

## Содержание

### Введение

1. Гетероциклические соединения
  - 1.2 Физико-химическая специфика гетероциклов
  - 1.3 Нуклеофильность
  - 1.4 Нуклеофильность гетероатомов
  - 1.5 Электрофильная реакция
  - 1.6 Гетероциклы: Ферменты и витамины
  - 1.7 Гетероциклы и медицина
2. Антибиотики и их воздействия на микроорганизмы
  - 2.2 Гетероциклические антибиотики
  - 2.3 Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам
  - 2.4 Применение. Антибиотики в медицине
  - 2.5 Пептидные антибиотики
3. Проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов
  - 3.2 Биохимическая основа резистентности
  - 3.3 Борьба с лекарственной устойчивостью

### Заключение

### Список использованной литературы

#### Введение

В наше время большинство образованных людей хотя бы в общих чертах имеют представления о белках, жирах и углеводах и о роли этой триады веществ в процессах жизнедеятельности. Меньшая осведомленность проявляется в отношении так называемых гетероциклических соединений, или гетероциклов, значение которых в химии живого, однако, ничуть не меньше, а разнообразие проявлений даже заметно шире, чем у белков, жиров и углеводов. Гетероциклы, а конкретнее, некоторые производные пуринов и пиримидинов, играют фундаментальную роль в передаче наследственных признаков.

Антибиотики - это вещества, которые обладают токсическим свойством по отношению к другим микроорганизмам. Слово «антибиотик» в переводе с греческого означает «против жизни». Иными словами, антибиотики - это такие специфические продукты жизнедеятельности некоторых видов грибов, которые задерживают или полностью подавляют рост других видов микроорганизмов. Поэтому антибиотики принято считать токсинами бактерий и других микроорганизмов. (Ланчини, 2005)

По характеру действия антибиотики делятся на бактерицидные и бактериостатические. Бактерицидное действие характеризуется тем, что под влиянием антибиотика наступает гибель микроорганизмов. Достижение бактерицидного эффекта особенно важно при лечении ослабленных пациентов, а также в случаях заболевания такими тяжелыми инфекционными болезнями, как общее заражение крови (сепсис), эндокардит и др., когда организм не в состоянии самостоятельно бороться с инфекцией. Бактерицидным действием обладают такие антибиотики, как различные пенициллины, стрептомицин, неомицин, канамицин, ванкомицин, полимиксин.

При бактериостатическом действии гибель микроорганизмов не наступает, наблюдается лишь прекращение их роста и размножения. При устранении антибиотика из окружающей среды микроорганизмы вновь могут развиваться. В большинстве случаев при лечении инфекционных болезней бактериостатическое действие антибиотиков в совокупности с защитными механизмами организма обеспечивает выздоровление пациента. (Егоров, 2007 С.)

#### 1. Гетероциклические соединения

Гетероциклические соединения (гетероциклы) -- органические соединения, содержащие циклы, в состав которых наряду с углеродом входят и атомы других элементов. Могут рассматриваться как карбоциклические соединения с гетерозаместителями (гетероатомами) в цикле. Наиболее разнообразны и хорошо изучены ароматические азотсодержащие гетероциклические соединения.

Предельные случаи гетероциклических соединений -- соединения, не содержащие атомов углерода в цикле, например, пентазол.

#### 1.2 Физико-химическая специфика гетероциклов

Во многих химических процессах, совершающихся в живых клетках, в той или иной форме участвуют различные гетероциклические соединения. Почему именно гетероциклы? - возникает вполне резонный вопрос. Чтобы ответить на него, надо хотя бы в общих чертах рассказать об основных физико-химических свойствах гетероциклов.

Первое, что следует отметить, это чрезвычайно широкий диапазон реакционной способности гетероциклов. В зависимости от рН среды они образуют анионы или катионы, одни охотно реагируют с положительно заряженными реагентами (электрофилами), другие с отрицательно заряженными (нуклеофилами); одни легко восстанавливаются, но трудно окисляются, другие, напротив, легко окисляются, но трудно восстанавливаются. Имеются и амфотерные гетероциклические системы, проявляющие одновременно все перечисленные свойства. Важное биохимическое значение имеет способность многих гетероциклов образовывать прочные комплексы с ионами металлов. Все эти проявления реакционной способности так или иначе связаны с распределением электронной плотности в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим в качестве примера пиридин. Специфика пиридинового атома азота состоит в том, что он оттягивает на себя часть электронного облака молекулы. В результате атомы углерода, прежде всего находящиеся в орто- и пара-положениях, приобретают частичный положительный заряд. Дефицит электронной плотности на углеродном остове - характерное свойство всех гетероциклов, содержащих гетероатомы пиридинового типа. Их важнейшая особенность - легкость взаимодействия с отрицательно заряженными реагентами - нуклеофилами. Типичный пример - реакция пиридина с амидом натрия, в результате чего образуется 2-аминопиридин. (Кочеткова 1986)

Реакции замещения водорода при действии положительно заряженных реагентов для таких гетероциклов протекают очень трудно или не идут совсем. Однако электрофилы легко присоединяются к пиридиновому атому азота за счет его

неподеленной пары электронов. Например, с кислотами и алкилгалогенидами пиридин образует соответственно соли пиридиния и N-алкилпиридиния. Пиридин выступает в подобных реакциях фактически как основание.

Известно, что введение в органическую молекулу электроноакцепторных групп вызывает понижение энергии молекулярных орбиталей. В результате соединения труднее отдают электроны (плохо окисляются), но зато легче присоединяют их (лучше восстанавливаются). Гетероатом пиридинового типа является акцептором электронов, из чего следует, что соответствующие гетероциклы должны быть склонны к легкому восстановлению. Это действительно так. Например, хлорид 1-бензил-3-карбамоилпиридиния восстанавливается до 1-бензил-3-карбамоил-1,4-дигидропиридина, который может быть окислен вновь до исходной соли.

Эта обратимая реакция лежит в основе действия множества природных катализаторов - ферментов, прежде всего тех, которые обеспечивают дыхательный процесс и аккумуляцию энергии.

Противоположная ситуация имеет место в случае пиррола и других гетероциклов с гетероатомом пиррольного типа. В молекулах этих соединений на пять кольцевых атомов формально приходится шесть p-электронов. В результате кольцевые углеродные атомы имеют избыточный отрицательный заряд. Для таких гетероциклов уже не характерны реакции с нуклеофилами, но их взаимодействие с электрофилами протекает очень легко. Например, пиррол бромруется на холоду сразу до тетрабромпиррола, и эту реакцию трудно остановить на стадии монозамещения.

Гетероатом пиррольного типа практически лишен основных свойств. Напротив, для пиррола и других NH-гетероциклов характерно проявление кислотности. Так, при действии оснований они образуют N-анионы. Последние легко реагируют с различными электрофилами, что используется для получения разнообразных N-производных, например, 1-метилпиррола. Молекулярные орбитали в подобных гетероциклах имеют высокую энергию, поэтому они, в противоположность пиридину и его аналогам, трудно восстанавливаются, но легко окисляются. Так, контролируемым окислением пиррола и его N-замещенных можно получать полипирролы.

Соединения, содержащие одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа, соответственно проявляют амфотерные свойства. Показателен в этом отношении имидазол

Этот гетероцикл - один из самых распространенных, можно сказать ключевых, в живых организмах. Он входит в состав пуриновых оснований, витамина B12, многих ферментов. Биологические функции имидазола связаны с исключительным разнообразием и гибкостью его физико-химических свойств. Так, отщепляя протон, он превращается в анион, а присоединяя протон, - в катион имидазолия. Кислотно-основные свойства имидазола таковы, что в организме при pH=7 около половины его молекул находятся в форме катиона, другая половина - в виде нейтральных частиц. Еще одна особенность имидазола состоит в склонности к образованию межмолекулярных водородных связей как с себе подобными молекулами, так и с

водой, аминокислотами, другими биомолекулами.

Водородные связи относятся к так называемым невалентным взаимодействиям.

Хотя энергия одного невалентного взаимодействия на 1 - 2 порядка ниже энергии обычных ковалентных связей, именно невалентные взаимодействия и, прежде всего, водородные связи обеспечивают гибкость, быстроту и разнообразие биохимических процессов. Это объясняется множественностью межмолекулярных взаимодействий, которые, складываясь, становятся в химии живого определяющим фактором.

Гетероциклические соединения с их полярностью, наличием неподеленных электронных пар, гетероатомов и связей N-H обладают уникальной способностью к невалентным взаимодействиям. В этой связи следует напомнить, что образование множества водородных связей между комплементарными парами оснований аденин-тимин и гуанин-цитозин обеспечивает достаточно прочное сцепление полинуклеотидных спиралей в молекулах двунитевых ДНК. (Шерстнев, 1990)

### 1.3 Нуклеофильность

Нуклеофил в химии (лат. nucleus «ядро», др.-греч. цйлЭщ «любить») -- реагент, образующий химическую связь с партнером по реакции по донорно-акцепторному механизму, предоставляя электронную пару. Вследствие того, что нуклеофилы отдают электроны, они по определению являются основаниями Льюиса. В роли нуклеофилов теоретически могут выступать все ионы и нейтральные молекулы с неподеленной электронной парой.

Нуклеофил -- электроноизбыточный химический реагент, способный взаимодействовать с электронодефицитными соединениями (электрофилами).

Примерами нуклеофилов являются анионы (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>) и соединения с неподеленной электронной парой (NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O).

Так, для пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом (пиррольный тип), ароматический секстет электронов распределяется по пяти атомам цикла так, что ведёт к высокой нуклеофильности этих соединений. Для них характерны реакции электрофильного замещения, они весьма легко протонируются по пиридиновому азоту или углероду цикла, галогенируются и сульфируются в мягких условиях.

Реакционная способность при электрофильном замещении убывает в ряду пиррол > фуран > селенофен > тиофен > бензол.

Введение гетероатомов пиридинового типа в пятичленные гетероциклы ведёт к снижению электронной плотности, нуклеофильности, и соответственно, реакционной способности в реакциях электрофильного замещения, то есть эффект аналогичен влиянию электроноакцепторных заместителей для производных бензола. Азолы реагируют с электрофилами подобно пирролам с одним или несколькими электроноакцепторными заместителями в кольце, а для оксазолов и тиазолов становится возможным лишь при наличии активирующих заместителей с +M-эффектом (амино- и гидроксигруппы).

Благодаря подвижности р-электронов, нуклеофильными свойствами обладают также молекулы, содержащие р-связи: CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=CH-CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> и т.п.

Для шестичленных гетероциклов (пиридиновый тип) пониженная по сравнению с бензолом электронная плотность ведёт к пониженной нуклеофильности этих

соединений: реакции электрофильного замещения идут в жёстких условиях. Так, пиридин сульфировается олеумом при 220--270 °С.

#### 1.4 Нуклеофильность гетероатомов

Для азотсодержащих гетероциклических соединений с азотом пиридинового типа  $p$ -электронная плотность максимальна именно на атоме азота. В качестве иллюстрации можно привести расчётную  $p$ -электронную плотность для пиридина: Положение атома Электронная плотность

1 (N) 1.43

2 (альфа) 0.84

3 (бетта) 1.01

4 (гамма) 0.87

Соответственно, атаки электрофилов в этом случае направляются на пиридиновый атом азота. В качестве электрофилов могут выступать разнообразные алкилирующие и ацилирующие агенты (реакция кватернизации с образованием соответствующих четвертичных солей) и пероксикислоты (с образованием N-оксидов).

Атом азота пиррольного типа значительно менее нуклеофилен -- алкилирование N-замещённых имидазолов идёт преимущественно по азоту пиридинового типа, однако, при депротонировании незамещённого пиррольного азота направление замещения обращается. Так, 4-нитроимидазол при метилировании в нейтральных условиях даёт в основном 1-метил-5-нитроимидазол, а в щелочных растворах (где субстратом является его депротонированная форма) главным продуктом реакции оказывается 1-метил-4-нитроимидазол.

Такое повышение нуклеофильности азота пиррольного типа при депротонировании типично для всех гетероароматических соединений, однако направление атаки электрофила зависит от степени диссоциации образующегося аниона: если индолил- и пирролилмагнийгалогениды подвергаются электрофильной атаке преимущественно по углероду, то соответствующие соли щелочных металлов будут реагировать в основном по атому азота. Подтверждением влияния диссоциации комплекса N-анион -- металл на направление реакции является обращение направления электрофильной атаки при реакции индолилмагнийгалогенидов с метилйодидом в ГМФТА вследствие прототируемой растворителем диссоциации магниевого комплекса.

#### 1.5 Электрофильная реакция

Гетеролитич. р-ции орг. соедин. с электроф. реагентами (электрофилами, от греч. elektron - электрон и phileo - люблю). К электрофилам относят ионы и молекулы, которые имеют достаточно низкую по энергии вакантную орбиталь (люисовские к-ты) -  $H^+$ ,  $D^+$ ,  $Li^+$ ,  $Alk^+$ ,  $AlAlk_3$ ,  $Hal^+$ ,  $BF_3$ ,  $SO_3H^+$ ,  $NO^+$ ,  $NO^+_2$  и др. - и при р-ции с субстратом акцептируют на нее оба связывающих электрона.

В основе Электрофильной реакции лежит -электронодонорная способность олефинов, ацетиленов и ароматич. углеводородов по отношению к электрофилам, а также возможность передачи гетероатомами и простыми связями C - C и C - N своих электронных пар.

Электрофильность гетероароматических соединений растёт при падении p-электронной плотности, то есть при увеличении числа гетероатомов и, при их равном числе, выше для шестичленных, по сравнению с пятичленными, гетероциклами. Так, для пирролов и индолов реакции нуклеофильного замещения атипичны, пиридин и бензимидазол аминируются амидом натрия, а 1,3,5-триазин быстро гидролизует до формиата аммония уже в водном растворе.

#### 1.6 Гетероциклы: Ферменты и витамины.

Как правило, ферменты представляют собой белки с большой молекулярной массой. В их состав часто входят несколько полипептидных цепей, переплетенных друг с другом за счет невалентных взаимодействий. Благодаря такой надмолекулярной организации молекула фермента приобретает объемную форму, на поверхности которой имеются всевозможные неровности: углубления, ниши, щели. В одной из таких неровностей расположена активная зона фермента, в которую, как ключ в замок, входит реагирующая молекула. Как и каждый хороший замок, фермент откликается только на свой "ключ", то есть на молекулы строго определенного вещества - субстрата. Поэтому каждый тип превращения в организме требует участия своего специфического фермента.

В состав активных центров многих ферментов входят остатки гетероциклических соединений, в частности пиридина и имидазола. Имидазольный фрагмент входит в состав аминокислоты гистидина. Наряду с индолсодержащей аминокислотой триптофаном, это одна из наиболее важных природных аминокислот гетероциклического ряда.

Благодаря уникальным кислотно-основным свойствам, имидазольное кольцо может катализировать присоединение нуклеофилов к карбонильной группе. Эта реакция - одна из важнейших как в лабораторной практике, так и в живой природе.

Наряду с чисто белковыми ферментами, существует множество ферментов, в состав которых входит и небелковая часть, называемая коферментом. Большинство последних - производные азотистых гетероциклов: пиридина, пиримидина, тиазола и др. Многие коферменты не могут быть синтезированы в организмах человека и животных, поэтому они должны поступать с пищей. Готовые коферменты или их близкие химические предшественники называются витаминами. (Солдатенков 2001)

#### 1.7 Гетероциклы и медицина

гетероцикл микроорганизм антибиотик резистентность

Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого они должны были найти применение и в медицине. Это действительно так. По данным на начало 90-х годов, из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62 %) относились к гетероциклам.

Еще задолго до развития фармацевтической химии люди лечили болезни, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, вытяжки из насекомых и т.д. Вероятно, ни о каком другом природном соединении не сложено столько историй, как о хинине. Хинин - один из представителей многочисленного семейства алкалоидов - азотсодержащих

органических соединений преимущественно растительного происхождения. Почти все алкалоиды являются производными азотистых гетероциклов. Хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. Примером другого алкалоида является папаверин, который используют в медицине как спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.

Мало кто из нас обходится в течение дня без чашки чая или кофе, Их бодрящий эффект вызывают присутствующие в листьях чая и в плодах кофе алкалоиды пуриновой группы - кофеин, теобромин и теофиллин. Все они являются стимуляторами центральной нервной системы, повышают жизнедеятельность тканей, усиливают общий обмен веществ. Теофиллин и теобромин применяются в медицине, как сосудорасширяющие средства, а также диуретики. Разумеется, их готовят сейчас синтетическим путем.

Двадцатый век называют иногда веком Великой лекарственной революции. Одним из ее ярких символов, безусловно, следует считать  $\beta$ -лактамы антибиотики - пенициллин и цефалоспорин, спасшие миллионы человеческих жизней. Оба они также являются производными гетероциклических соединений.

В последние годы наметился прорыв в решении такой сложной задачи, как создание эффективных противовирусных препаратов. В 1988 году американским ученым Г. Эллион и Дж. Хитчингсу была присуждена Нобелевская премия за создание ацикловира - первого высокоэффективного препарата против герпесных вирусных инфекций. Несколько ранее те же ученые получили и внедрили в клиническую практику азидотимидин, применяемый как средство против СПИДа. В связи с тем, что действие ацикловира и азидотимидина направлено на генетический аппарат вирусов, неудивительно, что оба препарата относятся к пуринам и пиримидинам. Успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями отодвинули их, как основную причину смертности, на третье место. В то же время на два первых места вышли сердечно-сосудистые и раковые заболевания. Вместе с расстройствами нервной системы, распространенными также чрезвычайно широко, их часто называют болезнями XX века. Современная революция в психофармакологии началась еще в 50-е годы с производных одного из гетероциклов - фенотиазина. Классическим и, пожалуй, самым ярким их представителем является хлорпромазин (аминазин). Только в США применение хлорпромазина за короткое время позволило высвободить несколько миллионов больничных коек, занятых людьми с различными психическими расстройствами. В 60-е годы в клиническую практику была введена другая группа успокаивающих препаратов, также относящаяся к гетероциклам. Речь идет о производных 1,4-бензодиазепина. Наиболее известные из них - диазепам, нитразепам, феназепам и др. За короткое время по количеству потребляемых таблеток они стали одними из самых распространенных в мире лекарств.

Точно так же в ряду сердечно-сосудистых препаратов в последние годы на первых местах обосновались производные 1,4-дигидропиридина, например, фенигидин. Распространенным противораковым средством является 5-фторурацил (Иванский, 1978)

## 2. Антибиотики и их воздействия на микроорганизмы

История антибиотиков началась с открытия, сделанного английским учёным-бактериологом Александром Флемингом. 15 сентября 1928 года, когда в ходе многолетнего исследования, посвященного изучению борьбы человеческого организма с бактериальными инфекциями, ученый проводил рядовой эксперимент, он столкнулся с интересным явлением. У него в лаборатории была большая коллекция различных микробов, растущих в чашках Петри на питательной среде. Его внимание привлекла одна из чашек, на краю которой появилась плесень, а все колонии микроорганизмов, находившиеся поблизости погибли. У Флеминга возникла мысль, что плесень распространяет вокруг себя некое вещество, способное убивать микробов. Он начал специально вносить эту плесень в чашки с колониями микробов. Вскоре им было установлено, что эта плесень действительно обладает антимикробным свойством. Вещество, выделяемое плесневелым грибом, он назвал пенициллином. В то время пенициллин не был выделен в чистом или концентрированном виде, а сама плесень производила слабое действие, и применять её было очень неудобно.

В течение 1930-х годов предпринимались безуспешные попытки улучшить качество пенициллина и других антибиотиков, научившись получать их в достаточно чистом виде. И только в 1938 году двум ученым Оксфордского университета, Говарду Флори и Эрнсту Чейну, удалось выделить чистую форму пенициллина, который начал применяться в 1941 году, а уже в 1943 году, в связи с большими потребностями в медикаментах во время Второй мировой войны, началось массовое производство этого лекарства.

В 1945 году Флемингу, Флори и Чейну за их работу была присуждена Нобелевская премия.

Благодаря пенициллину и другим антибиотикам было спасено бесчисленное количество жизней. Кроме того, пенициллин стал первым лекарством, на примере которого было замечено возникновение устойчивости микробов к антибиотикам. (Гудман, 1977)

Антибиотики в зависимости от концентрации могут задерживать рост чувствительных микроорганизмов (бактериостатическое действие), вызывать их гибель (бактерицидное действие) или растворять их (литическое действие). Без антибиотиков не обойтись при остром пиелонефрите, пневмониях, отите, осложненном гайморите, абсцессах, сепсисе, хламидиозе, инфекционном эндокардите и других весьма серьезных заболеваниях. Часто антибиотики назначают людям после хирургических операций. Однако все антибиотики обладают разным спектром действия. Например, пенициллин эффективен при пневмонии, вызванной стафилококковой инфекцией, а при воспалении легких, причина которого микопlasма, он не даст никакого результата.

Антибиотики пришли в нашу жизнь как избавление от инфекций, мучивших человечество тысячи лет. Однако, после появления новых мощных препаратов, заговорили об их вреде. В процессе совершенствования препаратов выяснилось, что лекарство убивает лишь чувствительных к нему бактерий. Самые сильные из них

выживают, причем в их клетках происходит мутация. Получается, что каждый день пополняется армия супермикробов, устойчивых к антибиотикам. Выяснилось, что при длительном применении антибиотиков "заодно" убивают и полезную микрофлору желудочно-кишечного тракта, способствуют появлению дисбактериоза кишечника, токсического поражения печени, почек и др. У многих людей на них развивается аллергия. Однако без антибиотиков сегодня не обойтись, они по-прежнему являются «центровыми» в преодолении сепсиса, интоксикации, туберкулеза. Пока не существует других препаратов, способных так мощно и быстро справиться с инфекцией, угрожающей жизни. Ученые создают все новые препараты, рассчитанные на новые штаммы.

А чтобы антибиотики не приносили вред, их нельзя принимать длительно и тем более "назначать" себе самостоятельно, их обязательно должен назначать врач. Правильно и с наименьшим риском для здоровья подобрать антибиотик врачу помогает анализ - посев крови, мочи или мокроты на чувствительность к препарату. Кроме того, существуют препараты, которые принимаются параллельно с антибиотиками в качестве прикрытия. Например, супрастин, тавегил и другие противогистаминные средства позволяют заметно снизить риск развития аллергии. Бификол или ацилакт почти на нет сводят вероятность появления дисбактериоза кишечника. К тому же, зависимость от антибиотиков никогда не формируется. А сгладить негативное действие антибиотиков на организм и восстановить микрофлору помогают бифидобактерии, содержащиеся в кисломолочных продуктах и современные препараты-пробиотики.

## 2.2 Гетероциклические антибиотики

Антибиотики (от анти- против и греч. beos - жизнь), вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами и подавляющие рост бактерий и других микробов, а также вирусов и клеток. Многие антибиотики способны убивать микробов. Иногда к антибиотикам относят также антибактериальные вещества, извлекаемые из растительных и животных тканей. Каждый антибиотик характеризуется специфическим избирательным действием только на определённые виды микробов. В связи с этим различают антибиотики с широким и узким спектром действия. Первые подавляют разнообразных микробов (например, тетрациклин действует как на грамположительных, так и на грамотрицательных бактерий, а также на риккетсий); вторые - лишь микробов какой-либо одной группы (например, эритромицин и олеандомицин подавляют лишь грамположительные бактерии). В связи с избирательным характером действия некоторые антибиотики способны подавлять жизнедеятельность болезнетворных микроорганизмов в концентрациях, не повреждающих клеток организма хозяина, и поэтому их применяют для лечения различных инфекционных заболеваний человека, животных и растений. Микроорганизмы, образующие антибиотики, являются антагонистами окружающих их микробов-конкурентов, принадлежащих к другим видам, и при помощи антибиотиков подавляют их рост. Мысль об использовании явления антагонизма микробов для подавления болезнетворных бактерий принадлежит И.И. Мечникову, который предложил употреблять молочнокислые бактерии, обитающие в

простокваше, для подавления вредных гнилостных бактерий, находящихся в кишечнике человека. До 40-х гг. 20 в. антибиотики, обладающие лечебным действием, не были выделены в чистом виде из культур микроорганизмов. Первым таким антибиотиком был тиротрицин, полученный американским учёным Р. Дюбо (1939) из культуры почвенной споровой аэробной палочки *Bacillus brevis*. Сильное лечебное действие тиротрицина было установлено в опытах на мышах, зараженных пневмококками. В 1940 английские учёные Х. Флори и Дж. Чейн, работая с пенициллином, образуемым плесневым грибом *Penicillium notatum*, открытым английским бактериологом Флемингом в 1929, впервые выделили пенициллин в чистом виде и обнаружили его замечательные лечебные свойства. В 1942 советские учёные Г. Ф. Гаузе, М. Г. Бражчикова получили из культуры почвенных бактерий грамицидин С, а в 1944 американский учёный З. Ваксман получил стрептомицин из культуры актиномицета *Streptomyces griseus*. Описано около 2000 различных антибиотиков из культур микроорганизмов, но лишь немногие из них (около 40) могут служить лечебными препаратами, остальные по тем или иным причинам не обладают химиотерапевтическим действием. Антибиотики можно классифицировать по их происхождению (из грибов, бактерий, актиномицетов и др.), химической природе или по механизму действия. Антибиотики из грибов. Важнейшее значение имеют антибиотики группы пенициллина, образуемые многими расами *Penicillium notatum*, *P. chrysogenum* и другими видами плесневых грибов. Пенициллин подавляет рост стафилококков в разведении 1 на 80 млн. и мало токсичен для человека и животных. Он разрушается энзимом пенициллиназой, образуемой некоторыми бактериями. Из молекулы пенициллина было получено её "ядро" (6-аминопенициллановая кислота), к которому затем химически присоединили различные радикалы. Так, были созданы новые «полусинтетические» пенициллины (метициллин, ампициллин и др.), не разрушаемые пенициллиназой и подавляющие некоторые штаммы бактерий, устойчивые к природному пенициллину. Другой антибиотик - цефалоспорин С - образуется грибом *Cephalosporium*. Он обладает близким к пенициллину химическим строением, но имеет несколько более широкий спектр действия и подавляет жизнедеятельность не только грамположительных, но и некоторых грамотрицательных бактерий. Из «ядра» молекулы цефалоспорина (7-аминоцефалоспориновая кислота) были получены его полусинтетические производные (например, цефалоридин), которые нашли применение в медицинской практике. Антибиотик гризеофульвин был выделен из культур *Penicillium griseofulvum* и других плесеней. Он подавляет рост патогенных грибов и широко используется в медицине. Антибиотики из актиномицетов весьма разнообразны по химической природе, механизму действия и лечебным свойствам. Ещё в 1939 советские микробиологи Н. Красильников и И. Коренько описали антибиотик мицетин, образуемый одним из актиномицетов. Первым антибиотиком из актиномицетов, получившим применение в медицине, был стрептомицин, подавляющий наряду с грамположительными бактериями и грамотрицательными палочками туляремии, чумы, дизентерии, брюшного тифа, а также туберкулёзную

палочку. Молекула стрептомицина состоит из стрептидина (дигуанидиновое производное мезоинозита), соединённого глюкозидной связью со стрептобиозамином (дисахаридом, содержащим стрентозу и метилглюкозамин).

Стрептомицин относится к антибиотикам группы воднорастворимых органических оснований, к которой принадлежат также антибиотики аминоглюкозиды (неомицин, мономицин, канамицин и гентамицин), обладающие широким спектром действия. Часто используют в медицинской практике антибиотики группы тетрациклина, например хлортетрациклин (ауреомицин, биомицин) и окситетрациклин (террамицин). Они обладают широким спектром действия и наряду с бактериями подавляют риккетсий (например, возбудителя сыпного тифа). Воздействуя на культуры актиномицетов, продуцентов этих антибиотиков, ионизирующей радиацией или многими химическими агентами, удалось получить мутанты, синтезирующие антибиотики с измененным строением молекулы (например, деметилхлортетрациклин антибиотик хлорамфеникол-левомицетин), обладающий широким спектром действия, в отличие от большинства других антибиотиков, производят в последние годы путём химического синтеза, а не биосинтеза. Другим таким исключением является противотуберкулёзный антибиотик циклосерин, который также можно получать промышленным синтезом. Остальные антибиотики производят биосинтезом. Некоторые из них (например, тетрациклин, пенициллин) могут быть получены в лаборатории химическим синтезом; однако этот путь настолько труден и нерентабелен, что не выдерживает конкуренции с биосинтезом. Значительный интерес представляют антибиотики макролиды (эритромицин, олеандомицин), подавляющие грамположительные бактерии, а также антибиотики полиены (нистатин, амфотерицин, леворин), обладающие противогрибковым действием. Известны антибиотики, образуемые актиномицетами (см. Актиномицины), которые оказывают подавляющее действие на некоторые формы злокачественных новообразований и применяются в химиотерапии рака, например актиномицин (хризомаллин, аурантин), оливомидин, брунеомидин, рубомидин С. Интересен также антибиотик гигромицин В, обладающий противогельминтным действием. Антибиотики из бактерий в химическом отношении более однородны и в подавляющем большинстве случаев относятся к полипептидам. В медицине используют тиротрицин и грамицидин С из *Bacillus brevis*, бацитрацин из *Bac. subtilis* и полимиксин из *Bac. polymyxa*. Низин, образуемый стрептококками, не применяют в медицине, но употребляют в пищевой промышленности в качестве антисептика, например при изготовлении консервов. Антибиотические вещества из животных тканей. Наиболее известны среди них: лизоцим, открытый английским учёным Флемингом (1922); это энзим - полипептид сложного строения, который содержится в слезах, слюне, слизи носа, селезёнке, лёгких, яичном белке и др., подавляет рост сапрофитных бактерий, но слабо действует на болезнетворных микробов; интерферон - также полипептид, играющий важную роль в защите организма от вирусных инфекций; образование его в организме можно повысить с помощью специальных веществ, называемых интерферогенами. Антибиотики могут быть классифицированы не только по происхождению, но и разделены на ряд групп на

основе химического строения их молекул. Такая классификация была предложена советскими учёными М. М. Шемякиным и С. Хохловым: антибиотики ациклического строения (полиены нистатин и леворин); алициклического строения; антибиотики ароматического строения; антибиотики - хиноны; антибиотики - кислородсодержащие гетероциклические соединения (гризеофульвин); антибиотики - макролиды (эритромицин, олеандомицин); антибиотики - азотсодержащие гетероциклические соединения (пенициллин); антибиотики - полипептиды или белки; антибиотики - депсипептиды. Третья возможная классификация основана на различиях в молекулярных механизмах действия антибиотиков. Например, пенициллин и цефалоспорины избирательно подавляют образование клеточной стенки у бактерий. Ряд антибиотиков избирательно поражает на разных этапах биосинтеза белка в бактериальной клетке; тетрациклины нарушают прикрепление транспортной рибонуклеиновой кислоты (РНК) к рибосомам бактерий; макролид эритромицин, как и линкомицин, выключает передвижение рибосомы по нити информационной РНК; хлорамфеникол повреждает функцию рибосомы на уровне фермента пептидилтрансферазы; стрептомицин и аминогликозидные антибиотики (неомицин, канамицин, мономицин и гентамицин) искажают «считывание» генетического кода на рибосомах бактерий. Другая группа антибиотиков избирательно поражает биосинтез нуклеиновых кислот в клетках также на различных этапах: актиномицин и оливомицин, вступая в связь с матрицей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выключают синтез информационной РНК; брунеомицин и митомицин реагируют с ДНК по типу алкилирующих соединений, а рубомицин - путём интеркаляции. Наконец, некоторые антибиотики избирательно поражают биоэнергетические процессы: грамицидин С, например, выключает окислительное фосфорилирование.

### 2.3 Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам - важная проблема, определяющая правильный выбор того или иного препарата для лечения больного. В первые годы после открытия пенициллина около 99% патогенных стафилококков были чувствительны к этому антибиотику; в 60-е гг. к пенициллину остались чувствительны уже не более 20-30%. Рост устойчивых форм связан с тем, что в популяциях бактерий постоянно появляются устойчивые к антибиотикам мутанты, обладающие вирулентностью и получающие распространение преимущественно в тех случаях, когда чувствительные формы подавлены антибиотиком. С популяционно-генетической точки зрения, этот процесс обратим. Поэтому при временном изъятии данного антибиотика из арсенала лечебных средств устойчивые формы микробов в популяциях вновь заменяются чувствительными формами, которые размножаются более быстрым темпом. Промышленное производство антибиотиков ведётся в ферментерах, где продуцирующие антибиотики микроорганизмы культивируются в стерильных условиях на специальных питательных средах. Большое значение при этом имеет селекция активных штаммов, для чего предварительно используются различные мутагены с целью индукции активных форм. Если исходный штамм продуцента пенициллина, с которым работал Флеминг, образовывал пенициллин в

концентрации 10 ЕД/мл, то современные продуценты образуют пенициллин в концентрации 16000 ЕД/мл. Эти цифры отражают прогресс технологии. Синтезированные микроорганизмами антибиотиков извлекают и подвергают химической очистке. Количественное определение активности антибиотиков проводят микробиологическими (по степени антимикробного действия) и физико-химическими методами.

Продуценты, химическая природа и спектр действия важнейших антибиотиков.

#### 2.4 Применение. Антибиотики в медицине.

В клинике применяют около 40 антибиотиков, не оказывающих вредного действия на организм человека. Для достижения лечебного действия необходимо поддержание в организме так называемых терапевтических концентраций, особенно в очаге инфекции. Повышение концентрации антибиотика в организме более эффективно, но может осложниться побочными действиями препаратов. При необходимости усилительное действие антибиотика можно применять несколько антибиотиков (например, стрептомицин с пенициллином), а также эфициллин (при воспалении лёгких) и другие лекарственные средства (гормональные препараты, антикоагулянты и др.). Сочетания некоторых антибиотиков оказывают токсическое действие, и поэтому их комбинации применять нельзя. Пенициллинами пользуются при сепсисе, воспалении лёгких, гонорее, сифилисе и др. Бензилпенициллин, экмоновоциллин (новокаиновая соль пенициллина с экмолином) эффективны против стафилококков; бициллины-1, -3 и -5 (дибензилэтилендиаминовая соль пенициллина) используют для профилактики ревматических атак. Ряд антибиотиков - стрептомицина сульфат, паскомицин, дигидрострептомицинпаскат, пантомицин, дигидрострептомицинпантотенат, стрептомицин-сальюзид, а также циклосерин, виомицин (флоримицин), канамицин и рифамицин - назначают при лечении туберкулёза. Препараты синтомицинового ряда используют при лечении туляремии и чумы; тетрациклины - для лечения холеры. Для борьбы с носительством патогенных стафилококков применяют лизоцим с экмолином. Полусинтетические пенициллины с широким спектром действия - ампициллин и гетациллин - задерживают рост кишечной, брюшнотифозной и дизентерийной палочек. Длительное и широкое применение антибиотиков вызывало появление большого количества устойчивых к ним патогенных микроорганизмов. Практически важно возникновение устойчивых микробов одновременно к нескольким антибиотикам - перекрёстная лекарственная устойчивость. Для предупреждения образования устойчивых к антибиотикам форм периодически заменяют широко применяющиеся антибиотики и никогда не применяют их местно на раневые поверхности. Заболевания, вызванные устойчивыми к антибиотикам стафилококками, лечат полусинтетическими пенициллинами (метициллин, оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин), а также эритромицином, олеандомицином, новобиоцином, линкомицином, лейкоцином, канамицином, рифамицином; против стафилококков, устойчивых ко многим антибиотикам, применяют шинкомицин и йозамицин. Кроме устойчивых форм, при применении антибиотиков (чаще всего стрептомицина) могут появляться и так называемые зависимые формы (микроорганизмы, развивающиеся

только в присутствии антибиотика). При нерациональном использовании антибиотиков активизируются патогенные грибы, находящиеся в организме, что приводит к кандидозу. Для профилактики и лечения кандидозов употребляют антибиотики нистатин и леворин. В некоторых случаях при лечении антибиотиками развиваются побочные явления. Пенициллин при длительном применении в больших дозах оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, стрептомицин - на слуховой нерв, и т. п. Эти явления ликвидируют уменьшением доз. Сенсбилизация (повышенная чувствительность) организма может проявляться независимо от дозы и способа введения антибиотика и выражаться в обострении инфекционного процесса (поступление в кровь больших количеств токсинов вследствие массовой гибели возбудителя), в рецидивах заболевания (в результате подавления иммунологических реакций организма), суперинфекции, а также аллергических реакциях. Получение солей из антибиотика позволило преодолеть специфическую токсичность некоторых антибиотиков. Например, пантотеновая соль стрептомицина - пантомицин, не отличаясь от стрептомицина терапевтическим действием, хорошо влияет на больных, не переносящих стрептомицина. Значительно менее токсичной, чем стрептомицин, оказалась и аскорбиновокислая соль дигидрострептомицина. Если при применении пенициллинов развивается аллергия, применяют антибиотики цефалоспорины. При лечении антибиотиками необходимо одновременно вводить витамины, питание должно быть богато белками, т. к. стрептомицин снижает в организме количество пантотеновой кислоты (витамин В3), фтивазид и циклосерин - витамина В6.

## 2.5 Пептидные антибиотики

Пептидные антибиотики, антимикробные соединения, в молекулах которых имеются пептидные связи. В химическом отношении это весьма разнородная группа веществ, большинство из которых - циклические или линейные олиго- и полипептиды, содержащие заместители непептидной природы (остатки жирных кислот, алифатических аминов и спиртов, гидроксикислот, а также Сахаров и гетероциклов). Различают пять основных видов пептидных антибиотиков: 1) производные аминокислот (например, циклосерин, β-лактамы и антибиотики) и дикетопиперазина (глиотоксин, ф-ла I); 2) гомомерные пептиды - линейные (грамицидин А, II) и циклические (бацитрацин А, III (здесь и ниже буквы греч. алфавита показывают положение аминокислотных групп, которые участвуют в образовании связей); виомицин, IV; капреомицин 1-А, V), а также олигопептиды (нетропсин, VI; дистамицин, VII); 3) гетеромерные пептиды (например, полимиксины В, Е и М, ф-лы соотв. VIII, IX и X; R = 6-метилоктаноил (В1, Е1 и М1) или изооктаноил (В2, Е2 и М2); Dab - 2,4-диаминомасляная к-та), в т.ч. хелатообразующие (блеомицины); 4) пептолиды - хромопептолиды (актиномицины), липопептолиды (стендомицин, XI; здесь и ниже буквы Me перед латинскими обозначениями аминокислот, кроме Pro, указывают на наличие в них метильной группы у атома N; MePro 4-метилпролин), гетеропептолиды (микамицин В, XII; стафиломицин S, XIII), простые пептолиды (гризелимицин А, XIV) и депсипептиды (валиномицин; см. Инофоры); 5) макромолекулярные пептиды - полипептиды (низин, XV; сульфидные мостики

связывают b-C-атомы Ala и Abu), белки (неокарциностатин, содержащий 109 аминокислотных остатков), протеиды (аспарагиназа, лизостафин с мол. м. 32000). Гомо- и гетеромерные пептиды, пептолиды имеют ряд характерных особенностей, которые отличают их от обычных полипептидов и белков: а) низкое содержание некоторых простых аминокислот (аргинин, гистидин, метионин), наличие аминокислот D-конфигурации и аминокислот необычной структуры (серосодержащих, сложных гетероциклич., ненасыщенных, N-метилированных, имино-, b- и g-аминокислот, производных пролина); б) наличие в составе молекул заместителей непептидной природы; в) преимущественно циклические или линейноциклические, структура без свободных карбокси- и аминогрупп; циклизация между собственно аминокислотными радикалами с образованием тиазолинов, оксазолинов и других гетероциклических структур. Кроме того, пептидные антибиотики, как правило, устойчивы к действию гидролаз, хотя некие из них (полимиксины, блеомицины) чувствительны к аминоацилазам и пептидазам микробного и растительного происхождения.

Пептидные антибиотики продуцируются в виде смеси родственных соединений, отличающихся друг от друга одним или несколькими аминокислотными остатками или вариациями в строении компонентов непептидной природы. Продуцентами являются различные виды актиномицетов, бактерий и грибов. Биосинтез пептидов и депсипептидов осуществляется без участия рибосом и РНК с помощью специфических ферментных комплексов-синтетаз антибиотиков, содержащих всю необходимую информацию. Для ряда пептидных антибиотиков выяснен молекулярный механизм биосинтеза или установлен состав синтетаз. В процессе полимеризации или после образования пептидной цепи происходит циклизация молекулы и модификация отдельных аминокислот. Биосинтез макромолекулярных пептидных антибиотиков (в частности, низина) происходит на рибосомах в следствии модификацией белка-предшественника.

Пептидные антибиотики имеют разнообразные биологические свойства. Среди них встречаются ингибиторы синтеза клеточной стенки (бацитрацин А) и синтеза липопротеидов наружной мембраны грамотрицательных бактерий (бицикломицин), ингибиторы репликации и транскрипции (актиномицин D, блеомицины) и синтеза белка (виомицин), ингибиторы функционирования клеточной мембраны (полимиксины, грамицидин, валиномицин), антиметаболиты (аланозин, циклосерин). Пептидные антибиотики обладают высокой антибиотической активностью в отношении грамположительные (бацитрацин А) и грамотрицательные (полимиксины) бактерий, а также микобактерий (капреомицин 1-А, виомицин). Ряд антибиотиков проявляют противоопухолевую (актино-мицины, аспарагиназа) и противогрибковую активность; дистамицин весьма активен в отношении вирусов.

Пептидные антибиотики широко применяют в ветеринарии (микамицин В, нетропсин), в качестве кормовых добавок (бацитрацин А, стафиломицины), как консерванты (низин), в биохимических исследованиях (валиномицин, грамицидины, актиномицины). Использование пептидных антибиотиков в терапии довольно

ограниченно из-за нежелательных побочных эффектов, в частности нефротоксичности. Широко применяют лишь полимиксины В, Е и М, некие противоопухолевые (блеомицин А2, актиномицин D, аспарагиназа) и противотуберкулезные препараты (цикloserин, виомицин, капреомицин 1-А, лизостафин). Пептидные антибиотики, однако, вытесняются из медицинской практики менее токсичными антибиотиками.

### 3. Проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов

Устойчивость к противомикробным препаратам - это не новая проблема, но она становится всё более опасной. Мы живём в эпоху зависимости от антибиотиков и других противомикробных препаратов для лечения таких болезней, как, например, ВИЧ/СПИД, которые несколько лет назад были бы смертельными. Когда появляется к ним устойчивость микроорганизмов, известная как лекарственная устойчивость, эти лекарства становятся неэффективными.

В настоящее время лекарственная устойчивость микроорганизмов -- не только чисто микробиологическая, но и огромная государственная проблема (например, смертность детей от стафилококкового сепсиса находится в настоящее время примерно на том же высоком уровне, что и до появления антибиотиков). Это связано с тем, что среди стафилококков -- возбудителей различных гнойно-воспалительных заболеваний -- довольно часто выделяются штаммы, одновременно устойчивые к нескольким препаратам (5--10 и более).

Среди микроорганизмов -- возбудителей острых кишечных инфекций до 80% выделяемых возбудителей дизентерии устойчивых сразу к нескольким антибиотикам.

В основе развития лекарственной устойчивости к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам лежат мутации хромосомных генов или приобретение плазмид лекарственной устойчивости.

Существуют роды и семейства микроорганизмов, природно-устойчивые к отдельным антибиотикам; в их геноме есть гены, контролируемые этот признак. Для рода ацинетобактер, например, устойчивость к пенициллину является таксономическим признаком. Полирезистентны к антибиотикам и многие представители псевдомонад, неклостридиальных анаэробов и другие микроорганизмы.

Такие бактерии являются природными банками (хранилищами) генов лекарственной устойчивости.

Как известно, мутации, в том числе по признаку лекарственной устойчивости, спонтанны и возникают всегда. В период массового применения антибиотиков в медицине, ветеринарии и растениеводстве микроорганизмы практически живут в среде, содержащей антибиотики, которые становятся селективным фактором, способствующим отбору устойчивых мутантов, получающим определенные преимущества.

Плазмидная устойчивость приобретается микробными клетками в результате процессов генетического обмена. Сравнительно высокая частота передачи R-плазмид обеспечивает широкое и достаточно быстрое распространение устойчивых бактерий в популяции, а селективное давление антибиотиков -- отбор и закрепление их в

биоценозах.

Плазмидная устойчивость может быть множественной, т. е. к нескольким лекарственным препаратам, и при этом достигать достаточно высокого уровня. (Аксенова, 2003)

### 3.2 Биохимическая основа резистентности

Биохимическую основу резистентности обеспечивают разные механизмы:

- 1) энзиматическая инактивация антибиотиков -- осуществляется с помощью синтезируемых бактериями ферментов, разрушающих активную часть антибиотиков. Одним из таких широко известных ферментов является бета-лактамаза, обеспечивающая устойчивость микроорганизмов к бета-лактамам за счет прямого расщепления бета-лактамного кольца этих препаратов. Другие ферменты способны не расщеплять, а модифицировать активную часть молекулы антибиотиков, как это имеет место при энзиматической инактивации аминогликозидов и левомицетина;
- 2) изменение проницаемости клеточной стенки для антибиотика или подавление его транспорта в бактериальные клетки. Этот механизм лежит в основе устойчивости к тетрациклину;
- 3) изменение структуры компонентов микробной клетки, например изменение структуры бактериальных рибосом, сопровождается повышением устойчивости к аминогликозидам и макролидам, а изменение структуры РНК-синтетаз - к рифампицину.

У бактерий одного и того же вида могут реализовываться несколько механизмов резистентности. В то же время развитие того или другого типа резистентности определяется не только свойствами бактерий, но и химической структурой антибиотика. Так, цефалоспорины 1-го поколения устойчивы к действию стафилококковых бета-лактамаз, но разрушаются бета-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов, тогда как цефалоспорины 4-го поколения и имипинемы высокоустойчивы к действию бета-лактамазы грамположительных, и грамотрицательных микроорганизмов.

### 3.3 Борьба с лекарственной устойчивостью

Для борьбы с лекарственной устойчивостью, т. е. для преодоления резистентности микроорганизмов к химиопрепаратам, существует несколько путей:

- 1) в первую очередь -- соблюдение принципов рациональной химиотерапии;
- 2) создание новых химиотерапевтических средств, отличающихся механизмом антимикробного действия (например созданная в последнее время группа химиопрепаратов -- фторхинолоны) и мишенями;
- 3) постоянная ротация (замена) используемых в данном лечебном учреждении или на определенной территории химиопрепаратов (антибиотиков);
- 4) комбинированное применение бета-лактамовых антибиотиков совместно с ингибиторами бета-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).

Заключение

Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого они должны были найти применение и в медицине. Это действительно так. По данным на

начало 90-х годов, из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62 %) относились к гетероциклам.

Еще задолго до развития фармацевтической химии люди лечили болезни, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, вытяжки из насекомых и т.д. Вероятно, ни о каком другом природном соединении не сложено столько историй, как о хинине. Хинин - один из представителей многочисленного семейства алкалоидов - азотсодержащих органических соединений преимущественно растительного происхождения. Почти все алкалоиды являются производными азотистых гетероциклов. Хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. Примером другого алкалоида является папаверин, который используют в медицине как спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.