

ЛЕКЦІЯ № 10

Антибіотики. Патогенність мікроорганізмів

Антибіотики – біологічні і синтезовані за їх типом препарати, що порушують обмін речовин патогенних мікробів у хворому організмі.

Органотропність препарату – ступінь його токсичності відносно клітин організму хворого.

Етіотропність – спектр дії на мікроорганізм. Розрізняють монотропи (еметин – дизентерійна амеба) і політропні (сальварсан – сифіліс, малярія, тиф, сибірська виразка; сульфаніламід – менінгококи, дизентерія).

Хіміотерапія – галузь практичної медицини, що здійснює лікування інфекційних захворювань речовинами хімічної природи, що впливають на збудника хвороби в організмі хворого.

Хімічні препарати, відомі етіотропною активністю, ділять на декілька груп:

1. група миш'яку;
2. група ртуті;
3. група сурми;
4. група вісмуту;
5. група хініну і акрихініну;
6. сульфаніламідні;
7. алкалоїди.

Механізм дії

Хіміопрепарати порушують обмін у мікроорганізмів, позбавляють важливих метаболитов, змінюють фізико-хімічний склад клітини.

Історичні дані

Ерліх, вивчаючи окислювальні процеси в тканинах, відмітив вибірковість клітин до фарбників, що вводилися в організм, і препаратів. У різних тканинах клітини по-різному сприймають фарбувальні речовини. Метиленовий синій в організмі хворого малярією інтенсивно забарвлює паразита, пригнічуючи його хвороботворну активність. Ерліх висловив ідею про існування у мікроорганізмів спеціальних хімічних рецепторів – хіміорецепторів, здатних зв'язуватися з різними речовинами.

Ерліх і Романовський Д. Л. перші висловилися за застосування хіміопрепаратів.

Мечников викликав експериментально сифіліс у мавп і показав цим модель для експериментальної хіміотерапії сифілісу.

Хімія синтезувала багато речовин, що діють на клітини мікроорганізмів і не діють на клітини макроорганізму.

Антибіотики продукуються:

- 1) грибами;
- 2) актиноміцетами;
- 3) бактеріями (грампозитивними і грамнегативними з ґрунту);
- 4) рослинами (водорості, мохи, лишайники);
- 5) тваринами (лізоцим – в слизозах, слині, тканинах людини і тварин).

Застосування:

1. лікування і профілактика хвороб людини;
2. отримання чистих культур мікроорганізмів;
3. для оберігання від псування різних харчових продуктів;
4. служать моделлю для пізнання різних ферментних систем і функцій клітинних структур;
5. впливають на сумісність тканин, чим дають можливість проводити операції.

Всі успіхи забезпечуються лише раціональним використанням антибіотиків, а це – результат знання їх природи, властивостей, чутливості збудника до препарату.

Антибіотики володіють пошкоджувальною дією в тисячних і навіть мільйонних долях грама. Хімічна структура антибіотиків дуже різноманітна і не для всіх встановлена. Молекулярна вага широко варіює.

Антибіотики по складу розрізняють:

1. вуглеводи;
2. з водню і кисню;
3. з великою кількістю азоту;
4. циклічні і поліпептидні (граміцин).

Хохолов О. С. підрозділяє антибіотики на наступні групи:

1. ациклічної і ароматичної будови;
2. хінони – кисневмісні гетероциклічні з'єднання;
3. пеніциліни і стрептоміцини;
4. поліпептиди і білки;
5. зі встановленою і невстановленою сумарною формулою.

Деякі антибіотики – це комплекс речовин різної природи: тіроцизин = тіроцизин + граміцизин; поліміксин – з 5 фракцій.

Всі антибіотики мають різну розчинність, стійкість, токсичність. Витягуються антибіотики спиртом, хлороформом і ефіром, ацетоном, метиловим спиртом (напр.: у воді – пеніцилін, в спирті – граміцизин, аспергілін).

Стійкість антибіотиків міняється від природи і умов зберігання. Кристалічні – довго зберігаються в сухому стані.

Негативні явища:

1. слабкі ускладнення – головні болі, температура, нудота;
2. сильні ускладнення – виникають після тривалого застосування стрептоміцину, хлориміцину, канаміцину – втрата слуху, апетиту, блювота;
3. поліміксин діє на нирки, дратує їх, з'являється білок, еритроцити в сечі;
4. дезбактеріоз – зміна видового складу нормальної мікрофлори кишечника. Кандидозні захворювання, стафілококовий ентероколіт.
5. алергічні ускладнення.

Етапи виробництва:

1. дослідження антагоністично активних у природі мікроорганізмів, отримання чистих культур, розробка режимів культивування;
2. виділення, концентрація, хімічне очищення, дія на мікроорганізми;
3. фармакологічна характеристика речовин, вивчення токсичності і вплив на організм.

Під впливом антибіотиків клітини можуть міняти забарвлення по Граму. Міняється форма клітин, збільшуються в розмірах – стають гігантськими, а потім відмирають. У слабких розчинах антибіотиків відбувається здуття клітин, в сильних – зморщування.

Candida – стимулюється деякими антибіотиками в малих дозах: стрептоміцин і пеніцилін. Антибіотики, що діють на віруси: неоміцин, ерліхін; на гриби: ністатин, леворин.

Механізм дії:

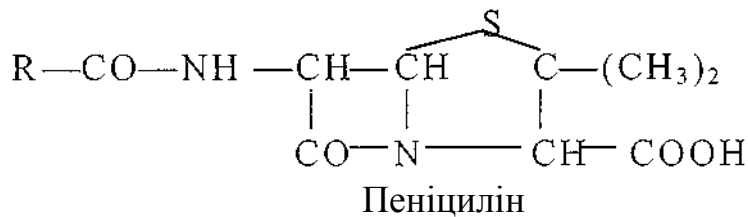
1. змінює осмотичний бар'єр клітини, тобто міняє проникність мембран;
2. ушкоджує ДНК;
3. ушкоджує стінки і оболонки;
4. порушує білковий синтез.

Класифікація антибіотиків за походженням:

1. бактерійні: граміцидин, поліміксини, низин;
2. грибкові: пеніцилін, цефалоспоріни;
3. актиноміцетні: стрептоміцин, тетрациклін, еритроміцин;
4. вищих рослин: аліцин, рафанін;
5. тварин: лізоцим, екмолін, еритрин.

ПЕНИЦИЛІН

Отримують з *Penicillium chrysogenum*.



Один і той же гриб виділяє декілька типів пеніцилінів, відмінних по R:
F(I), G(II) $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$
бензилпенициллин
H(III), K(IV).

В продажі є натрієві і калієві солі G(II).

Гігроскопічний аморфний порошок жовтого кольору, добре розчинний у воді. Не стійкий в кислому і лужному середовищі. Руйнується при кип'яченні. У сухому стані зберігає активність до одного року.

Дія:

1. затримує біосинтез білків в клітинах мікроорганізмів;
2. ушкоджує стінки клітин бактерій;
3. згубний для стрептококів, стафілококів, пневмококів, збудників сибірської виразки, газової гангрені, гонококів, менінгококів.

Вводиться при опіках і запобігає нагноєнню ран.

Напівсинтетичні пенициллины:

АМПІЦИЛІН – володіє широким спектром дії, але особливо ефективний проти грамнегативних бактерій.

НОВОКАЇНОВА СІЛЬ – діє 18–24 години в крові 100 000 од. виводиться через нирки до 70%.

БІЦИЛІН – містить потрібну кількість калієвої солі пеніциліну.

СТРЕПТОМІЦИН



Отримують при глибинному вирощуванні *Actinomyces streptomycini*.

Жовтий порошок, стійкий при рН 3–7. Руйнується при кип'яченні. Не знижує активності в крові. Порушує проникність мембран, пригнічує активність ферментів, які містять біотин. Діє на грампозитивні і грамнегативні бактерії, кислототривкі мікроорганізми. Застосовують при туберкульозі, чумі, туляремії, поразці кісток і очей. Слабкіше діє на грампозитивних бактерій. У організмі швидко виробляється стійкість.

ПОЛІМІКСИН *B. polymixa*

Поліпептид. Є декілька форм: А, В, С, D.

Молекулярна вага 1150. Використовується проти синегнойної палички, тифозних бактерій.

ОЛЕНДРОМЦИН *St. antibioticus*

Білий кристалічний порошок. Гальмує білковий синтез у грампозитивних бактерій, вірусів, найпростіших.

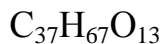
НІСТАТИН *St. noursei*

Жовтий кристалічний порошок, не розчиняється у воді, розчиняється в HCl, NaOH. Пригнічує дихання дріжджів, змінює проникність мембран.

ЛЕВОРИН *Actinomyces levoris*

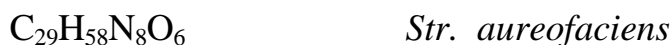
Жовтий порошок. Активний проти дріжджів. Застосовують орально проти кандидозу. Протипоказаний при хворобах нирок і печінки.

ЕРИТРОМЦИН *St. erythreus*



Білий кристалічний порошок. Не розчиняється у воді, добре розчиняється в спирті. Активний в лужному середовищі. До нього чутливі стафілококи, стрептококи і коринобактерії. Не токсичний. Приймають оральним шляхом. Використовують при тонзилітах, фарингітах, фурункульозах, шкірних інфекціях.

НЕОМЦИН Грамнегативні



Застосовують при стійкості до стрептоміцину, левоміцетину. Діє на туберкульозні палички, вражаючи нуклеїнові кислоти.

КОЛІМЦИН

Бактерійного походження, малотоксичний, дуже ефективний проти грамнегативних бактерій (сечостатевої інфекції).

Напівсинтетичні препарати:

ХЛОРМІЦЕТІН



Пластинчасті кристали, рН 2,5–9,5. Спектр широкий. Блокує синтез білка. Малотоксичний. Застосовують при дизентерії, бруцельозі, туляремії, коклюшу, інфекціях кишкового тракту, рикетсії.

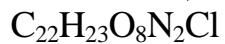
ЛЕВОМІЦЕТИН

Синтетична речовина, ідентична хлорамфеніколу. Витримує кип'ятіння протягом 5 хвилин. Пригноблює граммпозитивні і грамнегативні бактерії, рикетсії, віруси трахоми і спірохет, збудників висипного тифу, японської лихоманки.

СИНТОМІЦИН = левоміцетин + декстраміцетин

Кристалічний порошок, білий, розчинний в спирті, мало у воді. Застосовується при лікуванні бактерійної дизентерії.

ХЛОРТЕТРАЦИКЛІН (біоміцин)



St. aureofaciens

Світло-жовті кристали, у воді малорозчинні. Діє як на граммпозитивних, так і на грамнегативних, але в основному на граммпозитивні бактерії. Пригноблює синтез білка. Діє на дизентерійних амеб, рикетсій, віруси. Застосовують при туляремії, пневмонії, захворюваннях очей, нирок.

ТЕТРАЦИКЛІН

Отримують каталітичним гідруванням хлортетрацикліну. Його розчини стабільніші, ніж у хлортетрацикліну, стійкий до кип'ятіння. Малотоксичний. Активний в кислих середовищах (рН 2,5). Затримує синтез білка і нуклеїнових кислот. Не володіє гірким смаком. Використовують при тонзилітах, отитах, бронхітах, лімфаденіті.

Бактерицидні речовини рослинного походження

Ефірні масла рослин містять фітонциди – летючі фракції лука і часнику діють на коки, дифтерійні, дизентерійні палички. Бактерицидні і фунгіцидні речовини виявлені в соку алое, бобів, волошки, дині, кукурудзи, хмелю, евкаліпта, хрону, лопуха, м'яти.

Прогістоцидною дією володіють речовини з листя черемхи, берези, лимона, мандарина, ялівцю, жовтої акації, чорної смородини.

Весняні витягання найбільш активні у сосни, кедр, горобини. Витягання – у вигляді масел і кристалічних речовин.

Бактерицидні речовини тваринного походження

Лізоцим – міститься в білці курячого яйця. Володіє літичною дією відносно патогенних мікроорганізмів. Є в молоці, печінці, селезінці, слині, сльозах. Менш активний чим антибіотики.

Екмолін – виділений з риби. Використовується проти дизентерійних, тифозних паличок, стафілококів і стрептококів. Не токсичний. Розширює судини.

Інтерферон – утворюється в клітинах, уражених вірусом. Білок – різко гальмує відтворення вірусів.