

Антибиотики, влияющие на функционирование мембран.

7 лекция



Антибиотики, влияющие на мембраны,

— это группы, такие как полимиксины и полиеновые антибиотики, которые разрушают клеточные мембраны бактерий и грибов.

Полимиксины нарушают целостность клеточных мембран грамотрицательных бактерий, а полиеновые антибиотики, например, амфотерицин и нистатин, связываются с эргостеролом в мембранах грибов и повышают их проницаемость.

Полимиксины

одним из первых классов природных АМП, были получены в начале 40-х годов. Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью.

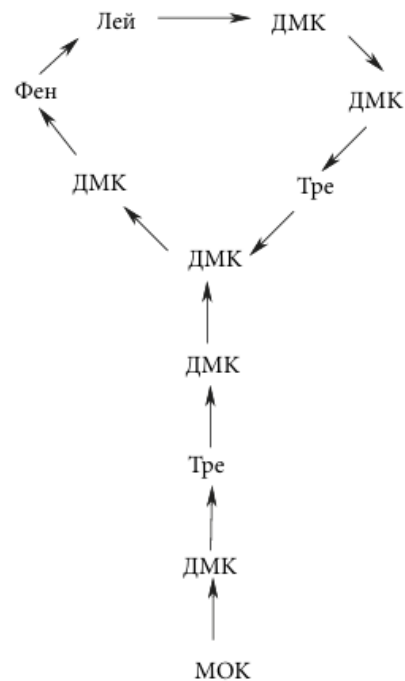
Полимиксин В, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции.

Полимиксин М использовался внутрь при кишечных инфекциях. В настоящее время применяются ограниченно, чаще в виде «местных» лекарственных форм.

Полимиксины

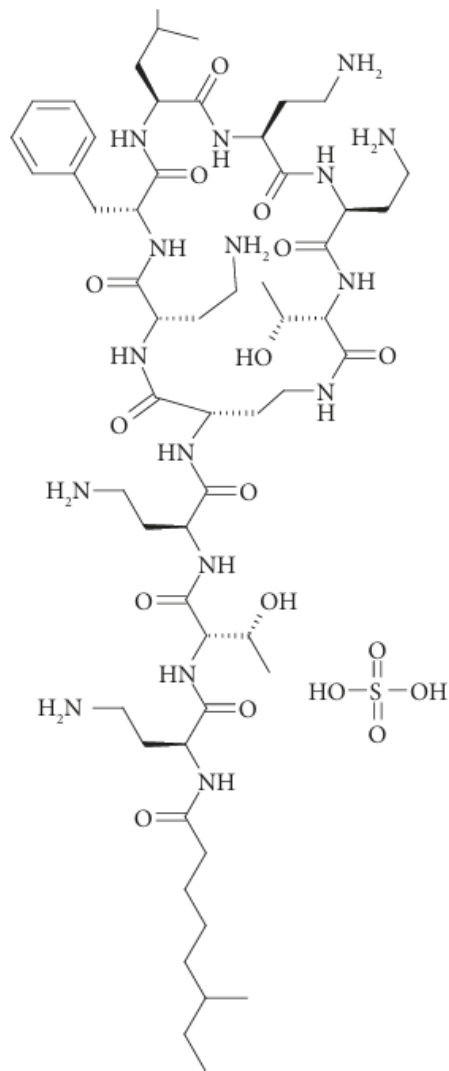


- **Механизм действия:** Нарушают структуру и функцию клеточной мембраны, вызывая утечку содержимого клетки.
- Эти антибиотики обладают сродством к отрицательно заряженным фосфолипидам клеточных мембран, изменяя их ионную проницаемость, в результате клетка теряет ионы K^+ .



МОК — 6-метилоктановая кислота
 ДМК — *L*- α,γ -диаминомасляная кислота

a



b

- Известно несколько полимиксинов, продуцентами которых являются *Bacillus polymyxa*, *Bacillus circulans*. Наиболее изучен полимиксин В. Это гетеромерный и гомодетный декапептид

Схема 135. Схематическое (*a*) и химическое (*b*) строение полимиксина В

Полимиксин В обладает основными свойствами благодаря наличию в молекуле пяти аминогрупп. В сухом состоянии он устойчив в виде гидрохлоридов и сульфатов

Полимиксины: Встраиваются в липополисахарид (основной компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий), нарушая ее целостность и приводя к лизису клетки.

Антимикробный спектр и применение

- Полимиксины избирательно действуют на грамотрицательные бактерии, на грамположительные действуют слабо. По-видимому, это связано с тем, что в мембранах грамположительных бактерий присутствует холестерин и в больших количествах гликолипиды, которые защищают клетки от полимиксинов.



Применяется полимиксин

- В при лечении кожных заболеваний, менингитов, инфекций верхних дыхательных путей, мочеполового тракта.
- Полимиксин М действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы: задерживает рост кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл; эффективен в отношении синегнойкой палочки; не действует на протей, грамположительные и грамотрицательные кокки, микобактерии, грибы.

Полиеновые антибиотики

- это природные противогрибковые средства, продуцируемые микроорганизмами (например, *Streptomyces*), которые нарушают целостность клеточной мембраны грибов путем связывания с эргостеролом. Они обладают широким спектром действия, эффективны против дрожжевых, диморфных и мицелиальных грибов, а также некоторых простейших. Яркими представителями этой группы являются [амфотерицин В](#) и [нистатин](#)



Полиеновые антибиотики

Механизм действия: Взаимодействуют с компонентами мембраны (например, эргостеролом у грибов), образуя поры и повышая ее проницаемость.

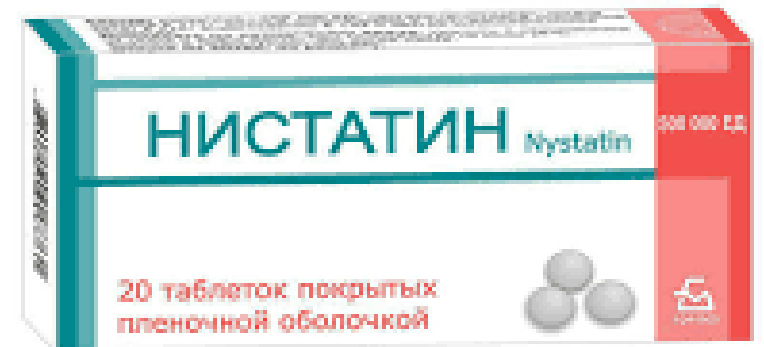
В зависимости от концентрации, они могут останавливать рост и размножение грибов или вызывать их гибель.

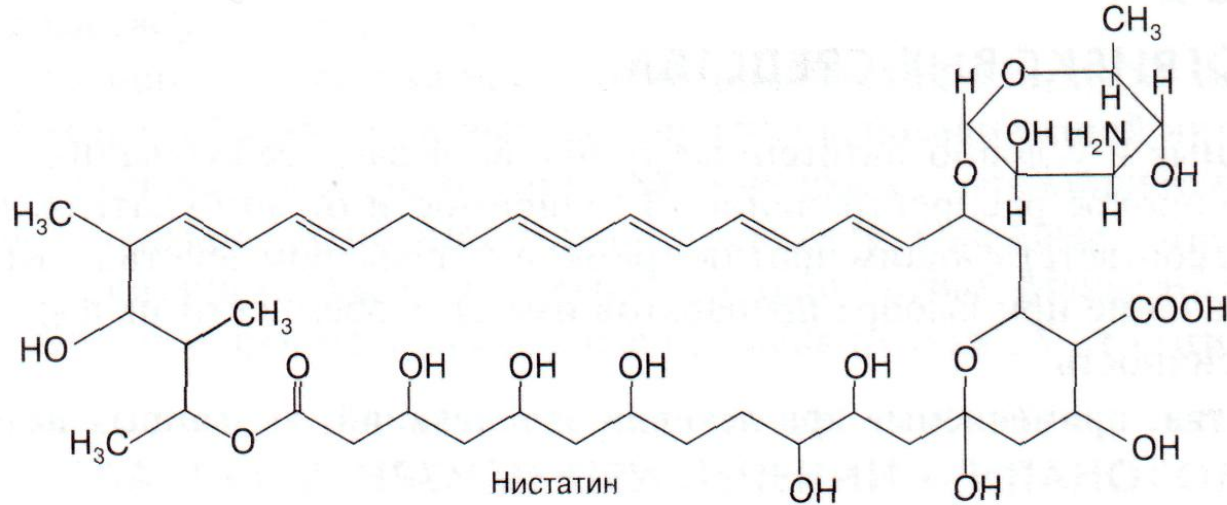
Примеры: Амфотерицин, нистатин, леворин.

Применение: Противогрибковые препараты.

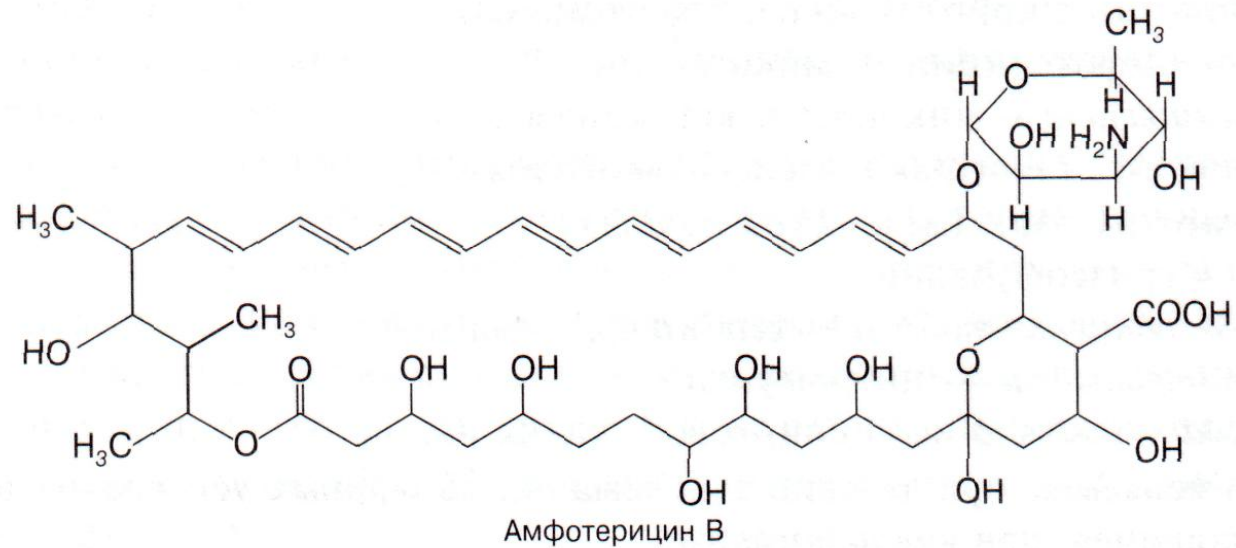
- Полиены имеют самый широкий спектр противогрибковой активности среди антимикотиков.
- Амфотерицин В при системном применении активен в отношении большинства дрожжеподобных, мицелиальных и диморфных грибов. При местном применении полиены (нистатин, натамицин, леворин) действуют преимущественно на *Candida spp.*
- Полиены активны в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амёб (амфотерицин В).

- Все полиены практически не всасываются из ЖКТ при приеме внутрь, и с поверхности неповрежденной кожи и слизистых оболочек при местном применении.
- Общими **побочными** системными эффектами полиенов при приеме внутрь являются: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, а также аллергические реакции; при местном использовании — раздражение и ощущение жжения кожи.





- **антимикотики**, содержащие несколько двойных связей (амфотерицин В, леворин, нистатин). Нистатин получен из *Streptomyces noursei* в 1950г., леворин – из *Streptomyces levoris*



ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

- НИСТАТИН
- НАТАМИЦИН (ПИМАФУЦИН)
- АМФОТЕРИЦИН В

СВЯЗЫВАЮТСЯ С ОСНОВНЫМ СТЕРИНОМ
ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ГРИБОВ –
ЭРГОСТЕРИНОМ

ОКАЗЫВАЮТ ДЕТЕРГЕНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

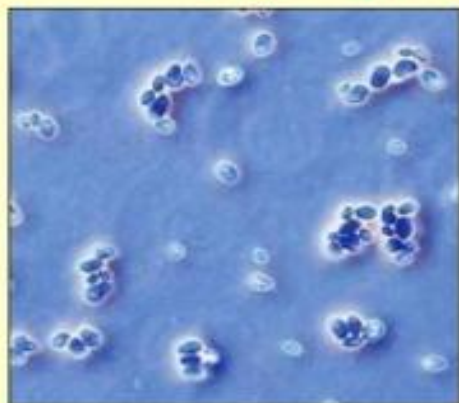
ЭФФЕКТ ФУНГИЦИДНЫЙ

ЭРГОСТЕРИН В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ
ОТСУТСТВУЕТ, ЕГО ФУНКЦИИ ВЫПОЛНЯЕТ
ХОЛЕСТЕРИН

- **Нистатин, леворин** (табл., мазь, гран.д/р-ра для приема внутрь) и **натамицин** применяют и местно, и внутрь при кандидозе, в т.ч. кандидозе кожи, слизистой оболочки ЖКТ, генитальном кандидозе;
- **Спектр действия:**
- **широкий** - у амфотерицина В
- **узкий** - у нистатина, леворина



ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ



CANDIDA ALBICANS



КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА



НИСТАТИН НАТАМИЦИН (ПИМАФУЦИН)

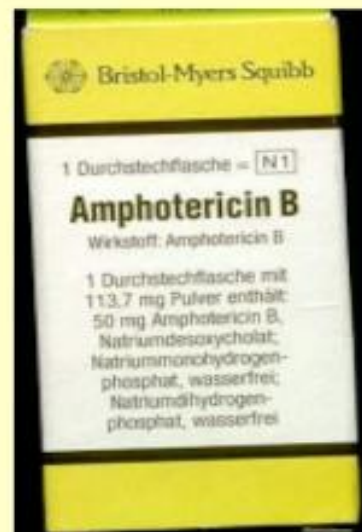
- ПОДАВЛЯЮТ ГРИБЫ РОДА КАНДИДА
- ПРИМЕНЯЮТ ПРИ КАНДИДОЗЕ ТОЛЬКО **МЕСТНО** В РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ
- РЕЗОРБТИВНЫЙ ЭФФЕКТ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТ ИЗ-ЗА ВЫСОКОЙ ТОКСИЧНОСТИ
- НЕ ВСАСЫВАЮТСЯ В КИШЕЧНИКЕ, МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ПРИ КАНДИДОЗЕ КИШЕЧНИКА

Амфотерицин В

- (табл., мазь) используется преимущественно для лечения тяжелых системных микозов и является пока единственным полиеновым антибиотиком для в/в введения.
- Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя.



ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ



**«ЗОЛОТОЙ» СТАНДАРТ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ,
ШИРОКИЙ ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ СПЕКТР
(ГРИБЫ РОДА КАНДИДА, ВОЗБУДИТЕЛИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ)
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРИБОВ РАЗВИВАЕТСЯ МЕДЛЕННО
ХОРОШО ПРОНИКАЕТ В ТКАНИ (НЕ ПРОНИКАЕТ ЧЕРЕЗ ГЭБ)
ПРИМЕНЯЮТ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗАХ
ВВОДЯТ В ВЕНУ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО (В ТЕЧЕНИЕ 4 ч)**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- ЛИХОРАДКА, ОЗНОБ (ВЫБРОС ИЛ-1 И ФНО- α МОНОЦИТАМИ И МАКРОФАГАМИ)
- НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

Грамицидин С

- — это антибиотик для местного применения, который используется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний горла и полости рта, таких как ангина, фарингит, стоматит. Он оказывает антибактериальное действие, нарушая клеточную мембрану бактерий и вызывая их гибель. Препарат может использоваться в составе комбинированных средств, например, «Граммидин НЕО», где он сочетается с местным анестетиком и антисептиком.



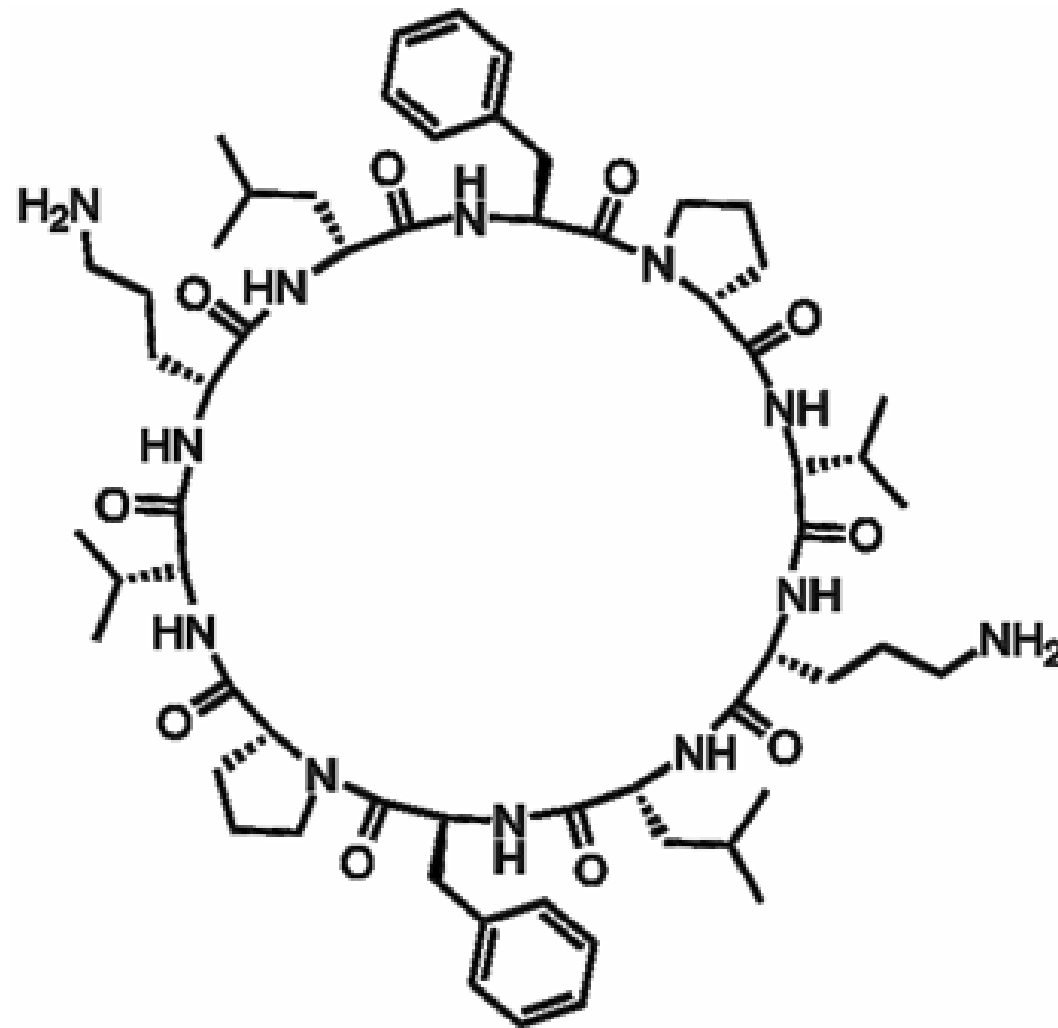
- В 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова создали один из первых в Советском Союзе антибиотиков — грамицидин С. С этого же года его стали успешно использовать во фронтовых госпиталях при лечении осложнений раневых инфекций. Благодаря ему были спасены жизни сотен тысяч солдат и офицеров. Грамицидин С прошёл проверку временем, и в наши дни этот антибиотик эффективно используется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний и гнойных ран



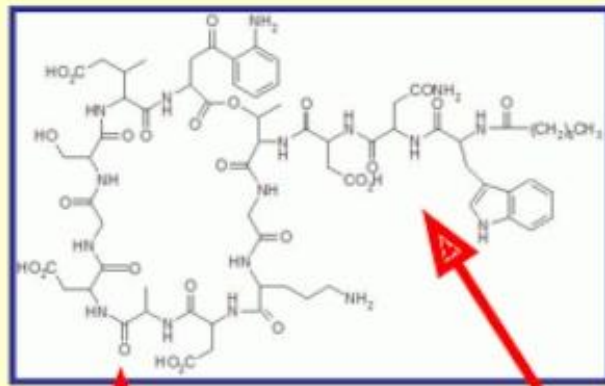
- Грамицидин С –

циклический декапептид из L- и D-аминокислот. **Выделен** **их** ***Bacillus brevis*** в 1942г. Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бразжниковой .

Взаимодействуют с липидами мембран, увеличивают проницаемость ЦПМ и способствуют выходу из клетки жизненно важных соединений. Токсичны. Применяются ограниченно (местно). Действуют на грам+ бактерии (стафило-, стрептококки, клостридии).



ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИПОПЕПТИДЫ



ГИДРОФОБНЫЙ ФРАГМЕНТ

ГИДРОФИЛЬНОЕ ЯДРО

Получен из *Streptomyces roseosporus* в 1985 г.

Состоит из 13 аминокислотных остатков

Липофильный фрагмент посредством кальцийзависимого механизма необратимо связывается с цитоплазматической мембраной Г (+) бактерий

Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации цитоплазматической мембраны из-за выхода ионов калия и, возможно, других ионов, эффект бактерицидный



ДАПТОМИЦИН

ДАПТОМИЦИН

**Резистентность микроорганизмов
развивается редко
Обусловлена модификацией липидного
и белкового компонентов мембраны
Возникают мутации генов, кодирующих
синтез мембранных фосфолипидов**

ДАПТОМИЦИН

- Эффективен в отношении метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка и ванкомицинрезистентных штаммов энтерококка
- Период полуэлиминации - 8-9 ч
- Длительный (до 6 ч) постантибиотический эффект
- Вводят в вену 1 раз в сутки при осложненных инфекциях мягких тканей, bacteriemia и бактериальном эндокардите
- Эффективность и безопасность у детей не изучались

Аминогликозиды:

- Некоторые представители этой группы также могут нарушать функцию цитоплазматической мембраны.
- Тобрамицин, в высоких концентрациях могут нарушать функцию цитоплазматической мембраны бактерий, что приводит к их гибели. Этот механизм дополняет их основное действие — ингибирование синтеза белка на рибосомах.

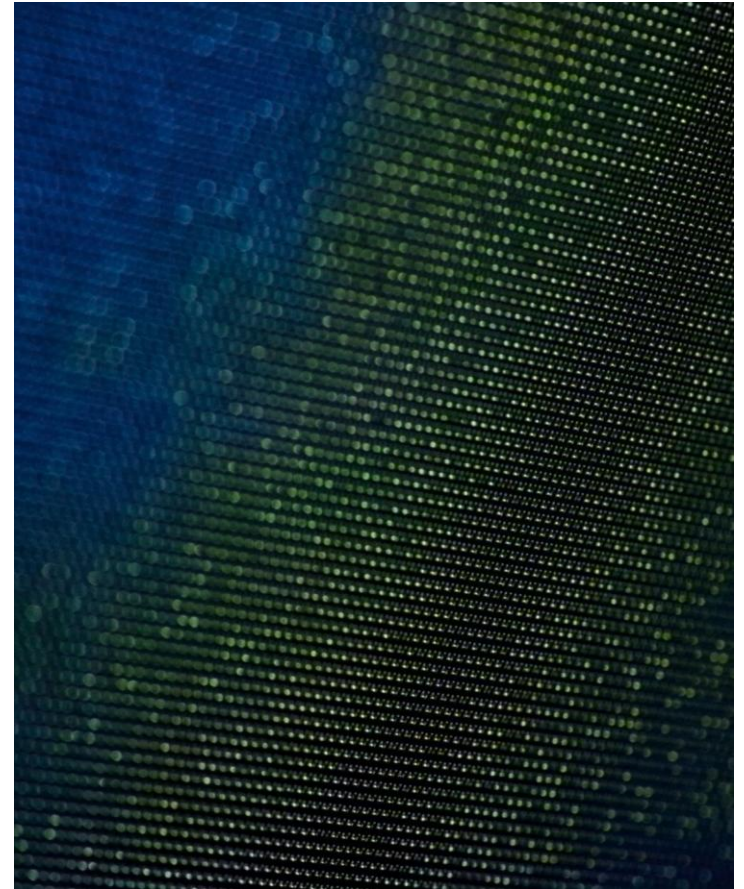


Механизм действия:

В низких концентрациях аминогликозиды действуют бактериостатически, блокируя 30S субъединицу рибосом и препятствуя синтезу белка.

Дополнительный механизм:

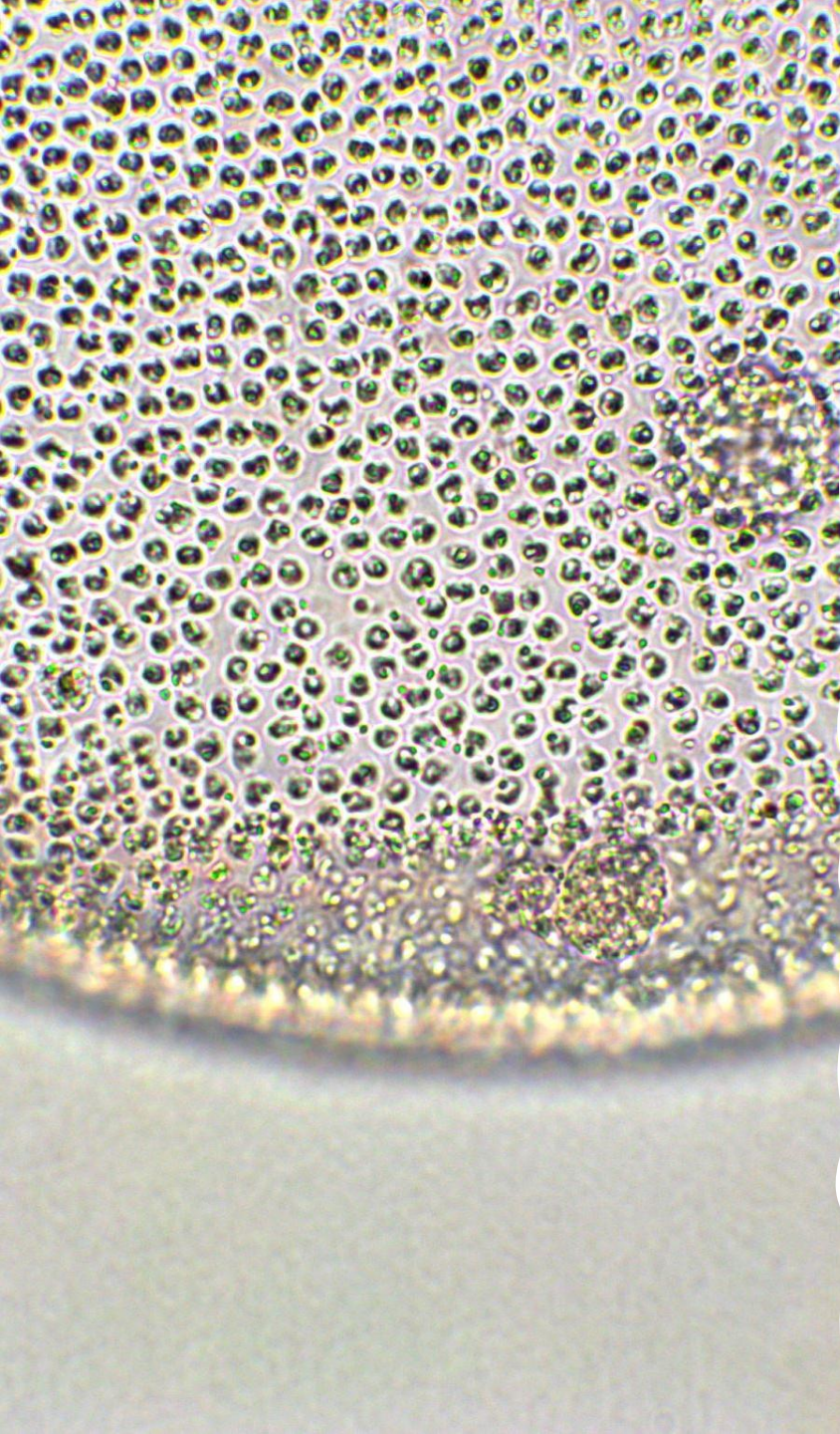
В более высоких концентрациях они действуют бактерицидно, нарушая целостность и функцию цитоплазматической мембраны бактериальной клетки, что приводит к её гибели.





Тобрамицин

- представитель группы аминогликозидов, демонстрирует это двойное действие.
- Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. В низких концентрациях действует бактериостатически (блокирует 30S субъединицу рибосом и нарушает синтез белка), а в более высоких – бактерицидно (нарушает функцию цитоплазматических мембран, вызывая гибель микробной клетки).



-
- *Высокоактивен в отношении Staphylococcus spp. (в т.ч. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis /коагулаза-отрицательных и коагулаза-положительных/, а также штаммов, устойчивых к пенициллину); Streptococcus spp. (в т.ч. α - β -гемолитические виды, некоторые негемолитические виды, Streptococcus pneumoniae); Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis (индол-отрицательный) и индол-положительные виды Proteus spp., Haemophilus influenzae, Haemophilus aegyptius, Moraxella lacunata, Acinetobacter calcoaceticus (Herellea vaginicola), некоторые виды Neisseria spp. (в т.ч. Neisseria gonorrhoeae).*

Другие группы:



-
- Антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины, на самом деле воздействуют на синтез клеточной стенки, а не на саму мембрану.