Министерство сельского хозяйства Российской Федерации

Департамент научно-технологической политики и образования

ФГБОУ ВПО «ДОНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра вирусологии, микробиологии и патологической анатомии

Реферат

На тему: «Антибиотики»

Выполнил: студентка 3 курса, 1А гр.

Козлова Лилия Евгеньевна

П. Персиановский - 2013г.

Антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>

Антибиотик (греч. Anti- против + bios жизнь) - вещества микробного, животного или растительного происхождения, избирательно подавляющие жизнеспособность организмов.

Термин «антибиотики» предложен Ваксманом (S.A.Waksman) в 1942 году.

Первые попытки использовать антибиотики в лечебных целях были сделаны Н.Н.Благовещенским в 1890 году. Он показал, что синегнойная палочка подавляет развитие сибирской язвы у животных; при этом лечебное действие синегнойной палочки обуславливается определенным продуктом жизнедеятельности этого микроба, то есть веществом, которое теперь называют антибиотиком.

Первые попытки выделения антибиотика были сделаны Эммерихом (R.Emmerich, 1889), изолировавшим из культур синегнойной палочки вещество, которое он назвал пиоцианазой, обладавшим бактерицидными свойствами в отношении возбудителей сибирской язвы, брюшного тифа, дифтерии, чумы и стафилококков. Пиоцианаза использовалась некоторое время для местного лечения ран. Полученный препарат не был стандартным, и результаты его применения были очень непостоянными. Почти одновременно Н.Ф.Гамалея получил из культуры синегнойной палочки другой малотоксичный препарат, названный пиокластином, активный в отношении ряда микробов. В 1896 году Гозио (B.Gosio) выделил из плесени (Penicillinum) первый кристаллический антибиотик - микофеновцю кислоту - и показал, что это соединение задерживало развитие бактерий сибирской язвы. В 1924 году Грация и Дат (A.Gratia, S.Dath) описали новое антибиотическое вещество, образуемое Actinomyces albus, которое они назвали актиномицетином. В 1831 году был выделен антибиотик цитринин из культуры Penicillium citrinum.

Вехой в исследовании антибиотиков являются работы Дюбо (R.J.Dubos, 1939), получившего из почвенной бактерии Bacillus brevis кристаллическое вещество тиротрицин, состоящее из двух антибиотиков-полипептидов, грамицидина и тироцидина.

Грамицидин был более активен в отношении грамположительных, а тироцидин - в отношении грамотрицательных бактерий. Тиротрицин обладает сильным бактерицидным действием в пробирке в отношении многих патогенных микробов, оказывая лечебное действие в опытах на мышах, зараженных пневмококком. Это первый антибиотик, действительно внедренный в медицинскую практику; он применяется довольно широко и в настоящее время. Позднее, в 1942 году, Г.Ф.Гаузе и М.Г.Бражникова выделили из новой разновидности Bacillus brevis антибиотик, названный грамицидином С, обладающим некоторыми преимуществами по сравнению с тиротрицином Дюбо.

Переворот в учении об антибиотиках произошел в результате открытия Флемингом (A.Fleming) пенициллина. Еще в 1929 году Флеминг наблюдал, что вокруг колоний Penicillium notatum колонии стафилококка в чашке Петри лизируются, а фильтраты бульонных культур этого гриба обладают антибактериальным действием в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных микробов (гонококки, менингококки). Выделить чистый пенициллин из культуры Penicillium notatum Флемингу не удалось ввиду малой стабильности этого антибиотика. В 1940 году Флори и Чейн (H.W. Florey, E.B. Chain) разработали метод извлечения пенициллина из культуральной жидкости Penicillium notatum, и вскоре была выявлена высокая терапевтическая активность этого препарата.

Ценный свойства пенициллина послужили толчком к развитию промышленности антибиотиков. В СССР первый пенициллин был получен З.В. Ермольевой в 1942 году. После открытия пенициллина начались активный поиски новых антибиотиков, которые продолжаются и до сих пор.

Большинство ученых подразумевает под антибиотиками не только антибактериальные вещества, образуемые микроорганизмами, но и соединения, обладающие антибактериальной активностью, выделенные из животных тканей и высших растений. Описано более 2000 антибиотиков и получено множество производных природных соединений, однако антибиотиков, пригодных для медицинского применения, существуешь лишь несколько десятков. Остальные антибиотики оказались слишком токсичными, малоактивными или лишенными химиотерапевтических свойств.

Классификация антибиотиков <http://paratsels.ru/klassifikaciya-antibiotikov/>

Существует три основных принципа, на основе которых можно классифицировать антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>:

1. По спектру действия, то есть по характеру биологического объекта, в отношении которого данный антибиотик активен;

2. По химической структуре антибиотика;

. По молекулярному механизму действия антибиотика на клетку.

Классификация антибиотиков по спектру действия.

Антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> принято разделять на:

· Антибактериальные антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>

· Противогрибковые антибиотики

· Противоопухолевые антибиотики

Для медицинской практики такое подразделение является удобным, так как указывает на возможную сферу применения данного препарата. В действительности такое подразделение имеет много существенных недостатков потому, что даже близкие меж собой антибиотики могут сильно отличаться друг от друга по антибактериальному спектру действия. Примерами могут служить антибиотики из группы пенициллинов: одни подавляют развитие лишь грамположительных микробов, другие - как грамположительных, так и грамотрицательных микробов.

Антибактериальные антибиотики угнетают развитие бактерий. Некоторые из них, например бензилпенициллин, макролиды, ристомицин (ристоцетин, спонтин), новобиоцин и другие, активны в основном лишь в отношении грамположительных микробов, другие, как, например, полимиксин, подавляют развитие главным образом грамотрицательных бактерий, третьи, например тетрациклины, левомицетин (хлорамфеникол, хлоромицетин), аминоглюкозиды (стрептомицин, мономицин, канамицин, неомицин и гентамицин), так называемые антибиотики широкого спектра действия, задерживают рост как многих грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

Противогрибковые антибиотики оказывают специфическое угнетающее действие на рост грибков. Широкое применение в медицинской практике нашли антибиотики нистатин и леворин, используемые для лечение кандидоза и других заболеваний, вызываемые дрожжеподобными грибами. Антибиотик амфотерицин Б применяется для лечения генерализованных и глубоких микозов. Эти три препарата относятся к группе полиеновых антибиотиков. Из противогрибковых антибиотиков неполиеновой структуры весьма эффективным лечебным средством оказался гризеофульвин.

Противоопухолевые антибиотики. Установлено, что некоторые антибиотики угнетают развитие не только бактерий и грибков, но способны также задерживать размножение клеток злокачественных опухолей. Некоторые из этих препаратов нашли применение в медицинской практике.

Противоопухолевые антибиотики включают в себя шесть групп химических соединений, представители которых используются в клинике.

· Первую группу составляют актиномицины, открытые еще в 1940 году. Из-за высокой токсичности они в течение длительного времени не привлекали к себе внимания. Лишь в 1952 году в опытах на животных с перевиваемыми опухолями, было установлено, что актиномицины подавляют развитие многих перевиваемых опухолей. В клинике актиномицины применяются в основном для лечения аденокарциномы почки или опухоли Вильмса у детей.

· Вторая группа противоопухолевых антибиотиков - это антибиотики антрациклины. Важнейший представитель этой группы - рубомицин - является одним из основных лекарственных средств для лечения хорионэпителиомы матки и острых лейкозов. Рубомицин при этих тяжелых заболеваниях нередко приводит к клиническому выздоровлению.

· Третья группа противоопухолевых антибиотиков состоит из производных ауреоловой кислоты. Относящийся к этой группе антибиотик оливомицин применяется в основном для лечения опухолей яичка, включая семиномы, тератобластомы и эмбриональные раки в стадии генерализации с метастазами в легкие, органы брюшной полости и лимфатические узлы. Другим важным показанием для применения оливомицина являются тонзиллярные, быстро метастазирующие опухоли носоглотки.

· Четвертая группа противоопухолевых антибиотиков представлена в Советском Союзе антибиотиком брунеомицином. Основным показанием к применению брунеомицина в клинике является лимфогранулематоз.

Японские исследователи внедрили в медицинскую практику два противоопухолевых антибиотика. Первый из них полипептидный антибиотик блеомицин применяется для леченияэпителиальных опухолей. Второй антибиотик митомицин С является представителем новой специальной группы антибиотиков порфиринов.

До сих пор среди продуктов жизнедеятельности микроорганизмов не было обнаружено соединений, препятствующих репликации вирусов в животной клетке. Американские атнибиотики стоталон и эленин, задерживающие развитие некоторых вирусных инфекций у животных, оказались интерфероногенами (см. Интерферон).

Классификация антибиотиков по химической структуре является более рациональной. Она позволяет сопоставить структуру антибиотика с механизмом антимикробного их действия, побочными эффектами т процессами выведения из организма. Антибиотики относятся к различным группам химических соединений. К группе антибиотиков ациклического строения относятся антибиотики полиены, в том числе нистатин, амфотерицин Б, трихомицин, кандицидин и другие. К другой группе относятся антибиотики тетрациклиновой структуры - см. Тетрациклины. К антибиотикам ароматического строения принадлежат гигромицин, применяемый в ветеринарии в качестве противогельминтного средства. К группе кислородсодержащих гетероциклических антибиотиков принадлежит противогрибковый антибиотик гризеофульвин, широко используемый в дерматологии, а также антибактериальный антибиотик новобиоцин, активный в отношении грамположительных кокков. В отдельную группу выделены антибиотики макролиды, имеющие в своей молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками (см. Макролиды). К этой группе относится ряд важных в медицинском отношении антибиотиков: эритромицин, олеандомицин и другие. Близок к макролидам и антибактериальный антибиотик линкомицин. К антибиотикам антрациклинам относится противоопухолевый антибиотик рубомицин. В группу аминогликозидных антибиотиков, построенных из остатков аминоциклитов и углеводов, входят стрептомицин и его производные (см. Стрептомицины), неомицины, канамицин, мономицин и гентамицин. В отдельную группу отнесены пенициллины, наиболее широко применяемые в медицинской практике. К антибиотикам полипептидам или белкам относятся грамицидины, тиротрицины, бацитрацин, полимиксины, лизоцимы, виомицин (флоримицин), колицины и другие. К полипетидам, содержащим железо. Относится антибиотик альбомицин. Довольно однородную группу составляют антибиотики актиномицины, обладающие противоопухолевой активностью. Наконец, к последней группе отнесены многочисленные антибиотики стрептомицины, которые ввиду высокой токсичности не нашли применения в медицинской практике. Делаются попытки использовать некоторые антибиотики из этой группы в сельском хозяйстве.

Классификация антибиотиков по молекулярному механизму действия.

Наиболее важные для медицинской практики антибиотики можно подразделить на несколько групп:

1. Поражающие синтез бактериальной клеточной оболочки (пенициллины, ристомицин, ванкомицин, новобиоцин, D-циклосерин и другие);

2. Нарушающие синтез белков в бактериальной клетке (антибиотики тетрациклиновой структуры, макролиды, левомицетин и другие);

. Подавляющие синтез белков в бактериальной клетке и одновременно нарушающие считывание генетического кода в процессе трансляции (аминогликозиды);

. Угнетающие синтез нуклеиновых кислот в клетках (рифамицины, противоопухолевые антибиотики);

. Нарушающие целостность цитоплазматической мембраны в клетках грибков (противогрибковые антибиотики полиены).

Полусинтетические антибиотики <http://paratsels.ru/polusinteticheskie-antibiotiki/>

После выяснения химической структуры большинства антибиотиков были предприняты попытки осуществить химический синтез антибиотиков. Успешным оказался синтез левомицетина, и в настоящее время его готовят исключительно химическим путем. Хотя синтез некоторых других антибиотиков оказался возможным (пенициллин, грамицидин и другие), но практически их получение с помощью микроорганизмов-продуцентов является более простым и экономически более выгодным, чем получение их путем химического синтеза.

Вначале антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> применялись в том виде, в котором они были синтезированы микроорганизмами. Однако по мере развития химии были разработаны методы улучшения свойств природных антибиотиков путем частичного изменения их химической структуры. Таким путем были получены так называемые полусинтетические антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>, в которых сохраняется основное ядро исходной молекулы нативного антибиотика, но некоторые радикалы молекулы заменены на другие или удалены. Особенно большие успехи были достигнуты в получении полусинтетических пенициллинов (см. Пенициллины, полусинтетические). Показано, что ядром молекулы пенициллина является6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), обладающая слабой антибактериальной активностью. При присоединении к молекуле 6-АПК бензильной группы получают бензилпенициллин, который в настоящее время вырабатывается на заводах медицинской промышленности и широко применяется в медицинской практике под название пенициллин. Бензилпенициллин обладает значительно более высокой антибактериальной активностью, чем 6-АПК. Однако бензилпенициллин наряду с очень мощной химиотерапевтической активностью и малой токсичностью обладает также некоторыми недостатками: он активен в основном лишь в отношении грамположительных микробов, легко разрушается под воздействием фермента пенициллиназы, образуемой некоторыми микроорганизмами, которые благодаря этому устойчивы к его действию. Особенно часто среди патогенных бактерий продуцентами пенициллиназы являются стафилококки. Большинство стафилококков, устойчивых к пенициллину, выделенных в клинике, образует пенициллиназу. Кроме того, бензилпенициллин быстро теряет свою активность в кислой и щелочной средах и благодаря этому разрушается в желудочно-кишечном тракте. От молекулы бензилпенициллина можно отделить бензильный остаток и заменить его остатком молекулы другого органического соединения.

Таким образом были получены сотни различных полусинтетических пенициллинов (производных 6-АПК). Большинство из них представляет меньший интерес, чем исходный бензилпенициллин. Но некоторые из полученных полусинтетических пенициллинов оказались устойчивы к действию пенициллиназы, например метициллин, который эффективен и при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к бензилпенициллину стафилококками. Другие полусинтетические пенициллины, устойчивые к пенициллиназе, оказались стойкими при кислой реакции среды (оксациллин). Препараты этого типа могут назначаться внутрь. Существуют полусинтетические пенициллины со значительно более широким спектром антибактериального действия, чем исходный бензилпенициллин, которые задерживают рост многих грамотрицательных микробов (ампициллин).

Среди тетрациклиновых антибиотиков были получены производные, выделяющиеся из организма значительно медленнее, и поэтому их лечебные дозировки в 5-10 раз меньше, чем дозировки исходных природных тетрациклинов. Из антибиотика рифомицина SV было получено производное рифампицин - эффективный противотуберкулезный препарат, который к тому же значительно более активен в отношении грамотрицательных бактерий, чем исходный рифомицин SV. Были получены новые полусинтетические производные линкомицина, левомицетина и других.

бактерия антибиотик левомицетин тетрациклин

Механизм действия антибиотиков <http://paratsels.ru/mexanizm-dejstviya-antibiotikov/>

По характеру действия антибиотиков на бактерии их можно разделить на две группы:

. Антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> бактериостатического действия;

. Антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> бактерицидного действия.

Бактериостатические антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> в концентрациях, которые можно создать в организме, задерживают рост микробов, но не убивают их, тогда как воздействие бактерицидных антибиотиков в аналогичных концентрациях приводит к гибели клетки. Однако в более высоких концентрациях бактериостатические антибиотики могут оказывать также и бактерицидное действие. К бактериостатическим антибиотикам относятся макролиды, тетрациклины, левомицетин и другие, а к бактерицидным -пенициллины, цефалоспорины, ристоцетин, аминогликозиды и другие.

За последние годы были достигнуты большие успехи в изучении механизма действия антибиотиков на молекулярном уровне. Пенициллин, ристомицин (ристоцетин), ванкомицин, новобиоцин, D-циклосерин нарушают синтез клеточной стенки бактерий, то есть эти антибиотики действуют лишь на развивающиеся бактерии и практически неактивны в отношении покоящихся микробов. Конечным результатом действия этих антибиотиков является угнетение синтеза муреина, который наряду с тейхоевыми кислотами является одним из основных полимерных компонентов клеточной стенки бактериальной клетки. Под воздействием этих антибиотиков вновь образующиеся клетки, лишенные клеточной стенки, разрушаются. Если осмотическое давление окружающей жидкости повысить, например внесением в среду сахарозы, то лишенные клеточной стенки бактерии не лизируются, а превращаются в сферопласты или протопласты (см. Протопласты бактериальные), которые в соответствующих условиях способны размножаться подобно L-формам бактерий. После удаления антибиотика микробная клетка, если она не погибла, вновь становится способной образовывать клеточную стенку и превращаться в нормальную бактериальную клетку. Между этими антибиотиками не существует перекрестной устойчивости, потому что точки приложения их в процессе биосинтеза муреина различны. Так как все вышеперечисленные антибиотики поражают лишь делящиеся клетки, то бактериостатические антибиотики (тетрациклины, левомицетин), останавливающие деление клеток, снижают активность бактерицидных антибиотиков, а потому их совместное применение не оправдано.

Механизм действия других антибактериальных антибиотиков - левомицетина, макролидов, тетрациклинов - заключается в нарушении синтеза белка бактериальной клетки на уровне рибосом. Как и антибиотики, подавляющие образование муреина, антибиотики, угнетающие синтез белка, действуют на различных этапах этого процесса и поэтому не имеют перекрестной устойчивости между собой.

Механизм действия антибиотиков аминогликозидов, например стрептомицинов, заключается в первую очередь в подавлении синтеза белка в микробной клетке за счет воздействия на 30 S-рибосомальную субъединицу (см. Рибосомы), а также нарушения считывания генетического кода в процессе трансляции.

Противогрибковые антибиотики полиены нарушают целостность цитоплазматической мембраны у грибковой клетки, в результате чего эта мембрана теряет свойства барьера между содержимым клетки и внешней средой, обеспечивающего избирательную проницаемость. В отличии от пенициллина, полиены активны и в отношении покоящихся клеток грибков. Противогрибковое действие полиеновых антибиотиков обуславливается связыванием их со стеринами, содержащимися в цитоплазматической мембране клеток грибков. Устойчивость бактерий к полиеновым антибиотикам объясняется отсутствием в их цитоплазматической мембране стеринов, связывающихся с полиенами.

Противоопухолевые антибиотики, в отличие от антибактериальных, нарушают синтез нуклеиновых кислот в бактериальных и животных клетках. Антибиотики актиномицины и производные ауреоловой кислоты подавляют синтез ДНК-зависимой РНК, связываясь с ДНК ,служащей матрицей для синтеза РНК. Антибиотик митамицин С оказывает алкилирующее действие на ДНК, образуя прочные ковалентные поперечные связи между двумя комплементарными спиралями ДНК, нарушая при этом ее репликацию. Антибиотик брунеомицин приводит к резкому угнетению синтеза ДНК и ее разрушению. Подавляющее действие на синтез ДНК оказывает и рубомицин. Все эти реакции являются, вероятно, первичными и основными в действии антибиотика на клетку, так как они наблюдаются уже при очень слабых концентрациях препаратов.

Антибиотики в больших концентрациях нарушают многие другие биохимические процессы, протекающие в клетке, но, по-видимому, это влияние антибиотиков имеет второстепенное значение в механизме их действия.

Получение антибиотиков <http://paratsels.ru/poluchenie-antibiotikov/>

Продуцент выращивают в 10-50-тонных ферментерах в условиях, оптимальных для образования антибиотиков. Для лучшей аэрации среда постоянно перемешивается, и через нее пропускают стерильный воздух, так как плесени и лучистые грибки, основные продуценты антибиотических веществ, являются аэробами. Успешное производство антибиотиков основано на глубоком изучении физиологии продуцентов: определение оптимальных источников азота и углерода для образования антибиотиков является необходимым.

Одним из важнейших условий успешного производства антибиотиков является продуктивность штамма продуцента. Штаммы продуцентов, выделенные из окружающей среды, обычно из почвы, обычно, как правило, малопродуктивны. Путем их селекции удается получить штаммы продуцентов в десятки и сотни раз более продуктивные, чем исходный «дикий» штамм. Продолжительность выращивания продуцента колеблется от 48 часов до нескольких дней. Большинство антибиотиков, представляющих интерес для медицины, накапливается в культуральной жидкости. По окончании выращивания продуцента культуральную жидкость отделяют от мицелия фильтрованием, и антибиотик, содержащийся в жидкости, выделяют различными методами в зависимости от его природы.

Существуют два основных метода выделения антибиотиков. Первый метод заключается в экстракции антибиотика из культуральной жидкости органическими растворителями, второй - основан на способности антибиотиков адсорбироваться на ионообменных смолах. Для очистки препарата используют, в зависимости от природы антибиотика, различные физико-химические методы.

Очищенные препараты антибиотиков для парентерального применения обычно выпускают в виде стерильно расфасованного во флаконы сухого порошка, хорошо растворимого в воде, изотоническом растворе хлорида натрия или растворах новокаина. За последние годы стойкие антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> выпускаются в виде готовых к употреблению стерильных растворах во флаконах. Для приема внутрь антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>выпускают в виде таблеток или в желатиновых капсулах. Многие антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>(тетрациклины, неомицин, эритромицин, грамицидин С, гелиомицин и другие) используются для приготовления мазей. Для детской практики существуют специальные лекарственные формы: суспензия тетрациклина, стеарат левомицетина, лишенные горького вкуса и так далее.

Проверка на биологическую активность большинства антибиотиков проводится микробиологическими методами (см. Антагонизм микробов). Для многих антибиотиков в качестве тест-микробов используются почвенные бациллы (Bacillus subtilis, Bacillus mycoides) и другие. Активность пенициллина определяют в отношении золотистого стафилококка (штамм 209).

Для определения активности некоторых антибиотиков применяются и химические методы. Для пенициллина используется йодометрический метод, для определения активности гризеофульвина - спектрофотометрический метод. За международную единицу активности (ЕД) большинства антибиотиков принимают специфическую активность, содержащуюся в 1мкг чистого препарата антибиотика. Для пенициллина международная единица активности равняется 0,6мкг. Это количество соответствует минимальному количеству пенициллина, задерживающему рост стандартного штамма стафилококка в 50мл питательной среды. За единицу активности антибиотиков, которые еще окончательно не очищены, принимают минимальное количество наиболее чистого препарата, задерживающего рост тест-микроба в 1мл питательной среды.

Концентрация сухих препаратов антибиотиков выражается в количестве единиц активного вещества в 1мг препарата.

Технологический процесс получения антибиотиков <http://www.ilal.ru/zadachi\_apteki/tehnologicheskiy\_protsess\_polucheniya\_antibiotikov.html>

Технологический процесс получения антибиотиков состоит из нескольких стадий, осуществляемых в определенной последовательности и на соответствующем оборудовании:

а) выращивание посевного материала и биосинтез антибиотиков (ферментация);

б) предварительная обработка культуралъной жидкости;

в) фильтрация;

г) выделение и химическая очистка (метод экстракции, ионообменный метод, метод осаждения);

д) изготовление готовых лекарственных форм;

е) фасовка и упаковка.

В основе начальных технологических процессов лежит выращивание в колбах и ферментерах посевного материала (продуцента). Выращенный производственный штамм продуцента с целью дальнейшего его обогащения переносят в специальные аппараты - инокуляторы. Процесс выращивания грибов, бактерий в инокуляторах осуществляется в строго определенных условиях, которые обеспечиваются системами обогрева и охлаждения, подачи воздуха, приспособлениями для перемешивания производственной массы. Затем продуцент поступает на ферментацию. Под ферментацией понимают культивирование (выращивание) продуцента и образование максимального количества антибиотика.

Антибиотики синтезируются в клетках микроорганизмов или выделяются в процессе биосинтеза в культуральную жидкость. Грибов. Основная технологическая схема вьщеления и очистки ан Основным оборудованием для процесса ферментации являются ферментеры, представляющие собой огромные емкости до 100 000 л. Они снабжены системами обогрева и охлаждения, подачи стерильной воздушной смеси, мешалками, а также приспособлениями для загрузки и выгрузки питательной среды, культуральной жидкости. Данная стадия технологического процесса характеризуется герметичностью применяемого оборудования, в связи с чем практически исключается возможность загрязнения воздуха веществами, применяемыми для биосинтеза антибиотиков, а также самой биомассой, которая образуется по окончании процесса ферментации. В связи с тем что антибиотики образуют со многими веществами, присутствующими в культуральной жидкости, нерастворимые соединения, для увеличения концентрации, а также более полного осаждения примесей культуральную жидкость подкисляют до рН 1,5-2,0 щавелевой или смесью щавелевой и хлористоводородной кислот. Обработанную культуральную жидкость фильтруют от мицелия и осажденных балластных веществ до получения прозрачного фильтрата, называемого нативным раствором.

Фильтрацию обработанной культуральной жидкости осуществляют на рамных фильтр-прессах открытого типа, в результате чего может происходить разбрызгивание нативного раствора. Ручная разгрузка фильтр-прессов приводит к контакту рабочих с культуральной жидкостью, содержащей антибиотик.

Применение антибиотиков <http://paratsels.ru/primenenie-antibiotikov/>

Антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> очень широко применяются в медицинской практике для лечения различных бактериальных, грибковых инфекций и некоторых опухолей. Рациональное применение антибиотиков основано на точном знании их фармакологических и химиотерапевтических свойств. Успехи антимикробной антибиотикотерапии в первую очередь зависят от:

· чувствительности возбудителя заболевания к используемому препарату,

· формы патологического процесса,

· фазы заболевания и

· состояния защитных механизмов организма.

При назначении антимикробных антибиотиков необходимо, учитывая чувствительность возбудителя к антибиотику, назначать по возможности наиболее активные из них. При хронических заболеваниях целесообразно определять чувствительность возбудителя к антибиотику in vitro через каждые 10-15 дней лечения. В случае тяжелых заболеваний, когда лечение необходимо начать возможно быстрее, обычно назначают антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> широкого спектра действия. Окончательное лечение назначают после определения чувствительности возбудителя к антибиотику.

Дозы антибиотика необходимо назначать с таким расчетом, чтобы достичь антибактериальной концентрации в очагах поражения. Большинство антибиотиков быстро выделяется, и поэтому для поддержания эффективной концентрации препарата в организме антибиотик обычно вводят больному несколько раз в сутки, в зависимости от скорости его выделения.

Показания и дозировки антибиотиков - смотрите в статьях по названию отдельных препаратов.

Успеху лечения вредит появление устойчивых форм микробов. Для предупреждения возникновения устойчивых форм возбудителей рекомендуется одновременное применение двух или большего числа антибактериальных препаратов с различными механизмами действия, так как устойчивость у возбудителя развивается значительно медленнее к двум антибиотикам с различным механизмом действия, чем к одному препарату. Хорошо зарекомендовали себя в клинике следующие сочетания антибиотиков: тетрациклин с антибиотиками макролидами - олеандомицином (олететрин) или эритромицином, пенициллин со стрептомицином (при лечении острых инфекций, но не туберкулеза). С успехом сочетаютантибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/> с синтетическими химиотерапевтическими препаратами, например для лечения туберкулеза стрептомицин обычно назначают одновременно с изониазидом (гидразидом изоникотиновой кислоты) и парааминосалициловой кислотой (ПАСК). При острых заболеваниях часто назначают антибиотики и сульфаниламидные препараты. Не рекомендуется назначать одновременно антибиотики, действующие на делящиеся клетки (пенициллин) и бактериостатические антибиотики (тетрациклины), так как под влиянием последних приостанавливается деление клеток, и пенициллин теряет свою активность.

Противоопухолевые антибиотики назначаются в клиниках лишь по строго установленным показаниям для каждого препарата.

Антибиотики не являются безразличными для организма веществами и, обладая высокой терапевтической активностью, способны вызвать ряд более или менее тяжелых побочных реакций. Выздоравливающие, получавшие во время заболевания антибиотики, имеют менее напряженный иммунитет, чем выздоравливающие, не получавшие антибиотики. Рецидивы заболевания отмечаются чаще у выздоравливающих от брюшного тифа, получавших в острый период заболевания левомицетин, чем у выздоравливающих, не получавших этого антибиотика. Поэтому иногда антибиотикотерапию сочетают с вакцинотерапией, особенно при брюшном тифе. Противоопухолевые антибиотики сами по себе сильно угнетают иммуногенез.

Нередко антибиотики вызывают различные осложнения аллергической природы, ограниченные и генерализованные поражения кожи (см. Токсидермии), отек Квинке, вазомоторные риниты и артралгии. Обычно первым предшественником аллергических реакций является эозинофилия. Немедленно после введения антибиотика может наблюдаться анафилактический шок <http://paratsels.ru/anafilakticheskij-shok/>, особенно после введения пенициллина и значительно реже после введения стрептомицина. Поэтому при применении пенициллина, особенно у больных, получавших его ранее, следует ставить кожные пробы на чувствительность к пенициллину. Хотя кожные пробы и не всегда позволяют выявить повышенную чувствительность к пенициллину, тем не менее они позволяют избежать у части больных тяжелых аллергических реакций.

Одним из наиболее часто наблюдаемых осложнений при применении антибиотиков являются суперинфекции или вторичные инфекции. Применение антибиотиков приводит к исчезновению из организма чувствительных к ним сапрофитных микроорганизмов. Вместо них в организме начинают размножаться устойчивые к антибиотикам условные патогенные бактерии и грибки: кишечная палочка, протей стафилококки, дрожжеподобные грибки и другие, которые в определенных условиях могут вызвать развитие более или менее тяжелой вторичной инфекции. Устойчивые стафилококки, развивающиеся после приема тетрациклинов, иногда вызывают тяжелые энтероколиты, жрожжеподобные грибки приводят чаще к развитию локальных поражений (на слизистых оболочках), реже - генерализованных заболеваний (см. Кандидоз).

Уничтожение под влиянием антибиотиков нормальной кишечной микрофлоры приводит иногда к авитаминозам, так как кишечные бактерии являются продуцентами витаминов группы В и отчасти крупы К.

Поэтому при длительном применении антибиотиков рекомендуется одновременно с антибиотиками назначать поливитамины и в особенности витамины группы В.

Антибиотики могут оказывать и непосредственное токсическое действие на организм; например, аминогликозиды избирательно поражают 8 пару черепных нервов и вызывают вестибулярные расстройства или необратимую глухоту; некоторые из них чаще вызывают вестибулярные расстройства (стрептомицин, гентамицин), тогда как другие (неомицин, мономицин, канамицин, дегидрострептомицин) при неправильном назначении приводят к необратимой глухоте. Особую опасность в этом отношении представляет неомицин, который поэтому не следует применять парентерально. Нельзя также назначать одновременно два антибиотика аминогликозида или применять один аминогликозид немедленно после прекращения введения другого представителя этой группы. Антибиотики макролиды и тетрациклины в больших дозах могут вызвать поражение печени, а левомицетин, хотя и очень редко, поражает кроветворение и приводит к необратимой аплазии костного мозга. Противоопухолевые антибиотики вызывают много побочных реакций, наиболее тяжелые из них связаны с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта и угнетением кроветворения.

Учитывая возможность тяжелых побочных реакций, вызываемых антибиотиками, их применение должно всегда проводиться под тщательным наблюдением врачей.

Необходимо бороться с самолечением больных, которое часто приносит больше вреда, чем пользы.

Устойчивость бактерий к антибиотикам <http://paratsels.ru/ustojchivost-bakterij-k-antibiotikam/>

Широкое внедрение антибиотиков в практическую медицину и ветеринарию привело к распространению бактерий, устойчивых к действию антибиотикам. Такие бактерии можно разделить на две группы:

· устойчивые к одному антибиотику

· устойчивые одновременно к нескольким антибиотикам (множественная резистентность)

Бактерии первой группы могут быть устойчивыми и к нескольким антибиотикам, если последние характеризуются близким химическим строением и однозначным механизмом действия на бактериальную клетку (перекрестная устойчивость). Например, бактерии, устойчивые к действию рифамицина, одновременно устойчивы к стрептоварицину за счет единого для этих препаратов механизма действия, связанного с нарушением функции РНК-полимеразы. Резистентность к стрептомицину сочетается с устойчивостью к дигидрострептомицину и, частично, к неомицину, то есть объектом действия для всех этих антибиотиков являются белки в 30 S-субъединице рибосомы.

Генетический контроль уровня чувствительности к антибиотикам определяется генами, локализованных в бактериальных хромосомах или в трансмиссибельных плазмидах. Последние обеспечивают множественную резистентность клетки к нескольким антибиотикам (см. R-фактор).

Бактерия, резистентная к данному антибиотику, представляет собой мутант по соответствующему хромосомному гену, который контролирует структуру компонентов клетки, являющихся объектом действия антибиотиков.

Мутации по хромосомным генам, приводящие к антибиотикорезистентности, возникают с низкой частотой, колеблясь от 10 в -6 степени до 10 в -12 степени. Поэтому возникновение одновременно хромосомных мутаций к двум или более антибиотикам практически невозможно. Бактерии, несущие хромосомные мутации к двум или более антибиотикам, возникают в результате независимой мутации в штамме, первично резистентном к одному из антибиотиков.

Молекулярный механизм, лежащий в основе резистентности мутантной бактерии, для разных антибиотиков различен и определяется повреждением структур клетки, взаимодействующих с данным антибиотиком. Исследования Горини, Катайи, Трауба и Номуры (L.Gorini, E.Kataja, 1964; P.Traub, M.Nomura, 1968) показали, что стрептомицин инактивирует 30 S-субъединицу рибосомы за счет взаимодействия с 10-ым белком, входящим в ее структуру, в результате чего нарушается трансляция генетической информации и искажается синтез полипептидной цепи. Мутация по гену str A приводит к изменению структуры 10-го белка, в результате чего последний теряет способность взаимодействовать с антибиотиком. Из работ Хайля и Циллига (A.Heil, W.Zillig,1970) известен другой пример антибиотикорезистентности, который также связан с мутационным изменением клеточного субстрата, являющегося объектом действия антибиотика. Бактерии, резистентные к рифамицину - антибиотику, инактивирующему РНК-полимеразу, содержат фермент, нечувствительный к этому антибиотику за счет измененной субъединицы фермента, в результате чего не образуется комплекс молекулы РНК-полимеразы с рифамицином.

Другим механизмом, обеспечивающим резистентность бактерий к антибиотику, является нарушение процесса проникновения его в клетку и накопления в ней. Грамнегативные бактерии резистентны к действию актиномицина из-за его неспособности проникать через клеточную стенку. Обработка этих бактерий этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) повышает их чувствительность к антибиотику. Получены бактериальные мутанты, устойчивые к ЭДТА и одновременно ставшие резистентными к актиномицину. Исследования Рива и Бишопа (C.Reewe, E.Bishop, 1965) показали, что резистентность бактерий к хлорамфениколу (левомицетину), возникшая в результате мутаций в хромосоме, также связана с нарушением проницаемости бактериальной мембраны для данного антибиотика.

Широко распространенным в мире бактерий является ферментативный механизм резистентности к антибиотикам. Он заключается в превращении активного антибиотика в неактивную форму в результате действия на него модифицирующих ферментов клетки. Этот механизм резистентности контролируется главным образом R-плазмидами, несущими различные комбинации генов резистентности к следующим антибиотикам: ампициллину, хлорамфениколу, канамицину, стрептомицину, спектиномицину, гентомицину и тетрациклину. Вероятно, резистентность бактерий, контролируемая плазмидами, не ограничена перечисленными антибиотиками, список которых постоянно увеличивается по мере открытия новых R-факторов и создания новых препаратов антибиотиков. Резистентность, определяемая R-плазмидами, распространена среди бактерий, относящихся к разным родам и семействам: Shigella, Escherichia, Salmonella, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus. Молекулярные механизмы, обеспечивающие устойчивость бактерий, несущих R-фактор (R+ клетки), к разным антибиотикам, различны. Устойчивость к пенициллину связана с синтезом пенициллиназы (бета-лактамазы), контролируемым одним из генов R-фактора. Этот фермент гидролизует бета-лактамное кольцо пенициллина. Саваи (T.Sawai, 1970) и соавторы установили, что существует три типа пенициллиназ, отличающихся друг от друга по физико-химическим, ферментативным и иммунологическим свойствам. Наряду с плазмидоспецифичными пенициллиназами у бактерий обнаружены пенициллиназы, синтез которых контролируется хромосомными генами. Они способны инактивировать все известные дериваты пенициллина и цефалоспорина.

Резистентность R+ бактерий к хлорамфениколу определяется действием фермента хлорамфениколацетилтрансферазы, кодируемой геном R-фактора. В результате хлорамфеникол превращается в неактивный О-ацетилдериват. Резистентность к антибиотику аминогликозидной группы в R+ бактериях определяется присутствием в клетке пяти ферментов, модифицирующих антибиотик в неактивную форму:

· стрептомицинфосфотрансферазы,

· стрептомицинаденилатсинтетазы,

· канамицинацетилтрансферазы,

· канамицинфосфотрансферазы,

· гентамицинаденилатсинтетазы, причем последний фермент инактивирует также канамицин и тобрамицин.

Инактивация стрептомицина осуществляется в R+ клетке первыми двумя из упомянутых ферментов и заключается в присоединении к 3-OH-группе антибиотика фосфата или АМФ, донором которых является АТФ. Существует прямая корреляция между резистентностью R+ штаммов к канамицину и неомицину и присутствием в них третьего и четвертого из вышеперечисленных ферментов. Ацетилирующий фермент обладает некоторой специфичностью в отношении типа неомицина, например, ацетилирование неомицина В не сопровождается полной его инактивацией.

Таким образом, инактивация антибиотика в R+ штаммах, характеризующихся множественной резистентностью, осуществляется тремя типами реакций:

· фосфорилированием,

· ацетилированием и

· аденилированием.

Изучение биохимических механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам показало, что резистентность к отдельному антибиотику не всегда контролируется индивидуальным геном R-фактора. Иными словами бактерия может обладать резистентностью к большему числу антибиотиков, чем число генов, контролирующих этими признаки. Это связано с тем, что индивидуальный фермент, синтез которого детерминируется одним геном, способен инактивировать разныеантибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>. Некоторые из ферментов, инактивирующих антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>, синтезируемые под контролем R-фактора, локализованы в клетке в периплазматическом пространстве. К таким ферментам относится

· R-пенициллиназа,

· стрептомицинаденилатсинтетаза и

· стрептомицинфосфаттрансфераза.

Хлорамфениколтрансфераза не обнаружена в периплазматическом пространстве.

Расшифровка биохимических и генетических механизмов, обеспечивающих резистентность бактерий к антибиотикам, обосновывает рациональность клинического их использования, способы преодоления резистентности бактерий и направленность поиска новых лечебных препаратов. Преодоление множественной антибиотикорезистентности бактерий теоретически может быть достигнуто путем использования препаратов, избирательно блокирующих репликацию R-фактора (препараты акридинового ряда) или путем инактивации ферментов, модифицирующих антибиотики <http://paratsels.ru/antibiotiki/>. Одним из возможных подходов для борьбы с антибиотикорезистентностью, связанной с действием R-ферментов, является комбинированное применение препаратов, одни из которых защищают другие от инактивации.

Например, гентамицин способен в низких концентрациях угнетать инактивацию других аминогликозидов. Из работ Умедзавы (H.Umezawa) известно, что ряд простых сахаров, например, 3-амино-3-дезокси-d-глюкозамин, подавляет фосфорилирование канамицина ферментом, выделенным из Pseudomonas.