**Оглавление**

Аннотация

Введение

1. Классификация антибиотиков по механизму действия
2. Ингибиторы синтеза клеточной стенки
3. Ингибиторы функций цитоплазматической мембраны
4. Ингибиторы синтеза белка
5. Ингибиторы транскрипции и синтеза нуклеиновых кислот
6. Феномен резистентности

Заключение

Список литературы

**Аннотация**

Чижова Е.И. **Механизм действия антибиотиков на микроорганизмы**.

Изобретение антибиотиков можно назвать революцией в медицине. Всем антибиотикам свойственна избирательность действия. Их относительная безвредность для человека определяется, прежде всего, тем, что они специфически подавляют такие метаболические процессы в микробной клетке или у вируса, которые отсутствуют в эукариотической клетке или недоступны для них.

В реферате пойдёт речь о механизме действия антибиотиков на микробную клетку, будет затронут вопрос о резистентности микроорганизмов по отношению к антибиотикам.

**Ключевые слова**: механизм действия, антибиотики, резистентность.

**Введение**

**Антибио́тики** (от[др.-греч.](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D1%80%D0%B5%D0%B2%D0%BD%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA)ἀντί — anti — против,βίος — bios— жизнь) - вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего [прокариотических](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BE%D1%82%D1%8B) или [простейших](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B9%D1%88%D0%B8%D0%B5).

Антибиотики природного происхождения чаще всего продуцируются [актиномицетами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%82%D1%8B), реже— немицелиальными [бактериями](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8).

Некоторые антибиотики оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение бактерий и при этом относительно мало повреждают или вовсе не повреждают [клетки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0) [макроорганизма](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC), и поэтому применяются в качестве [лекарственных средств](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0). Некоторые антибиотики используются в качестве цитостатических (противоопухолевых) препаратов при лечении онкологических заболеваний. Антибиотики не воздействуют на [вирусы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81), и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами (например, [грипп](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF), [гепатиты](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%82) А, В, С, [ветряная оспа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B5%D1%82%D1%80%D1%8F%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%B0), [герпес](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%80%D0%BF%D0%B5%D1%81), [краснуха](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BD%D1%83%D1%85%D0%B0), [корь](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D1%8C)).

Полностью синтетические препараты, не имеющие природных аналогов и оказывающие сходное с антибиотиками подавляющее влияние на рост бактерий, традиционно было принято называть не антибиотиками, а антибактериальными химиопрепаратами. В частности, когда из антибактериальных химиопрепаратов известны были только сульфаниламиды, принято было говорить обо всём классе антибактериальных препаратов как об "антибиотиках и сульфаниламидах". Однако в последние десятилетия в связи с изобретением многих весьма сильных антибактериальных химиопрепаратов, в частности [фторхинолонов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%85%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D1%8B), приближающихся или превышающих по активности "традиционные" антибиотики, понятие "антибиотик" стало размываться и расширяться и теперь часто употребляется не только по отношению к природным и полусинтетическим соединениям, но и к многим сильным антибактериальным химиопрепаратам.

**1. Классификация антибиотиков по механизму действия на клеточную стенку (бактерицидные)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ингибиторы синтеза пептидогликана | | b-лактамы | |
| ингибиторы сборки и пространственного расположения молекул пептидогликана | | гликопептиды, циклосерин, фосфомицин | |
| наклеточные мембраны (бактерицидные) | | |
| нарушают молекулярную организацию и функцию ЦПМ и мембран органелл | | полимиксины, полиены |
| подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот | | | |
| ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом(кроме аминогликозидов все бактериостатики) | | аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, линкозамины, оксазолидиноны, фузидины | |
| ингибиторысинтеза нуклеиновых кислот (бактерицидные) на уровне: | РНК-полимеразы | рифамицины | |
| ДНК-гиразы | хинолоны | |
| синтеза нуклеотидов | сульфаниламиды триметоприм | |
| влияющие на метаболизм возбудителя | | |
|  | | нитрофураны ПАСК, ГИНК, этамбутол |

Классификация антибиотиков по типу действия

|  |  |
| --- | --- |
| бактериЦИДНЫЕ | бактериостатические |
| b-лактамы гликопептиды аминогликозиды рифамицины полимиксины | макролиды тетрациклины хлорамфеникол линкозамины |

Понятие цидности/статичности относительно и зависит от дозы препарата и вида возбудителя. При комбинациях общий подход заключается в назначении АБ, обладающих разным механизмом, но одинаковым типом действия.

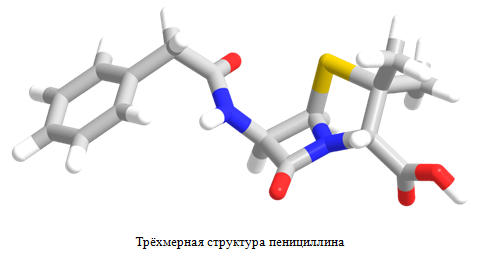
**2. Ингибиторы синтеза клеточной стенки**

Ингибиторы синтеза клеточной стенки действуют двумя способами.

Ингибиторы ферментов, участвующих в терминальной перекрестной сшивке линейных молекул гликопротеидов (основной фермент – транспептидаза, которая опосредует соединение аминокислот аланина и глицина на терминальных участках пептидной цепи).

Устраняют действие ингибиторов аутолитических ферментов. Аутолитические ферменты ответственны за удаление деградирующих компонентов клеточной стенки и разъединение дочерних клеток. Устранение этого действия нарушает структуру клеточной стенки и приводит к гибели бактерий.

Нарушение синтеза [клеточной стенки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%B0) посредством ингибирования синтеза [пептидогликана](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BD) ([пенициллин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD), [цефалоспорин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B5%D1%84%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%BD), [монобактамы](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D0%BC%D1%8B&action=edit&redlink=1)), образования димеров и их переноса к растущим цепям пептидогликана ([ванкомицин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD), [флавомицин](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A4%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1)) или синтеза[хитина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%BD) ([никкомицин](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1), [туникамицин](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A2%D1%83%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1)).



**3. Ингибиторы функций цитоплазматической мембраны**

1. Полимиксины -группа антибиотиков, синтезируемых определенным штаммом спорообразующей палочки: по химическому составу являются циклическими пептидами. Наибольшее практическое значение имеют полимиксины В и Е (колистин). По спектру действия эти два препарата, а также полимиксин М близки между собой. П. обладают преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий: к ним чувствительны большинство штаммов синегнойных и кишечных палочек, клебсиеллы, иерсинии, энтеробактер, сальмонеллы, шигеллы, гемофильная палочка, бруцеллы. Устойчивы к П. бактерии группы протея, грамположительные и грамотрицательные кокки, возбудители туберкулеза. При большей концентрации П. обладают бактерицидным действием независимо от стадии развития микроорганизмов) однако поражают лишь их внеклеточно расположенные особи. Поэтому существуют противоречия между наблюдаемым действием in vitro в отношении ряда возбудителей и отсутствием терапевтического эффекта. Действие П. может усиливаться при сочетании с сульфонамидами, триметопримом, рифампицином, аминогликозидами. Механизм действия, Л. связан с прямым влиянием на цитоплазматическую мембрану микроорганизмов, где молекулы препарата сорбируются на фосфолипидах (фосфатидилхолин), что нарушает ее проницаемость и способствует выходу из клетки жизненно важных элементов цитоплазмы. Устойчивость к П. развивается медленно. До 10—20% штаммов псевдомонад обладают природной устойчивостью. Основное клиническое значение имеет активность полимиксинов в отношении синегнойной палочки.



## 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.

### Механизм действия.

Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Связывают эргостерол цитоплазматической мембраны клетки гриба, что приводит к потере клеткой низкомолекулярных соединений.

Спектр активности.

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активностиinvitro.

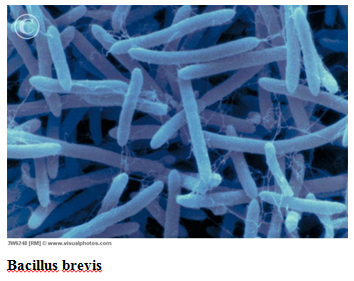
При системном применении (амфотерицин В) чувствительны Candidaspp. (среди C. lusitaniae встречаются устойчивые штаммы), Aspergillusspp. (A. terreus может быть устойчивым), C. neoformans, возбудители мукомикоза (Mucorspp.,Rhizopusspp. и др.), S.schenckii, возбудители эндемичных микозов (B.dermatitidis, H.capsulatum, C.immitis, P.brasiliensis) и некоторые другие грибы. Однако при местном применении (нистатин, леворин, натамицин) они действуют преимущественно наCandidaspp.

Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амеб (амфотерицинВ).

К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (P.boydii).

3) Грамицидины – нарушают целостность цитоплазматической мембраны.

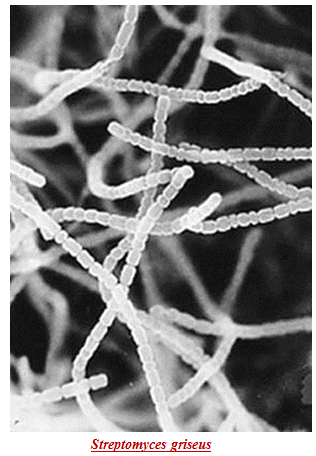
Грамицидин— гетерогенная смесь [пептидных](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%B4) антибиотиков, продуцируемых бактерией [Bacillus brevis](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacillus_brevis&action=edit&redlink=1). Соотношение компонентов, грамицидина A, B, CD,D и С(S), зависит от штамма микроорганизма. Грамицидины A, B, CD и D представляют собой линейные пептиды, в то время как[грамицидин С](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD_%D0%A1)— циклический декапептид.



**4. Ингибиторы синтеза белка**

Нарушают функциональные свойства рибосом, при этом нарушают синтез белка только бактерий, но не нарушают синтез белка в клетках макроорганизма, что возможно за счет того, что рибосом эукариот и прокариот отличаются функциональной специфичностью.

1) Аминогликозиды влияют на 30S субъединицу 70S рибосом, при этом образуется необратимый комплекс с одним из рибосомальных белков. Таким образом, аминогликозиды влияют на трансляцию. Они блокируют образование пептидных связей, ингибируют взаимодействие тРНК с мРНК, искажают код мРНК, что способствует синтезу дефектных белков. Исторически первым аминогликозидом был стрептомицин, выделенный в[1944](http://ru.wikipedia.org/wiki/1944)году из[актиномицета](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%82%D1%8B)[Streptomyces griseus](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Streptomyces_griseus&action=edit&redlink=1). Он также был одним из первых известных антибиотиков вообще, вторым после[пенициллина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD). В[1957](http://ru.wikipedia.org/wiki/1957)году был выделен канамицин.



2) Тетрациклины взаимодействуют с 30S субъединицей рибосом, при этом они нарушают взаимодействие тРНК с мРНК.

**Антибактериальное действие**

Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия. Высокоактивны in vitroв отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных [бактерий](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8). В высоких концентрациях действуют на некоторых [простейших](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%8B). Мало или совсем неактивны в отношении большинства [вирусов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8B) и [плесневых грибов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%B5%D1%81%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%B1%D1%8B). Недостаточно активны в отношении кислотоустойчивых бактерий.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Антимикробный спектр тетрациклинов: | | | |
| Микроорганизм | Минимальная подавляющая концентрация в мкг/мл | | |
| хлортетрациклин | тетрациклин | окситетрациклин |
| [Staphylococcus aureus](http://ru.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_aureus) | 0,2—0,9 | 0,39—0,78 | 0,15—0,8 |
| —"— albus | 0,2—2 | 2 | 0,15—0,8 |
| Streptococcus pyogenes | 0,02—1,2 | 0,24 | 0,08—3,1 |
| —"— haemolyticus | 0,01—3 | — | 0,03—2,5 |
| —"— viridans | 0,05—1,5 | — | 0,1—3 |
| —"— faecalis | 0,05—1 | 0,39—2 | 0,1—3 |
| Diplococcus pneumoniae | 0,05—3 | 1,5 | 0,02—3 |
| Neisseria gonorrhoeae | 0,08—3,1 | 0,2—3,1 | 0,08—3,1 |
| —"— meningitidis | 0,02—3 | 0,004—3 | 0,004—3 |
| —"— catarrhalis | 0,09—2 | 0,09—1,56 | 0,09—2,5 |
| Corynebacterium diphtheriae | 0,025—3 | 0,005—2 | 0,18—3 |
| Sarcina lutea | 0,07—0,19 | 0,39 | 0,25—0,39 |
| Bacillus subtilis | 0,02—1,56 | 0,19—0,39 | 0,07—0,4 |
| —"— anthracis | 0,25—3,12 | 3,12 | 3,12 |
| Clostridium tetani | 0,1—1,6 | 0,31 | 0,1—6,4 |
| —"— perfringens | 0,01—6,4 | 0,31 | 0,009—0,5 |
| —"— oedematiens | 0,1—0,4 | 0,8 | 0,8 |
| —"— septicum | 0,01—0,03 | — | 0,05 |
| —"— sporogenes | 0,01—1 | 0,62 | 0,07—6,4 |
| —"—[botulinum](http://ru.wikipedia.org/wiki/Clostridium_botulinum) | 0,1—1 | — | 0,05—1 |
| [Escherichia coli](http://ru.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli) | 0,8—6 | 0,5—3 | 0,1—6 |
| Salmonella typhi | 0,4—4 | 1,5—2,3 | 0,2—1,5 |
| —"— paratyphi | 0,78—7 | 1,56 | 1,56—7 |
| —"— typhimurium | 1,56—12,5 | 1,25 | 3,0—6,25 |
| —"— enteritidis | 2,5 | 2,5 | 3 |
| —"— schottmuelleri | 0,8—3,1 | 2,34 | 3,1 |
| Shigella flexneri | 0,1—6 | 1,2—7 | 0,18—3,1 |
| —"— sonnei | 0,1—10 | 0,75—1,56 | 1,0—12,5 |
| [Vibrio cholerae](http://ru.wikipedia.org/wiki/Vibrio_cholerae) | 0,1—8 | 0,15—1 | 0,2—16 |
| Proteus vulgaris | 3,0—450 | 3,0—100 | 3,0—500 |
| Pseudomonas aeruginosa | 3,0—250 | 2,0—32 | 2,0—125 |
| Aerobacter aerogenes | 0,19—1,56 | 0,19—3,12 | 0,19—3,12 |
| Haemophilus influenzae | 0,3—6,3 | 0,3—3,1 | 0,3—3,1 |
| —"— pertussis | 0,1—5 | 0,1—0,8 | 0,4—5 |
| Klebsiella pneumoniae | 0,29—5 | 0,58—0,78 | 0,5—6,3 |
| Pasteurella pestis | 5 | 5 | 10 |
| Brucella bronchiseptica | 0,29—3,12 | 0,39—0,78 | 0,39—1,5 |
| —"— abortus suis | 0,04—6,25 | 0,19—0,39 | 0,4—0,8 |
| —"— melitensis | 0,04—6,25 | 0,25—0,5 | 0,5—1 |
| —"— abortus bovis | 0,04—6,25 | 0,25 | 0,5 |
| Candida albicans | >100 | >100 | >100 |
| Entamoeba histolytica | 30—60 | — | 25 |



* По активности в отношении грамположительных бактерий уступают [пенициллину](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BF%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD) и примерно равны [левомицитину](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9B%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1).
* Большинство грамположительных бактерий чувствительны к концентрации тетрациклинов 1 мкг/мл и менее, большинство грамотрицательных— к 1-25 мкг/мл.
* Рост [Proteus](http://ru.wikipedia.org/wiki/Proteus)spp. и синегнойной палочки задерживается при концентрациях не меньше 125—250 мкг/мл.
* Минимальная подавляющая концентрация тетрациклинов для патогенных лептоспир колеблется в пределах 1-5 мкг/мл, для возбудителя листериоза— в пределах 0,5-5 мкг/мл.
* Гибель спирохет среднеазиатского [возвратного тифа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%BE%D0%B7%D0%B2%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%82%D0%B8%D1%84) наблюдается при воздействии 10-100 мкг/мл.
* Амёбостатическое действие проявляется при концентрации 32-250 мкг/мл.
* В дозе 25-250 мкг/мл тетрациклины задерживают развитие в куриных эмбрионах вирусов группы [пситтакоза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B7)— лимфогранулемы и удлиняют латентный период размножения вируса [гриппа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF) типа D.

Антибиотические спектры индивидуальных тетрациклинов очень близки между собой, несколько отличаясь in vitroв отношении ряда микроорганизмов. Активность их в отношении грамположительных бактерий в большинстве случаев уменьшается в ряду хлортетрациклин-тетрациклин-окситетрациклин. Многие [штаммы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%BC) грамотрицательных бактерий ([Proteus](http://ru.wikipedia.org/wiki/Proteus)spp.,[E. coli](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%87%D0%BA%D0%B0), Aerobacter и др.) несколько более чувствительны к тетрациклину, чем к хлортетрациклину. Из трёх тетрациклинов окситетрациклин является наиболее активным амёбоцидным агентом. Он превосходит хлортетрациклин по действию на некоторые [риккетсии](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B8%D0%BA%D0%BA%D0%B5%D1%82%D1%81%D0%B8%D0%B8) (Rickettsia akari, R. burneti) и подавляет рост Ps. aeruginosa и Mycobacteruim в концентрациях более низких, чем другие тетрациклины. Наибольшие различия в чувствительности к трём тетрациклинам обнаружены среди штаммов грамотрицательных бактерий.

Цифры, характеризующие сравнительную антимикробную активность тетрациклинов in vitro, в значительной степени зависят от методов её определения. Так, при посеве испытуемого штамма штрихом на [агар](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B3%D0%B0%D1%80-%D0%B0%D0%B3%D0%B0%D1%80) с известной концентрацией антибиотика (метод диффузии в агар) их активность примерно одинакова при pH агара 7,8; при pH 6,0 более активен хлортетрациклин. Меньшая антимикробная активность хлортетрациклина в ряде случаев связана в значительной степени с его более низкой стабильностью в питательных средах.

Несмотря на определённые количественные различия в действии отдельных тетрациклинов на некоторые виды микробов in vitro, они не имеют существенного практического значения. Как правило, в клинике при лечении тех или иных заболеваний выявить преимущественную активность одного из тетрациклинов перед другими не удаётся.

В обычно применяемых концентрациях тетрациклины действуют бактериостатически. Их бактерицидное действие на некоторые микроорганизмы проявляется лишь при концентрациях, в 30-60 раз превышающих бактериостатические.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Бактериостатические и бактерицидные концентрации тетрациклина: | | |
| Микроорганизм | Концентрация тетрациклина в мкг/мл | |
| бактериостатическая | бактерицидная |
| Aerobacter aerogenes | 0,8 | 50 |
| Bacillus subtilis | 0,2 | 0,4 |
| Escherichia coli | 1,6 | 50 |
| Klebsiella pneumoniae | 0,4 | 12,5 |
| Salmonella typhi | 1,6 | 50 |
| Shigella sonnei | 0,8 | 50 |
| Staphylococcus aureus | 0,2 | 12,5 |
| '[Streptococcus pyogenes](http://ru.wikipedia.org/wiki/Streptococcus_pyogenes)' | 0,2 | 6 |

Минимальная подавляющая рост микробов концентрация тетрациклинов обычно учитывается после 18-24 ч. инкубации посевов с антибиотиками. При удлинении срока инкубации минимальная подавляющая концентрация резко возрастает и приближается к бактерицидной. Это связано с низкой стабильностью тетрациклинов в условиях термостата в слабощелочной среде.

Цифры, характеризующие, антибактериальную активность тетрациклинов, зависят от состава, pH питательной среды, наличия в ней неорганических солей, некоторых витаминов и других факторов. Оптимум действия тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина— при pH 6,1-6,6. В присутствии одновалентных катионов активность тетрациклинов несколько повышается. Двух- и трёхвалентные металлы (железо, алюминий, медь, никель, кальций и др.), образуя с этими антибиотиками плохо растворимые в воде внутрикомплексные соединения, снижают их активность. Бактериальные фильтраты [Proteus](http://ru.wikipedia.org/wiki/Proteus)spp, Pseudomonas и некоторых других микроорганизмов инактивируют антибиотики. Активность тетрациклинов уменьшается также в присутствии гомогенатов печени, почек, лёгких и других органов. Специфические ферменты бактерий, инактивирующие тетрациклины, не обнаружены.

3) Макролиды – подавляют активность пептидил трансферазы.

Макролиды— группа лекарственных средств, большей частью [антибиотиков](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8), основой химической структуры которых является макроциклическое 14- или 16-членное[лактонное](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%8B)кольцо, к которому присоединены один или несколько [углеводных](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%8B) остатков. Макролиды относятся к классу [поликетидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%B4), соединениям естественного происхождения.

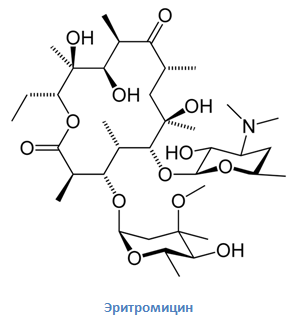
Также к макролидам относят:

* **азалиды**, представляющие собой 15-членную макроциклическую структуру, получаемую путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода;
* **кетолиды**— 14-членные макролиды, у которых к лактонному кольцу при 3 атоме углерода присоединена [кетогруппа](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%8B).

Кроме этого, в группу макролидов номинально входит относящийся к[иммунодепрессантам](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%8B) препарат [такролимус](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B0%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%83%D1%81), химическую структуру которого составляет 23-членное лактонное кольцо.

Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

Первый из макролидов—[эритромицин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%80%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD)— был получен в[1952году](http://ru.wikipedia.org/wiki/1952_%D0%B3%D0%BE%D0%B4)из почвенного [актиномицета](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%82%D1%8B)[Streptomyces erythreus](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Streptomyces_erythreus&action=edit&redlink=1)и использовался для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями как альтернативный препарат у пациентов с аллергией на[пенициллины](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D1%8B). Он сохранил свое место в арсенале врачей и до настоящего времени.



Расширение сферы применения макролидов произошло в 70—80-х годах благодаря их высокой активности в отношении внутриклеточных возбудителей, таких как[микоплазмы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D1%8B), [хламидии](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B8), [кампилобактери и](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D0%B0%D0%BC%D0%BF%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8&action=edit&redlink=1) и[легионеллы](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9B%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8B&action=edit&redlink=1).

Это послужило стимулом для разработки и внедрения в клинику новых макролидных препаратов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и микробиологическими параметрами, а также для более детального изучения некоторых ранних макролидов, например, [спирамицина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD).

**Общие свойства**

* преимущественно бактериостатическое действие;
* активность против грамположительных кокков ([стрептококки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA%D0%B8), [стафилококки](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%BA%D0%B8)) и внутриклеточных возбудителей ([микоплазмы](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D1%8B), [хламидии](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%B8), [кампилобактери и](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9A%D0%B0%D0%BC%D0%BF%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8&action=edit&redlink=1) и[легионеллы](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9B%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8B&action=edit&redlink=1));
* высокие концентрации в тканях (на порядки выше плазменных);
* отсутствие перекрестной аллергии с[β-лактамами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%CE%92-%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B0%D0%BC%D1%8B);
* низкая токсичность.

**5. Ингибиторы транскрипции и синтеза нуклеиновых кислот.**

Тормозят ДНК-зависимую РНК-полимеразу, что приводит к торможению синтеза любых видов бактериальной РНК ([актидин](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1)), сшивание цепей ДНК, что вызывает невозможность её расплетания ([рубомицин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D1%83%D0%B1%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD)), ингибирование ферментов.



**6. Феномен резистентности**

Антибактериальные препараты занимают в настоящее время одну из важных частей лекарственного арсенала медицинских учреждений. От 25 до 35% всех госпитализированных пациентов получают антибиотики по разным показаниям. Затраты стационаров на приобретение антибиотиков составляют, по некоторым оценкам, до 50% их бюджета. Отрасль, производящая антибиотики, - одна из лидирующих в мировой фармацевтической индустрии. Несмотря на прогрессивное развитие медицинской науки, создание новых антибиотиков занимает около 10 лет, а общие затраты на создание только одного нового антибактериального препарата обходятся ведущим фармацевтическим компаниям почти в 2 млрд долларов.

К сожалению, возможность эффективного применения антибиотиков в медицинской практике ограничивается резистентностью микроорганизмов к большинству современных антибактериальных средств, связанной в первую очередь с широким и бесконтрольным использованием антибиотиков. Остановить этот процесс пока не представляется возможным. Успехи развитых стран в вопросе контроля за использованием антибиотиков позволили несколько снизить масштабы распространения резистентных штаммов в медицинских учреждениях. Это было достигнуто во многом благодаря усилиям по созданию современной и эффективной службы инфекционного контроля в большинстве госпиталей. К сожалению, ввиду экономических трудностей подобная система инфекционного контроля пока еще широко не применяется в стационарах России. В тесной связи с этой проблемой находится и вопрос дефицита современных микробиологических лабораторий, отсутствующих во многих отечественных стационарах.

Все это не позволяет в настоящее время говорить о налаженной системе мониторинга за антибактериальной резистентностью микроорганизмов в отечественной практике. Большинство данных о современной резистентности микроорганизмов широко публикуется в зарубежных медицинских источниках, но они почти недоступны нашим практикующим врачам.

Какие же тенденции развития резистентности микроорганизмов отмечаются в настоящее время в мире?

Несмотря на то, что метициллин резистентный S. aureus остается на протяжении уже почти 30 лет наиболее актуальным нозокомиальным патогеном, за последние годы были отмечены новые механизмы резистентности некоторых микроорганизмов. Имеется несколько относительно новых типов резистентности, появление которых существенно осложнило в стационарах ведение обычных режимов антибактериальной химиотерапии. Они включают:

- бета-лактамазы расширенного спектра действия у кишечных бактерий;

- резистентность к бета-лактамам, аминогликозидам и гликопептидам у энтерококков;

- резистентность метициллин-резистентных S. aureus к фторхинолонам;

- присутствие Тn-связанного генного элемента у грамотрицательных кишечных бактерий.

Расширенный спектр действия бета-лактамаз впервые был обнаружен у штаммов Klebsiella и Serratia, изолированных в 1983 году в Германии. Эти микроорганизмы имели выраженную резистентность к цефотаксиму, цефуроксиму, а также к аминогликозидам. Впоследствии этот тип бета-лактамаз продемонстрировал увеличение резистентности изолятов Klebsiella, выделенных во Франции, к цефотаксиму, цефтазидиму и азтреонаму. В течение нескольких лет случаи появления данных резистентных штаммов были отмечены среди изолятов Е. coli, Citrobacter, выделенных одновременно в нескольких странах Западной Европы. Частота появления бета-лактамаз расширенного спектра действия у кишечных бактерий остается во многих странах, в том числе в России, неясной и отражает статистику только отдельных центров.

С очень серьезной проблемой столкнулись в последние годы США и некоторые ведущие страны Западной Европы - появление резистентных штаммов энтерококков. Данные, приведенные в ежегодном отчете американского Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC, 1991), свидетельствуют о том, что энтерококки в настоящее время являются третьим по значимости наиболее важным патогеном в развитии септических состояний и вторым в развитии послеоперационных раневых инфекций и инфекций мочевыводящей системы в госпиталях США. Ситуация усугубилась в последние годы в связи с возникновением резистентности среди энтерококков к аминогликозидам при высокой концентрации препарата, синтезом энтерококками бета-лактамаз и появлением резистентности среди данных микроорганизмов к гликопептидам - ванкомицину. В печати широко обсуждался вопрос передачи резистентности к гликопептидам от энтерококков к стафилококкам. В пользу данной теории говорит факт обнаружения одного типа гена резистентности у штаммов Staphylococcus hemolyticus и Е. faecium. В нескольких сообщениях уже было отмечено появление таких резистентных к ванкомицину штаммов и среди S. aureus.

Долгое время считалось, что использование фторхинолонов либо как отдельного антибиотика, либо в комбинации с другими препаратами может быть эффективной альтернативой проблеме метициллин резистентного S. aureus. Некоторые исследования показали обнадеживающие результаты при использовании ципрофлоксацина в сочетании с рифампицином для лечения осложнений, вызванных S. aureus. Однако, как показало последующее изучение данного вопроса, эффективность альтернативного применения фторхинолонов весьма проблематична из-за возникновения нового типа резистентности у S. aureus. В одном из исследований было отмечено, что 96,3% штамма метициллинрезистентного S. aureus было резистентными и в отношении фторхинолонов. Также замечено, что использование ципрофлоксацина у иммунокомпрометированных пациентов ведет к появлению ципрофлоксацинрезистентных, метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков, колонизирующих кожу пациентов.

Исследователи только сейчас приступили к изучению феномена присутствия Тn-связанных генных элементов среди грамнегативных палочек. Эти элементы состоят из мобильной молекулы ДНК, содержащей ген резистентности к ртути, детерминанту резистентности к сульфаниламидам, несколько типов детерминант резистентности, включая гены резистентности к бета-лактамам, аминогликозидам и хлорамфениколу. Эти элементы способны передавать информацию о резистентности от микроорганизма к микроорганизму. Вероятно, этот тип резистентности будет оставаться одним из главных для грам негативных палочек в течение ближайших лет.

Возникновение новых механизмов резистентности в условиях широкого применения антибиотиков предъявляет серьезные требования к качеству лабораторной диагностики. Микробиологическая лаборатория должна стремиться сохранять высокий уровень тестирования клинических штаммов в отношении их антибиотико чувствительности. Широкое внедрение программ мониторинга за применением антибиотиков в стационарах могло бы улучшить ситуацию с резистентностью нозокомиальных штаммов. Серьезный положительный эффект могло бы иметь также внедрение специальных формуляров, разработанных госпиталем индивидуально и направленных на ограничение использования антибиотиков широкого спектра действия.

**Заключение**

Антибиотики используются для предотвращения и лечения [воспалительных процессов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), вызванных бактериальной [микрофлорой](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B0). По влиянию на бактериальные организмы различают бактерицидные (убивающие бактерий, например, за счёт разрушения их внешней мембраны) и бактериостатические (угнетающие размножение микроорганизма) антибиотики. Некоторые антибиотики обладают также дополнительными ценными свойствами, не связанными с их антибактериальной активностью, а имеющими отношение к их влиянию на макроорганизм:

* [Доксициклин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD)и[миноциклин](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD), помимо их основных антибактериальных свойств, оказывают противовоспалительное действие при ревматоидном[артрите](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82)и являются [ингибиторами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80) [матриксных металлопротеиназ](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BA%D1%81%D0%BD%D1%8B%D1%85_%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%B7&action=edit&redlink=1).
* Описано иммуномодулирующее ([иммуносупрессивное](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%8F) или [иммуностимулирующее](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%98%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1)) действие некоторых других антибиотиков.
* Известны [противоопухолевые](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B0%D0%BA_(%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5)) антибиотики.

Не ясно насколько велика роль антибиотиков в конкурентных отношениях между микроорганизмами в естественных условиях. [Зельман Ваксман](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BC%D0%B0%D0%BD_%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BC%D0%B0%D0%BD) полагал, что эта роль минимальна, антибиотики не образуются иначе как в чистых культурах на богатых средах. Впоследствии, однако, было обнаружено, что у многих продуцентов активность синтеза антибиотиков возрастает в присутствии других видов или же специфических продуктов их метаболизма. В[1978](http://ru.wikipedia.org/wiki/1978) Л.М. Полянская на примере гелиомицина S. olivocinereus, обладающего свечением при воздействии [УФ излучения](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B5_%D0%B8%D0%B7%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5), показала возможность синтеза антибиотиков в [почвах](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D1%87%D0%B2%D0%B0). Предположительно особенно важны антибиотики в конкуренции за ресурсы среды для медленно растущих [актиномицетов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%86%D0%B5%D1%82%D1%8B).

**Список литературы**

1. Антибиотики: — Санкт-Петербург, АСТ, Сова, Харвест, 2006 г.- 160 с.
2. Природные антибиотики. Лечение без осложнений: Ольга Романова — Москва, Вектор, 2009 г.- 96 с.
3. Самые эффективные природные антибиотики: Г. Малахова — Санкт-Петербург, Центрполиграф, 2010 г.- 192 с.
4. Александров Н.Н.: Антибиотики, их свойства и применение в медицине. Л., 1958, с. 280.
5. Гаршин М.И. Антибиотики, 1959, 4, 5, 65.
6. Соловьев В.Н. Действие антибиотиков в тканях организма. М., 1968.
7. Molecular Pharmacology, Vol 11, 166—173, 1975 Antibiotics as Tools for Metabolic Studies XVIII. Inhibition of Sodium- and Potassium-Dependent Adenosine Triphosphatase JOHN B. SUSA, HENRY A. LARDY
8. Tenover F.C. Novel and emerging mechanisms of antimicrobial resistance in nosocornial pothogenes - Am. J. Med., 91/3 В (76-81)
9. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the nosocomial etiology of nosocomial infection. - Am. J. Med. 1991; 91: 72-75