



АНТИБИОТИКИ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ.

6 лекция

- Антибиотики, подавляющие синтез нуклеиновых кислот, – это препараты, которые нарушают процессы репликации ДНК и транскрипции РНК в клетках. К ним относятся и некоторые противоопухолевые антибиотики, такие как блеомицин, доксорубицин и митомицин, которые используются для лечения рака, повреждая ДНК опухолевых клеток.



Классификация

По химической структуре:

Группа антибиотиков	Препараты МНН	Торговое наименование	Производитель
1. Антибиотики-актиномицеты	Дактиномицин	Акномид Д	Адиком ООО (Россия)
	Митомицин	Митамицин-С	Lianyungang Guiyuan Chempharm Co. (Китай)
2. Антибиотики - антрациклины	Доксорубицин	Доксорубифер	Брынцалов-А (Россия))
	Рубомицин	Даунорубицин	Верофарм ОАО (Россия)
3. Антибиотики - флеомицины	Блеомицин	Блеоцин	Iskra Industry Co. (Япония)

Механизмы действия

- **Противоопухолевые антибиотики:**
- эти препараты воздействуют на ДНК раковых клеток, вызывая ее повреждения.
- **Блеомицин:** индуцирует разрывы ДНК и образует свободные радикалы, что приводит к фрагментации ДНК.
- **Антрациклины (например, доксорубицин):** интеркалируют (встраиваются) в структуру ДНК, препятствуя ее работе.
- **Митомицин С:** образует поперечные сшивки между нитями ДНК, блокируя репликацию



Антибактериальные антибиотики:

- некоторые антибактериальные препараты также нарушают синтез нуклеиновых кислот в микробных клетках. Например:
- **Рифамицины:** подавляют транскрипцию РНК.
- **Фторхинолоны:** блокируют репликацию ДНК



Примеры противоопухолевых антибиотиков

Антрациклины:

к ним относятся доксорубицин и эпирубицин.

Блеомицин:

гликопептид, применяемый при лечении тестикулярных видов рака, карцином и лимфом.

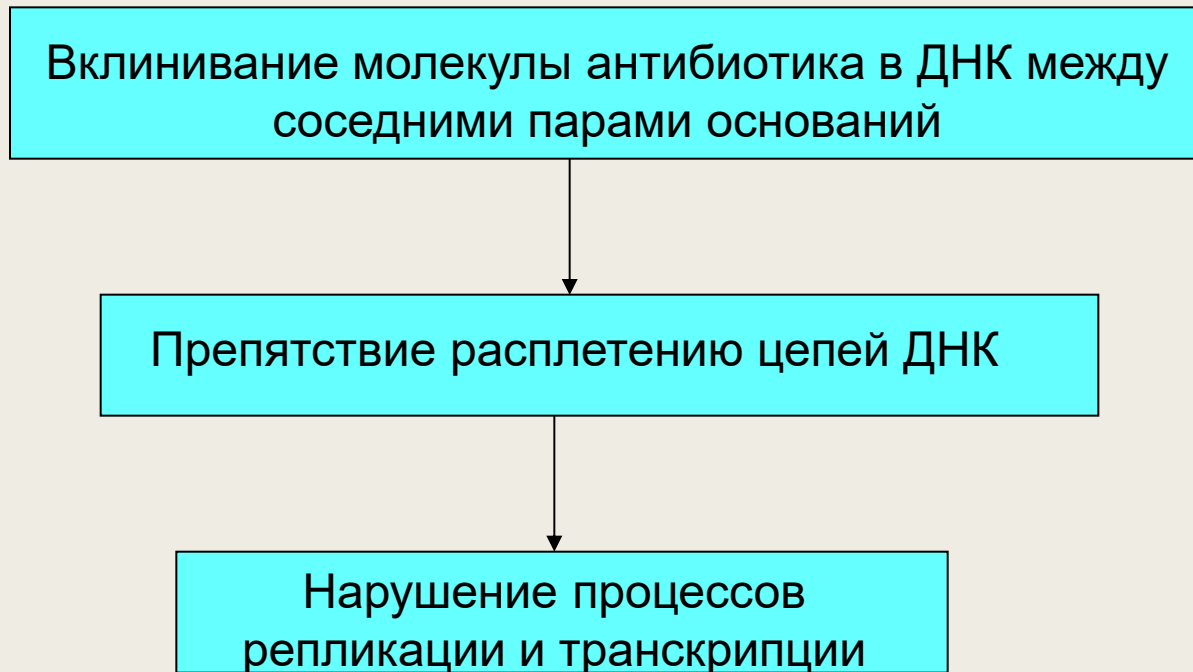
Митомицин С:

антибиотик с алкилирующим механизмом действия.

Дактиномицин (актиномицин):

еще один пример противоопухолевого антибиотика.

Механизм цитотоксического действия





Некоторые антибиотики, наряду с противомикробной активностью, способны проявлять цитостатические свойства, угнетая синтез нуклеиновых кислот. Механизм действия противоопухолевых антибиотиков обусловлен торможением репликации ДНК, что приводит к нарушению образования РНК. Без адекватной ретрансляции генетического кода на РНК невозможен синтез ферментных и других белков.

- класс веществ, которые обладают противомикробной и противоопухолевой активностью.
- Данные препараты активно используются при злокачественных опухолях различного происхождения, таких как: различные гематологические виды рака, [саркомы](#) мягких тканей, [карциномы](#) и другие солидные опухоли. Спектр показаний к применению конкретного антибиотика определяется его химическим строением, индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами и степенью его изученности.

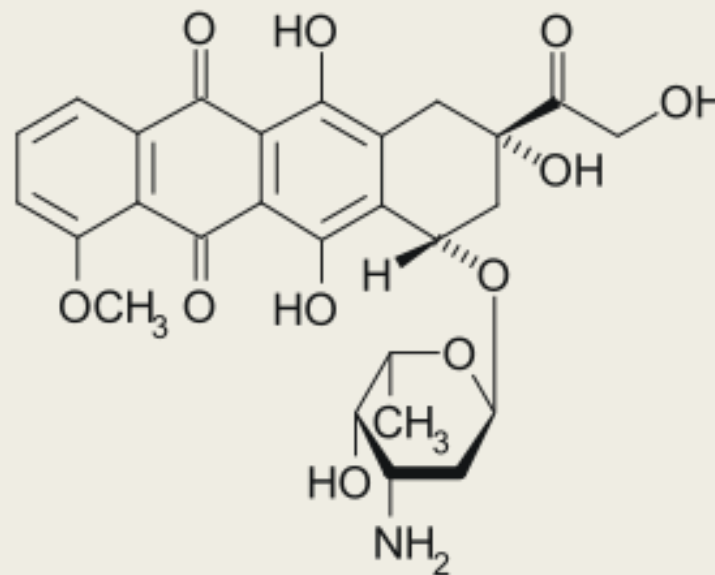
Антрациклиновые антибиотики

- Механизм действия данной группы препаратов основан на цитотоксическом действии веществ относящейся к данной группе, поражающие действие веществ обусловлено ингибированием синтеза [нуклеиновых кислот](#), за счёт интеркаляции между парами азотистых оснований, что приводит к нарушению вторичной спирализации ДНК, за счёт взаимодействия с топоизомеразой II. Кроме того происходит взаимодействие с липидами клеточных мембран, и нарушается транспорт ионов и целый ряд других функций клетки. Такой механизм поражения клеток приводит к высокой антимитотической активности, и низкой избирательности действия, данные антибиотики так же оказывают иммунодепрессивное, и антимикробное действие. Однако из-за большого количества побочных эффектов, в качестве антибиотиков их в настоящее время не используют.

Механизм действия

Доксорубицин

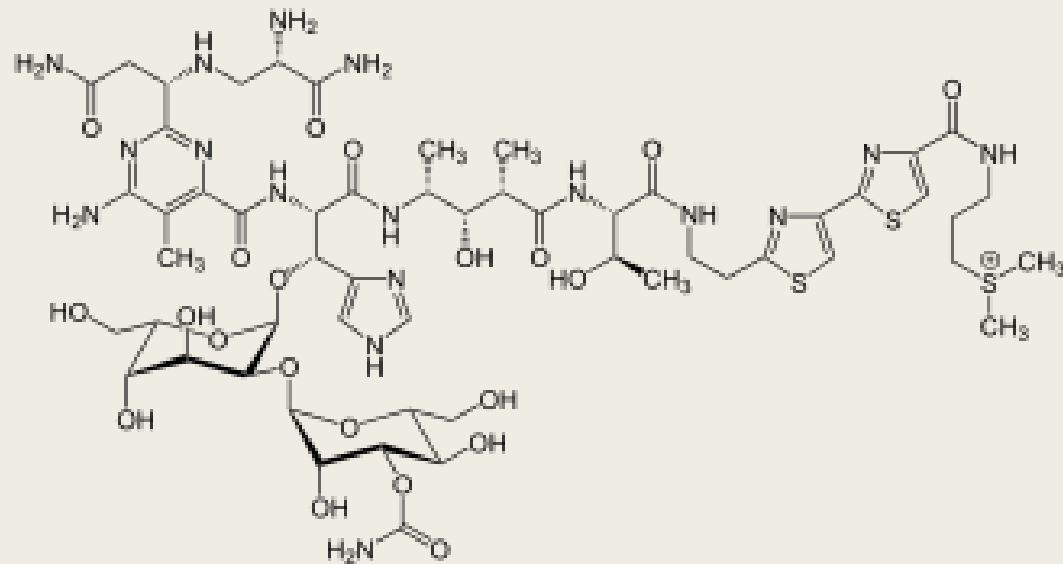
- (лат. Doxorubicinum, англ. Doxorubicin, CAS-код 23214-92-8, брутто-формула $C_{27}H_{29}NO_{11}$) — один из антрациклиновых антибиотиков, цитостатический препарат, известный с конца 1960-х годов.
- Производится полусинтетически, исходя из даунорубидина, а также продуцируется микроорганизмами *Streptomyces coeruleorubidus* или *Streptomyces peucetius*. Обладает противоопухолевой активностью, применяется в химиотерапии злокачественных опухолей.





- Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда. Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие.
- Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

Блеомицин

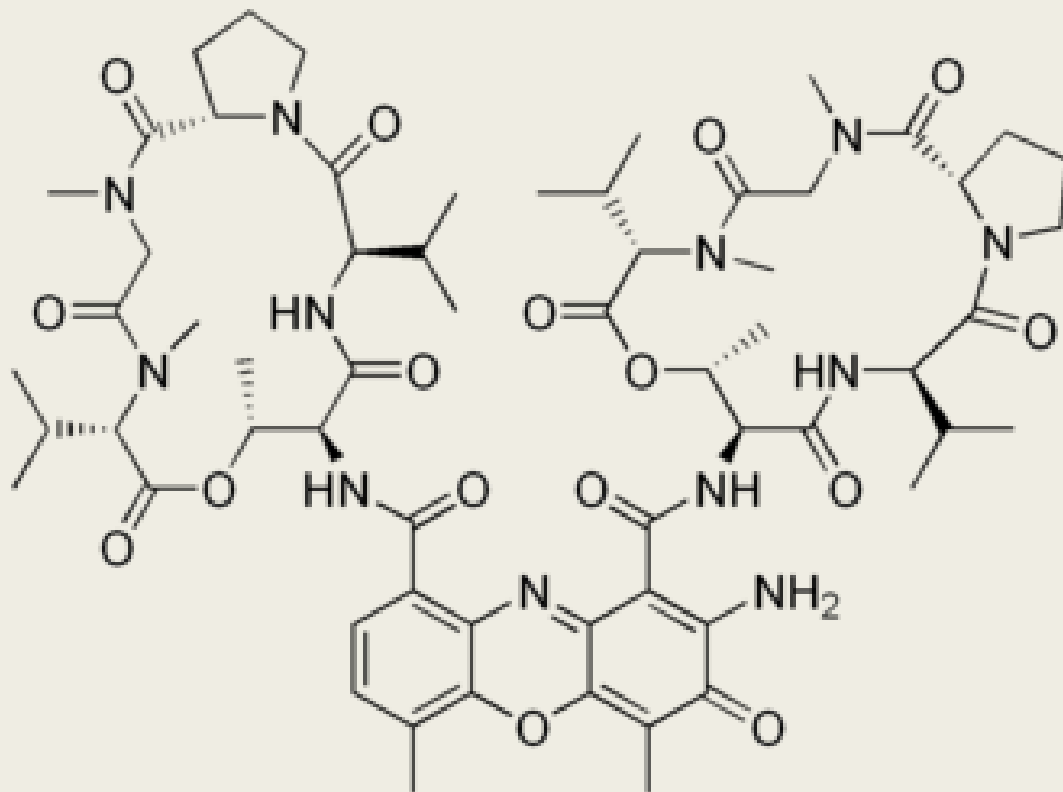


- Блеомицин представляет собой смесь различных гликопептидов, продуцируемых Streptomyces verticillus. Он также подавляет синтез нуклеиновых кислот (главным образом ДНК) и белка, индуцируя фрагментацию ДНК с последующим образованием свободных радикалов. Более активен на ранних стадиях опухолевого процесса, относительно мало угнетает костномозговое кроветворение, не оказывает существенного иммуносупрессивного действия.



- Применяют блеомицин главным образом при комбинированном лечении тестикулярных видов рака, карцином и лимфом. Так же как и другие противоопухолевые антибиотики, блеомицин вызывает ряд побочных эффектов, наиболее тяжёлыми из которых являются анафилактический шок, респираторная токсичность и лихорадка.

Дактиномицин



Как антрациклиновые антибиотики, встраивается между парами азотистых оснований, образуя стойкий комплекс с ДНК, и нарушает ДНК-зависимый синтез РНК. Применяют его в сочетании с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и/или в комбинации с винкристином, циклофосфамидом и метотрексатом при лечении опухоли Вильямса, рабдомиосаркомы, хориокарцином и некоторых других видов опухолей.

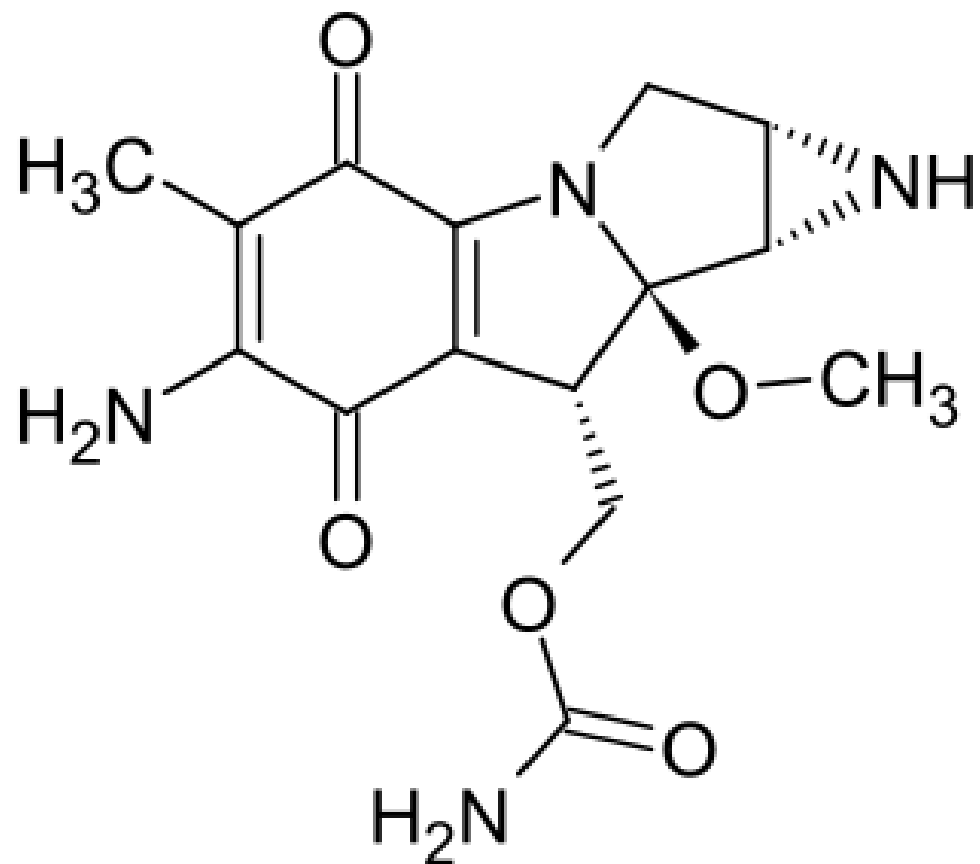


- Дактиномицин (актиномицин D) — антибиотик, продуцируемый бактерией Streptomyces antibioticus и используемый как цитостатический препарат в терапии некоторых онкологических заболеваний. Первый антибиотик, у которого была обнаружена противоопухолевая активность.
- С 2012 года дактиномицин исключён из Перечня ЖНВЛП (Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты).

МИТОМИЦИН



- В отличие от других противоопухолевых антибиотиков, проявляет свойства алкилирующего агента, вызывая избирательное ингибирование синтеза ДНК, а в высоких концентрациях и супрессию клеточной РНК и синтеза белка. Применяют его в качестве вспомогательного средства при лучевой терапии и в комбинации с другими противоопухолевыми средствами (в том числе и противоопухолевыми антибиотиками) при лечении диссеминированных аденокарцином различной локализации, хронического лимфо- и миелолейкоза. Основным побочным эффектом митомина является тяжёлая миелосупрессия с относительно поздним токсическим действием на все три ростковых элемента костного мозга.



- **Митомицин С** — цитостатический препарат из группы противоопухолевых антибиотиков. По химическому строению относится к митозанам. Обладает алкилирующим механизмом действия.
- Митомицин в форме порошка для инъекций включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Спектр действия



Фармакокинетика

Препараты	Путь введения	Связывание с белками	Биотрансформация	T 1/2	Экскреция
Блеомицин	В/в	—	В печени	2-3 часа	Выведение с мочой 60-70%
Доксорубицин	В/в	75%	В печени	20-48 часов	Выведение с мочой 5-10%; с фекалиями 40-50%
Митомицин С	В/в	—	В печени	15 мин	Выведение с мочой 10%

Побочные действия

1. Тошнота
2. Рвота
3. Артериальная гипотензия
4. Сильная лихорадка с дегидратацией
5. Аллергические реакции
6. Угнетение кроветворения (анемия, лейкопения)
7. Угнетение иммунитета
8. Поражение слизистых оболочек пищеварительного тракта
9. Кардиотоксичность