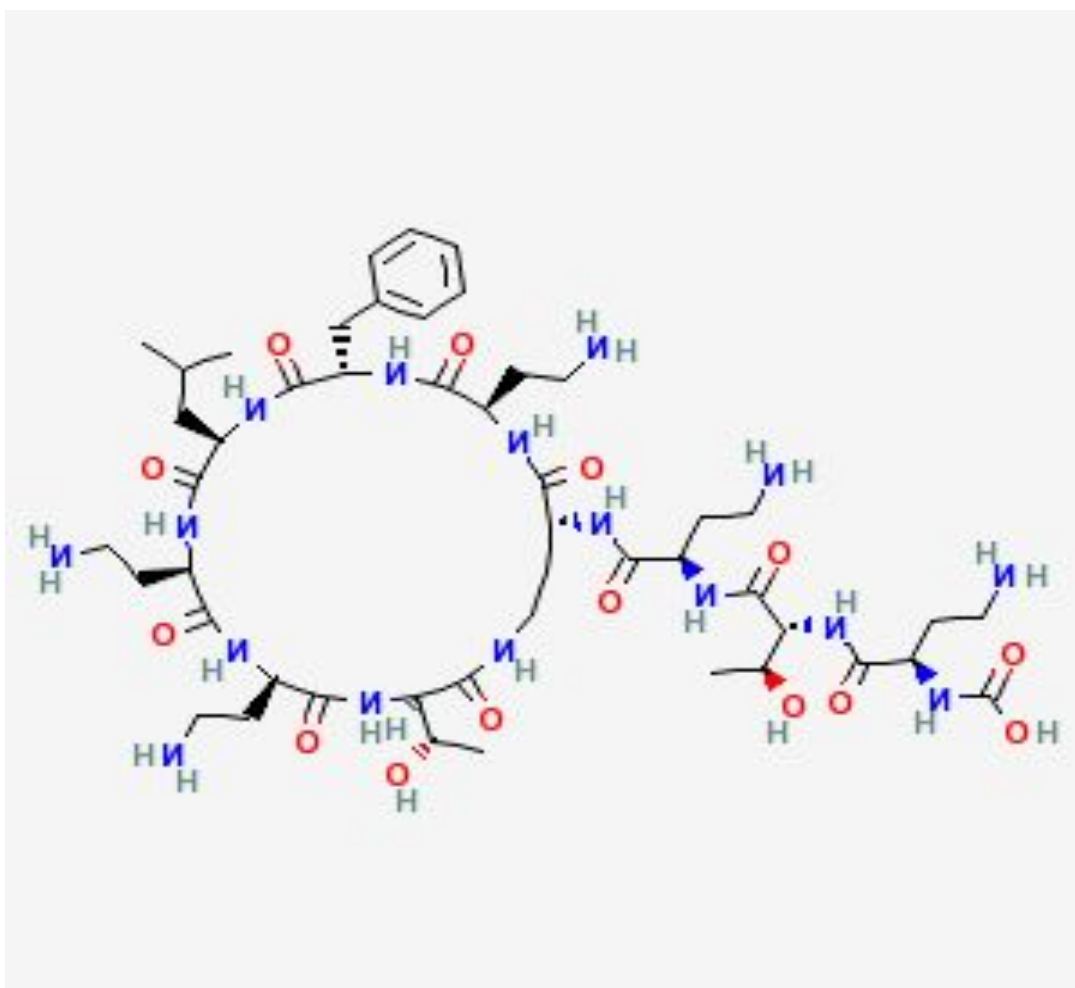


# УЧЕНИЕ ОБ АНТИБИОТИКАХ. СТРАТЕГИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

ПРОФЕССОР КАФАРСКАЯ ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- В группу антибиотиков объединяют в настоящее время химиотерапевтические вещества, образуемые при биосинтезе микроорганизмов, их производные и аналоги, вещества, полученные путем химического синтеза или выделенные из природных источников
- (ткани животных и растений), обладающие способностью избирательно подавлять в организме возбудителей заболеваний (бактерии, грибы, простейшие) или задерживать развитие злокачественных новообразований).
- Антибиотики могут оказывать иммуномодулирующее действие



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ



- Антибиотики относятся к наиболее часто назначаемым группам лекарственных средств:
- 100% хирургических больных
- 70-100% соматических.
- В России используется 30 различных групп антибиотиков и около 200 препаратов.



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



▣ Александр  
Флеминг в 1928  
году открыл  
пенициллин.



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



- ▣ Эрнест Чейн и Говард Вальтер Флори получили стабильную форму пенициллина в Оксфорде.
- ▣ 1940 год, Э.Чейн – пенициллин имеет форму В-лактама.
- ▣ Г.Флори и фирма «Мерк» в США запустили производство пенициллина 1943г



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



▣ Эрнест Чейн



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



- ▣ В нашей стране в 1943 году в промышленное производство пенициллин запущен при активном участии
- ▣ **Ермольевой З.В.**



# СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- **Уникальные свойства антибиотиков:**
- **Мишень-рецептор** находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма.
- **Активность антибиотиков** не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием устойчивости (резистентности).
- **Резистентность** – неизбежное биологическое явление, предотвратить ее практически невозможно.
- **Антибиотикорезистентность** – это опасность не только для пациента, но для многих других людей.





# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

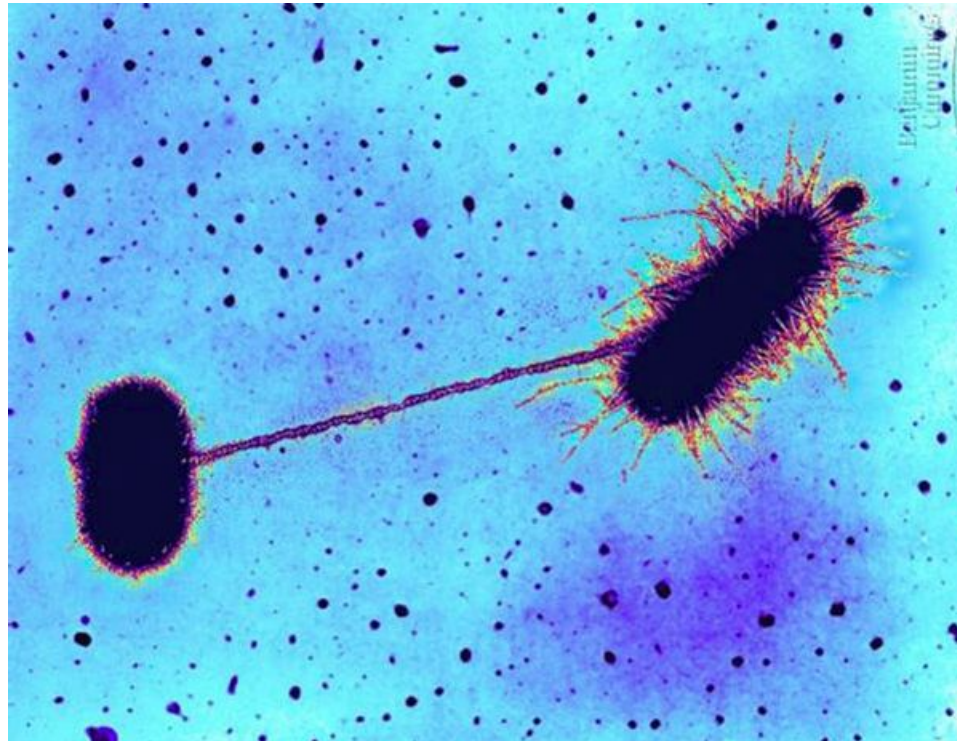
- Распространение и эволюция генов резистентности – результат взаимодействия различных генетических структур: хромосом, плазмид, фагов, транслоцирующих элементов.
- Механизмы передачи генов резистентности общие для всех процессов передачи генетической информации.
- При трансформации переносятся гены, локализованные как в хромосоме, так и в плазмидах.
- Этот процесс имеет значение прежде всего для пневмококков и нейссерий.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- ▣ Роль трансдукции трансдукции ( с помощью фагов), в природе также ограничена.
- ▣ Основным способом переноса генов, локализованных в плазмидах, в пределах одного вида или между родственными видами является конъюгация.
- ▣ Передача плазмид происходит с высокой частотой, что приводит к распространению штаммов с внехромосомной устойчивостью.
- ▣ Приобретает характер эпидемии.



# КОНЪЮГАЦИЯ У БАКТЕРИЙ



## *СВОЙСТВА АНТИБИОТИКОВ И ТРЕБОВАНИЯ К НИМ.*

- **Высокая биологическая активность по отношению к чувствительным микроорганизмам.**
- **Избирательность действия - активность в отношении отдельных групп микроорганизмов.**
- **Требования :**
- **Максимальная терапевтическая эффективность при минимальной концентрации в организме человека.**
- **Максимальное действие при минимальной токсичности.**
- **Стабильность при широких диапазонах pH(per os).**
- **Не вызывать аллергических реакций у хозяина**
- **Не воздействовать на нормальную микрофлору**



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

## □ По происхождению:

### □ **Природные:**

- Из собственно бактерий (грамицидин с)
- Из актиномицетов (стрептомицин)
- Из грибов и лишайников (пенициллин, цефалоспорины).

### □ **Полусинтетические – продукты модификации молекул:**

- Оксациллин, ампициллин и др.

### □ **Синтетические :**

- Сульфаниламиды
- Хлорамфеникол – природный, но получают синтетическим путем



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

## □ По спектру антимикробной активности:

- Антибактериальные
- Противогрибковые
- Антипротозойные

## □ По типу взаимодействия:

- **Бактериостатические** – ингибируют рост, но не вызывают гибели бактерий, клетки сохраняют способность к росту (макролиды).
- **Бактерицидные** – убивают бактериальную клетку (аминогликозиды, пенициллины, цефалоспорины).

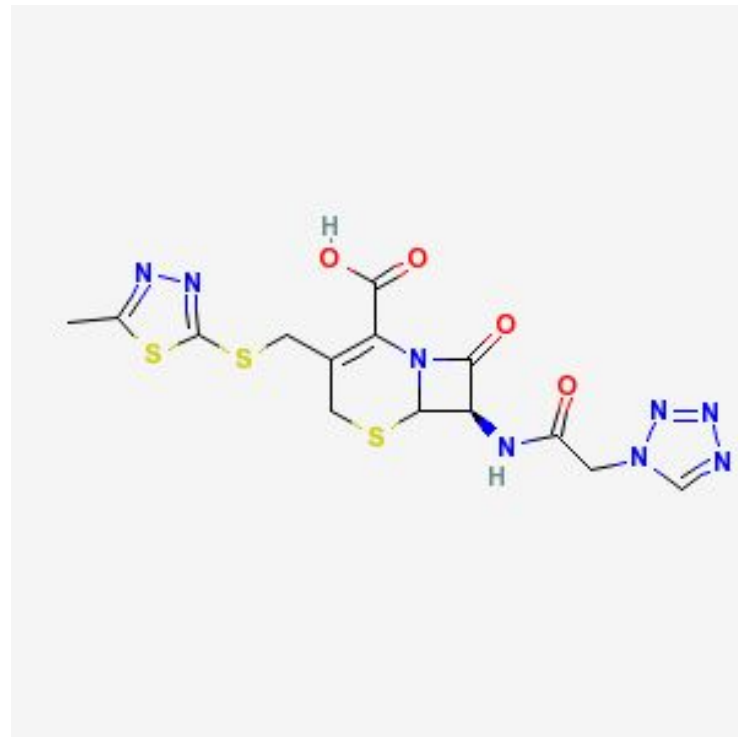
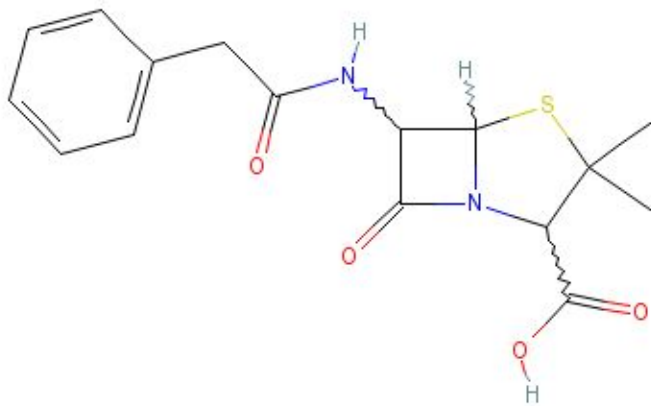


# КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПО МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

- ▣ Ингибиторы синтеза клеточной стенки.
- ▣ Ингибиторы синтеза белка на рибосомах.
- ▣ Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
- ▣ Нарушающие функцию мембран клетки

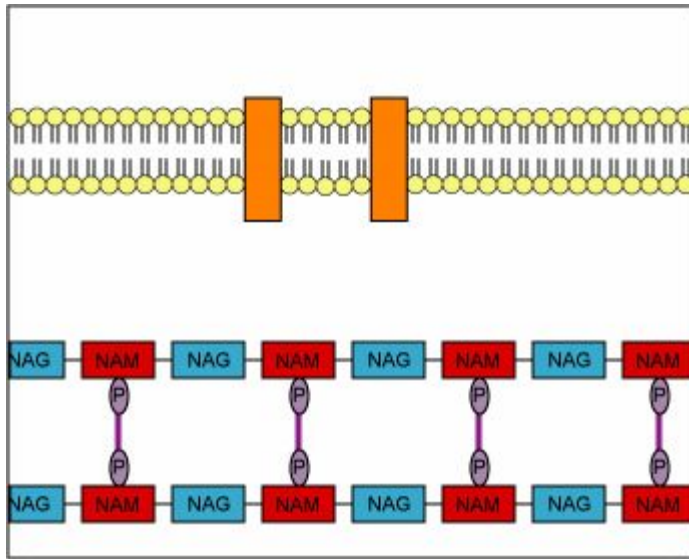


# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ- В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ





# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ



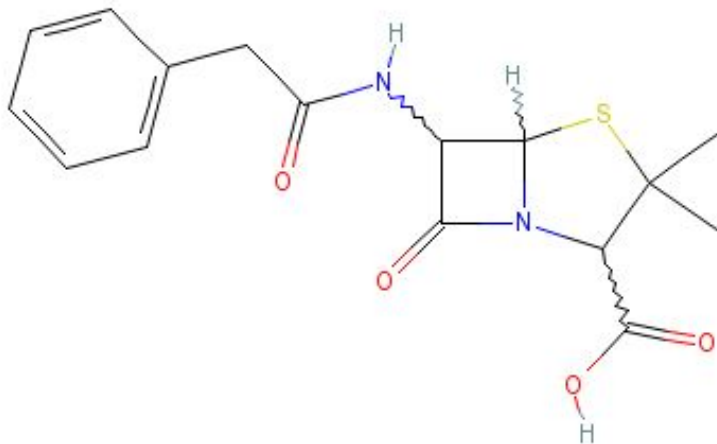
□ Ингибируют фермент **транспептидазу** (осуществляет образование поперечных «межпептидных» связей между линейными цепями муреина).

**Транспептидаза** один из пенициллин связывающих протеинов (ПСП).

В присутствии пенициллина в бактериальной клетке активируют **аутолизины**, разрушающие пептидо-гликан.



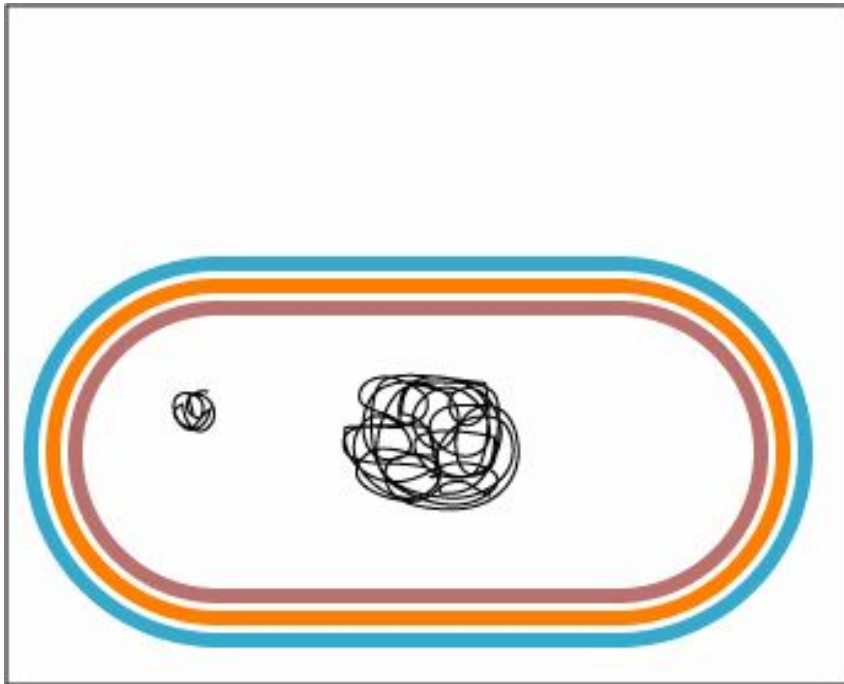
# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ



- Пенициллин (природный).
- Высокая активность по отношению Г+ коккам. Г+ палочковидным бактериям (бациллы и клостридии), Г-кокки (менингококки).
- Бактерицидный эффект.
- Неактивны по отношению Г-палочковидным
- (энтеробактерии:клебсиел-лы, эшерихии, протеи).
- Разрушаются В-лактамаза-ми (пенициллиназа).



# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

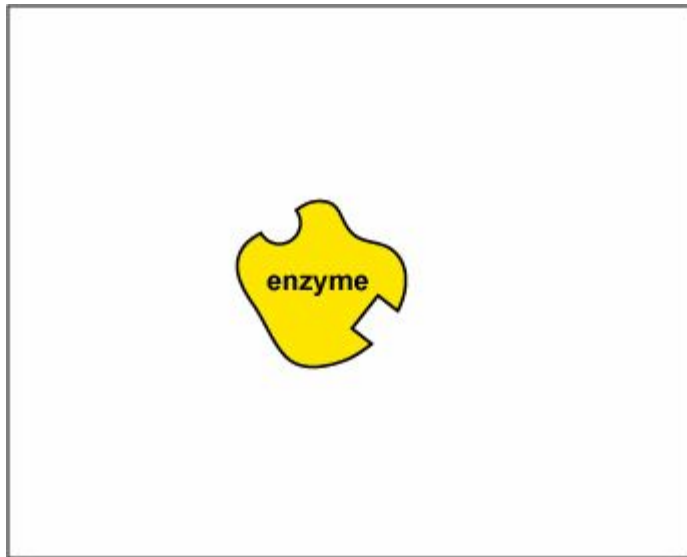


- **Продукция ферментов:**
- **разрушающих антибиотик,** таких как В-лактамазы (разрушают В-лактамное кольцо).
- **Модифицирующих антибиотик**
- (добавляются **новые химические группы,** которые **инактивируют антибиотик**).

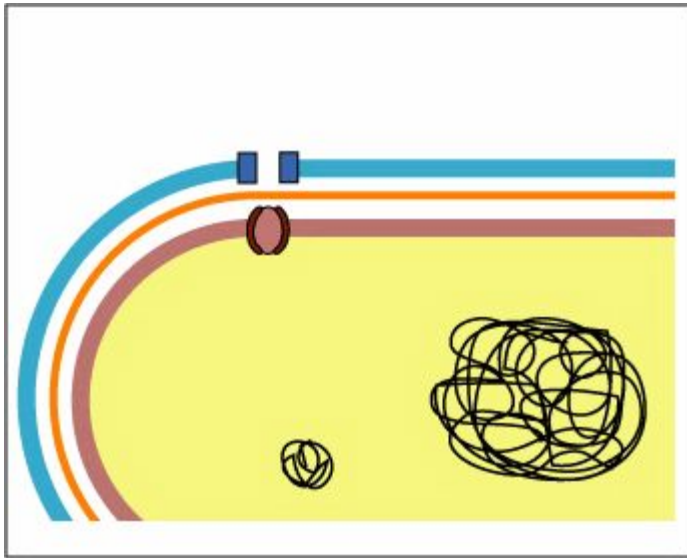


# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Изменение структуры мишени транспептидазы (ПСП)– антибиотик не может связаться с мишенью и возникает резистентность ко всем В-лактамным анти-биотикам (MRSA).**



# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

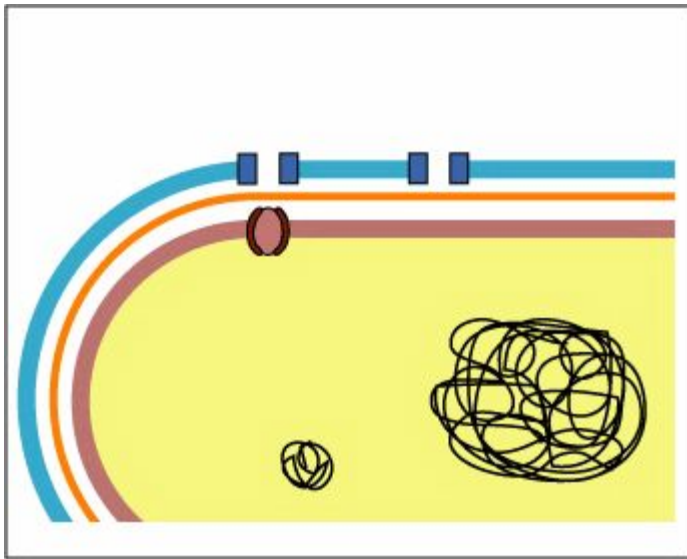


- **Изменение  
проницаемости**
- **клеточных мембран.**

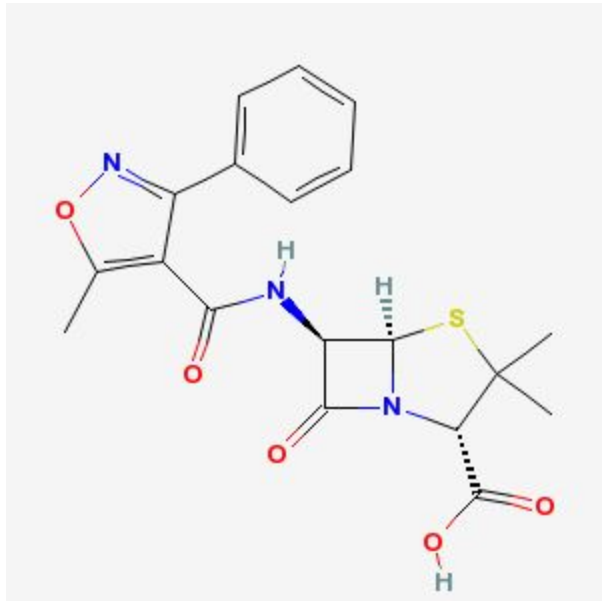


# МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- Изменение структуры транспортных систем.



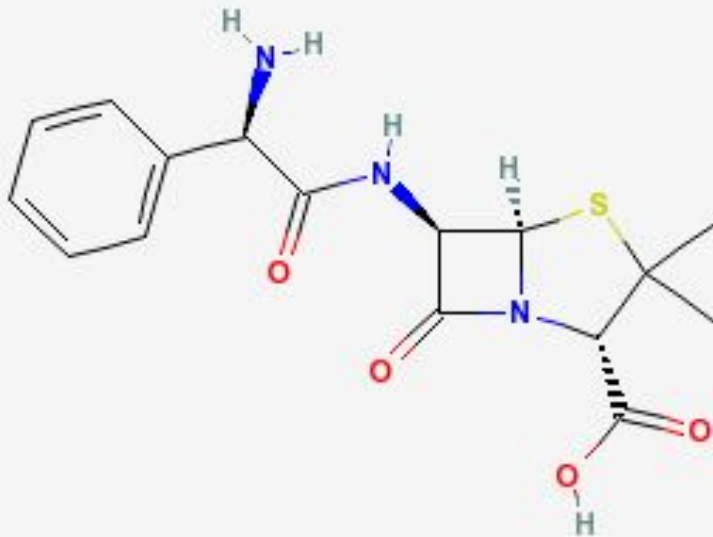
# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ



- **Полусинтетические пенициллины.**
- **Антистафилококковые пенициллины (оксациллин, клоксациллин).**
- **Спектр активности как у пеницилина.**
- Устойчивы к действию пеницилиназы, (фермент, разрушающий антибиотик), эффективны в отношении PRSA, в этом основное клиническое значение препаратов.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ



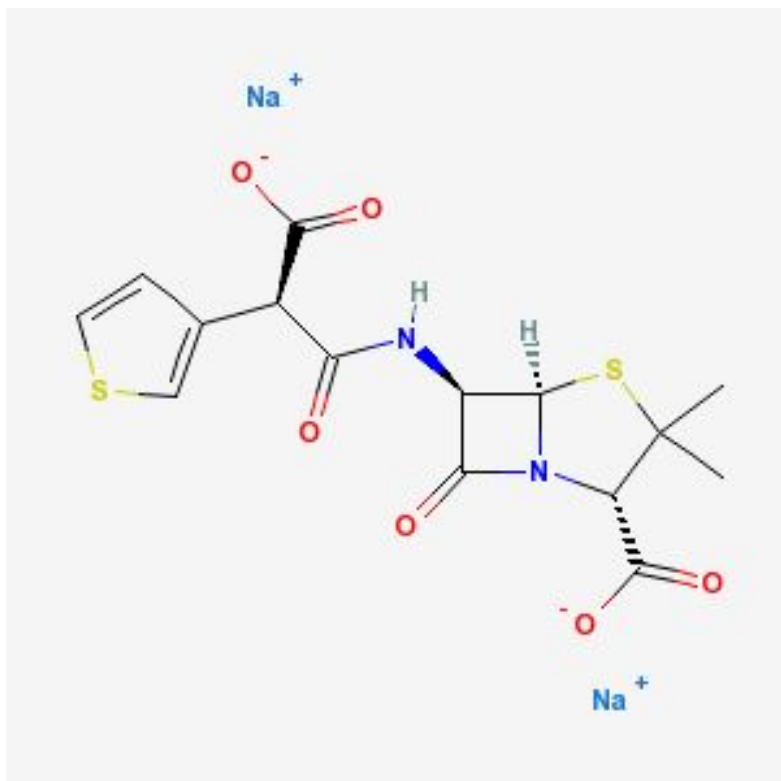
- **Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин).**
- Широкий спектр активности, действует на **грамотрицательные** (эшерихии, протей, сальмонеллы).
- **Неэффективен** в отношении **синегнойной палочки и клебсиелл.**
- Слабее чем пенициллин в отношении стрептококков





# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



### Карбоксипенициллины

(карбенициллин, тикарциллин).

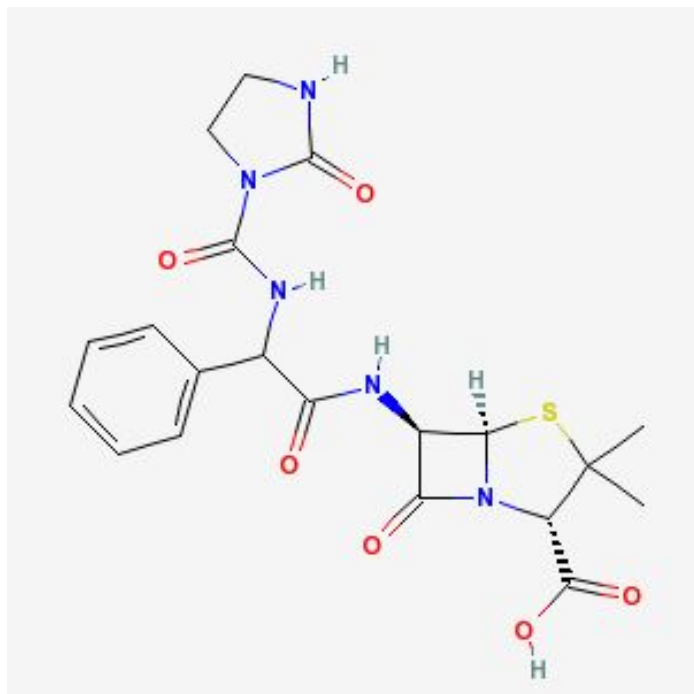
Действуют на синегнойную палочку, протей, некоторые неспорообразующие анаэробы (*B. fragilis*).

**Неактивны** в отношении клебсиелл и PRSA.



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



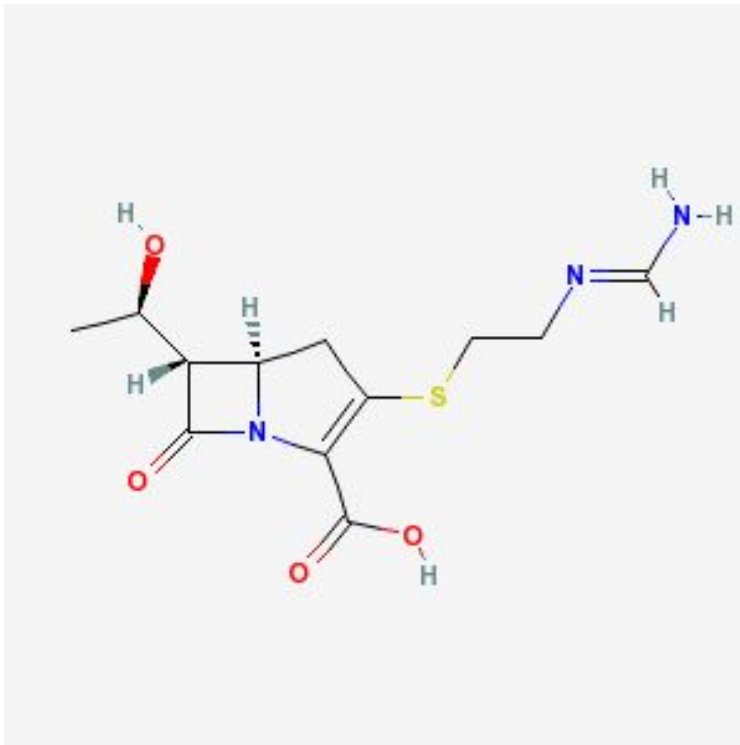
- Уреидопенициллин (азлоциллин, мезлоциллин).
- Действуют в 4-8 раз активнее на синегнойную палочку, протей
- Высокая активность к неспорообразующим анаэробам (*V. fragilis*).

Неактивны в отношении клебсиелл и PRSA.



# В-ЛАКТАМНЫЕ

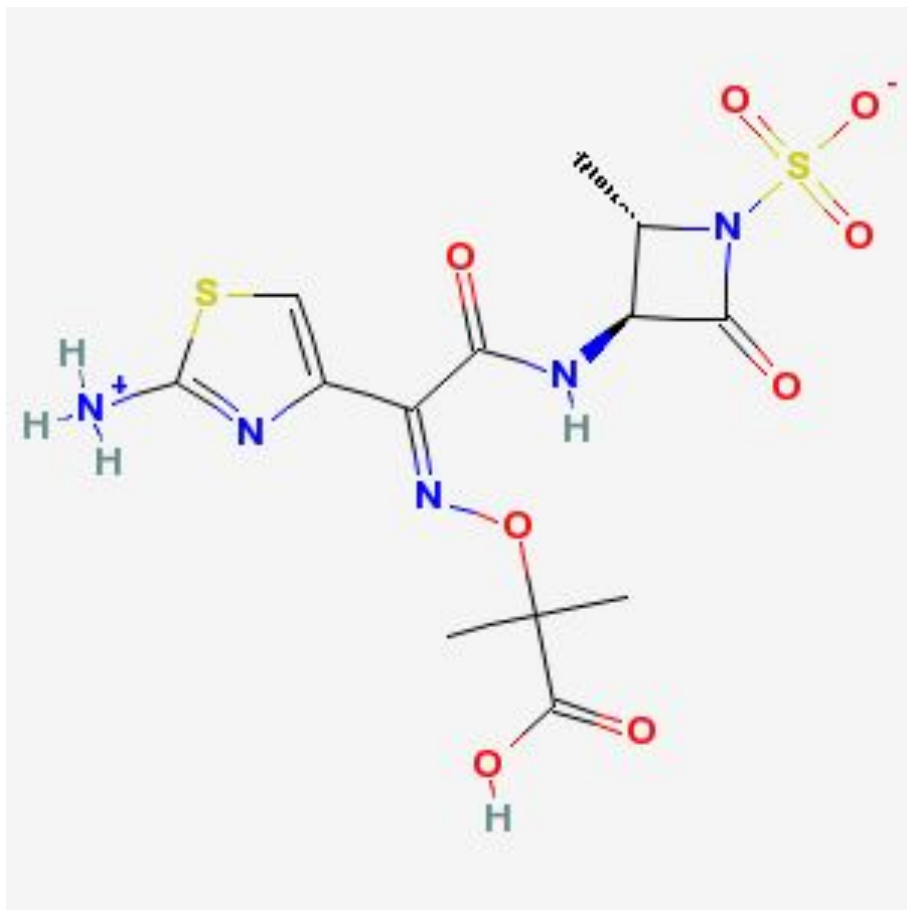
## СТРУКТУРНО БЛИЗКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНАМ СОЕДИНЕНИЯ



- Карбапенемы
- (имипенем, меропенем)
- Широкий спектр активности в отношении всех клинически значимых микроорганизмов, включая проблемные (синегнойная палочка, энтерококк, неспорообразующие анаэробы).
- Неактивны в отношении MRSA. Антибиотики резерва, назначаются при тяжелых инфекциях, вызванных множественно устойчивыми микроорганизмами Ингибируют в-лактамазы.



# В-ЛАКТАМЫ МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ

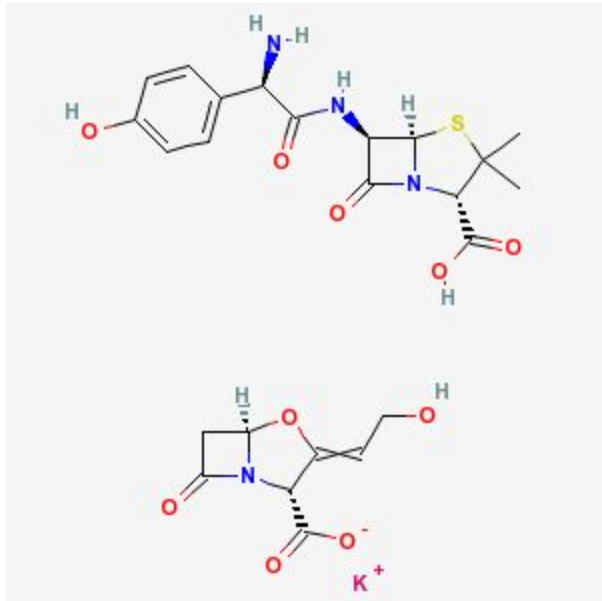


## ▣ Монобактамы (азтреонам, тазобактам).

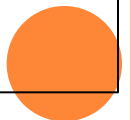
- ▣ Выраженный бактерицидный эффект в отношении **грамотрицательных** микроорганизмов, устойчивы к действию В-лактамаз.
- ▣ Создание этих препаратов –
- ▣ пример преодоления резистентности, вызванной ферментами.



# ЗАЩИЩЕННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ



- **Состоят из 2-х компонентов: В-лактамный**
- **антибиотик и ингибитор в-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам).**
- **Аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота).**
- **Широкий спектр активности.**
- **Неактивны в отношении MRSA.**
- **Антибиотики резерва.**



# В-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ



- ▣ **Общие свойства цефалоспоринов:**
- ▣ Выраженный бактерицидный эффект.
- ▣ Низкая токсичность.
- ▣ Широкий терапевтический диапазон.
- ▣ Синергизм с аминогликозидами.
- ▣ **Не действуют** на энтеро-кокки, MRSA.



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- **I поколение цефалоспоринов:**
- **Цефазолин, цефалотин,цефамезин.**
- **Спектр активности :**
- **Активны в отношении грамположительных микроорганизмов.**
- **Умеренная активность в отношении грамотрицательных.**
- **Не действует на синегнойную палочку, серрации.**
- **энтерококки,MRSA.**
- **Устойчивы к стафилококковым В-лактамазам.**



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- ▣ **II поколение цефалоспоринов**
- ▣ **Цефамандол, цефуроксим, цефаклор, цефметазол.**
- ▣ По спектру активности в отношении **грамположительных** бактерий аналогичны цефалоспорином I поколения.
- ▣ Более активны по отношению к грамотрицательным бактериям (клебсиеллы, эшерихии, сальмонеллы).
- ▣ **Не действует на синегнойную палочку, серрации. энтерококки, MRSA.**





## В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- **III поколение цефалоспоринов: цефотаксим (клафоран), цефтазидим (фортум).**
- **Высокая активность** в отношении грамотрицательных бактерий (включая госпитальные штаммы).
- **Активность** в отношении синегнойной палочки.
- Избирательная (цефтазидим) антианаэробная ( *B. fragilis*).  
активность.
- В отношении **грамположительных кокков** активность ниже, чем у цефалоспоринов I – II поколений
- **Не действуют** на **энтерококки, MRSA.**
- Применяются для лечения тяжелых форм инфекций.



# В- ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

- ▣ **IV поколение цефалоспоринов:**
- ▣ **Цефпирон, цефитим.**
- ▣ **Широкий** спектр активности в отношении всех клинически значимых микроорганизмов, включая проблемные (синегнойная палочка, энтерококк, неспорообразующие анаэробы).
- ▣ Не действуют на **энтерококки, MRSA.**
- ▣ Устойчивы к действию В-лактамаз.



# ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ.

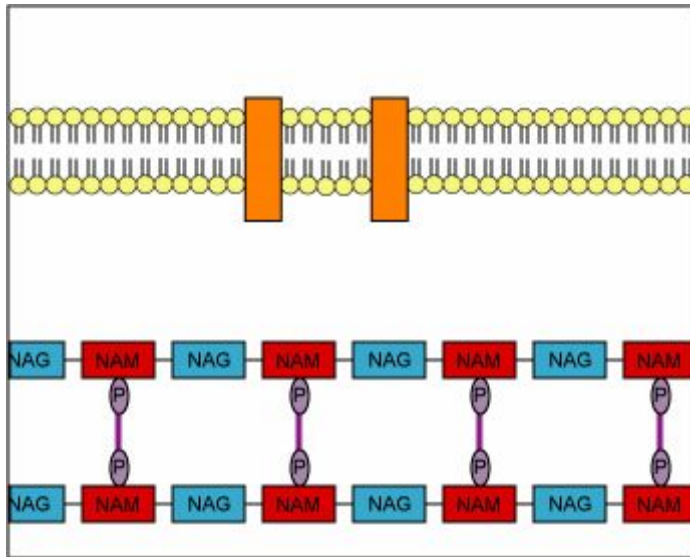
**Ампициллин, пенициллин** – аллергические реакции.

**Ампициллин**, в меньшей степени **цефалоспорины**  
– **дисбактериоз**.

Очень высокие дозы пенициллина  
нейротоксический эффект.



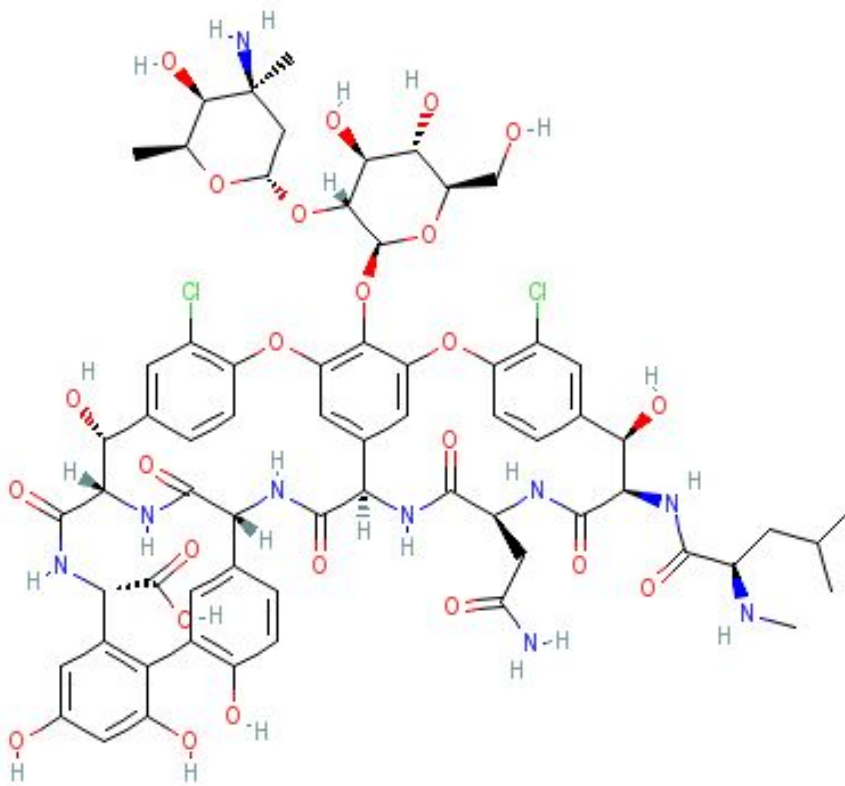
# ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ ВАНКОМИЦИНОМ



- Ванкомицин, ристомицин.
- Нарушают синтез клеточной стенки, путем комплексообразования с различными пептидными структурами и блокирует оба процесса: образование гликозидных и межпептидных связей.
- В результате нарушается целостность клеточной стенки и наступает осмотический лизис бактериальной клетки.



# ГЛИКОПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ



**Ванкомицин** активен в отношении большинства **грамположительных кокков, включая MRSA.**

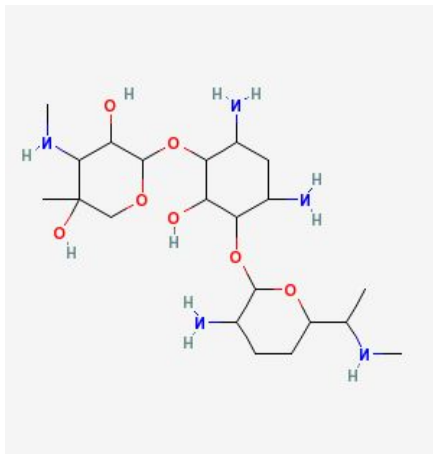
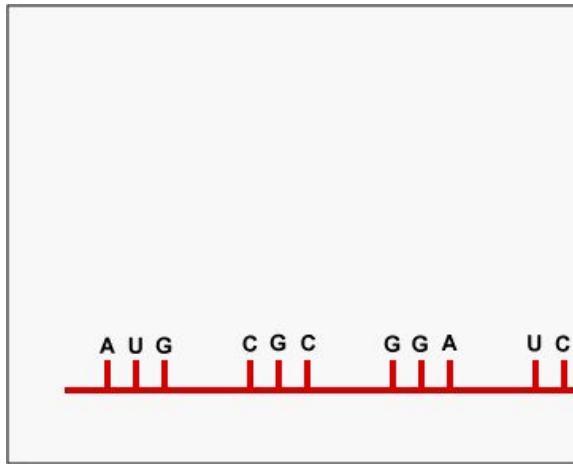
Не действует на **грамотрицательные бактерии и микобактерии.**

Препарат выбора для лечения инфекций, **вызванных MRSA и энтерококками.**

Токсичен (ототоксичность, нефротоксичен, флебиты).



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



## □ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- Содержат аминосакхара, соединенные гликозидной связью с агликановым фрагментом.
- Связываются с 30S-субъединицей рибосом.
- Бактерицидный эффект связан с нарушением механизма связывания рибосом с Т-РНК и образованием дефектных инициационных комплексов



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

## □ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- **I поколение – стрептомицин, канамицин, мономицин.**
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий и микобактерий, возбудителей туберкулеза, бруцеллеза.**
- **II поколение – гентамицин, тобрамицин.**
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, энтеробактеры, серрации. Грамположительные кокки.**
- **III поколение – амикацин, нетилмицин**
- **Активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, энтеробактеры, серрации.**
- **Устойчивы к ферментам, инактивирующим другие аминогликозиды. Грамположительные кокки.**



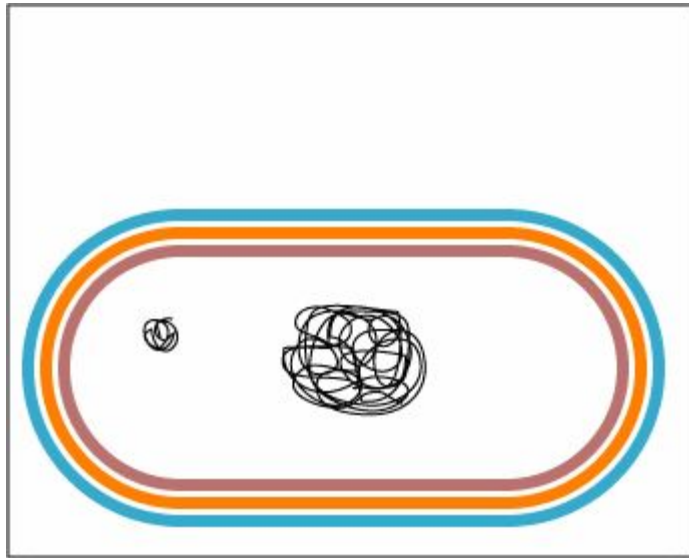
## **ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА**

- **Аминогликозиды-** побочные действия.
- **Нефротоксический эффект – нарушения функции почек (выражен у гентамицина).**
- **Ототоксичность – повреждения слухового нерва (стрептомицин).**
- **Нарушается передача импульса в нервно-мышечном аппарате (курареподобный эффект).**





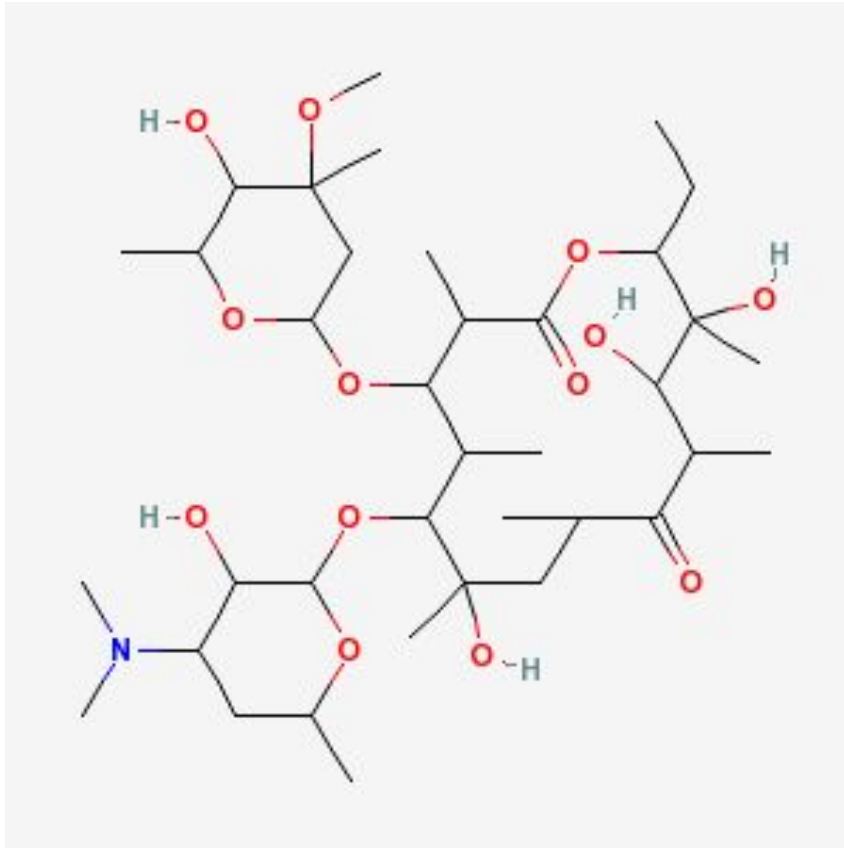
# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АМИНОГЛИКОЗИДАМ



- **Важнейший механизм – ферментативный.**
- **Добавляются новые химические группы, которые инактивируют антибиотик.**
- **Метилирование**
- **Ацетилирование**
- **Фосфорилирование**



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

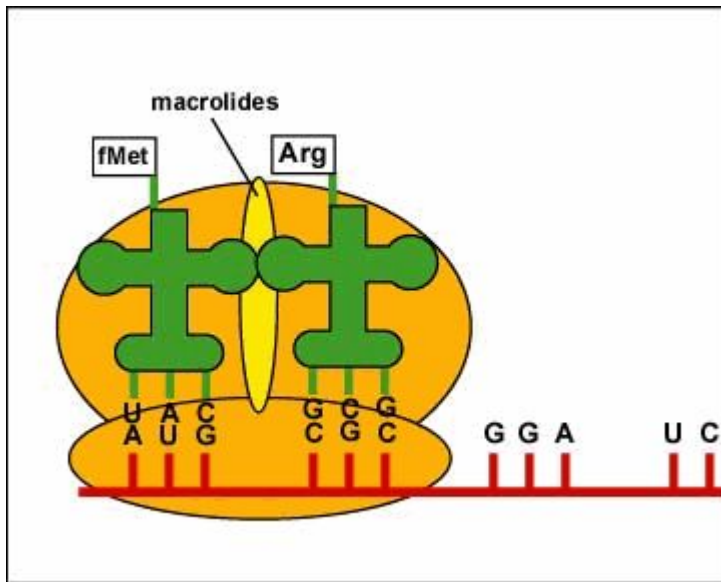


- **Макролиды** в структуре содержат макроциклическое лактонное кольцо, связанное с углеводными остатками.
- **Природные :**
- эритромицин,
- олеандомицин, рокситромицин
- **Полусинтетические**
- Азитромицин
- Кларитромицин



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

- Связываются с 50S субъединицей рибосом.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- Общие свойства макролидов:
- Бактериостатическое действие.
- Преимущественная **активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки).**
- Активность **против хламидий, микоплазм. риккетсий.**
- Неактивны в отношении **грамотрицательных бактерий.**
- Очень низкая **токсичность.**
- Усиливают перистальтику кишечника

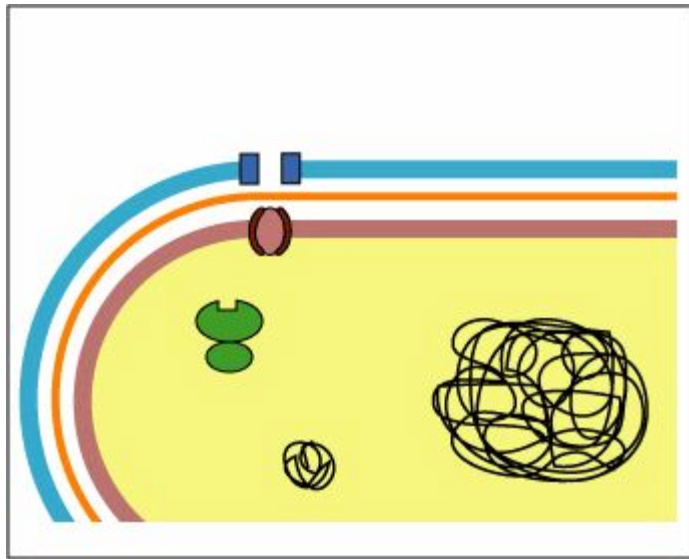


# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- Производное эритромицина **азитромицин** (азалиды).
- Обладает уникальной способностью накапливаться внутри эукариотической клетки и во внесосудистом русле. Концентрация в тканях в 100 раз выше, чем в сыворотке.
- Более активны в отношении грамотрицательных бактерий, включая *H. influenza*, *N. gonorrhoeae*.
- Препарат выбора для лечения инфекций, передающихся половым путем и инфекций верхних дыхательных путей.



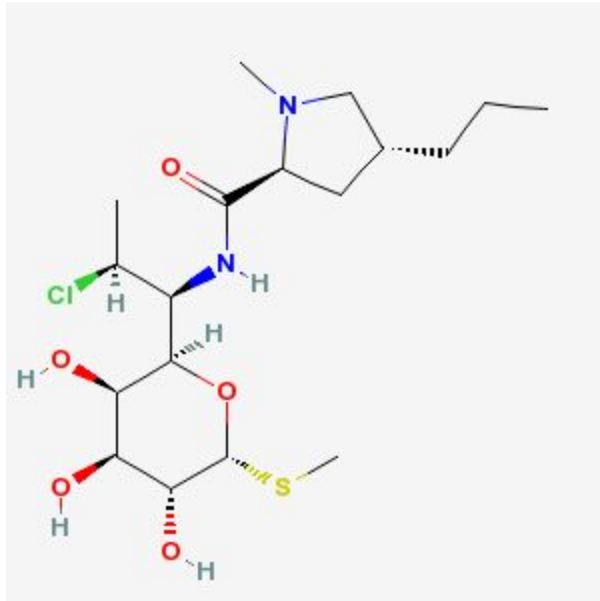
# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К МАКРОЛИДАМ



- Механизм резистентности к макролидам ферментативный, метилирование 2х адениловых остатков в 23S рибосомальной РНК, антибиотик не соединяется с рибосомой.



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



- **Линкомицин и клин-дамицин.**
- **Связываются с 50S субъединицей**
- По антимикробному действию близки к макролидам.
- **Активны а отношении грамположительных кокков**
- **Некоторых грамположительных палочек, микоплазм.**
- **Выражена антианаэробная активность**
- **Не действуют на грамотрицательные.**



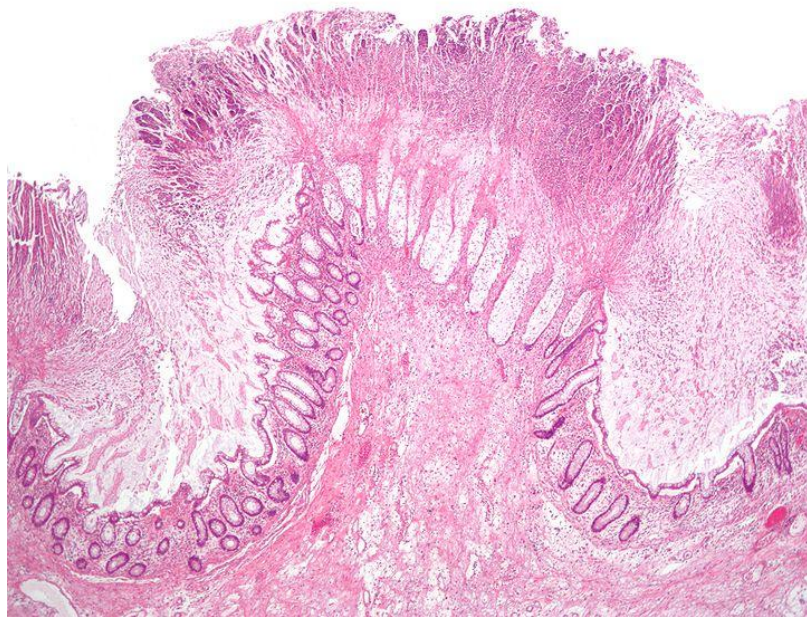
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- **Линкомицин и клиндамицин.**
- **Накапливается в костной ткани.**
- **Иммуномодуляторы.**
- **Побочные эффекты** – псевдомембранозный
- **колит, что связано с избыточным размножением Clostridium difficile.**





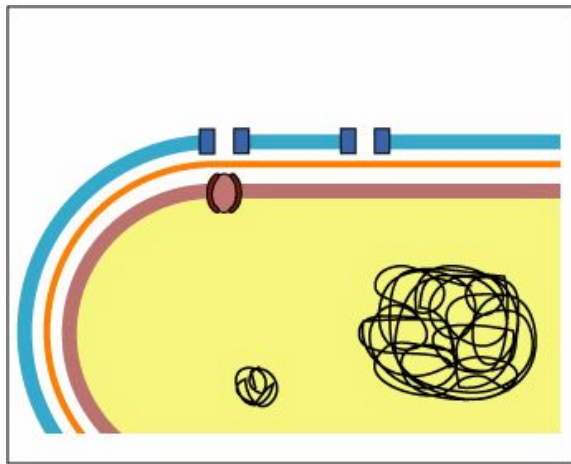
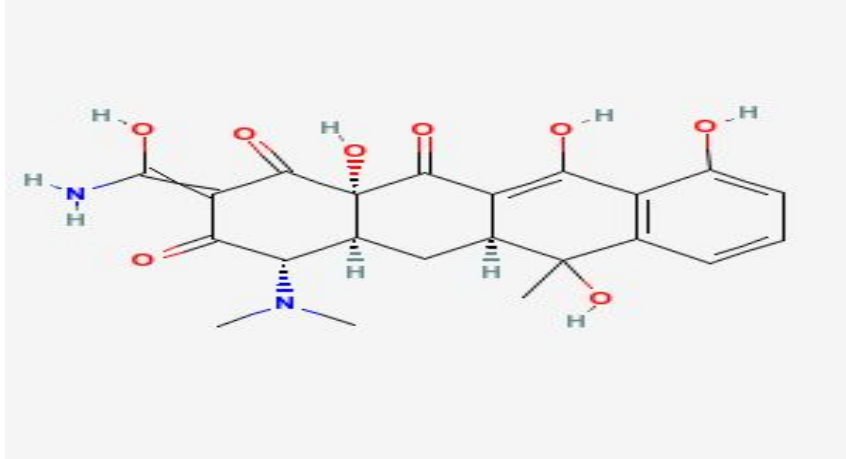
# ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ



- **Побочные эффекты**  
**псевдомембранозный**
  - **КОЛИТ.**
  - **Связано с избыточным**  
**размножением**  
**Clostridium difficile.**
  - **2 токсина**
  - **Энтеротоксин**
  - **Цитотоксин**
- Возникает**                      **диарея,**  
**воспаление.**
- Лечение ванкомицином**



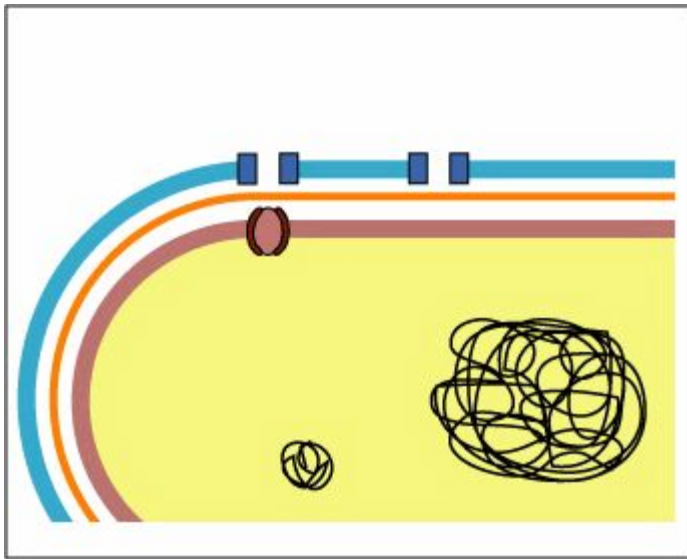
# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



- **Тетрациклины (доксациклин)** связываются с 30S субъединицей, воздействует и на 70S млекопитающих.
- Широкий спектр активности: Г+, Г-, хламидии, риккетсии, бруцеллы, йерсинии.
- Новое поколение-глилциклин.

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТЕТРАЦИКЛИНУ

- Изменение структуры транспортных систем.
- Механизм резистентности- эффект «помпы».

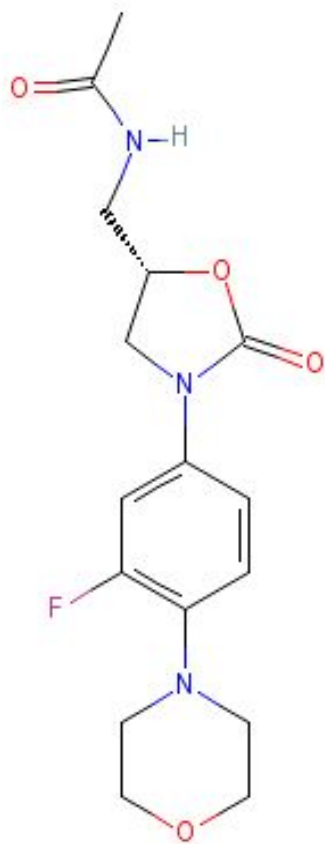


# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- ▣ **Побочные эффекты тетрациклинов.**
- ▣ **«Черные зубы у детей». Откладываются в костной ткани.**
- ▣ **Фотосенсибилизация.**
- ▣ **ЖКТ – рвота натошак.**



# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА



1 Оксазолидины

1 Линезолид - новое поколение антибиотиков.

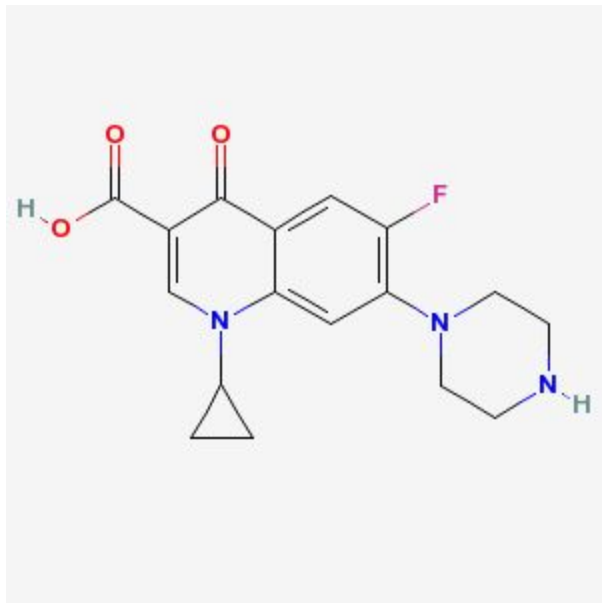


# ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- **Линезолид новая группа антибиотиков.**
- Связывается с 23S рибосомальной РНК в 50 S субъединице рибосом.
- **Активен в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков метициллин-резистентных стафилококков, пенициллин-резистентных пневмококков.**
- Бактерицидный эффект в отношении пневмококков.
- Бактериостатический по отношению энтерококков и метициллин-резистентных стафилококков.



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.



- ▣ **Первые хинолоны - нали-**
- ▣ **диксовая кислота.**
- ▣ **Фторхинолоны**
- ▣ **Ципрофлоксацин**
- ▣ **Офлоксацин**
- ▣ **Норфлоксацин.**
- ▣ **«Респираторные фторхинолоны»**
- ▣ **Левифлоксацин, моксифлоксацин.**



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

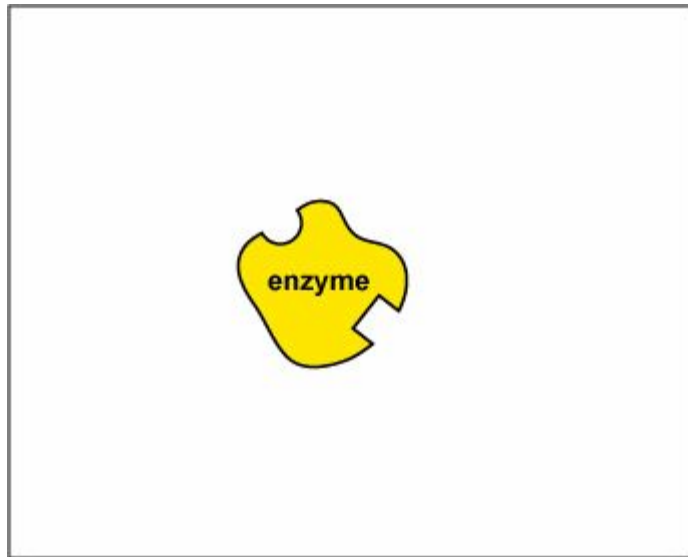


- Ингибируют фермент –
- ДНК-гиразу, бактериальную)  
нарушается  
суперспирализация ДНК.
- Бактериальная клетка не  
может осуществлять  
репликацию ДНК





# МЕХАНИЗМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ФТОРХИНОЛОНОВ



**Изменение структуры-  
мишени ДНК-гиразы и  
топоизомеразы IV.**

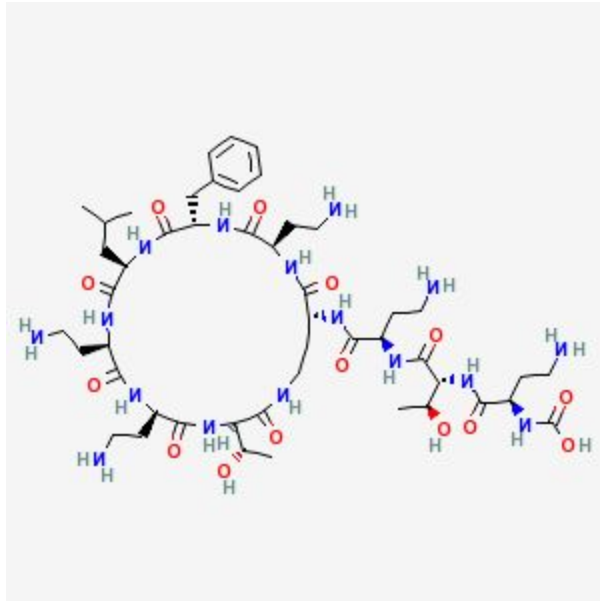


# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- **Рифампицин** –нарушает синтез бактериальной РНК, блокируя фермент РНК полимеразу.
- Активны в отношении
- *M.tuberculosis*,
- *N.meningitidis*,
- *H.influenzae*.
- Окрашивает при выведении в оранжевый цвет мочу, слюну.



# АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ МЕМБРАН КЛЕТКИ.



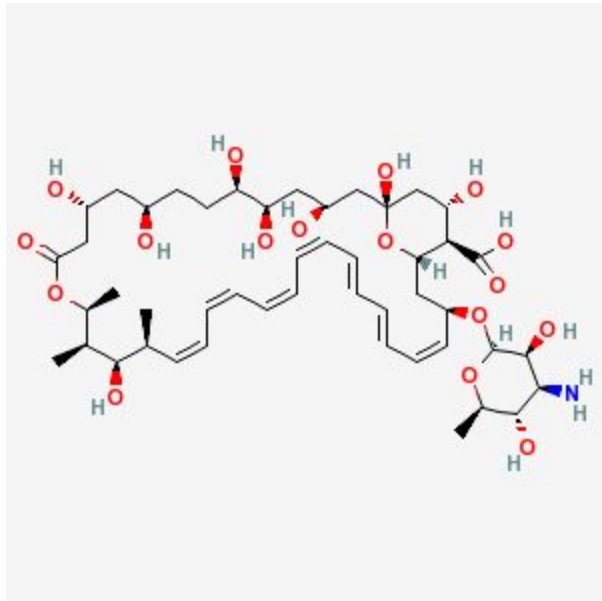
- **Полимиксины** – семейство полипептидных антибиотиков.
- **Полимиксин Е** – циклический полипептид, в его составе 10 аминокислот.
- Положительно заряженные аминогруппы действуют как детергент, разрывает фосфолипидные структуры в мембране клетки.
- Активен в отношении Г-бактерий, особенно синегнойной палочки.
- Нефротоксичен, нейротоксичен.

# АНТИБИОТИКИ, НАРУШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ МЕМБРАН КЛЕТКИ.

- ▣ **Липопептидные антибиотики**-новый класс мембраноактивных антибиотиков.
- ▣ **Далтомицин** – бактерицидная активность в отношении резистентных Г+ кокков (энтерококков, метициллин-резистентных стафилококков. Вызывает деполяризацию
- ▣ Цитоплазматической
- ▣ Резистентность редкую
- ▣ Токсичны



# ПРЕПАРАТЫ, НАРУШАЮЩИЕ МЕМБРАНЫ КЛЕТОК ГРИБОВ



- ▣ **Полиеновые антибиотики** ( содержат много ненасыщенных двойных связей в макролидной структуре), связываются с эргостеролами мембран грибов.
- ▣ **Амфотерицин В**

