

ДӘРІСТІҢ ТАҚЫРЫБЫ  
ХИМИОТЕРАПИЯНЫҢ  
МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ  
МОЛЕКУЛЯРЛЫ-БИОЛОГИЯЛЫҚ  
НЕГІЗДЕРІ. АНТИБИОТИКТЕР.  
БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ДӘРІ-ДӘРМЕККЕ  
ТҰРАҚТЫЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ.

м.ғ.к., доцент Ахметова С.Б.

## Дәрістің жоспары:

1. Кіріспе
2. Антимикробты препараттардың ашылу тарихы
3. Антимикробты профилактика және терапиясының микробиологиялық негіздері
4. Антибиотиктердің жіктелуі
5. Антибиотиктердің кері әсері
6. Микроорганизмдердің дәрілік тұрақтылығының биохимиялық және генетикалық механизмдері
7. Антимикробты химиотерапияның қолдануы және негізгі түсінік.
8. Әсер ету механизмі
9. Антимикробты препаратқа сезімталдығын лабораториялық бақылау әдістері
0. Антимикробты препаратқа тұрақтылық.
1. Қортынды

## Химиятерапия туралы түсінік

**Химиятерапия** – химиялық заттардың көмегімен спецификалық антимикробтық, антипаразиттік емдеу. Бұл заттардың микроорганизм жағдайында ауру тудырғыш микроорганизмдерге қарсы талдамалы әсер ету қасиеттері бар.

Химиятерапияның негізін қалаушы неміс химигі П.Эрлих, ол құрамында мышьяк бар химиялық заттардың спирохеттер мен трипоносомдарға қатерлі әсер ететінін анықтады. Және 1910 ж алғашқы химиотерапевтік препарат – сальварсанды (микроорганизмге зиянсыз, бірақ қоздырғышты жоятын мышьяк қосындысы) шығарып алды.

1935 ж неміс химигі Г.Домагк анилиндік бояу заттардың ішінен протонзоил немесе қызыл стрептоцидті тапты. Ол – бактерияға ағзадан тыс әсер етпейтін, бірақ эксперименттік жануарларды стрептококкты инфекциядан сақтайтын зат. Кейін протозоил организмде *in vivo* және *in vitro* да антибиотикалы активтілік көрсететін сульфаминиламидтер парааминобензой қышқылының (ПАБҚ) құрылымдық аналогтары болып табылады. Ол бактериялардың өмір сүруі үшін қажетті фоль қышқылының биосинтезіне қатысады. Бактериялар парааминобензой қышқылының орнына сульфаниламидті қолданып, өледі.



## Антибиотиктер

Антибиотиктер – қатерлі ісіктердің дамуын және микроорганизмдердің өсуін тежейтін, микроорганизмдерден, жануарлар және өсімдіктер клеткасынан өндірілетін химиотерапевтік заттар мен олардың туындылары.

Бірінші антибиотикті 1929 ж ағылшын бактериологы А.Флеминг ашты. Флеминг көгеру саңырауқұлағы Пенициллиум нотатумды зерттеу кезінде бактериялық культураның өсуіне кедергі жасайтын затты анықтап, оны пенициллин деп атады.

1940 ж Г.Флори және Э.Чейн тазартылған пенициллинді алды. 1945 ж А.Флеминг, Г.Флори және Э.Чейн Нобель лауреаты атағын алды.

## Антибиотиктердің жіктелуі

А.Флеминг алғашқы антибиотикті ашқаннан кейінгі 60 жыл ішінде 6000-ға жуық антибиотиктер алынды, сондықтан қазір ең маңызды мәселелердің бірі осы препараттарды систематизациялау болып табылады. Антибиотиктердің әр түрлі жіктелуі бар, бірақ оның ешқайсысы жалпы қабылданған емес. Антибиотиктердің ең басты жіктелуі, химиялық құрамына байланысты (1 - таб)

| Кластар       | Кластың атаулары | Өкілдері  |
|---------------|------------------|---|
| I             | B – лактамдар    | Пенициллин, цефалоспорин т.б.                                     |
| II            | Макролидтер      | Эритромицин, слеандомицин т.б.                                    |
| III           | Амингликозидтер  | Стрептомицин, канамицин,  |
| IV            | Тетрациклиндер   | гентамицин, амикацин т.б.   |
| V             | Полипептидтер    | Окситетрациклин, метациклин т.б.                                  |
| VI            | Полиендер        | Полимиксин  |
| VII           | Анзамициндер     | Нистатин, амфотерицин В, фуммагилин                               |
| Қосымша класс |                  | Рифампицин т.б.<br>Левомецетин, линкомицин,<br>гризеофульвин т.б. |

# Алыну кезіне байланысты антибиотиктерді 5 топқа ажыратады:

- саңырауқұлақтардан алынатын антибиотиктер, мысалы: Пенициллиум (пеницил, гризеофульвин), Цефалоспориум (цефалоспорин), Фузидиум (фузидин) және т.б.
- актиномициттерден алынатын антибиотиктер, бұл топқа антибиотиктердің 80% енеді. Антибиотиктердің арасында ең негізгі стрептомицин, эритромицин, левомицетин, нистатин және басқа антибиотиктерді өндіретін стрептомицес өкілдері.
- Бактериялардан алынатын антибиотиктер. Бұл мақсатта жиі қолданылатын Бациллиус және Pseudomonos өкілдері. Бұл топқа мысал ретінде полимиксинді айтуға болады.
- Жануарлардан алынатын антибиотиктер. Балықтың майынан эктерицидті алады.
- Өсімдіктерден алынатын антибиотиктер. Оларға пияздан, сарымсақтан, басқа өсімдіктерден алынатын фитонцидтерді жатқызуға болады. Олар өте тұрақсыз қосылыстар болғандықтан таза күйінде алынбаған. Көртеген микробтардың антимикробтық қасиеті бар. Мысалы, ромашка, шалфей, календула.

# АНТИБИОТИКТЕРДІ АЛУ ТӘСІЛДЕРІ

Антибиотиктерді алудың 3 тәсілі бар.

## Биологиялық синтез.

Бұл тәсілмен антибиотиктерді алу үшін, микроорганизмдердің жоғарғы өнімді штаммдарын және оларды өсіретін арнайы қоректік орталарын пайдаланады. Мысалы, бұл тәсілмен пенициллинді алады.

## Химиялық синтез.

Кейбір антибиотиктердің құрылымын білгеннен кейін, оларды химиялық синтездеу тәсілімен алу мүмкіндігі туды. Мысалы, бұл тәсілмен алынған алғашқы антибиотиктердің алғашқысы – левомецетин.

## Комбинирленген тәсіл.

Бұл тәсіл алдыңғы екі тәсілдің ұштасуы болып табылады. Биологиялық синтез жолымен антибиотиктің ядросые алса (мысалы, пенициллин в-аминопенициллин қышқылын) ал, химиялық синтез жолымен оған әр түрлі радикалдарды қосады. Осы тәсілмен алынған антибиотиктерді жартылай синтетикалық деп атайды. Мысалы: жартылай синтетикалық цефалоспорин, тетрациклин антибиотиктерді кеңінен қолданыс тапқан. Жартылай синтетикалық антибиотиктердің ерекшелігі олардың табиғи антибиотиктерге тұрақты микроорганизмдердің сезімталдылығы болып табылады. Бұл әдіс антибиотиктер өндірісінде кең қолданылады.



# АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ӘСЕР ЕТУ МЕХАНИХМІ МЕН СПЕКТРІ

Антибиотиктерді әсер ету микроорганизмдеріне байланысты 5 топқа бөледі. Сонымен бірге ісікке қарсы антибиотиктер де бар. Бұлардың әрқайсысы кең спектрлік және кең емесе спектрлік болып 2 подгруппаға ажыратылады.

Антибактериалық антибиотиктер - препараттардың ең көп санды тобы. Оның ішінде бактериялардың барлық өкілдеріне әсер ететін, кең спектрлі әсер етушілер басым. Кең спектрлі әсері бар антибиотиктерге аминогликозидтер, тетрациклиндер және т.б. жатады. Тар спектрлі антибиотиктер бактериялардың тек кейбір өкілдеріне ғана әсер етеді. Мысалы: полимиксин тек грам теріс, ал ванкомицин тек грам оң бактерияларға әсер етеді.

Саңырауқұлақтарға қарсы антибиотиктер. Құрамына препараттардың аз мөлшері ғана кіреді. Кең спектрлі антибиотикке, мысалы, бластомикоз, аспергиллез кезінде эффективтілік көрсететін амфотерцин В-ны жатқызуға болады. Ал тар спектрлі антибиотикке саңырауқұлақтың Кандида туысына әсер етуші нистатинді айтуға болады.

Антипротозойдік антибиотиктер – аз санды препараттар. Мысалы, амебиаз кезінде тар спектрлі антибиотик – фумагин пайдаланылады.

Антивирусты антибиотиктердің қазіргі уақытта бірде – бір өкілі алынған жоқ.

Ісікке қарсы антибиотиктер – көп санды препараттар. Олардың цитотоксикалық әсері бар. Олардың көбісі әр түрлі ісіктерде қолданылады, мысалы: рубомицин, митомицин.

## АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ҚОСЫМША ӘСЕРІ

Алынған 6000 антибиотиктерден клиникалық практикада тек 50-100 препараты ғана қолданылады. Бұның себебі көптеген антибиотиктер антимикробтық қасиет көрсеткенімен, организмге кері әсерін тигізеді. Сондықтан олар ауруларды емдеуге қолданылмайды. Клиникада қолданылып жүрген антибиотиктердің өзі де организмге кері қосымша әсерлері болады.

# ***АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯНЫҢ АСҚЫНУЫНЫҢ БІРНЕШЕ ТОБЫН АЖЫРАТАДЫ.***

**Токсикалық реакция.** Антибиотиктердің токсикалық әсері препараттардың өзінің қасиеттеріне, оның мөлшеріне, енгізу тәсілдеріне және ауру адамның жағдайына байланысты болады. Осы топтың асқынуларының арасында 1-орында бауырдың зақымдалуы болады. Мысалы, тетрациклиндердің осындай әсері болады. 2-орында невротоксикалық әсері бар антибиотиктер тұрады. Мысалы, аминогликозидтер. Осы антибиотиктер есту нервінің қайтымсыз зақымдалуына әкелуі мүмкін. Левомецитин қан жасау мүшелерін зақымдайды және оның эмбриотоксикалық әсері бар. Цефалоспорин Ш витамин К синтезін бұзады, соның нәтижесінде қан құйылу құбылысы байқалады. Антибиотиктер арасында токсикалығы аз пенициллин болып табылады, бірақ оны көп уақыт пайдалану ОЖЖ-ның зақымдалуына әкелуі мүмкін. Ауруға антибиотиктің токсикалық әсерін тигізбеу үшін, антибиотикті беру алдында зиянсыздығын тексеріп, үнемі антибиотиктер токсикалық әсер көрсететін мүшелерді бақылап отыру қажет.

**Дисбактериоз.** Кең спектрлі антибиотиктерді қолданғанда аурулардың қоздырғыштарымен бірге, осы антибиотиктерге сезгіштік көрсететін кейбір қалыпты микрофлораның түрлері жойылады. Антибиоткорезистентті микроорганизмдерге орын босайды да, олар көбейіп, әр түрлі аурулардың пайда болуына себеп болады. Мысалы: стафилококкты пневмониямен ауыратын науқаста антибиотикотерапиядан кейін E.coli туғызатын цистит дамуы мүмкін. Сонымен бірге дисбактериоздың көрінуі болып кандидамикоз табылады. Қалыпты микрофлораның өсіп, енуін антибиотиктермен тежеу, оның патогенді микроорганизмдерге антогонистикалық қызметінің бұзылуына және әр түрлі аурулардың тууына әкеледі. Мысалы, E.coli – ге қарсы қолданылатын антибиотиктер, организмнің дизентерияға, тырысқаққа және басқа ішек инфекцияларына сезімталдығын жоғарлатады.

Дисбактериозды алдын алу мүмкін емес, бірақ оның соңын қадағалауға болады.

- Тар спектрлі әсері бар антибиотиктерді қолдану.
- Антибактерилық антибиотиктермен қатар саңырауқұлақтарға қарсы препараттарды қолдану.
- Қалыпты микрофлораны қалпына келтіру үшін эубиотиктерді қолдану.

## Иммундық жүйеге әсер ету.

Антибиотиктерді қолдану аллергиялық реакцияларды туғызуы мүмкін. Олардың пайда болуы препараттың қасиеттеріне (ең күшті аллергендерге пенициллин және цнфалоспориндер жатады), енгізу әдістеріне және науқастың өзіндік сезгіштігіне тәуелді болады.

Аллергиялық реакциялар 10% жағдайда кездеседі. Бұл жағдайларда бөртпе, қышыма, т.б. пайда болуы мүмкін. өте сирек анафилактикалық шок деген қатты асқыну кездеседі. Бұл аурулардың алдын алу үшін антибиотикке аурудың жеке сезімьалдығын біле отырып белгілеу керек және антибиотикті енгізген соң міндетті, тиянақты түрде бақылап отыру қажет. Аллергиялық реакциялар байқалғанда антибиотиктерді қолдануға болмайды.

Антибиотиктер иммунодепрессивті әсерге ие болады. Антибиотикотерапия кезінде басқа иммундық жауап формаларына негативті әсерлер байқалуы мүмкін. Мысалы, левомецитин антиденелердің түзілуін тежейді. Ақырғы жылдарда мүшелер мен ұлпалар ауыстыру операциялары кезінде олардың бөлінуіне кедергі жасайтын циклоспорин А қолданылады. Бұл препарат саңырауқұлаққа қарсы антибиотик ретінде алынған, бірақ оның Т-жүйеге иммунодепрессивті әсері антимикробтық қасиетінен жоғары болғанлады. Антибиотиктерді енгізгенде немесе бергенде өте мұқият болу керек, себебі антибиотиктер иммундық жүйенің әр түрлі бөліктеріне кері әсер етеді.

Антибиотиктердің иммундық жүйеге әсер етуінен басқа, иммунитеттің пайда болуы кезінде микроорганизмдердің антигендік әсерінің жетіспеушілігінің себебі болуы мүмкін, антибиотиктерді қабылдағаннан кейін микроорганизмдер антигендік функциясын атқармастан өліп кетеді. Осының салдарынан жеткілікті иммунитет пайда болмайды да, ол аурудың созылмалы түрге көшуіне себеп болады. Реинфекция мен рецидивтің пайда болуы байқалады. Осыған ұқсас эффект скарлатина, іш сүзегі және басқа ауруларда байқалады. Осындай асқынуды сақтандыру мақсатында иммунносантибиотикотерапия қолданылады (антибиотктер мен вакциналарды қолдану). Антибиотиктердің әсерінен иммунитет пайда болады.

# Рационда антибиотикотерапияның принциптері.

## Микробиологиялық принцип.

Антибиотиктерді тек аурудың қоздырушы микроорганизмдер болып және оған қарсы эффективті антибиотиктер болған жағдайда ғана қолдануға рұқсат етіледі. Дұрыс препаратты таңдап алу үшін, сырқаттан зерттеуге алынған материал алып, қоздырғыштың таза дақылын бөліп алып, оның антибиотиктерге сезімталдығын анықтау керек.

Антибиотиктерге сезімталдылықты немесе антибиотикограмманы сұйытылу және диффузия әдістерімен анықтайды (оларға қағаз дискілер әдісі жатады). Сұйытылу әдістерінің сезімталдылығы жоғарыңқы болады: оның көмегімен микроорганизмдерге антибиотиктердің эффективтілігімен бірге оның қажетті мөлшерін – минимальды басыну концентрациясын анықтайды.

## Фармакологиялық принцип.

Антибиотиктерді берерде препараттың дұрыс мөлшерін, дәрінің енгізу аралықтарындағы қажетті интервалдарын, антибиотикотерапияның ұзақтығын, енгізу әрекетін анықтау қажет. Препараттың фармакокинетикасын, басқа препараттармен өзара байланысуын білу қажет.

## Клиникалық принцип.

Антибиотиктерді берерде сырқаттың жасын, жынысын, иммундық жүйесінің жағдайын, ауыратын ауруын, жүктіліктің болуын ескеру қажет.

## Эпидемиологиялық принцип.

Антибиотиктерді таңдап аларда, науқасты қоршаған ортадағы микроорганизмдер қандай антибиотиктерге тұрақты екендігін білу керек.

Белгілі бір антибиотиктерге тұрақтылықтың таралуы тұрақты болмайды. Ол антибиотиктің қандай көлемде қолдануына байланысты болады.

## Фармацевтикалық принцип.

Препараттың сақтау мезгілімен сақтану жағдайын ескерту керек. Себебі антибиотиктерді дұрыс сақтамау әр түрлі токсинді өнімдердің пайда болуын әкеледі.

# Микроорганизмдердің антибиотиктерге сезімталдылығын анықтау таблицасы

| N/N<br>п/п | Антибиотиктер                                      | Диаметры зон, мм |                    |          |
|------------|--|------------------|--------------------|----------|
|            |  | тұрақты          | Ұсталуы<br>тұрақты | Сезімтал |
| 1.         | Ампициллин   |                  |                    |          |
| 2.         | Стафилококктарды зерттеу кезінде                   | 20               | 21-28              | 29       |
| 3.         | Гр бактериялар мен энтерококктарды зерттеу кезінде | 9                | 10-13              | 14       |
| 4.         | Бензилпенициллин                                   | 20               | 21-28              | 29       |
| 5.         | Стафилококктарды зерттеу кезінде                   | 11               | 12-21              | 22       |
| 6.         | Басқа микроорганизмдерді зерттеу кезінде           | 19               | 20-23              | 24       |
| 7.         | Оксациллин   | 13               | 14-16              | 17       |
| 8.         | Стрептомицин                                       | 14               | 15-18              | 19       |
| 9.         | Канамицин  | 15               | 16-19              | 20       |
| 10.        | Тетрациклин  | 14               | 15-18              | 19       |
| 11.        | Эритромицин  | 12               | 13-17              | 18       |
| 12.        | Олеандомицин                                       | 19               | 20-23              | 24       |
| 13.        | Линкомицин   | 8                | 9-12               | 13       |
| 14.        | Полимиксин   | 14               | 16-19              | 19       |
| 15.        | Левомецитин  | 14               | 15-18              | 19       |
| 16.        | Карбенициллин                                      | 13               | 14-16              | 17       |
| 17.        | Ішек тақшасы мен протейя зерттеу кезінде           | 13               | 14-17              | 18       |
| 18.        | Көкірінді таяқшаны зерреу кезінде                  | 13               | 14-17              | 18       |
| 19.        | Неомицин   | 13               | -                  | 14       |
| 20.        | Мономицин  | 13               | 14-17              | 18       |
| 21.        | Гентамицин   | 9                | 10-12              | 13       |
| 22.        | Метициллин   | 11               | 12-16              | 17       |
| 23.        | Рифампицин   | 12               | 13-19              | 20       |
|            | Цефаликсин   | 11               | 12-16              | 17       |
|            | Доксициклин  | 13               | -                  | 14       |
|            | Цефалотонин  | 12               | 13-19              | 20       |
|            | Сизомицин  | 9                | 10-11              | 12       |
|            | Фузидин  |                  |                    |          |
|            | ристомин   |                  |                    |          |



Антимикробные препараты

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, цефамидины, карбапенемы, монобактамы)

Аминогликозиды

Макролиды

Тетрациклины

Гликопептиды

Линкозамины

Полимиксины

Рифамицины

Сульфаниламиды

Рифамицины

Нитрофураны

Ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны, фторхинолоны)

Производные 8-оксохинолина

Нитроимидазолы

Оксазолидиноны

Производные дининопирамидина

Сульфаниламиды + триметоприм

Противогрибковые препараты

Другие антимикробные препараты

Противотуберкулезные средства

НАЗАР  
АУДАРҒАНДАРЫҢЫЗҒА  
РАХМЕТ!!!