоцитопения
III	Повреждение иммунными комплексами	Лекарственная лихорадка
IV	Клеточная гиперчувствительность	Контактный дерматит

IgE-опосредованные реакции могут включать острые анафилактические реакции или крапивницу, происходящие рано или поздно вследствие использования лекарственного препарата и остается даже после прекращения его приема. Второй тип относится к цитолитическим реакциям, обусловленных прямым связыванием препаратов, к примеру, пенициллина. Возможно к тому же формирование иммунных комплексов в результате длительной терапии, что ведет к развитию лекарственной лихорадки, классической сывороточной болезни и различных форм кожного васкулита.

Контактный дерматит развивается вследствие местного применения препарата, хотя на данный момент использование таких сильно сенсибилизирующих лекарственных средств весьма ограничено. Классификация по Джеллу-Кумбсу была предложена до детального анализа различных популяций и функций Т-клеток, однако на настоящий момент исследования в области иммунологии показали, что три типа антитело-зависимых реакций требуют также и участия Т-хелперов. Более того, Т-клетки обуславливают различные реакции воспаления, поэтому опосредованная Т-клетками иммунопатология на данный момент подразделяется на четыре подтипа (гиперчувствительность IVa-IVb) (рисунок 24).

Гиперчувствительность IVa типа включает иммунные реакции Th1 клеток – данная субпопуляция активирует макрофаги путем секреции значительных количеств гамма-интерферона, обеспечивает продукцию изотипов антител, способных к активации системы комплемента, вовлеченных в гиперчувствительность II и III типов (IgG1, IgG3), а также костимулирует провоспалительный ответ (фактор некроза опухоли, илтерлейкин-12) и реакции CD8-лимофцитов. Т-клетки обеспечивают эти реакции путем выработки цитокинов (ИФγ, α-ФНО, ИЛ-18), что обеспечивает активацию моноцитов (к примеру, при кожной туберкулиновой пробе или формировании гранулемы при саркаидозе), а с другой стороны они активируют цитотоксические Т-клетки, что объясняет типичные комбинации реакций IVa и IVc типа.

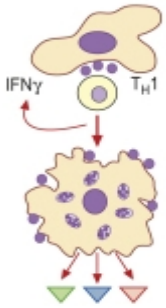
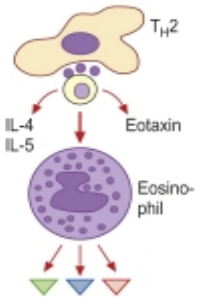
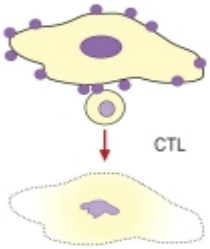
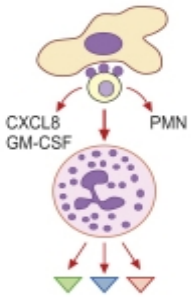
Тип	IVa	IVb	IVc	IVd
Цитокины	ИФγ, α-ФНО	ИЛ-5, ИЛ-4/13	Перфорины, гранзимы (Т-киллеры)	ИЛ-8, ГМ-КСФ
Антиген	Антигенпрезентация или прямая стимуляция	Антигенпрезентация или прямая стимуляция	Клеточный антиген или прямая стимуляция	Антигенпрезентация или прямая стимуляция
Клетки	Активация макрофагов	Эозинофилы	Т-клетки	Нейтрофилы
Патомеха-	 Хемокины, цитоки-ны	 Цитокины, медиа-торы		 Цитокины, медиа-торы
Пример	Туберкулиновая реакция, контактный дерматит	Хроническая астма, маку-лопапулезная экзантема	Контактный дерматит, макулопапулезная и буллезная экзантема	Болезнь Бехчета, острый экзантематозный пусту-

Рисунок 24 – Разновидности гиперчувствительности IV типа

Реакции IVb типа обусловлены участием в иммунном ответе Th2 клеток, которые продуцируют цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, обеспечивающие синтез В-клетками иммуноглобулинов IgE и IgG4, реакцию тучных клеток и эозинофилов, а также ингибирование активности макрофагов, при этом ИЛ-5 ведет к развитию воспалительного ответа, обусловленного эозинофилами, что часто наблюдается при лекарственной гиперчувствительности. К тому же, данный тип реакций связан с IgE-опосредованной аллергией посредством выработки ИЛ-4/ИЛ-13 Th2-клетками и участвует в поздних этапах аллергического воспаления бронхов или слизистой носа (астма или ринит).При реакциях IVc типа Т-лимфоциты могут сами выступать в качестве цитотоксических эффекторных клеток, мигрируя в ткани и уничтожая клетки-мишени за счет действия перфоринов/гранзимов или Fas лигандов. Такие реакции присутствуют в большинстве случаев обусловленной лекарствами замедленной гиперчувствительности, обычно протекающие с другими видами реакций IV типа, сопровождающиеся вовлечением моноцитов, эозинофилов или полиморфноядерных нейтрофилов.

Т-клетки могут координировать нейтрофильный воспалительный процесс, примерами чего может служить стерильное нейтрофильное воспаление кожи, в частности острый экзантематозный пустулез, болезнь Бехчета. В данной обусловленной лекарствами болезни, Т-клетки активизируют нейтрофильные лейкоциты путем продукции CXCL8 и предотвращают их апоптоз с помощью ГМ-КСФ.

Обусловленный препаратами волчанкоподобный синдром был описан для различных средств, в частности прокаинамид, фенитоин, изониазид, сульфасалазин, амиодарон, миноциклин и пеницилламин. Однако, несмотря на интенсивное изучение процессов, вовлеченных в эти медикаментозные аутоиммунные заболевания, механизм их влияния до конца не расшифрован.

Факторы риска развития аллергических реакций на антибиотические препараты. Существует ряд факторов, влияющих на развитие и выраженность АР на АП. Их можно разделить на 3 группы: связанные с АП, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией, связанные с особенностями пациента.

Факторы риска со стороны антибиотических препаратов включают особенности метаболизма и режимы дозирования (доза, длительность и частота введения), а также пути его введения. Большинство иммунологически опосредованных реакций возникают на метаболиты АП. Например, пенициллин имеющий низкую иммуногенность, быстро метаболизируется с образованием нескольких иммунологически реактивных детерминант. Однократные профилактические дозы (например, в хирургии) реже вызывают сенсибилизацию, чем длительное парентеральное применение антибиотиков в высоких дозах. Частые повторные курсы с большей вероятностью могут привести к развитию АР, чем курсы терапии разделенные временным промежутком в несколько лет. По степени риска вызвать сенсибилизацию, пути введения АП располагаются следующим образом: местный > парентеральный > пероральный. Местное применение приводит преимущественно к развитию АР замедленного типа, парентеральное – анафилаксии.

Факторы риска, связанные с сопутствующими заболеваниями и терапией. При ряде заболеваний возрастает частота АР на антибиотики. У пациентов, инфицированных вирусом Эпштейн-Барр (инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирусом, ВИЧ, при хроническом лимфолейкозе, подагре, отмечается значительно более высокая частота возникновения макулопапулезной сыпи, например, при применении ампициллина (от 50 % до 80 %), котримоксазола. У детей с муковисцидозом чаще развивается бронхоспазм, как проявление лекарственной аллергии на АП.

В то же время, наличие атопических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) не является фактором риска развития АР на антибиотики. Поэтому, представляется неоправданным ограничение использования АП только лишь на основании наличия у пациента атопии. Однако необходимо помнить, что анафилактические реакции у пациентов с атопией (бронхиальная астма и др.), могут протекать более тяжело.

Некоторые препараты могут изменять выраженность лекарственной аллергии. Например, β-блокаторы повышают вероятность возникновения и выраженность анафилактических реакций, а также снижают эффективность адреналина при их купировании. Сопутствующая терапия H_1-блокаторами или глюкокортикоидами может снижать выраженность АР. Следует учитывать, что часто для разведения антибиотиков используется прокаин (новокаин), который может являться причиной развития АР.

Факторами риска со стороны больного являются генетические и конституциональные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих АР и др. Дети родителей с АР на АП, имеют в 15 раз более высокий риск развития аллергии на антибиотики. Лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых. Женщины имеют на 35 % более высокий риск развития АР со стороны кожи, чем мужчины. Наличие в анамнезе аллергии к любому лекарственному препарату, является фактором риска развития АР на пенициллин. В свою очередь у пациентов с АР на

пенициллин риск развития реакций на другие АР, не относящиеся к β-лактамам, в 10 раз выше, чем в популяции.

9.1 Клинические проявления аллергических реакций на АБ

Клинические проявления АР на антибиотики:

Полиорганные поражения: Анафилактические реакции; Анафилактоидные реакции; Синдром Стивенса-Джонсона; Сывороточноподобный синдром; Аллергические васкулиты; Лекарственная лихорадка

Моноорганные поражения (преимущественно)

Кожа: Крапивница / отек Квинке; Кожный зуд без крапивницы; Кореподобная сыпь; Фиксированная эритема; Фотосенсибилизация; Контактный дерматит;

Почки: Острый интерстициальный нефрит;

Легкие: Бронхоспазм; Легочные эозинофильные инфильтраты;

Кровь: Эозинофилия; Тромбоцитопения; Гемолитическая анемия; Гранулоцитопения

9.1.1 Полиорганные поражения

Анафилаксия – острая, развивающаяся в течение от 5 до 30 мин после применения АП опасная для жизни реакция, для которой характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмии и др. Термин «анафилаксия» применяется для IgE-опосредованных АР, а для реакций с подобной клинической картиной, без иммунологического механизма (псевдоаллергических), применяется термин «анафилактоидные» реакции. Наиболее частой причиной развития анафилаксии является пенициллин, который обуславливает до 75 % смертей вследствие анафилактических реакций.

Сывороточноподобный синдром (СС). В классическом варианте сывороточная болезнь развивается при введении белков (гетерологичные сыворотки, иммуноглобулины и т.п). Поэтому реакции, аналогичные по клинической картине сывороточной болезни, но развивающиеся при назначении низкомолекулярных соединений, какими являются антибиотики, принято обозначать как СС. В этом случае в качестве антигена выступает комплекс гаптена с эндогенным белком. Основной механизм развития СС связан с образованием иммунных комплексов и с последующей их фиксацией в органах-мишенях, активацией комплемента и цитотоксических клеток.

К АП, наиболее часто являющимися причиной СС, относят β-лактамы, сульфаниламиды и стрептомицин. Обычно СС развивается на 7-21 сутки от начала применения антибиотика. Если пациент получал АП ранее, первые проявления могут возникнуть через несколько часов. Наиболее часто отмечается лихорадка и недомогание (100 %), крапивница (90 %), артралгия (от 50 % до 70 %), лимфоаденопатия, поражение внутренних органов (50 %).

Под **лекарственной лихорадкой (ЛЛ)** подразумевают лихорадку, возникновение которой совпадает по времени с применением АП и которая проходит после его отмены, если нет других причин, объясняющих ее возникновение. ЛЛ может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Патогенез ЛЛ окончательно не установлен, наиболее вероятен иммунокомплексный механизм. Наиболее часто ЛЛ вызывают β-лактамы, сульфаниламиды, стрептомицин, ванкомицин, хлорамфеникол. У госпитализированных пациентов частота возникновения ЛЛ может составлять до 10 %.

Как правило ЛЛ возникает в среднем на 7 сутки от начала терапии АП и почти всегда разрешается спустя от 48 до 72 ч после его отмены. Однако, при повторном применении препарата, ЛЛ может возникать значительно быстрее – в течение нескольких часов. Лихорадка может доходить до 39,0 °С, типичной температурной кривой не существует. Наиболее специфическим симптомом ЛЛ является относительная брадикардия (несоответствие частоты сердечных сокращений выраженности лихорадки). Нередко она сопровождается эозино-

филией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ, тромбоцитопенией, зудящими высыпаниями.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), и токсический эпидермальный некролизис (ТЭН) или синдром Лайелла. Эти синдромы могут протекать как самостоятельно, так и путем перехода более легкой формы в более тяжелую. ССД и ТЭН встречаются с частотой от 1 до 10 (в среднем 1,89) случаев на 1 млн. населения в год.

МЭЭ характеризуется развитием полиморфных эритематозных высыпаний, в среднем спустя через 12 дней после начала применения АП. Сыпь, обычно симметричная, локализуется на дистальных участках конечностей, реже имеет распространенный характер, представлена множественными округлыми папулами (реже пузырьками), которые образуют кольцевидные высыпания различного цвета. Тяжесть состояния и исход зависят от поражения внутренних органов. Летальность при МЭЭ составляет менее 1 %.

Более тяжелой формой МЭЭ является ССД, для которого характерно поражение слизистых оболочек (до 90 %), конъюнктивы (8 %), развитие полостных элементов (пузырьков, реже пузырей). Однако для ССД, в отличие от ТЭН, характерно отторжение эпидермиса не более чем на 10% поверхности тела. Лихорадка и гриппоподобные симптомы часто на 2 сутки предшествуют поражению кожи и слизистых. Вовлечение внутренних органов прогностически неблагоприятно, летальность составляет от 5 % до 6 %.

ТЭН – острое заболевание, характеризующееся лихорадкой, образованием пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30 % поверхности тела и поражением внутренних органов. При ТЭН отмечается наиболее высокая летальность – от 30 % до 40%.

9.1.2 Кожные проявления

Кожные реакции являются наиболее частыми проявлениями аллергии к АП. В среднем у 1 % госпитализированных пациентов возникают кожные проявления.

Крапивница и отек Квинке являются одними из наиболее распространенных проявлений лекарственной аллергии. Среди АП самой частой причиной развития крапивницы является пенициллин. Симптоматика со стороны кожи обычно развивается в течение нескольких часов после применения препарата (в случае предшествующей сесибилизации) и быстро исчезает после его отмены. Хроническая крапивница (длительностью более 6 недель) может сохраняться и после прекращения приема антибиотика, вызвавшего реакцию. Для выяснения этиологической роли АП можно использовать кожные аллергологические пробы. Однако ряд препаратов (полимиксин, ципрофлоксацин и др.) могут вызывать крапивницу без вовлечения IgE, путем активации комплемента или прямого действия на тучные клетки.

Макулопапулезная или кореподобная сыпь является одним из самих частых проявлений лекарственной аллергии, чаще возникает при применении полусинтетических пенициллинов и сульфаниламидов. Обычно локализуется симметрично, проявляется в виде эритематозных пятен и папул, имеющих тенденцию к слиянию, которые редко поражают ладони и подошвы. Сыпь часто возникает на конечностях или местах наибольшего давления.

Высыпания обычно развиваются в течение первой недели применения АП, могут исчезать самостоятельно даже при продолжении его применения. Сыпь не всегда возникает при повторном применении АП, вызвавшего ее впервые. Тем не менее, в редких случаях, высыпания могут прогрессировать вплоть до развития генерализованной эритродермии или эксфолиативного дерматита. Поэтому, при возникновении сыпи, рекомендуется прекратить прием АП.

Контактный аллергический дерматит (КАД) – наиболее типичное проявление АР замедленного типа при нанесении антибиотиков на кожу. Для него характерно наличие зуда, эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, а в случае хронического течения – инфильтрации и лихенизации. Сенсибилизация обычно развивается в течении 6 дней, но если антибиотик или другие, сходные по химическому строению препараты, применялись ранее

(местно или системно), то КАД может развиться через 24 часа. Наиболее частой причиной развития КАД является неомицин.

Реакции фотосенсибилизации принято подразделять на два типа: фотоаллергические (ФАР) и фототоксические (ФТР) реакции, последние встречаются чаще. Для ФТР реакций характерно развитие после назначения АП и воздействия на кожу ультрафиолетовых лучей. Эти реакции имеют дозозависимый характер, возникают в течение нескольких часов после применения АП. Клинические проявления подобны симптомам солнечного дерматита (эритема, чувство жжения) и могут прогрессировать до образования полостных элементов (везикулы, буллы). Наиболее часто реакции ФТР могут вызывать тетрациклины (чаще доксициклин), фторхинолоны (спарфлоксацин > ломефлоксацин, пефлоксацин > ципрофлоксацин > эноксацин, норфлоксацин, офлоксацин), налидиксовая кислота, цефтазидим, триметоприм.

ФАР развиваются с участием иммунологических механизмов: под воздействием ультрафиолетового облучения АП, или его метаболиты, выступают в роли гаптена, вызывая развитие аллергии. ФАР могут протекать как по немедленному, так и по замедленному типу, обычно проявляются экзематозными высыпаниями, но могут иметь место лихеноидные, уртикарные, буллезные элементы. В типичных случаях поражаются открытые участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (лицо, шея, кисти рук).

Описано развитие ФАР при применении сульфаниламидов, пириметамина, фторхинолонов (ломефлоксацин, эноксацин).

9.3 Диагностика аллергических реакций на антибиотики

Клиническая картина, аллергологический анамнез, кожные аллергологические и провокационные пробы составляют основу диагностики АР на антибиотики. Лабораторная диагностика имеет второстепенное значение в связи с недостаточной надежностью.

Кожные аллергологические пробы (КП). Применение КП основано на том, что сенсибилизация развивается не к нативной молекуле антибиотика, а к

комплексам продуктов биотрансформации препарата с белками плазмы. Поэтому применение нативного антибиотика в качестве антигена чаще всего неинформативно, и требуется использование аллергенов, созданных на основе метаболитов АП.

На сегодняшний день детально изучены метаболиты пенициллина и на их основе созданы диагностические аллергены. Для других групп антибиотиков аллергены для постановки КП не разработаны, поэтому КП применяются практически только для диагностики IgE-зависимых АР на пенициллин.

В организме 95 % пенициллина метаболизируется до *пенициллоила*, называемого главной детерминантой. Пенициллоил, связанный с полилизином (бензилпенициллоил полилизин), выпускается в виде коммерческого аллергена для постановки КП (*Pre-Pen, Schwarz Pharma,* США). Минорные детерминанты составляют около 5 % метаболитов пенициллина и включают в себя *пенициллоат, пенициллоил, пениллоат*. В качестве смеси минорных детерминант пенициллина используют щелочной гидролизат пенициллина, последний, с известной долей условности, можно заменить «старыми» (от 7 до 14 дней) щелочными растворами бензилпенициллина, но в этом случае может быть не выявлено до 10 % положительных реакций.

Большая часть антител, которые вырабатываются в ответ на введение пенициллина, направлена против пенициллоила. Главная детерминанта определяет развитие преимущественно ускоренных и поздних реакций, в частности, крапивницы. Минорные детерминанты, по-видимому, имеют особое значение, в развитии опасных для жизни анафилактических реакций, хотя такие реакции могут развиваться и при сенсибилизации только к пенициллоилу. Антитела к минорным детерминантам ответственны менее чем за 7 % положительных КП, однако при проведении КП только с главной детерминантой, может быть пропущено от 10 % до 25 % потенциально положительных реакций. Положительные результаты КП к смеси минорных детерминант указывает на высокий риск развития анафилактических реакций.

В настоящее время не существует коммерческих диагностических аллергенов для постановки КП с полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоринами или карбапенемами. Однако можно рекомендовать использовать КП с полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоринами, имипинемом как дополнение КП с главной и смесью минорных детерминант пенициллина. В этом случае возможно выявление сенсибилизации, обусловленной IgE, антителами не только к β-лактамному кольцу, но и к боковым цепям АП.

Для диагностики клеточно-опосредованных АР (контактный аллергический дерматит) необходимо использовать аппликационные КП.

Провокационные пробы (ПП) проводятся в тех случаях, когда невозможна замена антибиотика, являющегося возможной причиной АР. Учитывая, что ПП потенциально опасны для жизни, при ее проведении следует соблюдать следующие условия:

- ПП противопоказаны, если пациент ранее перенес синдром Стивенса-Джонсона или ТЭН;
- пациента необходимо проинформировать о риске, связанным с и получить его согласие;
- процедура должна выполнятся специалистом, имеющим как опыт проведения ПП, так и опыт оказания помощи пациентам с анафилактическими реакциями;
- ПП должны проводиться в лечебных учреждениях, где возможно оказание помощи в условиях реанимационного отделения.

Как правило, ПП начинают с дозы равной 1 % от разовой терапевтической. Затем, если нет проявлений АР, повторно назначают АП с интервалом 15 минут при парентеральном введении или 60 минут при приеме внутрь. При каждом повторном использовании препарата повышают дозу в 10 раз, достигая терапевтической. Если у пациента в течение последнего года имели место тяжелые анафилактические реакции, процедуру постановки ПП необходимо начинать с 0,1 % разовой терапевтической дозы. Проведение ПП значительно безопаснее, чем использование полной дозы препарата, кроме того, ПП рас-

сматриваются как метод выбора для диагностики псевдоаллергических реакций. В России, учитывая отсутствие отечественных и зарегистрированных зарубежных диагностических аллергенов для постановки КП, ПП являются единственным достаточно информативным способом диагностики лекарственной аллергии.

Подъязычный тест заключается в применении АП под язык в дозе 1/8 таблетки или от 2 до 3 капель испытуемого препарата. Развитие общих или местных реакций наблюдают в течение 20 минут, а затем еще в течение от 1 до 3 ч (А. Д. Адо, 1975). Однако, очевидны существенные ограничения метода: он применим только в тех случаях, когда при сенсибилизации образуются антитела к нативной молекуле испытуемого препарата. Такие ситуации крайне редки, например, сенсибилизация к нативной молекуле пенициллина развивается менее чем у 1 % пациентов.

Тест **торможения естественной миграции лейкоцитов** (ТТЕМЛ) *in vivo* сводится к подсчету в камере Горяева числа лейкоцитов в изотоническом растворе NaCl после полоскания им и испытуемым препаратом полости рта. Сначала проводят полоскание изотоническим раствором NaCl, затем раствором испытуемого АП, затем проводят еще два полоскания через 15 и 30 минут и подсчитывают количество лейкоцитов в последней порции. Тест считается положительным, если число лейкоцитов снизилось на 30 % и более. Ограничения использования данного метода аналогичны как и для подъязычного теста, причины торможения миграции лейкоцитов при наличии аллергии немедленного типа остаются пока неясными (В. И. Пыцкий, 1991). Корреляция результатов ТТЕМЛ с клиникой требует дальнейшего изучения.

9.3.1 Лабораторные методы диагностики аллергических реакций

Лабораторные методы для диагностики лекарственных АР можно разделить на несколько групп:

1) методы, основанные на оценке дегрануляции тучных клеток или базофилов (тест Шелли, Овери, тест дегрануляции тучных клеток, реакция помутнения Уанье);

2) выявление специфических IgE (различные модификации радиоаллергосорбентного теста, иммуноферментного анализа, и др.);

3) методы, позволяющие оценить преимущественно клеточно-опосредованные реакции (реакция торможения миграции лейкоцитов, бласттрансформации лимфоцитов и др.);

4) оценка состояния различных звеньев иммунной системы, содержания медиаторов аллергического воспаления, метаболитов арахидоновой кислоты.

9.4 Аллергические реакции к отдельным группам АМП

Общие принципы ведения пациентов с выявленными АР на антибиотики включают в себя: отмену препарата, вызвавшего развитие АР; патогенетическую и симптоматическую терапию; адекватную замену АП с учетом возможности перекрестного реагирования; проведение десенсибилизации при наличии абсолютных (жизненных) показаний к назначению АП.

Тактика врача в отношении пациентов, у которых есть указания в анамнезе на АР к АП, зависит как от клинических проявлений, так и от класса антибиотика и более подробно представлена ниже.

Аллергические реакции на β-лактамы

Все β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) содержат 4-членное кольцо, которое определяет их антибактериальную активность и в то же время является общей антигенной детерминантой, обуславливающей явление перекрестной аллергии внутри этой группы антибиотиков. Уровень перекрестного реагирования пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе более высокий при использовании карбапенемов, менее выражен при применения цефалоспоринов и минимальный при назначении монобактамов. У ряда пациентов могут возникать АР на цефалоспорины или полусинтетические пенициллины (около 10 %) без перекрестного реагирования

на пенициллин. Вероятно, это связано с выработкой IgE на боковые цепи цефалоспоринов и полусинтетических пенициллинов.

Пенициллин. Первое сообщение об АР на пенициллин было опубликовано в 1946 году, а в 1949 году зафиксирован первый случай смерти. Пенициллин является одной из наиболее частых причин, вызывающих лекарственные АР и анафилаксию. Частота возникновения АР на пенициллин в среднем составляет около 2 %, однако существует значительный разброс по данным различных исследований от 1 % до 10 %. Такие колебания зависят от многих факторов, таких как предшествующее применение пенициллинов, путь введения, продолжительность лечения, длительность интервала между курсами терапии и др.

Среди клинических проявлений аллергии к пенициллину самыми тяжелыми являются анафилактический шок и СС. По частоте развития на первом месте стоят крапивница и отек Квинке. Реже отмечаются другие реакции.

Вероятность того, что немедленные или отсроченные реакции будут возникать после повторного применения пенициллина у пациентов с аллергией на него в анамнезе, можно оценить постановкой КП с главной детерминантой пенициллина, смесью минорных детерминант и бензилпенициллином.

У пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе положительные КП определяются в среднем в 27 % случаев либо на главную, либо на минорные детерминанты. У пациентов с отсутствием АР на пенициллин в анамнезе положительные КП выявляются в среднем в 6 % случаев. Рациональное использование КП позволяет использовать пенициллин без риска развития АР у 97 % пациентов с аллергической реакцией на пенициллин в анамнезе. Проведенный в 1989 году метаанализ 2000 наблюдений за пациентами с отрицательными кожными пробами к пенициллину, показал, что при повторном назначении пенициллина не отмечалось развития опасных для жизни анафилактических реакций. В то же время у 2 % пациентов наблюдались реакции умеренной и средней степени выраженности (например, крапивница). Таким образом, у пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе и отрицательными КП с детер-

минантами пенициллина, риск развития АР сопоставим с таковым в популяции.

У больных без указаний на аллергию к пенициллину в анамнезе и отрицательными КП риск развития АР ничтожно мал. У лиц с положительными кожными пробами и аллергией на пенициллин в анамнезе реакции при повторном введении пенициллина развиваются в среднем в 60 % случаев. Важно помнить о том, что КП не позволяют оценить риск развития АР не опосредованных IgE.

У пациентов с указаниями на тяжелые АР к пенициллину, но отрицательными КП, перед его использованием необходимо проведение ПП. Используется разовая пероральная доза, наблюдение за состоянием больного проводится не менее 2 часов. На рисунке 25 представлена тактика ведения пациентов с аллергией на пенициллин в анамнезе, которым требуется назначение β-лактамов.

Важно помнить, что сенсибилизация к пенициллину ежегодно снижается примерно на 10 %, а у 78 % пациентов через 10 лет КП на пенициллин становятся отрицательными. Поэтому нельзя говорить об аллергии на пенициллин, как диагнозе, сопровождающем пациента всю жизнь и исключающем применение антибиотиков этой группы.

Большинство пациентов с аллергией на **полусинтетические пенициллины** реагируют также и на пенициллин. Считается, что в основном АР на полусинтетические пенициллины развиваются вследствие выработки IgE на метаболиты β-лактамного кольца.

Однако существуют исследования, показывающие довольно высокую частоту (18,7 %) развития АР в виде высыпаний различного характера при использовании ампициллина у пациентов с отрицательными КП на пенициллин и хорошей переносимостью последнего.

Особенностью АР на аминопенициллины является высокая частота развития (от 5 % до 9 %) макулопапулезных (кореподобных) высыпаний. Механизм их развития изучен недостаточно, главное, что он не обусловлен IgE.

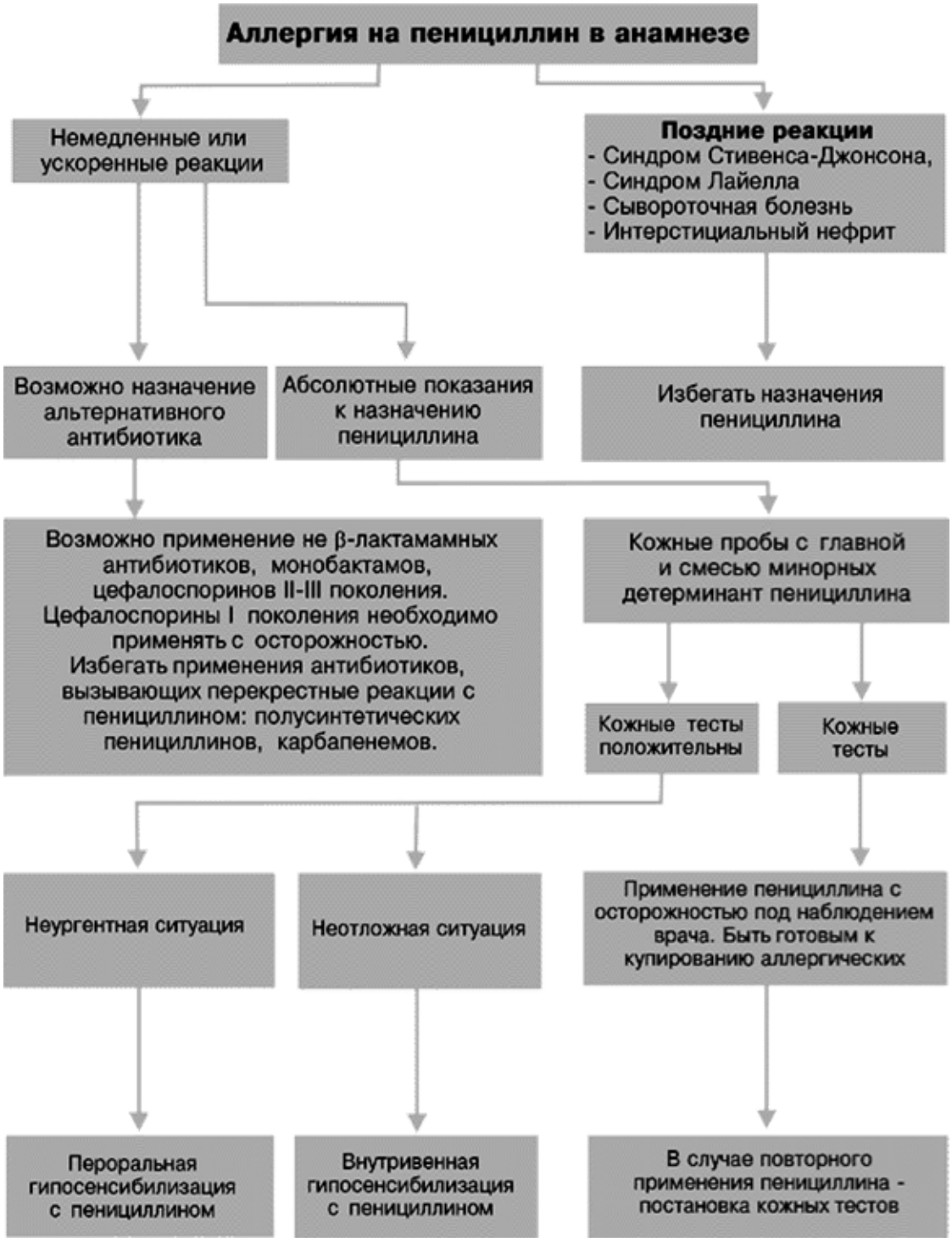


Рисунок 25 – Схема ведения больных с аллергией на пенициллины в анамнезе (R. D. deShazo, 1997)

Предполагается роль замедленного (клеточно-опосредованного) типа аллергии в возникновении этих реакций. Поэтому большинство лиц с макулопа-

пулезной сыпью, возникающей через несколько дней от начала применении ампициллина или амоксициллина, могут получать антибиотик в дальнейшем без существенного риска развития острых АР. Несмотря на это, часто врачи неоправданно выставляют диагноз «аллергия на пенициллин» и в дальнейшем избегают назначения этих препаратов.

Цефалоспорины. Клинически значимое перекрестное реагирование между пенициллинами и цефалоспоринами встречается относительно редко, но, тем не менее, описаны единичные случаи опасных для жизни анафилактических реакций, обусловленных перекрестными реакциями.

Перекрестное реагирование с пенициллином составляет около 10 % для цефалоспоринов I поколения и от 1 % до 3 % для цефалоспоринов II-III поколения. Это объясняется тем, что антитела к цефалоспоринам II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения.

В настоящее время не существует аналога главной детерминанты цефалоспоринов для проведения КП, поэтому при их постановке необходимо сочетать главную, смесь минорных детерминант пенициллина и нативный цефалоспорин.

Карбапенемы. У 50 % пациентов с положительными КП на пенициллин определяются положительные КП на имипенем, что подтверждает наличие высокого уровня перекрестного реагирования между этими группами антибиотиков. Поэтому назначение карбапенемов противопоказано при положительных КП с пенициллином.

Монобактамы имеют одну кольцевую структуру в отличие от двойного кольца других β-лактамов. Перекрестное реагирование между монобактамами и другими β-лактамами клинически не значимо. Поэтому, азтреонам с высокой степенью безопасности может применяться у пациентов с аллергией на пенициллин.

Таким образом, у пациентов с аллергией на β-лактамы в анамнезе и отрицательными КП на детерминанты пенициллина (а в случае полусинтетических

пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов – дополнительно и с этими антибиотиками), эти АП могут применяться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с анафилактическими реакциями. В случае доказанной аллергией на β-лактамы необходимо избегать использования всего класса антибиотиков. При аллергии на β-лактамы можно применять антибиотики любых других групп (макролиды, линкосамиды, фторхинолоны и т.д.). Если невозможно провести адекватную замену и при абсолютных показаниях к назначению b-лактамов, возможно проведение десенсибилизации.

Аллергические реакции на сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Сульфаниламидные антибиотики содержат кольцо р-аминобензойной кислоты, которая является структурной частью ряда других лекарственных средств. Однако случаи перекрестного реагирования между ними встречаются относительно редко. Одним из наиболее частых проявлений аллергии на сульфаниламиды, является генерализованная макулопапулезная сыпь (от 1 % до 4 % пациентов). Реже встречаются АР в виде лекарственной лихорадки, тромбоцито- и нейтропении. Наиболее серьезные – многоформная эритема, синдромы Стивенса-Джонсона, Лайелла. В ряде случаев сыпь может служить начальным проявлением синдрома Стивенса-Джонсона.

Диагностические трудности представляет лихорадка, при приеме ко-тримоксазола, которая может достигает 39 °С и выше. В некоторых случаях лихорадка сопровождается сыпью. В этих случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом Стивенса-Джонсона, скарлатиной, вирусными инфекциями, синдромом Кавасаки.

Ко-тримоксазол является препаратом выбора для профилактики и лечения состояний, обусловленных *P. carinii* у больных со СПИД, в то же время, у таких пациентов высока частота развития АР на сульфаметоксазол (компонент ко-тримоксазола). Нежелательные реакции на сульфаниламиды, как и на другие АП, которые метаболизируются в печени путем N-ацетилирования (рифампицин), встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов в 10 раз чаще, чем в общей популяции. Наиболее характерны реакции в виде макулопапулезных вы-

сыпаний, которые встречаются более чем у 50 % ВИЧ-инфицированных пациентов.

В настоящее время не существует аллергенов для КП или методик исследования *in vitro* для определения сенсибилизации к сульфаниламидам. Отдается предпочтение проведению оральных ПП и оральной десенсибилизации, если ранее не возникали тяжелые АР.

Оральная ПП выполняется в условиях отделения интенсивной терапии. Пациент получает внутрь 1/10 часть от среднетерапевтической дозы, рассчитанной с учетом массы тела. Если в течение 1 часа не отмечается развития нежелательных реакций – назначается полная терапевтическая доза и проводится наблюдение в течение 1 часа. У пациентов с отсутствием реакции при проведении ПП могут возникать нетяжелые нежелательные реакции (кожный зуд, сыпь) у 20 % пацентов, при использовании полной дозы. Указания в анамнезе на реакции в виде крапивницы или апластической анемии являются противопоказаниями к проведению орального провокационного теста и десенсибилизации.

Оральную десенсибилизацию рекомендуется начинать с применения 1 % от полной дозы препарата в первый день, 10 % во второй день, 30 % в третий день и на четвертый день применять полную терапевтическую дозу.

При использовании **фторхинолонов** АР возникают у 2,2 % пациентов. Особенно заслуживают внимания фототоксические реакции, которые развиваются после экспозиции при длине волны от 320 нм до 400 нм. Они более характерны для ломефлоксацина, спарфлоксакцина, пефлоксацина, флероксацина. При приеме ломефлоксацина в вечернее время риск развития фототоксических реакций у больных достоверно снижается по сравнению с приемом в утренние часы.

Значительно реже встречаются лекарственная лихорадка, крапивница, отек Квинке, васкулиты, сывороточноподобный синдром, анафилактоидные реакции. Так, при применении ципрофлоксацина, в расчете на 1 миллион случаев использования препарата, анафилактический шок развивался у 0,33 %; анафи-

лактические реакции – у 0,2 %; отек гортани – у 0,55 %; отек Квинке – у 0,9 %; сывороточноподобный синдром – у 0,025 %; аутоиммунная гемолитическая анемия – у 0,013 % пациентов. Описаны единичные случаи развития синдрома Лайелла, кожного васкулита, фиксированных высыпаний, аллергической нефропатии при использовании ципрофлоксацина. Перекрестное реагирование между фторхинолонами изучено недостаточно, однако, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать наличие высокой частоты перекрестных реакций между препаратами этой группы.

АР при применении **макролидов** отмечаются редко – от 0,5 % до 1,0 %. Наиболее часто аллергия на макролиды проявляется в виде кожных форм – крапивницы и макулопапулезных экзантем. В литературе описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении макролидов. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют, поэтому возможно использование других макролидных антибиотиков, при указании в анамнезе на аллергию к какому либо макролиду. По частоте развития АР макролидные антибиотики располагаются следующим образом: кларитромицин (1-3 %) > эритромицин (1 %) > азитромицин (0,7-1,8 %) > рокситромицин (0,8 %) > мидекамицин (0,15 %).

Тетрациклины обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина.

Апластическая анемия после лечения **хлорамфениколом** (левомицетином) не является аллергической. Иммунологический механизм лежит в основе редких проявлений IgE-зависимых (крапивница, анафилаксия), а также клеточно-опосредованных реакций.

При применении **аминогликозидов** АР развиваются очень редко. Описаны лекарственная лихорадка, макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит при применении стрептомицина.

Основные проявления АР, вызываемых **рифампицином**, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолити-

ческой анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. Существуют единичные сообщения о развитии синдрома Лайелла, фиксированной лекарственной эритемы.

Введение **ванкомицина** в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток, и, как следствие, развитие анафилактоидных реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека», для которого характерны генерализованная эритема, кожный зуд, жжение. Медленное, в течение одного часа и более, в/в введение ванкомицина предупреждает развитие реакций у большинства пациентов.

Вопросы для самоконтроля по разделу «Аллергические реакции, связанные с примененнием антимикробных препаратов»

1. Каковы отличия гиперчувствительности немедленного и замедленного типа?
2. Как проявляются аллергические реакции на пенициллин?
3. Каковы приемы снижения аллергической реакции на антибиотики?
4. Каковы особенности клеточных реакций гиперчувствительности?
5. Каковы схема ведения больных с аллергией на пенициллин в анамнезе?

10. Методические рекомендации к лабораторным занятиям

Лабораторная работа № 1 Высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки

Цель работы – выделение чистых культур микроорганизмов из почвы.

Методика выполнения работы.

На чашки Петри с мясопептонным агаром, предварительно засеянным тест-организмом, микробиологической петлей наносят отдельными каплями взвесь почвы. На каждую чашку наносят 10-20 капель, которые, подсыхая, оставляют после себя изолированные комочки почвы. Через 1-2 суток нахождения чашек в термостате при 26-35 °С комочки почвы обрастают колониями, вокруг некоторых обнаруживаются зоны задержки роста тест-организма. Комочки, окруженные зонами, рассевают на свежие чашки с агаром и после того, как вырастут отдельные колонии, их отсеивают для получения чистых культур.

Лабораторная работа № 2 Метод замораживания – оттаивания почвы

Цель работы – выделение чистых культур микроорганизмов из почвы.

Методика выполнения работы.

Отобранный для выделения актиномицетов образец почвы помещается в испаритель бытового холодильника при температуре минус 8 °С. Через час образец извлекается из холодильника и выдерживается при комнатной температуре до полного оттаивания. Процедуру замораживания – оттаивания повторяют дважды. Затем навеску почвы помещают в стерильную водопроводную воду, взбалтывают суспензию в течение 15 мин на круговой качалке при 230 об/мин, после чего различные разведения суспензии высевают на питательную агаровую пластинку в чашках Петри.

Лабораторная работа № 3 Определение способности микроорганизмов к образованию антибиотика

Цель работы – определение способности исследуемого микроорганизма к образованию антибиотика.

Методика выполнения работы.

Стерильный 1,5 % МПА разливают в чашки Петри и на его поверхности производят точечный посев исследуемых микроорганизмов (*B.subtilis* и *B.cereus*) после чего помещают чашки Петри в термостат при температуре 37 °С на 96-120 часов (столь длительный срок инкубирования связан с тем, что антибиотические вещества вырабатываются микроорганизмами в случае конкуренции за питательные вещества, либо при дефиците питательных веществ). После инкубирования выросшие колонии инактивируют с помощью хлороформа и заливают расплавленным и охлажденным до 50-55 °С 0,7 % МПА, содержащим тест-организм, чувствительный к изучаемому антибиотику. Затем чашки помещают на 20-24 ч в термостат при температуре, оптимальной для развития данной тест-культуры. За это время вокруг колоний образуются зоны отсутствия роста тест-организма. Размеры диаметра зон отсутствия роста вокруг колоний микроорганизма бывают различными. Чем больше колония образует антибиотика, тем большей будет зона отсутствия роста тест-организма.

Лабораторная работа № 4 Определение способности микроорганизмов к образованию антибиотика

Цель работы – определение способности исследуемого микроорганизма к образованию антибиотика.

Методика выполнения работы.

Подготавливают чашки Петри с питательным агаром, поверхность агаровой пластинки засевают тест-организмом. Затем в толще агаровой пластинки с помощью пробочного сверла или другого подобного приспособления делают лунки диаметром 6-8 мм. Из центра колонии изучаемого микроба вырезают агаровый блочек пробочным сверлом с внутренним диаметром, равным диаметру лунок. Агаровый блочек вставляют в лунку. На каждой чашке может быть сделано 6-7 лунок и, следовательно, испытано 6-7 различных колоний. Чашки с блочками, помещенными в лунки, переносят в термостат на 20-24 ч, после чего измеряют диаметры зон, образовавшихся вокруг блочков. Чем больше диаметр зоны задержки роста тест-организма, тем активнее колония изучаемого организма.

Лабораторная работа № 5 Определение антибиотической активности микроорганизмов методом перпендикулярного штриха

Цель работы – изучение способности исследуемых микроорганизмов к выработке антибиотических веществ.

Методика выполнения работы.

Испытуемый организм (*B.subtilis, B.cereus*) высевается штрихом (полоской по центру чашки Петри) на поверхность агаровой пластинки чашки Петри. Через 48-72 часа инкубации исследуемых микроорганизмов при температуре 37 °С, перпендикулярно штриху подсеваются тест-организмы (*E.coli, S.aureus*). Чашки помещаются в термостат на 20-24 ч. Если изучаемый организм оказывает антимикробное действие в отношении тест-микробов, то последние будут расти вдали от штриха антагониста

Лабораторная работа № 6 Определение антибиотической активности микроорганизмов методом агаровых блочков

Цель работы – изучение способности исследуемых микроорганизмов к выработке антибиотических веществ.

Методика выполнения работы.

Испытуемый организм (*B.subtilis, B.cereus*) высевается «газоном» в чашке Петри на поверхность МПА (количество МПА 25 мл на чашку). После этого исследуемые микроорганизмы инкубируются в течение 72 ч при температуре 37 °С. Стерильным пробочным сверлом (диаметр 2 см) вырезают агаровые блочки, которые переносят в стерильные чашки Петри. В центр каждой чашки помещают по одному блоку (рисунок 8 а), затем в эти же чашки на свободную их часть наливают МПА, с тем расчетом, чтобы уровень был на 1-1,5 мм ниже уровня блочка (рисунок 8 б) и производят посев тест-организмов (*E.coli, S.aureus*).

Лабораторная работа № 7 Определение количества антибиотика в культуральных жидкостях методом последовательных разведений

Цель работы – определение количества антибиотика в культуральных жидкостях методом последовательных разведений.

Методика выполнения работы.

Стерильный МПБ разливают в чистые стерильные пробирки по 5 мл. В первую пробирку вносят 5 мл испытуемого раствора антибиотика стрептомицина в концентрации 10 мкг/мл (разведение 1:1), тщательно перемешивают и 5 мл смеси переносят во вторую пробирку (разведение 1:2). Затем 5 мл раствора разведения 1:2 смешивают с 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 мл бульона в результате получая разведения 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64; 1:128 и 1:256.

В полученном ряду разведений антибиотического вещества в каждую пробирку вносят определенное количество клеток тест-микроба (*E.coli*). Затем пробирки помещают в термостат на 20-24 ч при температуре, оптимальной для роста тест-микроба. После этого в пробирках определяется наличие или отсутствие роста тест-организма.

Данные результатов исследования заносятся в таблицу

Объект исследования	Номер пробирки											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Разведение	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
Стандарт (10 мкг/мл)												
Испытуемый материал												
Примечание – Знак «-» – отсутствие роста тест микроба; знак «+» – наличие роста.												

Лабораторная работа № 8 Определение антибиотикорезистентности микроорганизмов к различным группам антибиотиков

Цель работы – определение антибиотикорезистентности исследуемого микроорганизма к антибиотикам различных химических групп.

Методика выполнения работы.

Не позднее, чем через 15 мин после инокуляции на поверхность питательной среды исследуемых микроорганизмов (*B.subtilis, B.cereus, S.aureus, E.coli*) наносят диски с АБП. Аппликацию дисков проводят с помощью стерильного пинцета. Расстояние от диска до края чашки и между дисками должно быть 15-20 мм. Таким образом, на одну чашку диаметром 100 мм следует по-

мещать не более 6 дисков с АБП. Диски должны равномерно контактировать с поверхностью агара, для чего их следует аккуратно прижать пинцетом.

Непосредственно после аппликации дисков чашки Петри помещают в термостат кверху дном и инкубируют при температуре 37 °С в течение 24 ч.

После окончания инкубации чашки помещают кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет настольной лампы падал на них под углом в 45° (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста с учетом диаметра самого диска измеряют с точностью до 1 мм, предпочтительнее пользоваться штангенциркулем. При измерении зон задержки роста следует ориентироваться на полную ингибицию видимого роста.

Для полученные результаты заносят в таблицу

Антибактериальные препараты	Диаметры зон ингибиции (мм)		
	R	*I*	*S*

11 Тестовые задания для контроля уровня знаний

Тесты по разделу 1 История развития науки – Антибиотики

1.1. *Назовите фамилию ученого выделившего из культуральной жидкости Penicillium brevi-compactum микофеноловую кислоту оказывающею бактерицидный эффект в отношении возбудителя сибирской язвы*:

1) Р. Гозио;
2) Э. Гартье;
3) П. Эрлих;
4) И.И. Мечников.

1.2. *Назовите фамилию ученого, применившего ацидофильную палочку для лечения кишечных расстройств*:

1) Р. Гозио;
2) Э. Гартье;
3) П. Эрлих;
4) И.И. Мечников.

1.3. *Назовите фамилию ученого, применившего болгарскую палочку для лечения кишечных расстройств*:

1) Р. Гозио;
2) Э. Гартье;
3) П. Эрлих;
4) И.И. Мечников.

1.4. *Назовите фамилию ученого, синтезировавшего препарат сальварсан*:

1) Р. Гозио;
2) Э. Гартье;
3) П. Эрлих;
4) И.И. Мечников.

1.5. *Назовите ученого, открывшего антибактериальное действие пенициллина*:

1) О. Блек;
2) А. Флеминг;
3) З. Ваксман;
4) Г. Домагк.

1.6. *Назовите фамилию ученого, открывшего антибактериальное действие стрептоцида.*

1) О. Блек;
2) А. Флеминг;

3) З. Ваксман;
4) Г. Домагк.

1.7. *Назовите фамилию ученого, открывшего антибактериальное действие стрептомицина*:

1) О. Блек;
2) А. Флеминг;
3) З. Ваксман;
4) Г. Домагк.

1.8. *Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой был выделен антибиотик грамицидин С из штамма*:

1) Actinomyces violaceus;
2) Bacillus brevis;
3) Pseudomonas pyocyanea;
4) Cephalosporium acremonium.

1.9. *А. Флемингом, Э. Чейни, Х. Флори был получен антибиотик пенициллин из плесневого гриба вида:*

1) Penicillium camemberti;
2) Penicillium notatum;
3) Penicillium brevi-compactum;
4) Penicillium crustosum.

1.10. *З.В. Ермольевой с сотрудниками был получен антибиотик пенициллин из плесневого гриба вида:*

1) Penicillium camemberti;
2) Penicillium notatum;
3) Penicillium brevi-compactum;
4) Penicillium crustosum.

Тесты по разделу 2 Взаимоотношения микроорганизмов в естественных условиях

2.1. *Как называется состояние, при котором продукты жизнедеятельности одного микроорганизма, содержащие еще значительное количество энергии, потребляются другими микроорганизмами в качестве питательного материала:*

1) метабиоз;
2) паразитизм;
3) мутуализм;
4) протокооперация.

2.2. *Как называется состояние, при котором субстрат используется одновременно несколькими видами микробов?*

1) комменсализм;
2) мутуализм;
3) синтрофия;
4) симбиоз.

2.3. *Как называется состояние, при котором что два или более вида микроорганизмов при совместном развитии создают для себя взаимовыгодные условия:*

1) метабиоз;
2) мутуализм;
3) синтрофия;
4) симбиоз.

2.4. *К какому типу симбиотических взаимоотношений относят состояние, при котором микроорганизмы совместно используют субстрат:*

1) метабиз;
2) паразитизм;
3) мутуализм;
4) протокооперация.

2.5. *К какому типу симбиотических взаимоотношений относят состояние, при котором наблюдается мирное сожительство разных видов микроорганизмов:*

1) комменсализм;
2) мутуализм;
3) синтрофия;
4) симбиоз.

2.6. *К какому типу симбиотических взаимоотношений относят состояние, при котором наблюдается совместное сожительство микроорганизмов, не способных существовать раздельно:*

1) комменсализм;
2) мутуализм;
3) синтрофия;
4) симбиоз.

2.7. *Как называется состояние, при котором один вид микроорганизмов тем или иным способом угнетает или полностью подавляет рост и развитие других видов:*

1) паразитизм;
2) хищнечество;
3) симбиоз;
4) антагонизм.

2.8. *Как называется форма взаимоотношений, при которой развитие некоторых микроорганизмов происходит за счет веществ тела (клетки) других организмов:*

1) паразитизм;
2) хищнечество;
3) симбиоз;
4) антагонизм.

2.9. *Как называется состояние, при котором микробы поглощают клетки других видов микроорганизмов и используют их в качестве питательного материала:*

1) паразитизм;
2) хищнечество;
3) симбиоз;
4) антагонизм.

2.10. *К группе «пассивного» антагонизма следует отнести:*

1) взаимоотношения микроорганизмов, складывающиеся при совместном развитии разных видов, которые нуждаются в одних и тех же питательных веществах;
2) насильственный антагонизм;
3) образованием микробами органических кислот, спиртов или других продуктов обмена, происходящим в результате использования отдельных компонентов субстрата;

4) образованием и выделением в окружающую среду антибиотических веществ.

2.11. *В группу «активного» антагонизма микроорганизмов следует включить взаимоотношения, обусловленные:*

1) взаимоотношения микроорганизмов, складывающиеся при совместном развитии разных видов, которые нуждаются в одних и тех же питательных веществах;

2) насильственный антагонизм;

3) образованием микробами органических кислот, спиртов или других продуктов обмена, происходящим в результате использования отдельных компонентов субстрата;

4) образованием и выделением в окружающую среду антибиотических веществ.

Тесты по разделу 3 Выделение продуцентов антибиотических веществ и методы определения их биологического действия

3.1. *Какой из ниже перечисленных методов не относится к методам выделения микроорганизмов-продуцентов антибиотиков:*

1) высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки;
2) метод обогащения почвы;
3) метод центрифугирования почвенной суспензии;
4) перекрестный антагонизм.

3.2. *При проведении какого из методов почву обогащают организмами тех видов, по отношению к которым хотят получить антагонист*:

1) высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки;
2) метод обогащения почвы;
3) метод центрифугирования почвенной суспензии;
4) метод замораживания – оттаивания почвы.

3.3. *Какой из методов используется для выделения актиномицетов из почв, особенно из почв в весеннее время, когда в ней развивается большое число грибов и бактерий:*

1) высев почвенной взвеси в воде на поверхность агаровой пластинки;
2) метод обогащения почвы;
3) метод центрифугирования почвенной суспензии;
4) метод замораживания – оттаивания почвы.

3.4. *Какой из методов идентификации видов актиномицетов-антагонистов был открытый выдающимся русским ученым Цветом в 1903 г:*

1) перекрестный антагонизм;
2) метод хроматографии;
3) метод центрифугирования почвенной суспензии;
4) метод замораживания – оттаивания почвы.

3.5. *Как называется метод обнаружения антибиотиков при выполнении, которого высушенные в вытяжном шкафу полоски бумаги накладываются на агаровую пластинку, предварительно засеянную культурой тест-организма, чувствительной к изучаемому антибиотику:*

1) химический метод обнаружения антибиотиков;

2) физический метод обнаружения антибиотиков;

3) биоавтографический метод;

4) метод лиофилизации фильтратов культуральных жидкостей и экстрагирования их соответствующими растворителями.

3.6. *Какой из хроматографических методов основан на реакциях, в результате которых образуются соединения, выявляемые по соответствующей окраске или обесцвечиванию реактива в месте расположения пятна антибиотика:*

1) химический метод обнаружения антибиотиков;

2) физический метод обнаружения антибиотиков;

3) биоавтографический метод;

4) метод лиофилизации фильтратов культуральных жидкостей и экстрагирования их соответствующими растворителями.

3.7 *Какой из методов не используется при создании новых высокопродуктивных штаммов микроорганизмов:*

1) конъюгация плазмидами;

2) слияние протопластов в том числе межвидовых;

3) трансформация хромосомных генов;

4) биоавтографический метод.

3.8. *Какой из методов позволяет получать гибриды промышленных штаммов стрептомицетов, а так же приводит к увеличению частоты рекомбинаций:*

1) конъюгация плазмидами;

2) слияние протопластов в том числе межвидовых;

3) трансформация хромосомных генов;

4) биоавтографический метод.

3.9. *Какой из методов возможен лишь в том случае, если протопласты заключены в липосомы. При этом методе также возрастает частота рекомбинантов:*

1) конъюгация плазмидами;

2) слияние протопластов в том числе межвидовых;

3) трансформация хромосомных генов;

4) биоавтографический метод.

3.10. *Какой из методов не относится к методам сохранения культур микроорганизмов-продуцентов антибиотиков в активном состоянии:*

1) лиофилизация культур;

2) конъюгация плазмидами;
3) хранение спор в стерильном кварцевом песке;
4) хранение культур при низких температурах.

3.11. *Сущность какого метода состоит в том, что суспензия клеток или спор микроорганизма, приготовленная на среде богатой белками, быстро замораживается при температуре до минус 60 °С и высушивается под вакуумом до остаточной влажности:*

1) лиофилизация культур;
2) конъюгация плазмидами;
3) хранение спор в стерильном кварцевом песке;
4) хранение культур при низких температурах.

3.12. *Какой из ниже перечисленных методов не используется для определения антибиотической активности микроорганизмов, выросших на твердых питательных средах:*

1) метод перпендикулярных штрихов;
2) метод агаровых блочков;
3) метод агарового блочка, находящегося в центре чашки Петри;
4) перекрестный антагонизм.

3.13. *Какой из ниже перечисленных методов используется для определения антибиотической активности микроорганизмов при культивировании их в жидких питательных средах:*

1) метод бумажных дисков;
2) метод тканевых культур;
3) метод с использованием листьев растений;
4) перекрестный антагонизм.

3.14. *Какой из ниже перечисленных методов разработан для выяснения антивирусного действия антибиотиков по отношению к вирусу табачной мозаики:*

1) метод бумажных дисков;
2) метод тканевых культур;
3) метод с использованием листьев растений;
4) перекрестный антагонизм.

3.15. *Какой из ниже перечисленных методов не используется для определения противоракового действия антибиотиков:*

1) методы с использованием экспериментальных животных;
2) метод тканевых культур;
3) пробирочный метод;
4) чашечный метод.

3.16. *При выполнении, какого метода клетки асцитного рака, смешиваются с теплой агаровой средой и заливается в чашки Петри:*

1) методы с использованием экспериментальных животных;
2) метод тканевых культур;
3) пробирочный метод;
4) чашечный метод.

3.17. *При выполнении какого метода если содержимое питательной среды окрашивается метиленовым синим, то это указывает на то, что испытуемый препарат подавляет дегидразную активность клеток асцитного рака:*

1) методы с использованием экспериментальных животных;
2) метод тканевых культур;
3) пробирочный метод;
4) чашечный метод.

3.18. *Какой из методов используется для определения количества антибиотика в культуральных жидкостях, растворах или экстрактах:*

1) метод с использованием металлических цилиндриков;
2) метод последовательных разведений;
3) пробирочный метод;
4) чашечный метод.

3.19. *Какой из ниже перечисленных методов не относится к диффузионным методам:*

1) метод с использованием металлических цилиндриков;
2) метод с применением лунок в толще агара;
3) чашечный метод;
4) метод использования дисков фильтровальной бумаги.

3.20. *Какой из методов основан на измерении концентрации клеток тест-микроба, образующих определенную оптическую плотность среды в результате роста в присутствии небольших количеств антибиотика:*

1) пробирочный метод;
2) метод с применением лунок в толще агара;
3) турбидиметрические методы;
4) метод использования дисков фильтровальной бумаги.

3.21. *Какие методы определения антибиотиков обычно неприемлемы для плотно окрашенных растворов:*

1) диффузионные методы;
2) турбидиметрические методы;
3) методы последовательных разведений;
4) хроматографические методы.

3.22. *Какие методы пригодны для количественного определения любых антибиотиков при условии наличия стандартного раствора изучаемого препарата:*

1) диффузионные методы;
2) хроматографические методы;
3) методы последовательных разведений;
4) турбидиметрические методы.

3.23. *В основу, каких методов положен принцип превращения препарата или его отдельных группировок в окрашенные соединения:*

1) хроматографических методов;
2) колориметрических методов;
3) спектрофотометрических методов;
4) диффузионных методов.

3.24. *Какие методы основаны на свойстве многих антибиотиков давать характерный спектр поглощения в видимом свете или в ультрафиолетовой области*

1) хроматографических методов;
2) колориметрических методов;
3) спектрофотометрических методов;
4) диффузионных методов.

Тесты по разделу 4 Образование антибиотиков

4.1. *Первичные метаболиты образуются в:*

1) лаг фазу;
2) фазу экспоненциального роста;
3) стационарную фазу;
4) фазу отмирания клеток.

4.2. *Продуценты антибиотиков не образуют их до той поры, пока культура не вступает в:*

1) лаг фазу;
2) фазу экспоненциального роста;
3) стационарную фазу;
4) фазу отмирания клеток.

4.3. *Во многих случаях присутствие соединений, являющихся источником данных элементов в ферментационной среде, несколько снижает образование антибиотиков:*

1) углерода и водорода;
2) азота и фосфора;
3) кислорода и азота;
4) углерода и фосфора.

4.4. *Сущность какого из ниже перечисленных методов заключалась в использовании обратного скрещивания штаммов сверхпродуцентов с исходными штаммами для увеличения выносливости штаммов:*

1) методы классической генетики;
2) комплементарно адресованный мутагенез;
3) рациональная селекция;
4) слияние протопластов.

4.5. *Как называется метод, с помощью которого достигается эффективный внутриклеточный перенос генетического материала в виды, которые образуют антибиотики, но не имеют природных механизмов для конъюгации:*

1) методы классической генетики;
2) комплементарно адресованный мутагенез;
3) рациональная селекция;
4) слияние протопластов.

4.6. *Один из подходов, решающих проблему какого из методов был разработан Джен-Сианг-Хонгом и Б. Эймсом:*

1) методы классической генетики;
2) комплементарно адресованный мутагенез;
3) рациональная селекция;
4) слияние протопластов.

4.7. *Какой из методов основан на том, что просматривая одну за другой все колонии потомства, находят штамм, который образует наибольшее количество антибиотика:*

1) методы классической генетики;
2) комплементарно адресованный мутагенез;
3) рациональная селекция;
4) слияние протопластов.

4.8. *Как называются питательные среды в состав которых входят определенные, химически чистые соединения, взятые в точно указанных концентрациях:*

1) натуральные;
2) дифференциально-диагностические;
3) синтетические;
4) накопительные.

4.9. *Как называют питательные среды, состоящие из природных соединений, продуктов животного или растительного происхождения, имеющих сложный неопределенный химический состав:*

1) натуральные;
2) дифференциально-диагностические;
3) синтетические;
4) накопительные.

4.10. *Какой из типов питательных сред считаются наиболее подходящими для изучения различных вопросов процесса обмена веществ микроорганизмов*:

1) жидкие;
2) полужидкие;
3) твердые;
4) сыпучие.

4.11. *Какой из типов питательных сред может быть использован для изучения цикла развития микроорганизма, архитектоники микробных колоний, диссо-*

циации культур, для очистки культур от сопутствующих организмов и проверки чистоты культуры:

1) жидкие;
2) полужидкие;
3) твердые;
4) сыпучие.

4.12. *Какой из типов питательных сред применяется для сохранения и поддержания многих микроорганизмов – продуцентов антибиотиков, в частности актиномицетов и плесневых грибов:*

1) жидкие;
2) полужидкие;
3) твердые;
4) сыпучие.

4.13. *Какой из макроэлементов играют определенную роль в различных химических превращениях и, в особенности в углеводном обмене и в переносе энергии*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.14. *Недостаток, какого макроэлемента в среде приводит к резкому изменению у актиномицетов обмена веществ, связанного с нарушением потребления и усвоения углеводов и азота. В свою очередь его избыток в среде также резко влияет на метаболизм микроорганизмов:*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.15. *Белок и простетические группы некоторых ферментов и коэнзима А содержат данный микроэлемент, без его наличия в среде не происходит полноценного синтеза белка, нарушаются процессы обмена:*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.16. *Какой из макроэлементов входит в состав некоторых антибиотиков, образуемых грибами (например, пенициллин, цефалоспорин, глиотоксин), бактериями (бацитрацины, субтилины, низины), актиномицетами (эхиномицины, группа тиострептона), и в другие компоненты, такие, как тиомочевина, метилмеркаптан и др.:*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.17. *Какой из макроэлементов выступает в качестве активатора некоторых ферментов (амилазы, инвертазы), он способствует увеличению гидратации протоплазмы клетки:*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.18. *Ионы, какого макроэлемента регулируют активную кислотность (pH) среды, а также выступают в качестве фактора, связывающего остатки фосфорной кислоты:*

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.19. *Ионы, какого макроэлемента играют каталитическую роль в синтезе дипиколиновой кислоты и, таким образом, определяют термостабильность* спор:

1) сера;
2) калий;
3) кальций;
4) фосфор.

4.20. *Какой из макроэлементов принимает участие в стабилизации двойной спирали ДНК, а его ионы играют важную роль в процессе фосфорилирования:*

1) сера;
2) калий;

3) магний;
4) фосфор.

4.21. *Какой микроэлемент входит в состав ферментов – активаторов кислорода (система цитохромов), а его недостаток или избыток в среде приводит к нарушению тех или иных сторон метаболизма:*

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.22. *Какой микроэлемент необходим для образования хлорамфеникола и других антибиотиков, а так же играет важную роль в процессе биосинтеза стрептомицина:*

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.23. *В сочетании со специфическими белками какой микроэлемент образует ряд ферментных систем (полифенолоксидазы и аскарбиноксидазы, нитратредуктаза, альдегидоксидаза и др.):*

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.24. *Какой из микроэлементов участвует в построении некоторых ферментных систем (фосфатаз, энолаз, полипептидаз), а его ионы оказывают влияние на углеводный, азотный и фосфорный обмены ряда организмов и участвуют в окислительно-восстановительных процессах*:

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.25. *Ионы, какого микроэлемента выполняют каталитическую функцию в РНК-полимеразах микроорганизмов. Поэтому при недостатке его в среде мо-*

жет происходить непосредственное нарушение информационной РНК при синтезе белков, в том числе и ферментных систем, что в свою очередь, может приводить к изменению синтеза антибиотиков:

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.26. *Какой микроэлемент входит в состав многих ферментных систем и, в первую очередь, в состав карбоксилаз, принимает участие в синтезе протеиназ, а также входит также в состав фосфорилаз, которые участвуют в переносе фосфорной кислоты от аденозинтрифосфата:*

1) медь;
2) железо;
3) цинк;
4) марганец.

4.27. *Ионы какого микроэлемента повышают биосинтез таких антибиотиков, как гентамицин, курамицин А, фосфономицин. Недостаток данного элемента в среде снижает процесс образования антибиотика, а его избыток подавляет биосинтез гентамицина:*

1) медь;
2) железо;
3) кобальт;
4) марганец.

Тесты по разделу 5 Классификация антибиотиков

5.1. *Какая из групп антибиотиков подавляет синтез ДНК:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Полимиксины;
4) Гликопептиды.

5.2. *Какая из групп антибиотиков подавляет синтез микробной клеточной стенки:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Полимиксины;
4) Гликопептиды.

5.3. *Какая из групп антибиотиков вызывает деструкцию мембраны бактериальной клетки:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Полимиксины;
4) Гликопептиды.

5.4. *Какая из групп антибиотиков подавляет синтез белка:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Полимиксины;
4) Гликопептиды.

5.5. *Какие антибактериальные препараты оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами:*

1) Нитроимидазолы;
2) Аминогликозиды;
3) Полимиксины;
4) Гликопептиды.

5.6. *Какие антибактериальные препараты обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Аминогликозиды;

4) Гликопептиды.

5.7. *Механизм действия, каких антибактериальных препаратов обусловлен нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Молекула антибиотика способна обратимо связываться с каталитическим пептидил-трансферазным центром (P-site) рибосомальной 50S-субъединицы и вызывать отщепление комплекса пептидил-тРНК от рибосомы:*

1) Нитроимидазолы;
2) Тетрациклины;
3) Аминогликозиды;
4) Макролиды.

5.8. *Какие антибактериальные препараты оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект:*

1) Нитроимидазолы;
2) Линкозамиды;
3) Аминогликозиды;
4) Макролиды.

5.8. *Какие антибактериальные препараты оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки:*

1) β-лактамы;
2) Гликопептиды;
3) Аминогликозиды;
4) Полимиксины;

5.9. *Какие антибактериальные препараты нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков действуют бактериостатически:*

1) Макролиды;
2) Гликопептиды;
3) Аминогликозиды;
4) Полимиксины;

5.10. *Какие антибактериальные препараты оказывают бактерицидный эффект ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК:*

1) Хинолоны;
2) Гликопептиды;
3) Аминогликозиды;
4) Полимиксины.

5.11. *Какие антибактериальные препараты, являясь по химической структуре аналогами ПАБК, они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты – предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов:*

1) Хинолоны;
2) Гликопептиды;
3) Сульфаниламиды;
4) Полимиксины.

5.12. *Какие антибактериальные препараты, являясь акцепторами кислорода, нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот:*

1) Хинолоны;
2) Гликопептиды;
3) Сульфаниламиды;
4) Нитрофураны.

5.13. *Какой антибактериальный препарат оказывает бактерицидное действие, которое связано с нарушением начальных этапов образования клеточной стенки:*

1) Фосфомицин;
2) Мупироцин;
3) Нитроксолин;
4) Спектиномицин.

5.14. *Антибактериальное действие какого антибактериального препарата связано с ингибированием фермента изолейцил-тРНК-синтетазы, в результа-*

те чего нарушается синтез бактериальных белков и РНК, в меньшей степени - синтез ДНК и образование клеточной стенки:

1) Фосфомицин;
2) Мупироцин;
3) Нитроксолин;
4) Спектиномицин.

5.15. *Какой антибактериальный препарат оказывает бактериостатическое действие за счет селективного ингибирования синтеза бактериальной ДНК. Способен понижать адгезию уропатогенных штаммов E. coli к эпителию МВП и поверхности мочевых катетеров:*

1) Фосфомицин;
2) Мупироцин;
3) Нитроксолин;
4) Спектиномицин.

5.16. *Какой из перечисленных противотуберкулезных препаратов относится к препаратам II ряда:*

1) Рифампицин;
2) Пиразинамид;
3) Этамбутол;
4) Циклосерин.

5.17. *Активность, какого препарата связана с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки микобактерий:*

1) Рифампицин;
2) Пиразинамид;
3) Этамбутол;
4) Циклосерин.

5.18. *Какой из перечисленных препаратов оказывает слабое бактерицидное действие на M. tuberculosis, но выраженное «стерилизующее» действие, особенно внутри макрофагов и в очагах свежего воспаления:*

1) Рифампицин;
2) Пиразинамид;
3) Этамбутол;
4) Циклосерин.

5.19. *Какой из перечисленных препаратов является конкурентным антагонистом D-аланина. Ингибирует ферменты, ответственные за синтез этой аминокислоты в бактериальной клетке:*

1) Рифампицин;
2) Пиразинамид;
3) Этамбутол;
4) Циклосерин.

5.20. *Какой из перечисленных противотуберкулезных препаратов оказывает бактериостатическое действие, связанное со способностью образовывать комплексные соли с медью. В малых дозах усиливает фагоцитоз:*

1) Тиоацетазон;
2) Пиразинамид;
3) Этамбутол;
4) Циклосерин.

5.21. *Фунгистатический эффект какого из препаратов обусловлен ингибированием митотической активности грибковых клеток в метафазе и нарушением синтеза ДНК:*

1) Полиены;
2) Азолы;
3) Гризеофульвин;
4) Аморолфин.

5.22. *Какие из перечисленных препаратов обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14α-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны:*

1) Полиены;
2) Азолы;
3) Гризеофульвин;
4) Аморолфин.

5.23. *Фунгицидное действие, какого препарата обусловленно связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки:*

1) Полиены;

2) Азолы;
3) Гризеофульвин;
4) Аморолфин.

5.24. *Какая группа препаратов в зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов:*

1) Полиены;
2) Азолы;
3) Гризеофульвин;
4) Аморолфин.

5.25. *Какой из препаратов препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами:*

1) Аналоги нуклеозидов;
2) Ганцикловир;
3) Интерфероны;
4) Арбидол.

5.26. *Какой из препаратов в клетках, пораженных цитомегаловирусами (ЦМВ), превращается в активную форму, которая ингибирует вирусную ДНК-полимеразу:*

1) Аналоги нуклеозидов;
2) Ганцикловир;
3) Интерфероны;
4) Арбидол.

5.27. *Какой из препаратов ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, блокирует синтез вирусной ДНК. Препарат обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неактивен в здоровых клетках*:

1) Аналоги нуклеозидов;
2) Ганцикловир;
3) Интерфероны;
4) Арбидол.

5.28. *Какие препараты оказывают противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя от-*

ветную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток:

1) Аналоги нуклеозидов;
2) Ганцикловир;
3) Интерфероны;
4) Арбидол.

5.29. *Протозоацидный эффект какого из препаратов связан с нарушением синтеза белка рибосомами:*

1) Хлорохин;
2) Прогуанил;
3) Пириметамин;
4) Паромомицин.

5.30. *Противопротозойный эффект какого из препаратов связан с ингибированием фермента ДГФР, вследствие чего нарушается обмен фолиевой кислоты:*

1) Хлорохин;
2) Прогуанил;
3) Пириметамин;
4) Паромомицин.

5.31. *Противопротозойный эффект какого из препаратов связан с блокированием синтеза нуклеиновых кислот:*

1) Хлорохин;
2) Прогуанил;
3) Пириметамин;
4) Паромомицин.

Тесты по разделу 6 Химиопрепараты применяемые при различных инфекционных заболеваниях

6.1. *Какой из противотуберкулезных препаратов обладает наиболее высокой активностью в отношении M. Tuberculosis согласно классификации противотуберкулезных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом:*

1) Стрептомицин;
2) Канамицин;
3) Виомицин;
4) Рифампицин.

6.2. *Какой из препаратов относится к I группе противотуберкулезных препаратов согласно классификации противотуберкулезных препаратов Международного союза борьбы с туберкулезом:*

1) Стрептомицин;
2) Канамицин;
3) Виомицин;
4) Рифампицин.

6.3. *Какой из препаратов относится ко II группе противотуберкулезных препаратов:*

1) Изониазид;
2) Рифампицин;
3) Канамицин;
4) Пиразинамид.

6.4. *Какой из противотуберкулезных препаратов относится к резервным и используются для лечения полирезистентного туберкулеза:*

1) Изониазид;
2) Рифампицин;
3) Канамицин;
4) Пиразинамид.

6.5. *Какой из противогрибковых препаратов относится к группе Азолы:*

1) Кетоконазол;
2) Нистатин;
3) Леворин;
4) Натамицин.

6.6. *Какой из противогрибковых препаратов относится к группе Аллиламины:*

1) Кетоконазол;
2) Тербинафин;
3) Леворин;
4) Натамицин.

6.7. *Какой из противогрибковых препаратов относится к группе Полиены:*

1) Кетоконазол;
2) Тербинафин;
3) Леворин;
4) Гризеофульвин.

6.8. *Какой из противогрибковых препаратов продуцируется грибом рода Penicillium:*

1) Кетоконазол;
2) Тербинафин;
3) Леворин;
4) Гризеофульвин.

6.9. *Какой из препаратов относится в группе антиретровирусные химиопрепараты:*

1) Ацикловир;
2) Зидовудин;
3) Валацикловир;
4) Пенцикловир.

6.10. *Какой из перечисленных классов не относится к классификации интерферонов:*

1) Лимфобластоидные;
2) Рекомбинантные;
3) Пегилированные;
4) Ингибиторы протеазы ВИЧ.

6.11. *Какой из перечисленных классов относится к классификации антиретровирусные химиопрепараты:*

1) Лимфобластоидные;
2) Рекомбинантные;
3) Пегилированные;
4) Ингибиторы протеазы ВИЧ.

6.12. *Рибавирин относится к группе:*

1) Противоцитомегаловирусные препараты;
2) Противовирусные препараты расширенного спектра;
3) Противогриппозные препараты;
4) Антиретровирусные препараты.

6.13. *Аналоги нуклеозидов относится к группе:*

1) Противоцитомегаловирусные препараты;
2) Противогерпетические препараты;
3) Противогриппозные препараты;
4) Антиретровирусные препараты.

6.14. *Ганцикловир относится к группе:*

1) Противоцитомегаловирусные препараты;
2) Противогерпетические препараты;
3) Противогриппозные препараты;
4) Антиретровирусные препараты.

6.15. *Фосфазид относится к группе:*

1) Противоцитомегаловирусные препараты;
2) Противогерпетические препараты;
3) Противогриппозные препараты;
4) Антиретровирусные препараты.

6.16. *Какой из препаратов относится к группе Хинолины:*

1) Клиндамицин;
2) Доксициклин;
3) Галофантрин;
4) Примахин.

6.17. *Какой из препаратов относится к группе Фенантренметанолы:*

1) Клиндамицин;
2) Доксициклин;
3) Галофантрин;
4) Примахин.

6.18. *Какой из препаратов относится к группе Тетрациклины:*

1) Клиндамицин;
2) Доксициклин;
3) Галофантрин;
4) Примахин.

6.19. *Какой из препаратов относится к группе Линкозамиды:*

1) Клиндамицин;
2) Доксициклин;
3) Галофантрин;
4) Примахин.

6.20. *Какой из препаратов относится к группе Диаминопиримидины:*

1) Сульфадоксин;
2) Пириметамин;
3) Прогуанил;
4) Мефлохин.

Тесты по разделу 7 Механизмы устойчивости микроорганизмов к АМП

7.1. *Назовите наиболее распространенный механизм устойчивости микроорганизмов к β-лактамам*:

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;
3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.2. *Какие ферменты гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам:*

1 плазмидные β-лактамазы класса А стафилококков;
2 плазмидные β-лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий;
3 хромосомные β-лактамазы класса С грамотрицательных бактерий;
4 хромосомные β-лактамазы класса В грамотрицательных бактерий.

7.3. *В результате какого механизма устойчивости у некоторых пенициллинсвязывающие белков уменьшается сродство к β-лактамам, что проявляется в снижении клинической эффективности:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;
3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.4. *Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;
3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.5. *С каким механизмом устойчивости связана низкая природная чувствительность к аминогликозидам у B. cepacia:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.6. *Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам, фторхинолонам является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.7. *У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам какой из механизмов устойчивости часто сочетается с модификацией мишеней:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.8. *Ведущим механизмом устойчивости к макролидам и линкосамидам является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.9. *Ведущим механизмом устойчивости к тетрациклинам является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.10. *Ведущим механизмом устойчивости к гликопротеидам является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;

2) инактивация антибактериальных препаратов;

3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);

4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.11. *Какой механизм устойчивости к триметоприму является результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибиции, а устойчивость к сульфаниламидам – генов дигидроптеоратсинтетазы:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;
3) формирование метаболического шунта;
4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

7.12. *Ведущим механизмом устойчивости к хлорамфениколу является:*

1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
2) инактивация антибактериальных препаратов;
3) формирование метаболического шунта;
4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки.

Тесты по разделу 8 Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

8.1. *При проведении, какого из методов используют узкую полоску полимера, на которую нанесен градиент концентраций АБП:*

1) диско-диффузионного метода;
2) метода серийных разведений в агаре;
3) Е-тест;
4) метода серийных разведений в бульоне.

8.2. *При проведении, какого из методов в качестве носителя АБП используют бумажный диск:*

1) диско-диффузионного метода;
2) метода серийных разведений в агаре;
3) Е-тест;
4) метода серийных разведений в бульоне.

8.3. *Для всех методов тестирования является стандартизация суспензии исследуемого микроорганизма, ее концентрация должна составлять:*

1) $1{,}0 \times 10^8$ КОЕ/мл;
2) $1{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл;
3) $2{,}0 \times 10^8$ КОЕ/мл;
4) $2{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл.

8.4. *Какая из концентраций при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0,5 по МакФарланду:*

1) $1{,}0 \times 10^8$ КОЕ/мл;
2) $1{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл;
3) $2{,}0 \times 10^8$ КОЕ/мл;
4) $2{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл.

8.5. *Какой растворитель используют при работе с ампициллином:*

1) фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0;
2) натрия бикарбонат насыщенный раствор;
3) натрия карбонат;
4) 95 % этанол или ледяная уксусная кислота.

8.6. *Какой растворитель используют при работе с эритромицином и азитромицином:*

1) фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0;
2) натрия бикарбонат насыщенный раствор;
3) натрия карбонат;
4) 95 % этанол или ледяная уксусная кислота.

8.7. *Какой растворитель используют при работе с цефтазидимом:*

1) фосфатный буфер 0,1 моль/л pH 8,0;
2) натрия бикарбонат насыщенный раствор;
3) натрия карбонат;
4) 95 % этанол или ледяная уксусная кислота.

8.8. *При проведении метода серийных разведений в агаре концентрация микроорганизмов в исходной суспензии должна быть:*

1) 10^4 КОЕ/мл;
2) 10^5 КОЕ/мл;
3) 10^6 КОЕ/мл;
4) 10^7 КОЕ/мл.

8.9. *При проведении метода серийных разведений в агаре конечная посевная доза исследуемого микроорганизма на поверхности питательной среды должна составлять:*

1) 10^4 КОЕ/мл;
2) 10^5 КОЕ/мл;
3) 10^6 КОЕ/мл;
4) 10^7 КОЕ/мл.

8.10. *При определении чувствительности ДДМ является толщина слоя агара в чашке. Она должна составлять 4,0 ± 0,5 мм, что достигается при внесении в чашку Петри диаметром 90 мм строго:*

1) 15 мл агара;
2) 20 мл агара;
3) 25 мл агара;
4) 30 мл агара.

Тесты по разделу 9 Аллергические реакции, связанные с применением антимикробных препаратов

9.1. *Для иммунного ответа на чужеродные вещества необходимо наличие:*

1) моновалентного взаимодействия;
2) бивалентного взаимодейсвия;
3) мультивалентного взаимодействия;
4) отсутствие взаимодействия.

9.2. *Гиперчувствительность, обусловленная IgE и тучными клетками, согласно классификации Джелла и Кумбса, относится к:*

1) I типу;
2) II типу;
3) III типу;
4) IV типу.

9.3. *Гиперчувствительность, обусловленная формированием иммунных комплексов, согласно классификации Джелла и Кумбса, относится к:*

1) I типу;
2) II типу;
3) III типу;
4) IV типу.

9.4. *Развитие контактной реакции на антибиотики характерно для гиперчувствительности:*

1) IVa типа;
2) IVb типа;
3) IVc типа;
4) IVd типа;

9.5. *Острый экзантематозный пустулез обусловлен действием Т-клеток на:*

1) макрофаги;
2) нейтрофилы;
3) эозинофилы;
4) тучные клетки.

9.6. *При каком способе применения препарата формируются наиболее острые аллергические реакции:*

1) при местном;
2) при парентеральном;
3) при пероральном;

4) при внутривенном.

9.7. *В случае возникновения аллергической реакции после применения антибиотика и ультрафиолетового облучения говорят о:*

1) анафилаксия;
2) лекарственная лихорадка;
3) кожный дерматит;
4) фотосенсибилизация.

9.8. *Основным метаболитом пенициллина является:*

1) пенициллоил;
2) пеницилл;
3) бета-лактам;
4) пениллоат.

9.9. *Тест Шелли направлен на:*

1) оценку клеточно-опосредованных реакций;
2) выявление специфических IgE;
3) оценку дегрануляции тучных клеток;
4) выявление медиаторов воспаления.

9.10. *Наименее аллергенной группой антибиотиков является:*

1) бета-лактмы;
2) сульфаниламиды;
3) макролиды;
4) карбапенемы.

9.11. *Гемолитическая анемия обусловлена:*

1) анафилактической реакцией;
2) комплемент-зависимой реакцией;
3) формированием иммунных комплексов;
4) пролиферацией клонов Т-клеток.

9.12. *Выработка гамма-интерферона при гиперчувствительности IVa типа опеспечивается:*

1) Th1-клетками;
2) Th2-клетками;
3) В-клетками;
4) цитотоксическими Т-клетками.

9.13. *В качестве фактора риска развития аллергической реакции на антибиотики выступает:*

1) поллиноз;

2) инфекционный мононуклеоз;
3) бронхиальная астма;
4) пищевая аллергия.

9.14. *Поражение слизистых оболочек, конъюктивиты, развитие полостных элементов, незначительное отторжение эпидермиса характерно для:*

1) многоформной экссудативной эритремы;
2) синдрома Стивенса-Джонсона;
3) токсический эпидермальный некролизис;
4) синдром Лайелла.

9.15. *При гиперчувствительности немедленного типа на пенициллин его необходимо заменить на другой тип антибиотиков, кроме группы:*

1) цефалоспоринов II поколения;
2) цефалоспоринов III поколения;
3) карбапенемов;
4) монобактамов.

9.16. *В качестве рецепторов естественного иммунитета, распознающие классы антигенов, выступают:*

1) мембранные иммуноглобулины;
2) Толл-подобные рецепторы;
3) Т-клеточные рецепторы;
4) главный комплекс гистосовместимости.

9.17. *К образованию гистаминов, простагландинов и лейкотриенов способны:*

1) макрофаги;
2) нейтрофилы;
3) эозинофилы;
4) тучные клетки.

9.18. *К какой структурной части бета-лактамов формируется наиболее специфический иммунный ответ:*

1) к β-лактамному кольцу;
2) к мелким боковым группировкам кольца;
3) к крупным боковым группировкам кольца;
4) ко всем одинаково.

9.19. *Наиболее типичной реакцией на пенициллин является:*

1) крапивница;
2) макулопапулезная сыпь;
3) контактный дерматит;
4) фотосенсибилизация.

9.20. *Для десенсибилизации характерно:*

1) введение больших доз антигена;
2) введение малых доз антигена;
3) стимуляция продукции IgE;
4) активация тучных клеток.

Таблица – 24 Карта ответов на тестовые задания

Разделы	№ вопроса п/п	Варианты ответов			
		1	2	3	4
1	2	3	4	5	6
Тесты по разделу 1 История развития науки – Антибиотики	1.1	+			
	1.2		+		
	1.3				+
	1.4			+	
	1.5		+		
	1.6				+
	1.7			+	
	1.8		+		
	1.9		+		
	1.10				+
Тесты по разделу 2 Взаимоотношения микроорганизмов в естественных условиях	2.1	+			
	2.2			+	
	2.3				+
	2.4				+
	2.5	+			
	2.6		+		
	2.7				+
	2.8	+			
	2.9		+		
	2.10	+	+		
	2.11			+	+
Тесты по разделу 3 Выделение продуцентов антибиотических веществ и методы определения их биологического действия	3.1				+
	3.2		+		
	3.3			+	
	3.4		+		
	3.5			+	
	3.6	+			
	3.7				+
	3.8		+		
	3.9			+	
	3.10		+		
	3.11	+			
	3.12				+
	3.13	+			
	3.14			+	
	3.15		+		
	3.16				+
	3.17			+	
	3.18		+		
	3.19			+	
	3.20			+	
	3.21		+		
	3.22				+
	3.23		+		
	3.24			+	

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6
Тесты по разделу 4 Образование антибиотиков	4.1		+		
	4.2			+	
	4.3		+		
	4.4	+			
	4.5				+
	4.6		+		
	4.7			+	
	4.8			+	
	4.9	+			
	4.10	+			
	4.11			+	
	4.12				+
	4.13				+
	4.14				+
	4.15	+			
	4.16	+			
	4.17		+		
	4.18			+	
	4.19			+	
	4.20			+	
	4.21		+		
	4.22		+		
	4.23	+			
	4.24			+	
	4.25			+	
	4.26				+
	4.27			+	
Тесты по разделу 5 Классификация антибиотиков	5.1	+			
	5.2				+
	5.3			+	
	5.4		+		
	5.5		+		
	5.6		+		
	5.7				+
	5.8				+
	5.9		+		
	5.10	+			
	5.11			+	
	5.12				+
	5.13	+			
	5.14		+		
	5.15			+	
	5.16				+
	5.17			+	
	5.18		+		
	5.19				+
	5.20	+			
	5.21			+	

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6
Тесты по разделу 5 Классификация антибиотиков	5.22		+		
	5.23	+			
	5.24				+
	5.25				+
	5.26		+		
	5.27	+			
	5.28			+	
	5.29				+
	5.30			+	
	5.31	+			
Тесты по разделу 6 Химиопрепараты применяемые при различных инфекционных заболеваниях	6.1				+
	6.2				+
	6.3			+	
	6.4			+	
	6.5	+			
	6.6		+		
	6.7			+	
	6.8				+
	6.9		+		
	6.10				+
	6.11				+
	6.12		+		
	6.13		+		
	6.14	+			
	6.15				+
	6.16				+
	6.17			+	
	6.18		+		
	6.19	+			
	6.20		+		
Тесты по разделу 7 Механизмы устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам	7.1		+		
	7.2	+			
	7.3	+			
	7.4		+		
	7.5				+
	7.6	+			
	7.7			+	
	7.8	+			
	7.9			+	
	7.10	+			
	7.11			+	
	7.12		+		
Тесты по разделу 8 Методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП	8.1			+	
	8.2	+			
	8.3		+		
	8.4		+		
	8.5	+			
	8.6				+

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6
Тесты по разделу 8 Методы определения чувствительности микроорганизмов к АБП	8.7			+	
	8.8				+
	8.9	+			
	8.10		+		
Тесты по разделу 9 Аллергические реакции, связанные с применением антимикробных препаратов	9.1			+	
	9.2	+			
	9.3			+	
	9.4			+	
	9.5		+		
	9.6			+	
	9.7				+
	9.8	+			
	9.9			+	
	9.10	+			
	9.11		+		
	9.12	+			
	9.13		+		
	9.14		+		
	9.15				+
	9.16		+		
	9.17				+
	9.18			+	
	9.19	+			
	9.20		+		

Список истользованных источников

1 **Бурмистрова, А. Л.** Антибиотики и антибиотикорезистентность. Проблемы и пути решения / А. Л. Бурмистрова, Л. И. Бахарева, Н. Э. Шафикова. – Челябинск : Челябинский Дом печати, 2004. – 179 с.

2 **Егоров, Н. С.** Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : Наука, 2004. – 528 с.

3 **Ильинская, О. Н.** Микробная биотехнология / О. Н. Ильинская. – Казань : Казанский государственный университет им. В. И. Ульянова-Ленина, 2007. – 424 с.

4 **Машковский, М. Д.** Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1206 с.

5 **Покровский, В.И.** Медицинская микробиология / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2006. – 768 с.

6 **Страчунский, Л. С.** Антибактериальная терапия. Практическое руководство / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М. : Фармединфо, 2000. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru.

7 Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия : руководство для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов – М. : Боргес, 2001. – 432 с. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru.

8 Страчунский, Л. С. Аллергические реакции на антибиотики / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский – М. : Медиа Сфера, 2005. – 26 с. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru.

9 **Четли, Э** Проблемные лекарства / Эндрю Четли. – 2006. – Режим доступа: http://www.antibiotic.ru.

Предметный указатель

А

Абакавир (ABC) – 343
Абактал – 283
Авелокс – 287
Азактам – 233
Азивок – 264
Азитрокс – 264
Азитромицин – 264
Азитроцин – 264
Азлин – 211
Азлоциллина натриевая соль – 211
Азолы – 324
Азтреонам – 233
Аксетин – 220
Албендазол – 360
Аллиламины – 327
Альбуцид натрий – 295
Альфацет – 221
Амантадин – 333
Амгент – 240
Амжецефт – 226
Амикацина сульфат – 242
Амикин – 243
Амикозит – 243
Амин – 208
Амицин – 243
Амоксикар – 208
Амоксиклав – 210
Амоксиллат – 208
Амоксициллин – 208
Амоксон – 208
Аморолфин – 329
Амосин – 208
Амотит – 208
Ампиокс – 209
Ампирекс – 206
Ампирекс – 208
Амписид – 209
Ампициллин (Ampicillinum) – 206
Ампициллина натриевая соль – 207

Амплитал – 206
Ампренавир (APV) – 348
Амфотерицин В – 323
Аналоги нуклеозидов – 331
Анквин – 284
Антисептическая губка с гентамицином – 241
Анцеф – 216
Апо-Амокси – 208
Апо-Ампи – 206
Апо-Докси – 249
Апо-Сульфатрим – 301
Апо-Цефалекс – 217
Арбидол – 335
Арилин – 305
Артемизинин – 356
Арфлокс – 285
Атоксилин – 208
Атралкситин – 229
Атралцеф – 216
Афеноксин – 285
Ацикловир – 331
Аэроспорин – 275

Б

Байотакс – 223
Бакампициллин (Bacampicillin) – 207
Бактекод – 301
Бактинор – 284
Бакторедукт – 301
Бактрим – 301
Банеоцин – 237
Бассадо – 249
БД-Рокс – 262
Бензатина бензилпенициллин – 203
Бензилпенициллин прокаин – 203
Бензилпенициллина калиевая соль – 202
Бензилпенициллина натриевая соль – 202
Бензилпенициллина новокаиновая соль – 203
Бензициллин-1 – 203
Берлоцид – 301
Бетаспорина – 224
Бивацин – 237
Бикотрим – 301
Биноклар – 263

Биодроксил – 218
Бисептол – 301
Бисутрим – 301
Бифоназол – 324
Бициллин-1 (Bicillinum-1) – 203
Бициллин-3 – 204
Бициллин-5 – 204
блокаторы M_2-каналов – 333, 334
Бонцефин – 229
Брилид – 262
Бруламицин – 241

В

Валацикловир – 331
Валганцикловир – 332
Ванколед – 276
Ванкомицин – 276
Ванкоцин – 276
Ванмиксан – 276
Вегациллин – 204
Верцеф – 221
Вибрамицин – 249
Вицеф – 226
Вулмизолин – 216

Г

Галофантрин – 355
Ганцикловир – 332
Гарамицин – 240
Ген-Золерол – 305
Гентамисин – 240
Гентамицина сульфат – 240
Гентацикол – 240
Гентацикол – 241
Гентина – 240
Ген-Ультразол – 301
Генцин – 240
Геомицин – 247
Гинадьгин – 305
Гиоксизон – 247
Гираблок – 284
Глауфос – 284
Гоноформ – 208

Грамурин – 282
Грепафлоксацин – 287
Гризеофульвин – 328
Гросептол – 301
Грюнамицин – 258
Грюнамокс – 208

Д

Далацин – 267
Данемокс – 208
Дардум – 225
Декапен – 206
Депосул – 297
Дермазин – 293
Десхлорбиомицин – 245
Дефламон – 305
Диданозин (DDI) – 341
Дилоксанида фуроат – 358
Диоксацин – 282
Диоксидин – 310
Дитетрациклиновая глазная мазь – 246
Дициллин-3 – 204
Диэтилкарбамазин – 360
Довицин – 249
Доксал – 249
Доксибене – 249
Доксидар – 249
Доксилан – 249
Доксилин – 249
Доксициклина гидрохлорид – 249
Докст – 249
Дроксил – 218
Дуо-Септол – 301
Дурацеф – 218

З

Загам – 288
Зальцитабин (DDC) – 342
Занамивир – 333
Заноцин – 284
Зетсил – 206
Зидовудин (ZDV) – 340
Зимакс – 264

Зинацеф – 220
Зиндолин – 285
Зиннфт – 220
Зитролид – 264
Зоацид – 305
Золин – 216
Золфин – 216

И

Ибидроксил – 218
Ивермектин – 362
Изоконазол – 324
Изониазид – 317
Илозон – 258
Имекс – 245
Имипенем – 231
Индинавир (IDV) – 346
Иннолир – 247
Интерфероны – 337
Интразолин – 216
Интратаксим – 223
Интрим – 301
Ируксол – 272
Исипен – 211
Итраконазол – 324
Ифавиренц (EFV) – 344
Ифизол – 216
Ифицеф – 224
Ифиципро – 285

К

Кавоксицел – 240
Калия йодид – 329
Камезол – 305
Кампициллин – 206
Канамицин – 238
Канамицина моносульфат – 238
Канамицина сульфат – 239
Капреомицин – 322
Карбенициллина динатриевая соль – 210
Карфециллина натриевая соль – 211
Квинолокс – 284
Квиносептил – 296

Квинтор – 285
Квипро – 285
Кейтен – 227
Келфизин – 298
Кетоконазол – 324
Кетоцеф – 220
Кефадим – 226
Кефексин – 217
Кефзол – 216
Кефлекс – 217
Кефотекс – 223
Кефурокс – 220
Киролл – 284
Клабакс – 263
Кларитромицин – 263
Клафобран – 223
Клафоран – 223
Клафотаксим – 223
Клацид – 263
Клиацил – 204
Климицин – 267
Клиндамицин – 267
Клиндафер – 267
Клиндацин – 267
Клиноксин – 267
Клион – 305
Клорцеф – 217
Клотримазол – 324
Колимицин – 236
Котрим – 301
Котримоксазол – 301
Ко-тримоксазол – 301
Котримол – 301
Котрифарм – 301
Криксан – 263
Куксациллин – 208

Л

Лайдроксил – 218
Лайпроквин – 285
Ламивудин – 336
Левамизол – 359
Левовинизоль – 272
Левомиколь – 271

Левомицетин – 269
Левомицетина стеарат – 271
Левомицетина сукцинат растворимый – 272
Леворин – 323
Левосин – 271
Лендацин – 224
Лидаприм – 303
Лизолин – 216
Ликацин – 243
Лингезин – 267
Линезолид – 289
Линимент синтомицина – 273
Линкомицина гидрохлорид – 266
Линкоцин – 266
Линосин – 266
Липрохин – 285
Лифаксон – 224
Лифоран – 223
Локсон – 284
Ломефлоксацин – 288
Ломфлокс – 288
Лонгацеф – 224
Лоризон – 225

М

Мадрибон – 297
Мадроксин – 297
Макропен – 262
Максаквин – 288
Максидим – 228
Мафенид – 299
Мебендазол – 359
Мегациллин орал – 204
Меглюмина антимонат – 358
Медазол – 305
Медоглицин – 266
Медомицин – 249
Медоцеф – 225
Медоциприн – 285
Меронем – 232
Меропенем – 232
Месциллин – 206
Метациклина гидрохлорид – 248
Метрогил – 305

Метроксан – 305
Метронидазол – 305
Мефлохин – 352
Мефоксин – 229
Мидекамицин – 262
Микацин – 243
Миконазол – 324
Микрофлокс – 285
Микроцид – 296
Мироцеф – 226
Мицерин – 236
Модивид – 226
Моксифлоксацин – 287
Моноклин – 249
Мультисеф – 220
Мупироцин – 313

Н

Надиликсокая кислота – 281
Натамицин – 323
Нафтифин – 327
Нацеф – 216
Небцин – 241
Невиграмон – 281
Невирапин (NVP) – 344
Негафлокс – 284
Неграм – 281
Нелорен – 266
Нелфинавир (NLF) – 347
Неогелазоль – 237
Неомицина сульфат – 236
Неофлоксин – 285
Нидазол – 305
Никлозамид – 361
Нистатин – 323
Нитроксолин – 311
Нитрофурал – 307
Нитрофурантоин – 309
Ново-Доксилин – 249
Ново-Нидазол – 305
Новосеф – 224
Ново-Тримел – 301
Новоцеф – 220
Нолицин – 284

Норбактин – 284
Норилет – 284
Нормакс – 284
Нороксин – 284
Норсульфазол – 292
Норфлокс – 284
Норфлоксацин – 284

О

Обрацин – 241
Озельтамивир – 333
Окацин – 288
Оксациллина натриевая соль – 205
Оксизон – 247
Оксиконазол – 324
Оксикорт – 248
Оксикорт – 248
Окситетрациклина гидрохлорид – 247
Окситетрациклина гидрохлорид – 247
Оксициклозоль – 248
Оксолиниевая кислота – 282
Олеандомицин – 260
Олететрин – 261
Орацеф – 217
Орвагил – 305
Орибакт – 301
Оризолин – 216
Ориприм – 301
Оритаксим – 223
Оспамокс – 208
Оспексин – 217
Оспен – 205
Офлин – 284
Офло – 284
Офлоксацин – 284
Офлоксин – 284
Офлоцин – 284
Офрамокс – 224

П

Палин – 282
Палитрекс – 217
Парааминосалициловая кислота (ПАСК) – 321

Паромомицин – 357
Пелокс – 283
Пенбак – 208
Пенглоб – 208
Пенициллин-Фау – 204
Пенодил – 206
Пентарцин – 206
Пентрексил – 206
Перти – 283
Перфлокс – 283
Пефлацин – 283
Пефлобид – 283
Пефлоксацин[3] – 283
Пиассан – 217
Пимидель – 282
Пипегал – 282
Пипем – 282
Пипемидиевая кислота – 282
Пиперациллин – 211
Пипракс – 211
Пипрацил – 211
Пиразинамид – 319
Пирантела памоат – 360
Пириметамин – 354
Пириметамин/сульфадоксин – 355
Пициллин – 211
Пливацеф – 217
Полидекса – 237
Полиены – 323
Полимексина В сульфат – 275
Полимексина М сульфат – 274
Празиквантел – 361
Прилекс – 217
Примахин – 353
Прогуанил – 354
Прозолин – 216
Прокаин-Бензилпенициллин – 203
Пролексин – 217
Простафлин – 205
Протамет – 305
Противоцитомегаловирусные химиопрепараты – 332
Протионамид – 321
Проципро – 285

Р

Раксар – 287
Раноксил – 208
Ренор – 284
Ретарпен – 203
Рефлин – 216
Реципро – 285
Рибавирин – 336
Римантадин – 333
Ритонавир (RTV) – 347
Рифабутин – 319
Рифампицин – 318
Ровамицин – 260
Розамет – 305
Роксибид – 262
Роксид – 262
Роксимизан – 262
Рокситем – 262
Рокситромицин – 262
Рондомицин – 248
Росцилин – 206
Роцефин – 224
Рулид – 262
Рулицид – 262
Рулицин – 262

С

Саквинавир (INV, FTV) – 345
Секуропен – 211
Селемицин – 243
Септрин – 301
Сизомицина сульфат – 242
Сильвердин – 293
Синерсул – 301
Синтомицин – 273
Синэрит – 258
Сифлокс – 285
Солексин – 217
Софазин – 284
Софрадекс – 237
Софрамицин – 236
Спарфло – 288
Спарфлоксацин – 288

Спектиномицин – 311
Спектрама – 284
Спирамицин – 260
Спирозин – 223
Споридекс – 217
Ставудин (D4T) – 341
Стандациллин – 206
Стрептоцид белый – 291
Стрептоцид растворимый – 292
Сулациллин – 209
Сулотрим – 301
Сульперазон – 226
Сультамициллин – 209
Сультасин – 209
Сульфадиазин – 293
Сульфадиазин серебра – 293
Сульфадимезин – 294
Сульфадиметоксин – 297
Сульфадимидин – 294
Сульфазин – 293
Сульфакарбамид – 296
Сульфален – 298
Сульфален-меглюмин – 299
Сульфаметоксазол – 302
Сульфаметоксазол и Триметоприм – 301
Сульфаметоксипиридазин – 296
Сульфамонометоксин – 297
Сульфаниламид – 291
Сульфапиридазин – 296
Сульфаргин – 293
Сульфатиазол – 292
Сульфатон – 303
Сульфатрим – 301
Сульфацил растворимый – 295
Сульфацил-натрий – 295
Сульфаэтамид натрия – 295
Сульфаэтидол – 294
Сульфаэтидол натрия – 295
Сумазид – 264
Сумамед – 264
Суметролим – 301
Суперо – 220
Суперсептил – 294

Т

Тазицеф – 226
Тазоцин – 212
Тайсил – 208
Таксим – 223
Талцеф – 223
Тарацеф – 221
Таргоцид – 277
Таривид – 284
Тариферид – 284
Тарицин – 284
Тарцефоксим – 223
Таципп – 285
Тейкопланин – 277
Тербинафин – 327
Тетрадокс – 249
Тетраолеан – 262
Тетрациклин – 245
Тетрациклиновая глазная мазь – 246
Тиенам – 231
Тизим – 226
Тиментин – 212
Тиоацетазон – 321
ТМС 480 – 301
Тобрадекс – 241
Тобрацин – 241
Тобрекс – 241
Торбамицин – 241
Торласпорин – 217
Тороцеф – 224
Тотацеф – 216
Трим – 301
Тримезол – 301
Триметоприм – 302
Тримосул – 301
Трихазол – 305
Трихопекс – 305
Трихопол – 305

У

Улекс – 217
Умекан – 238
Уназин – 209

Упсамокс – 208
Упсампи – 206
Уропимид – 282
Уросин – 284
Уросульфан – 296
Уротрактин – 282
Уцефаксим – 220

Ф

Фамцикловир – 331
Фарциклин – 243
Фелексин – 217
Феноксиметилпенициллин – 204
Феноксиметилпенициллин бензатина – 205
Филмет – 305
Флагил – 305
Фламазин – 293
Флемоксин солютаб – 208
Флоксал – 284
Флуконазол – 324
Фортазим – 226
Фортум – 226
Форцеф – 224
Фоскарнет – 332
Фосфазид (ФАЗТ) – 340
Фосфомицин – 312
Фрамицетин – 236
Фромилид – 263
Фузидиевая кислота – 312
Фурагин – 309
Фурадонин – 309
Фуразидин – 309
Фуразолидон – 308
Фуразолин – 308
Фуральтадон – 308
Фурацилин – 307

Х

Халтекс – 223
Хельм-Ампициллин – 206
Хемацин – 243
Хи-концил – 208
Хинин – 351

Хинифурил – 310
Хлорамфеникол – 269
Хлорицид С – 272
Хлорохин – 350
Хлороцид – 269

Ц

Цедрокс – 218
Цезолин – 216
Цек – 221
Цеклор – 221
Цепорекс – 217
Цепрова – 285
Цефабол – 223
Цефадар – 217
Цефадроксил – 218
Цефазид – 226
Цефазолина натриевая соль – 216
Цефаклен – 217
Цефаклор – 221
Цефаксон – 224
Цефалексин – 217
Цефалотина натриевая соль – 217
Цефамезин – 216
Цефантрал – 223
Цефапизон – 225
Цефаприм – 216
Цефатрин – 224
Цефепим – 228
Цефзолин – 216
Цефметазол – 229
Цефметазон – 229
Цефобак – 285
Цефобид – 225
Цефоген – 220
Цефозидим – 226
Цефозин – 223
Цефокситин – 229
Цефоперабол – 225
Цефоперазон – 225
Цефоприд – 216
Цефотаксим – 223
Цефотам – 223
Цефпиром – 227

Цефрадур – 218
Цефтазидим – 226
Цефтидин – 226
Цефтор – 221
Цефтриабол – 224
Цефтриаксон – 224
Цефтрон – 224
Цефуксим – 220
Цефурабол – 220
Цефуроксим – 220
Цефуроксим аксетил – 220
Цидофовир – 332
Цикломед – 285
Циклопирокс – 330
Циклосерин – 320
Циластатин – 231
Циллимицин – 266
Цилоксан – 285
Циплин – 301
Циплокс – 285
Ципринол – 285
Ципробай – 285
Ципробид – 285
Ципрова – 285
Ципровин – 285
Ципродар – 285
Ципроквин – 285
Ципролет – 286
Ципромед – 286
Ципронат – 286
Ципропан – 286
Ципросан – 286
Ципросол – 286
Ципрофлоксацин – 285
Ципроцинал – 286
Ципфлозал – 286
Цитерал – 286
Цифлокс – 286
Цифлоксинал – 286
Цифлосин – 286
Цифран – 286

Э

Эдицин – 276

Эконазол – 324
Экспозол – 301
Экстенциллин – 203
Эметин и дегидроэметин – 357
Э-мокс – 208
Эноксацин – 289
Эомицин – 258
Эпикоциллин – 206
Эригексал – 258
Эридерм – 258
Эрик – 258
Эритран – 258
Эритромицин – 258
Эритромицина фосфат – 259
Эритропед – 258
Эрифлюид – 258
Эрициклин – 259
Эрмицед – 258
Этазол – 294
Этазол растворимый – 295
Этазол-натрий – 295
Этамбутол – 319
Этидоксин – 249
Этионамид – 321
Эулевомицетин – 271
Эфлоран – 305

Ю

Юнидокс солютаб – 249
Юникпеф – 283
Ютибид – 284