

Лекция 33  
АНТИБИОТИКИ

Сладкова Анастасия Алексеевна,  
к.х.н., ст. преп.

# Антибиотики

**Антибиотик** – вещество микробного, животного или растительного происхождения, способное подавлять рост определенных микроорганизмов или вызывать их гибель

чаще всего продуцируются **актиномицетами** (бактериями, имеющими способность к формированию на некоторых стадиях развития ветвящегося мицелия) – сем. актиномицетовые, стрептомицетовые (ЛП в названии содержат “-мицин”)

**Нобелевская премия** по физиологии и медицине 1945 года была присуждена совместно Флемингу, Чейну и Флори "за открытие **Пенициллина** и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях"

оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение микроорганизмов и при этом относительно мало повреждают клетки макроорганизма

**Побочные эффекты:** аллергические реакции, токсические реакции (поражение почек и печени, вестибулярные расстройства и др.), дисбактериоз (нарушение состава микрофлоры кишечника), суперинфекции (вторичные инфекции) и др.

Открытие пенициллина, а затем других **антибиотиков**, произвело революцию в лечении инфекционных болезней.

Лечение:

- чумы

В условиях современной терапии смертность при бубонной форме не превышает 5-10%.

Антибиотики (Стрептомицин), сульфаниламиды, противочумная сыворотка и профилактика.

- холеры

Тетрациклин, Стрептомицин, Сигмамицин, Олететрин, Левомецетин

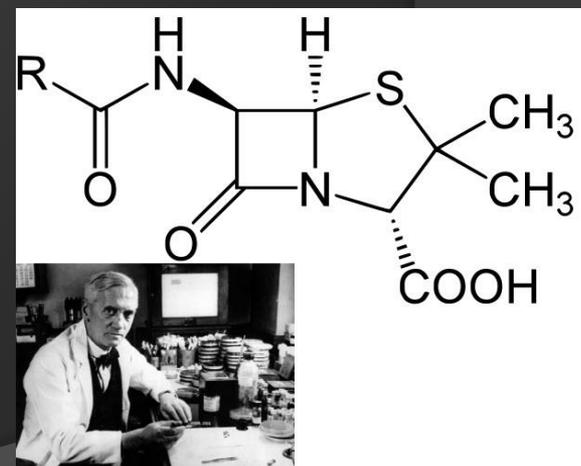
- менингита (бактериального)

- пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*)

- тифа

- сепсиса

- дизентерии, раневых инфекций



# Классификация

I. В зависимости от механизма действия:

1. антибиотики – ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма (пенициллины, цефалоспорины, Ванкомицин, Тейкопланин и др.);
2. антибиотики, нарушающие молекулярную организацию, функции клеточных мембран (Полимиксин, Нистатин, Леворин, Амфотерицин и др.);
3. антибиотики, подавляющие синтез белка и нуклеиновых кислот, в частности, ингибиторы синтеза белка на уровне рибосом (Хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, Линкомицин, аминогликозиды) и ингибиторы РНК-полимеразы и др. (Рифампицин)

# Классификация

II. В зависимости от типа воздействия на микробную клетку:

1. бактерицидные (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, Рифампицин, полимиксины и др.);

2. бактериостатические (макролиды, тетрациклины, Линкомицин, Хлорамфеникол и др.)

III. В зависимости от спектра активности:

1. действуют на прокариоты

2. действуют на простейшие

3. действуют на опухолевые клетки

4. действуют на вирусы

# Классификация

IV. В зависимости от химической структуры:

## 1. Бета-лактамы

1.1. Группа Пенициллина

1.2. Карбапенемы (Биапенем, Имипенем)

1.3. Цефалоспорины (Цефалоридин, Цефалексин)

## 2. Тетрациклины\*

3. Левомецетины, ароматического ряда\* (Хлорамфеникол)

4. Аминогликозиды\*\* (Стрептомицин, Канамицин, Неомицин)

5. Гликопептидные\*\* (Ванкомицин, Блеомицин)

6. Полимиксины\*\*

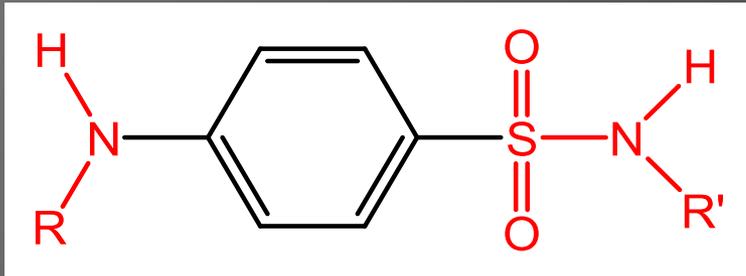
7. Макролиды\*\* (Эритромицин, Олеандомицин, Кларитромицин, Азитромицин)

8. Полиеновые антибиотики\*\* (противогрибковые)

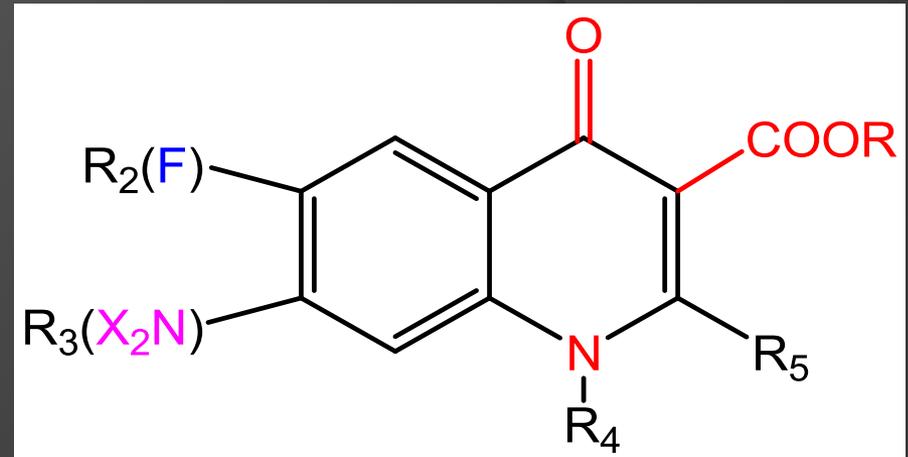
8. Линкозамиды (Линкомицин) и др.

## \*Другие противомикробные препараты

### Сульфаниламиды



### Хинолоны, Фторхинолоны

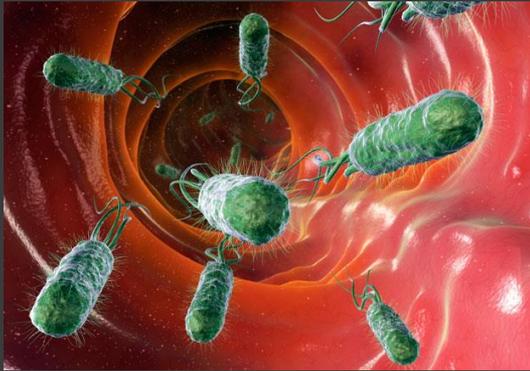


Другие ЛП (Триметоприм (входит в состав Бисептола), 8-гидроксихинолины, нитроимидазолы (Метронидазол, Орнидазол), нитрофураны (Фурагин, Фурадонин), антисептики (Уротропин, Риодоксол, этанол, Хлоргексидин), противогрибковые (Кетоконазол, Клотримазол), противомаларийные (Хлорохин, Акрихин, Бигумаль), противотуберкулёзные (Изониазид, ПАСК) ЛП)

# Технология получения. Микробиологический синтез

1. Подбор рецептуры питательной среды для штаммов-продуцентов (промышленной селекции) (н-р, кукурузные экстракты, лактоза, глюкоза, растительные или животные жиры, предшественник – фенилуксусная кислота)
2. Подбор оптимальной рН среды (н-р, рН 6.0 – 6.5)
3. Подбор оптимальной температуры (н-р, 24 °С)
4. Подбор атмосферы (инертная, чистый кислород) (н-р, аэрация воздухом)
5. Асептические ли условия (н-р, асептические)
6. Время процесса (90 – 120 часов ферментации  $\Rightarrow$  > 3 мг/мл Пенициллина G)
7. Перемешивание (постоянное)
8. Пеногасители (растительные или животные жиры)
9. Выделение, очистка (замена растворителей), хроматографическое разделение

# Микроорганизмы



**Бактерии** – прокариотические (безъядерные) микроорганизмы, чаще всего одноклеточных

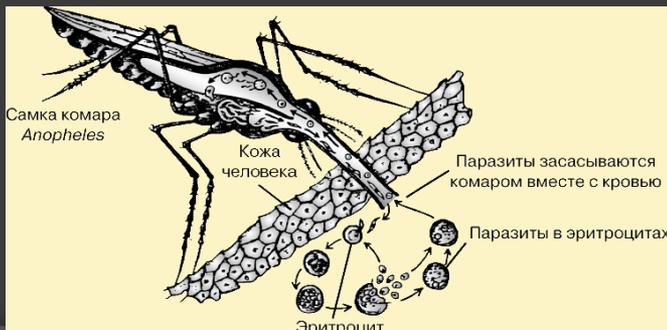
**Грамположительные бактерии** – сибирская язва (*Bacillus anthracis*), лепра (проказа, *Mycobacterium leprae*), дифтерия (*Corynebacterium diphtheriae*), туберкулёз (*Mycobacterium tuberculosis*), стафилококки (н-р, пневмония) и стрептококки

**Грамотрицательные бактерии** – имеют более мощную и непроницаемую клеточную стенку – *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella*, *Helicobacter*, менинги (*Neisseria meningitidis*), холера (*Vibrio cholerae*), чума (*Yersinia pestis*)

**Кокки** – шаровидные бактерии

**Бациллы, псевдомонады** – палочковидные бактерии

**Вибрионы** – извитые бактерии



**Протисты (простейшие)** – организмы, тело которых состоит из одной эукариотической клетки (н-р, малярийный плазмодий)

# БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Пенициллины

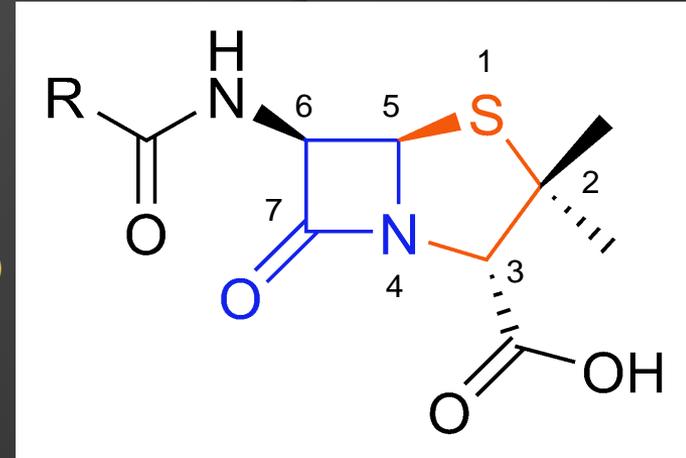
$\beta$ -лактамы + тиазолидиновое кольцо – пр-е 1-тиа-4-азабицикло[3.2.0]гептана

Пенициллин G R=PhCH<sub>2</sub> (Бензилпенициллин)

Пенициллин V R=PhOCH<sub>2</sub>

Ампициллин R=PhCH(NH<sub>2</sub>) ( $\alpha$ -Аминобензилпенициллин)

Амоксициллин R=  ( $\alpha$ -Амино-*p*-оксибензилпенициллин)



**Получение:** природный продуцент – плесневые грибы рода *Penicillium* и полусинтетические ЛП

**Механизм:** ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизма  $\Rightarrow$  лизис клетки (пептидогликан отсутствует у млекопитающих  $\Rightarrow$  не много побочных эффектов)

потеряли значение из-за возникновения к ним резистентности ( *$\beta$ -лактамазы*)

**Спектр действия:** большинство грамположительных, некоторые грамотрицательные микроорганизмы (гонококки, менингококки и спирохеты)

# Биосинтез 6-аминопенициллановой кислоты

(“пенициллинового ядра”)

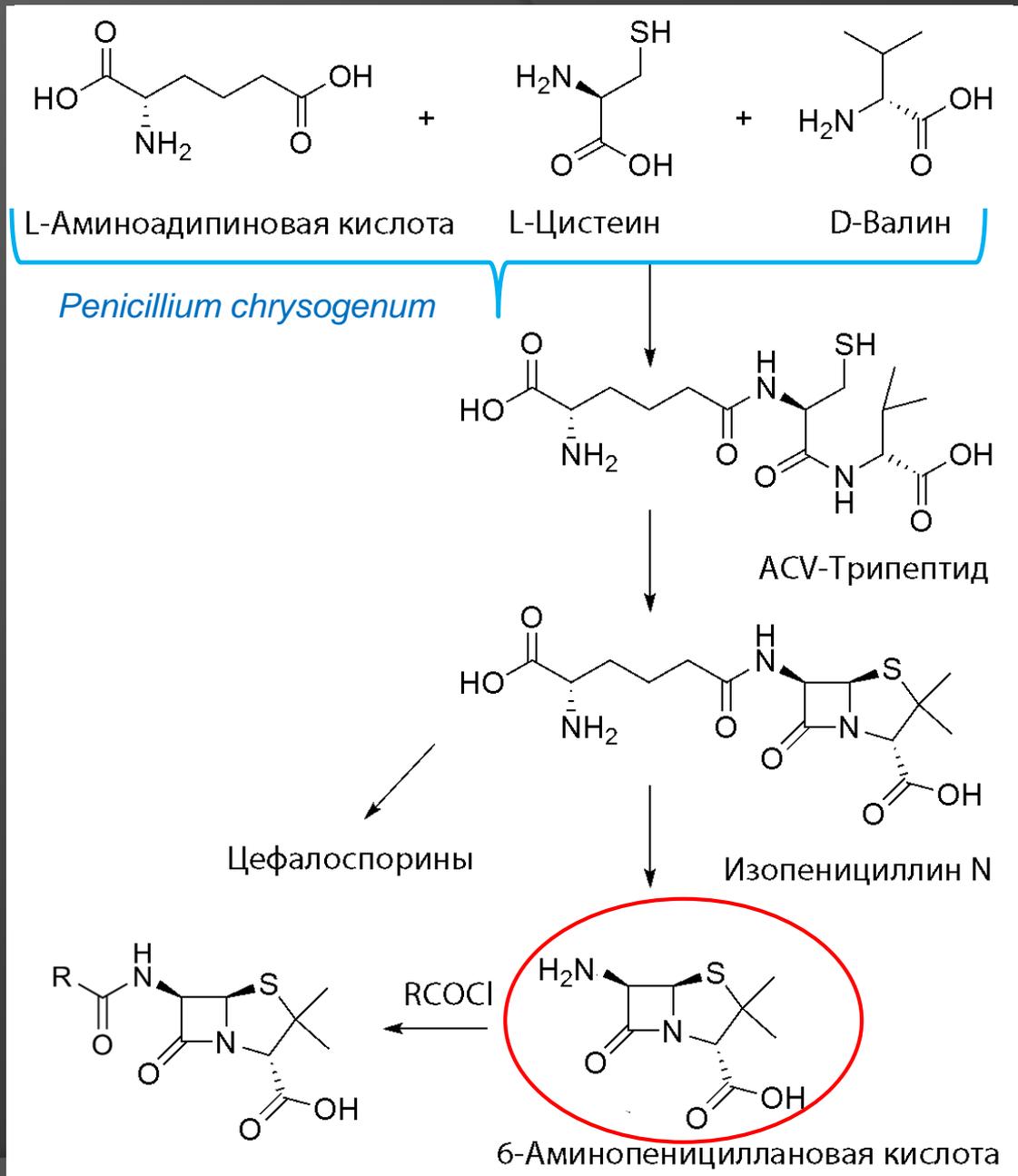
полусинтетические пенициллины (Ампициллин, Амоксициллин и др.)

получают путем химической модификации, присоединяя различные радикалы к молекуле 6-АПК

⇒ **определенные свойства:**

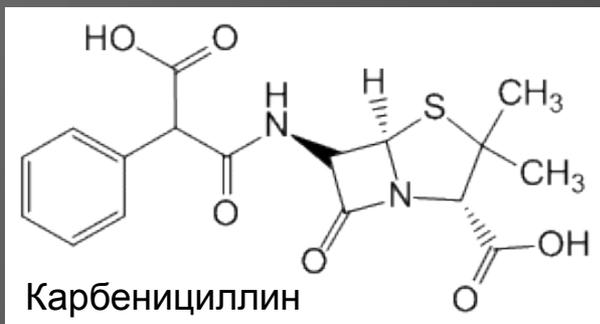
- устойчивость к действию (бета-лактамаз)
- кислотоустойчивость (эффективны при назначении внутрь)
- широкий спектр действия

получают 6-АПК из природных пенициллинов при действии пенициллинацилаз или химическим способом

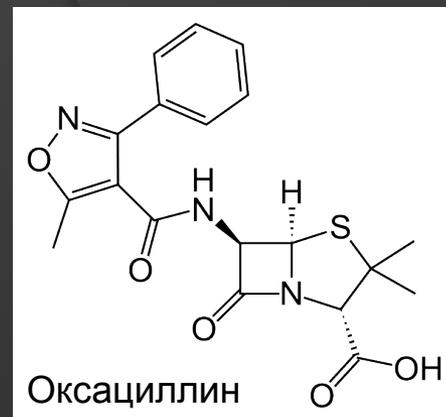


# БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Пенициллины

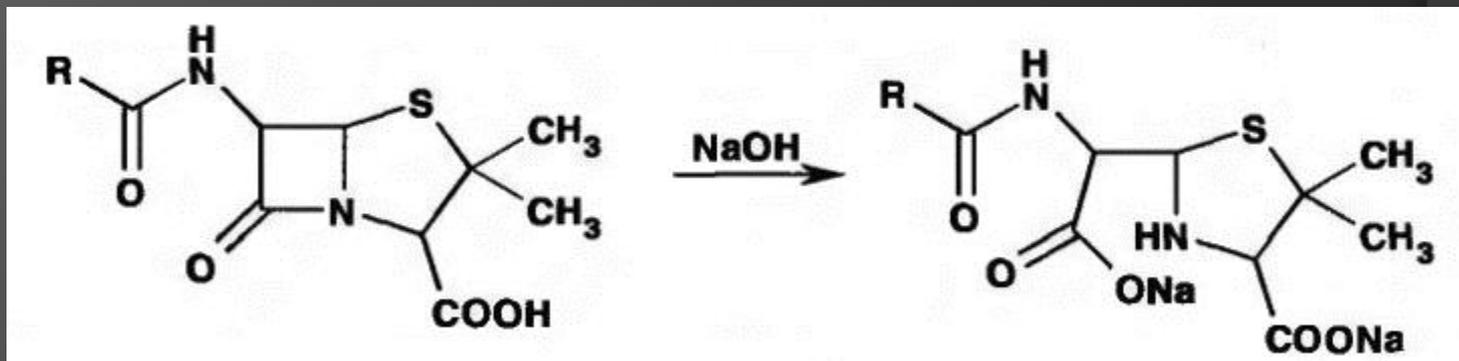
из 6-АПК синтезируют более 20 000 полусинтетических антибиотиков (в т.ч. Ампициллин, Амоксициллин, Карбенициллин, Оксациллин)



пр-е изоксазола:



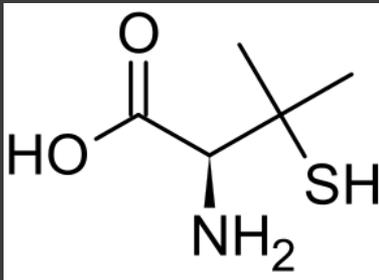
пенициллины – кристаллические вещества, обладающие кислотными свойствами, легко инактивируются при действии кислот и щелочей:



пенициллоиновая кислота  
(биологически не активна)

природные пенициллины применяют в виде натриевых и калиевых солей

\*Пеницилламин (Артамин) (3-меркапто-D-валин)



противовоспалительное,  
дезинтоксикационное  
(комплексообразующие свойства)  
средство

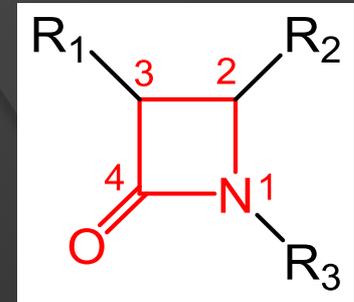
*продукт гидролиза Пенициллина*

# Монобактамы

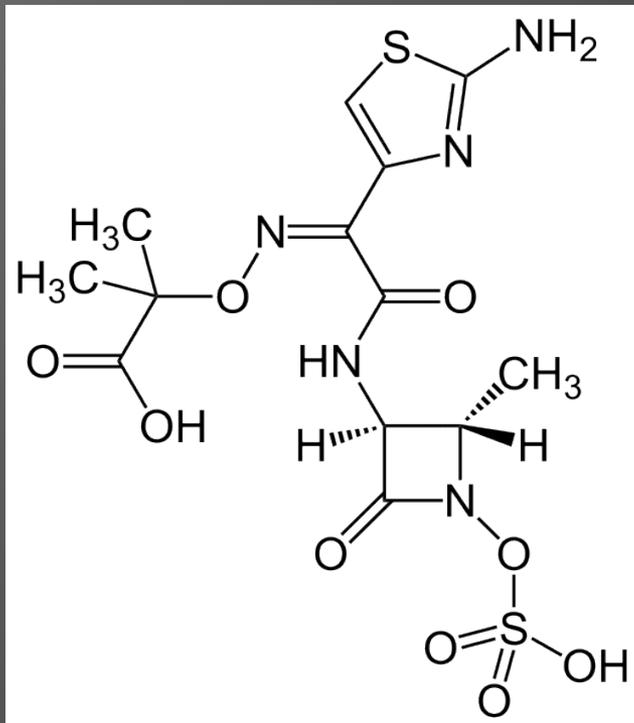
выделены из бактерий *Chromobacterium violaceum*

их получают синтетическим путём

обладают высокой бактерицидной активностью



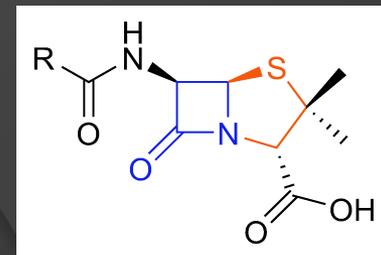
## Азтреонам (пр-е азетидина)



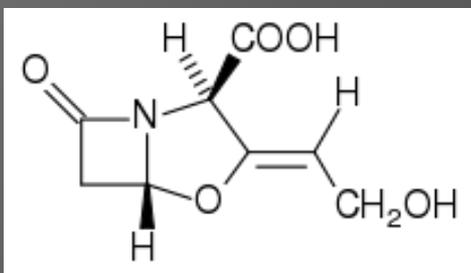
имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой (инфекции МВП, органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсис и др.)

# Ингибиторы $\beta$ -лактамаз

применяются в комплексе с другими препаратами и препятствуют их разрушению бета-лактамазами

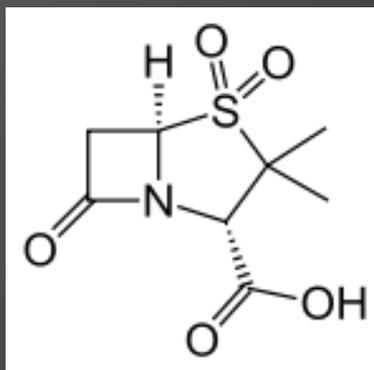


## Клавулановая кислота



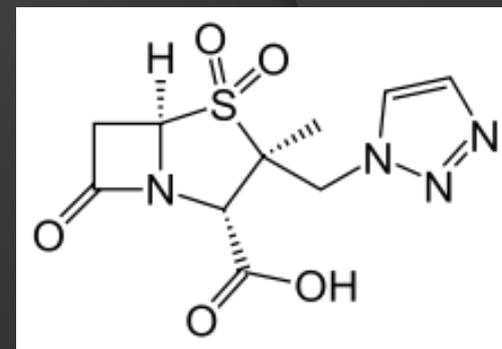
3-(2-гидроксиэтилиден-7-оксо-4-окса-1-азабицикло[3.2.0]гептан-карбоновая кислота

## Сульбактам



3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

## Тазобактам

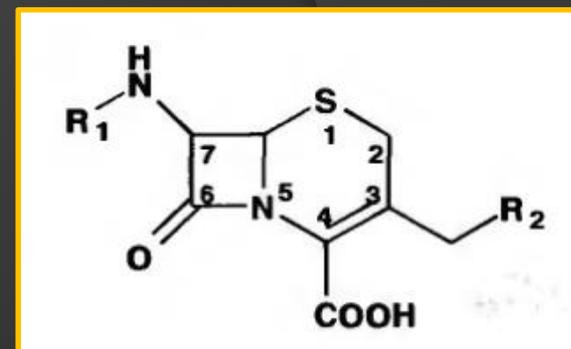
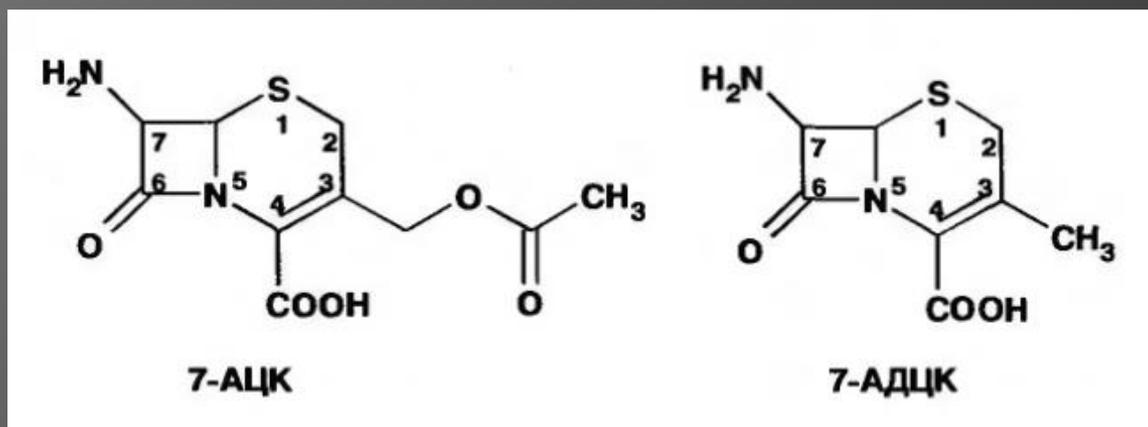


3-метил-7-оксо-3-(1H-1,2,3-триазилил-1-метил)-4-тиа-1-азабицикло [3.2.0]гептан-2-карбоновой кислоты 4,4-диоксид

ЛП: Амоксиклав (Амоксициллин + клавулановая кислота), Сульбацин (Ампициллин + Сульбактам), Сульперацеф (Цефоперазон + Сульбактам), Тазоцин (Пиперациллин + Тазобактам)

# БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Цефалоспорины

$\beta$ -лактамы + дигидротиазиноновое кольцо – пр-е 1-тиа-5-азабицикло[4.2.0]гепт-3-ена пр-е 7-аминоцефалоспороновой и 7-амино**дезацетокси**цефалоспороновой кислот менее активны, чем пенициллины, но более устойчивы к действию  $\beta$ -лактамаз



**Получение:** природный продуцент – плесневые грибы рода *Cephalosporium salmosynnematum* и полусинтетические ЛП

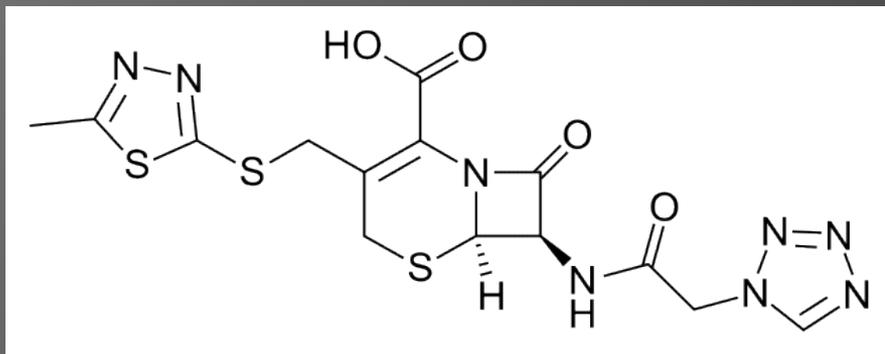
источник получения полусинтетических цефалоспоринов – природный **цефалоспорин С** [учитывая сравнительно невысокую активность, применения не нашел, но представляет интерес как источник получения **7-АЦК** (химически, не ферментативно)]

выделяют **4 поколения** полусинтетических цефалоспоринов

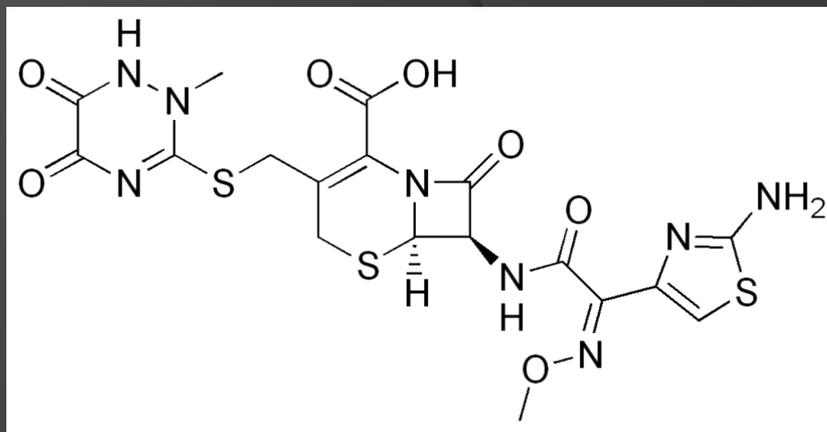
# БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Цефалоспорины

## Цефазолин (I-го поколения)

по R<sub>1</sub> пр-е тетразола, по R<sub>2</sub> пр-е тиadiaзола

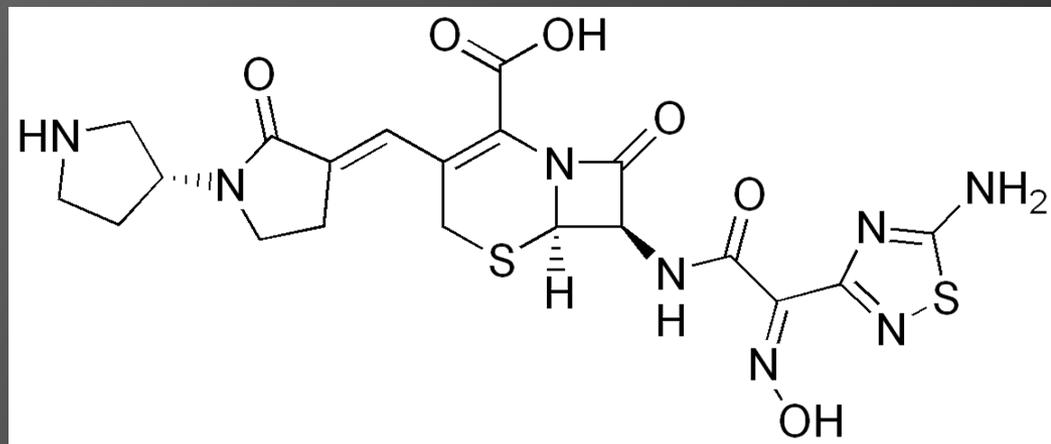


## Цефтриаксон (III-го поколения)



по R<sub>1</sub> пр-е тиазола, по R<sub>2</sub> пр-е триазина

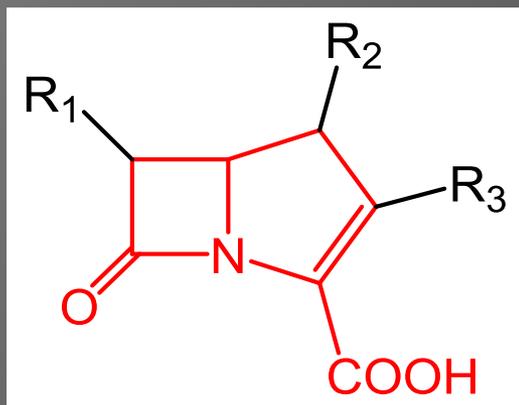
## Цефтобипрол (IV-го поколения)



по R<sub>1</sub> пр-е тиadiaзола, по R<sub>2</sub> пр-е пирролидина

широкого спектра действия,  
для парентерального введения,  
устойчив ко многим β-лактамазам

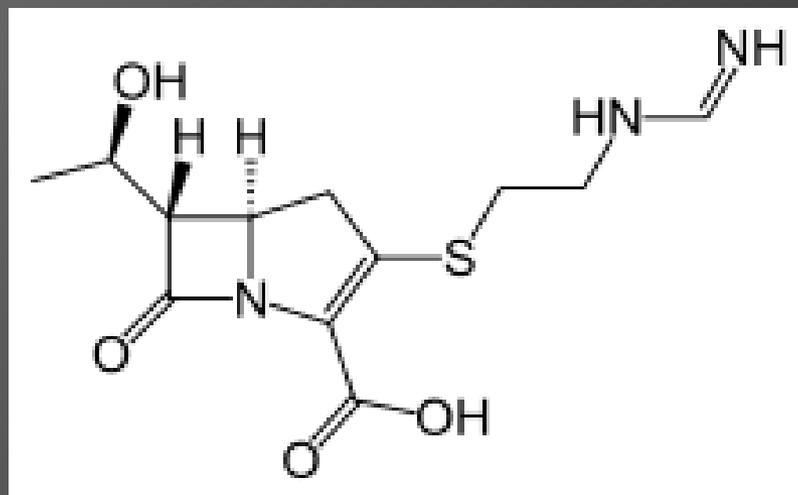
# БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ. Карбапенемы



высокая устойчивость к действию многих  $\beta$ -лактамаз

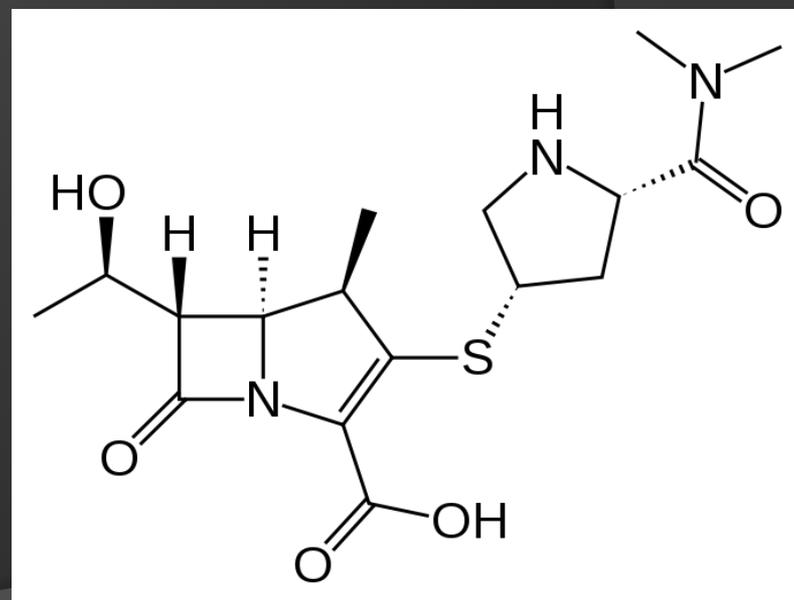
обладают более широким спектром активности,  
чем пенициллины и цефалоспорины

## Имипенем



6-[1-гидрокиэтил]-3-({2-  
[(иминометил)амино]этил}тио)-7-оксо-1-  
азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота

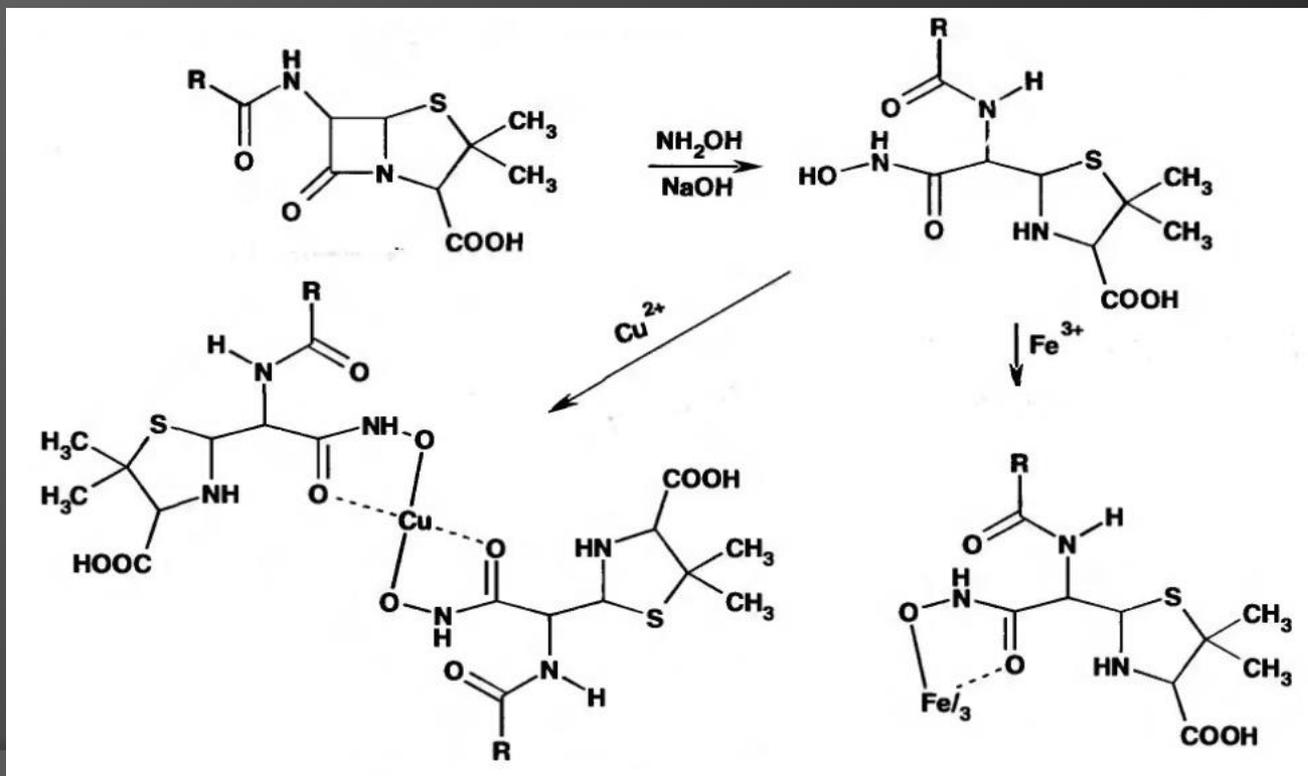
## Меропенем



# Фарманализ пенициллинов

химические реакции, используемые для испытаний подлинности, основаны на обнаружении в их молекулах различных функциональных групп, продуктов деструкции, атома серы, связанных аминов, катионов калия и натрия:

1. цветная реакция, основанная на разрыве  $\beta$ -лактамного цикла с образованием внутрикомплексной соли меди (II) с гидроксамовой кислотой (осадок **зеленого** цвета) или железа (III) (**красное** или **фиолетовое** окрашивание):



## Фарманализ пенициллинов

2. во всех пенициллинах можно обнаружить **органически связанную серу** после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами (сульфид-ион затем открывают по образованию **красно-фиолетового** окрашивания после добавления раствора нитропруссиды натрия)
3. отличают друг от друга по различной окраске продуктов реакции с **хромотроповой** (4,5-дигидрокси-2,7-нафталиндисульфо-) **кислотой** в присутствии концентрированной серной кислоты (образуются продукты реакции, имеющие **желтое** или **желто-зеленое** окрашивание)
4. в МФ описаны способы установления подлинности, основанные на использовании в качестве реактива *пенициллиназы*
5. количественно сумму пенициллинов можно определять йодометрически после предварительного их окисления до пенициллоиновой кислоты (избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия)