

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования «Витебский государственный
университет имени П.М. Машерова»
Кафедра фундаментальной и прикладной биологии

Г.А. Захарова

АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

Методические рекомендации

*Витебск
ВГУ имени П.М. Машерова
2026*

УДК 577.18:615.33(075.8)
ББК 28.487я73+24.239.6я73
3-38

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 3 от 22.12.2025.

Автор: доцент кафедры фундаментальной и прикладной биологии ВГУ имени П.М. Машерова, кандидат биологических наук, доцент
Г.А. Захарова

Р е ц е н з е н т :

заведующий кафедры экологии и географии ВГУ имени П.М. Машерова,
доктор биологических наук, профессор *Г.Г. Сушко*

Захарова, Г.А.

3-38 Антимикробные средства : методические рекомендации / Г.А. Захарова. — Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2026. — 57 с.

Данное издание содержит теоретические, практические, контрольные материалы по учебной дисциплине «Антимикробные средства» и предназначено для студентов, обучающихся по специальности 6-05-0511-03 Микробиология. Методические рекомендации позволят оптимизировать процесс усвоения теоретических знаний при подготовке к лабораторным занятиям и всем формам контроля знаний.

УДК 577.18:615.33(075.8)
ББК 28.487я73+24.239.6я73

© Захарова Г.А., 2026
© ВГУ имени П.М. Машерова, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Учебно-методическая карта учебной дисциплины	6
2. Теоретическая часть	8
2.1 Основная и дополнительная литература	8
2.2 Лекции: основные понятия, термины	9
Лекция 1. Введение	9
Лекция 2. Биосинтез антибиотиков	11
Лекция 3. Промышленное получение антибиотиков	12
Лекция 4. Регуляция синтеза антибиотиков	14
Лекция 5. Принципы классификации антимикробных средств и антибиотиков	15
Лекция 6. Антибиотики и бактериальная клетка	16
Лекция 7. Биосинтез клеточной стенки бактерий	17
Лекция 8. Возможные мишени для действия антибиотиков	17
Лекция 9. Аминогликозидные антибиотики	19
Лекция 10. Антибиотики группы тетрациклинов	21
Лекция 11. Макролидные антибиотики	22
Лекция 12. Характеристика антибиотиков, взаимодействующих с ДНК	24
Лекция 13. Практическое использование антибиотиков	25
Лекция 14. Пробиотики, пребиотики, эубиотики	25
3. Практическая часть	27
3.1 Лабораторные занятия: вопросы аудиторного контроля	27
3.2 Задания для самостоятельной работы студентов	29
3.3 Тесты для контроля знаний по темам	30
Введение	30
Биосинтез антибиотиков	33
Промышленное получение антибиотиков	34
Регуляция синтеза антибиотиков	36
Принципы классификации антибиотиков	37
Антибиотики и бактериальная клетка	39
Биосинтез клеточной стенки	40
Возможные мишени для антибиотиков	42
Аминогликозидные антибиотики	43
Антибиотики группы тетрациклинов	46
Макролидные антибиотики	48
Характеристика антибиотиков, взаимодействующих с ДНК	50
Практическое использование антибиотиков	51
Пробиотики, пребиотики, эубиотики	53
4. Вопросы к зачёту	55

ВВЕДЕНИЕ

Учебная дисциплина «Антимикробные средства» и её содержание направлены на формирование у студентов компетентности в области механизмов синтеза антимикробных препаратов и их производства в промышленных масштабах.

Цель — дать представления о механизмах биосинтеза антимикробных препаратов как вторичных метаболитов и биологически активных веществ, характеристике штаммов-продуцентов и особенностях их получения в промышленных условиях.

Задачи: формирование представлений о механизмах биологического действия антимикробных препаратов; изучение проблемы развития резистентности к антибиотикам; изучение принципов создания антибиотиков новых поколений; ознакомление с методами использования антибиотиков в научных исследованиях, пищевой промышленности, сельском хозяйстве, ветеринарии и других отраслях народного хозяйства.

Учебная дисциплина «Антимикробные средства» является учебной дисциплиной государственного компонента учебного плана и входит в модуль «Фармацевтическая и ветеринарная микробиология». Подготовка специалиста, владеющего наравне с навыками микробиологических исследований и знаниями в области механизмов биосинтеза и промышленного получения антимикробных препаратов, позволяет повышать качество профессиональной деятельности работника.

Данная дисциплина носит интегративный характер, базируется на знаниях, полученных студентами при изучении школьного курса биологии и химии, а также учебных дисциплин «Структурная биохимия», «Метаболическая биохимия», «Структурная организация клеток микроорганизмов», «Физиология микроорганизмов», «Неклеточные инфекционные агенты микроорганизмов, животных и человека».

Знания, полученные при изучении дисциплины «Антимикробные средства», составляют базис для усвоения материала по учебным дисциплинам «Систематика микроорганизмов», «Биологически активные метаболиты микроорганизмов», «Фармацевтическая микробиология», «Ветеринарная микробиология», «Медицинская и санитарная микробиология».

Освоение учебной дисциплины должно обеспечить формирование *специализированных компетенций*: применять методы контроля качества фармацевтической продукции, диагностики инфекционных болезней животных, оценивать механизмы биологического действия антимикробных средств.

В результате изучения учебной дисциплины студент должен *знать*: историю развития исследований по изучению антимикробных препаратов биологического происхождения, распространение данного свойства

среди различных групп микроорганизмов, грибов, высших организмов и его значение для штаммов-продуцентов;

классические и генно-инженерные подходы к получению и конструированию штаммов-продуцентов антимикробных веществ;

особенности культивирования продуцентов и получения антибиотиков как вторичных метаболитов в промышленных условиях, влияние на процесс факторов внешней среды и режимов культивирования;

механизмы антибактериального, антигрибкового и других типов действия наиболее широко распространенных групп антибиотиков;

распространение детерминант устойчивости к антибиотикам, их локализация в генетических структурах клетки, связь между структурой антибиотиков и резистентностью к ним, основные механизмы, обеспечивающие устойчивость;

особенности использования антибиотиков в сельском хозяйстве, пищевой и консервной промышленности, характеристику препаратов типа пробиотиков, пребиотиков и эубиотиков как альтернативных препаратов;

уметь:

проводить выделение штаммов, продуцирующих антимикробные вещества;

владеть основными методами определения антимикробной активности и антагонизма штаммов бактерий;

определять антибиотикорезистентность штаммов с использованием различных микробиологических методов;

определять остаточные количества и наличие антибиотиков в продуктах питания и объектах окружающей среды с помощью качественных методов и известных тест-культур;

проводить самостоятельный поиск литературы по проблемам и различным направлениям изучения биосинтеза и активности антибиотиков;

иметь навык:

получения и конструирования штаммов-продуцентов антимикробных веществ классическими и генно-инженерными способами;

культивирования продуцентов и получения антибиотиков как вторичных метаболитов, в промышленных условиях и оценки влияния на процесс факторов внешней среды и режимов культивирования;

определения наличие антибиотиков в продуктах питания и объектах окружающей среды с помощью качественных методов и известных тест-культур.

1. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3 курс, 5 семестр								
Модуль 1. Синтез, классификация и характеристика антимикробных средств								
1	Введение	2						Проверка конспектов
2	Биосинтез антибиотиков	2						Проверка конспектов
3	Промышленное получение антибиотиков	2						Проверка конспектов
4	Регуляции синтеза антибиотиков	2						Проверка конспектов
5	Принципы классификации антибиотиков	2						Проверка конспектов
6	Антибиотики и бактериальная клетка	2						Проверка конспектов
7	Биосинтез клеточной стенки	2						Проверка конспектов
8	Возможные мишени для антибиотиков	2						Проверка конспектов
9	Продукция антибактериальных веществ				4			Опрос
10	Изучение свойств антибактериальных веществ				4			Опрос
11	Получение препаратов антибиотиков				2			Опрос
12	Текущая аттестация по модулю							Тест

Модуль 2. Практическое использование антимикробных средств							
13	Аминогликозидные антибиотики	2					Проверка конспектов
14	Антибиотики группы тетрациклинов	2					Проверка конспектов
15	Макролидные антибиотики	2					Проверка конспектов
16	Характеристика антибиотиков, взаимодействующих с ДНК	2					Проверка конспектов
17	Практическое использование антибиотиков	2					Проверка конспектов
18	Пробиотики, пребиотики, эубиотики	2					Проверка конспектов
19	Изучение антагонистического действия бактерий на патогенные организмы (грибы и т.д.)				4		Опрос
20	Методы определения активности микроорганизмов				4		Опрос
21	Текущая аттестация по модулю						Тест

2. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 ОСНОВНАЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература:

1. Артемук, Е.Г. Структурная биохимия: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальностям «Биоэкология», «Биология (по направлениям)» / Е.Г. Артемук, Н.Ю. Колбас, О.В. Корзюк; Министерство образования Республики Беларусь, Учреждение образования «Брестский государственный университет имени А.С. Пушкина». — Брест: БрГУ имени А.С. Пушкина, 2020. — 300 с.
2. Дьяков, Ю.Т. Общая фитопатология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по естественнонаучным направлениям и специальностям / Ю.Т. Дьяков, С.Н. Еланский. — М.: Юрайт, 2022. — 230 с.
3. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: учебник для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 32.05.01 Медико-профилактическое дело: в 2 т. Т. 1 / В.В. Зверев [и др.]; под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. — 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 446 с.
4. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология : учебник для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 32.05.01 Медико-профилактическое дело: в 2 т. Т. 2 / В.В. Зверев [и др.]; под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022 — 468 с.

Дополнительная литература:

1. Антимикробные и противогрибковые лекарственные средства. Под ред. проф. Ю.В. Немытина. М.: Ремедиум, 2002 г. — 324 с.
2. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках. / Н.С. Егоров. М.: Высшая школа., 2005. — 512 с.
3. Ланчини, Д., Паренти, Ф. Антибиотики / Д. Ланчини, Ф. Паренти. М.: Мир, 1985. — 272 с.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. / М.Д. Машковский. М.: Новая волна, 2021. — 1216 с.
5. Павлович, С.А. Микробиология с вирусологией и иммунологией: учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по медицинским спец. / С.А. Павлович. — Мн.: Вышэйшая школа, 2013. — 799 с.

2.2 ЛЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ТЕРМИНЫ

Лекция 1 ВВЕДЕНИЕ

Антисептики — вещества, которые уничтожают или подавляют рост микроорганизмов. **Основные виды антисептики:**

механическая — удаление загрязнений и мертвых тканей из раны;

физическая — уничтожение или уменьшение числа микроорганизмов в ране путем дренирования, облучения ультрафиолетом;

химическая — применение антисептических препаратов;

биологическая — использование биологических препаратов (антибиотиков, антитоксинов) для борьбы с инфекцией изнутри;

смешанная.

Асептика — создание стерильных условий (стерилизация помещений, инструментов, лекарств и перевязочных материалов).

Дезинфекция — процесс уничтожения микроорганизмов на предметах и поверхностях.

Классификация антисептиков по типу действия:

бактерицидные — разрушают клеточные стенки микробов или нарушают их жизненно важные процессы (спиртовые растворы и перекись водорода);

бактериостатические — не убивая микроорганизмы, останавливают их рост и размножение (препараты на основе серебра, слабые растворы кислот).

Классификация антисептиков по химическому составу:

спиртовые — содержат этанол, изопропанол или их смесь;

хлорсодержащие (активный хлор разрушает белки микробов);

йодсодержащие (йод, проникая в клетки микробов, нарушает их работу);

антисептики на основе перекиси водорода (при распаде перекись выделяет кислород, который разрушает клетки микробов).

Классификация антисептиков по происхождению:

химические (синтетические);

природные (биологические) — экстракты природных веществ: мед, масло чайного дерева, прополис.

Классификация антисептиков по назначению:

для кожных покровов — используют для подготовки к операциям или уколам;

для обработки ран, ссадин и ожогов;

для рук — предназначены для быстрой дезинфекции;

для обеззараживания инструментов и поверхностей.

Антибиоз («анти» — против, «биос» — жизнь) — форма сосуществования микроорганизмов в природе, когда один организм убивает или подавляет развитие другого. Предложен Л. Пастером.

Термин «**антибиотик**» предложен З.Ваксманом в 1942 году.

Первый антибиотик — **пенициллин** — открыт А. Флемингом.

Антибиотики — низкомолекулярные вещества, вторичные метаболиты, образующиеся в клетках организмов продуцентов по завершении фазы роста.

Функции антибиотиков в продуцентах:

- средства нападения и защиты;
- детоксикация вредных метаболитов;

- контроль некоторых реакций при обмене веществ;
- участие в процессе дифференцировки клеток;
- запасные питательные вещества.

Классификации антибиотиков:

по спектру биологической активности: антибактериальные, противогрибковые, противопротозойные, противоопухолевые;

по характеру воздействия на бактериальную клетку: бактериостатические (бактерии живы, но не в состоянии размножаться), бактерициды (бактерии умертвляются, но физически продолжают присутствовать в среде), бактериолитические (бактерии умертвляются и их клеточные стенки разрушаются);

по механизму биологического действия: ингибиторы синтеза клеточной стенки, ингибиторы матричного синтеза белка, ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, ингибиторы функционирования цитоплазматической мембраны;

по химическому строению (классификация Д. Ланчини):

- β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины),
- аминогликозиды (гентамицин),
- тетрациклины (тетрацилин, морфоцилин, метацилин),
- макролиды (эритромицин),
- полипептиды,
- анзамицины,
- гликопептиды (ванкомицин),
- амфениколы (левомицетин),
- линкосамиды (линкомицин),
- полиеновые (противогрибковые — нистатин),
- противоопухолевые (блеомицин).

Микроорганизмы одного вида могут синтезировать антибиотики различной природы и, наоборот, один и тот же антибиотик могут продуцировать микроорганизмы различных таксономических групп.

Продуценты антибиотиков:

- *актиномицеты;*
- *эубактерии* родов: *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Proteus*;
- *бактерии* рода *Streptomyces*;
- *плесневые грибы;*
- *грибы* классов *базидио-* и *аскомицетов;*
- *лишайники, водоросли, низшие растения;*
- *высшие растения* (фитонциды: аллицин (чеснок), рафанин (редис), иманин (зверобой), сальван (шалфей), фазеолин (фасоль);
- *животные* (экмолин (из осетровых рыб), эритрин (из эритроцитов), лизоцим (из секрета слюнных и слёзных желез), интерферон, круцин).

Фторхинолоны — синтетические антибиотики, обладающие широким спектром антимикробного действия, противоопухолевой и анти-ВИЧ-активностью.

Методы получения антибиотиков:

- *Химический синтез.*
- *Биосинтез.*
- *Мутационный биосинтез (мутасинтез).*
- *рДНК-биотехнологии* — создание высокоактивных штаммов продуцентов антибиотиков.

Биосинтез вторичных метаболитов — процесс развития микроорганизмов продуцентов вторичных метаболитов:

1 фаза (*тропофаза* или *фаза сбалансированного роста*) — в культуре продуцента антибиотика происходит быстрое накопление биомассы;

2 фаза (*идиофаза* или *фаза несбалансированного роста*) — рост биомассы замедляется и происходит быстрое накопление антибиотика в культуральной жидкости.

Лекция 2 БИОСИНТЕЗ АНТИБИОТИКОВ

Основные обстоятельства, определяющие особенности биосинтеза, общие для всех антибиотиков: антибиотики не относятся к прямым продуктам трансляции или вообще матричного синтеза; антибиотики как вторичные вещества образуются из первичных метаболитов; биосинтез молекулы любого антибиотика происходит с участием ряда ферментов.

Микробиологический путь биосинтеза антибиотиков — культивирование плесневых грибов, актиномицетов или других высокоактивных продуцентов данных БАВ. Этим способом получают антибиотики тетрациклинового ряда, природные пенициллины, антибиотики-гликозиды, макролиды.

Этапы:

- поиск и селекция высокопроизводительных штаммов продуцентов;
- подбор оптимального состава питательных сред;
- разработка и оптимизация технологии, условий и режима ферментации, а также совершенствование аппаратного оформления данной стадии;
- выделение и очистка целевого продукта.

Мицелиальные грибы, продуценты антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины, фулалгин, гризеофульвин, трихоцетин.

Требования, предъявляемые к промышленным продуцентам: высокая скорость роста; непатогенность штаммов, нетоксичность биомассы; термотолерантность; высокий выход биомассы (или метаболита) от субстрата; фагоустойчивость; легкость выделения клеток из культуральной жидкости; конкурентоспособность, устойчивость в процессе непрерывного культивирования; возможность культивирования в нестерильных условиях; минимальное накопление второстепенных продуктов метаболизма в культуральной жидкости.

Важнейшим фактором, влияющим на рост микроорганизмов и биосинтез ими биологически активных веществ, является *состав питательной среды, условия её приготовления и стерилизации*. Универсальной среды не существует.

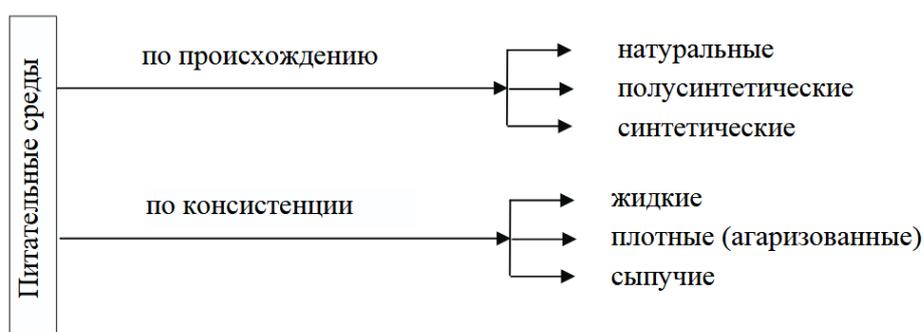


Рисунок 1. Классификация питательных сред

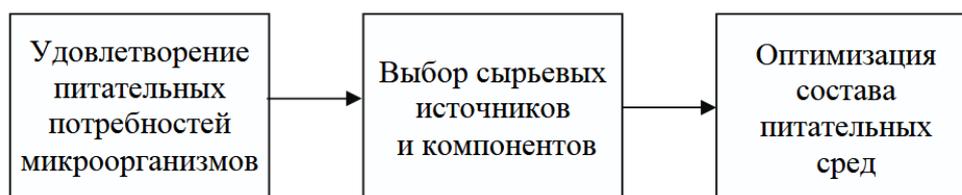


Рисунок 2. Схема формирования состава питательных сред

Основные компоненты питательных сред — источники углерода, азота, фосфора, микроэлементов, факторов роста.

В зависимости от участвующих в процессе биосинтеза веществ антибиотики могут быть образованы:

из единственного предшественника — первичного метаболита, через цепь реакций, модифицирующих исходный продукт так, как при биосинтезе аминокислот или нуклеотидов;

из двух-трех различных предшественников, которые модифицируются и конденсируются с образованием сложных молекул;

путем олигомеризации или полимеризации близких по структуре мономеров через образование основной структуры, которая впоследствии может модифицироваться.

Биосинтез полипептидных антибиотиков без участия рибосомной системы — **нерибосомный синтез**.

Синтетический путь биосинтеза антибиотиков из простых органических веществ — используется для получения антибиотиков, имеющих несложную химическую структуру.

Путь сочетания микробиологического и химического синтеза — используется для получения полусинтетических антибиотиков (полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов).

Лекция 3

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПОЛУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Современное промышленное получение антибиотиков — биотехнологическая схема из четырёх стадий:

- стадия биосинтеза (образования) антибиотика;
- стадия предварительной обработки культуральной жидкости, клеток (мицелия) микроорганизма и фильтрации;
- стадия выделения и очистки антибиотика;
- стадия получения готовой продукции, изготовления лекарственных форм, расфасовки.

Новые антибиотики с уникальными свойствами и специфичностью получают путём генно-инженерных манипуляций с генами, участвующими в биосинтезе уже известных антибиотиков — *технология рекомбинантных ДНК*.

Для получения антибиотиков в промышленных масштабах применяются специальные герметически закрытые емкости или **ферментеры** (от 500 л до 50, 100 м³ и более), обеспечивающие глубинное выращивание продуцентов.

Аэрирование культуры в ферментере происходит в результате подачи подогретого до необходимой температуры стерильного воздуха через специальные приспособления — **барботеры**, а также благодаря перемешиванию культуральной жидкости различного типа мешалками (пропеллерными, турбинными и др.). Также применяется низкочастотное вибрационное перемешивание культуральной жидкости.

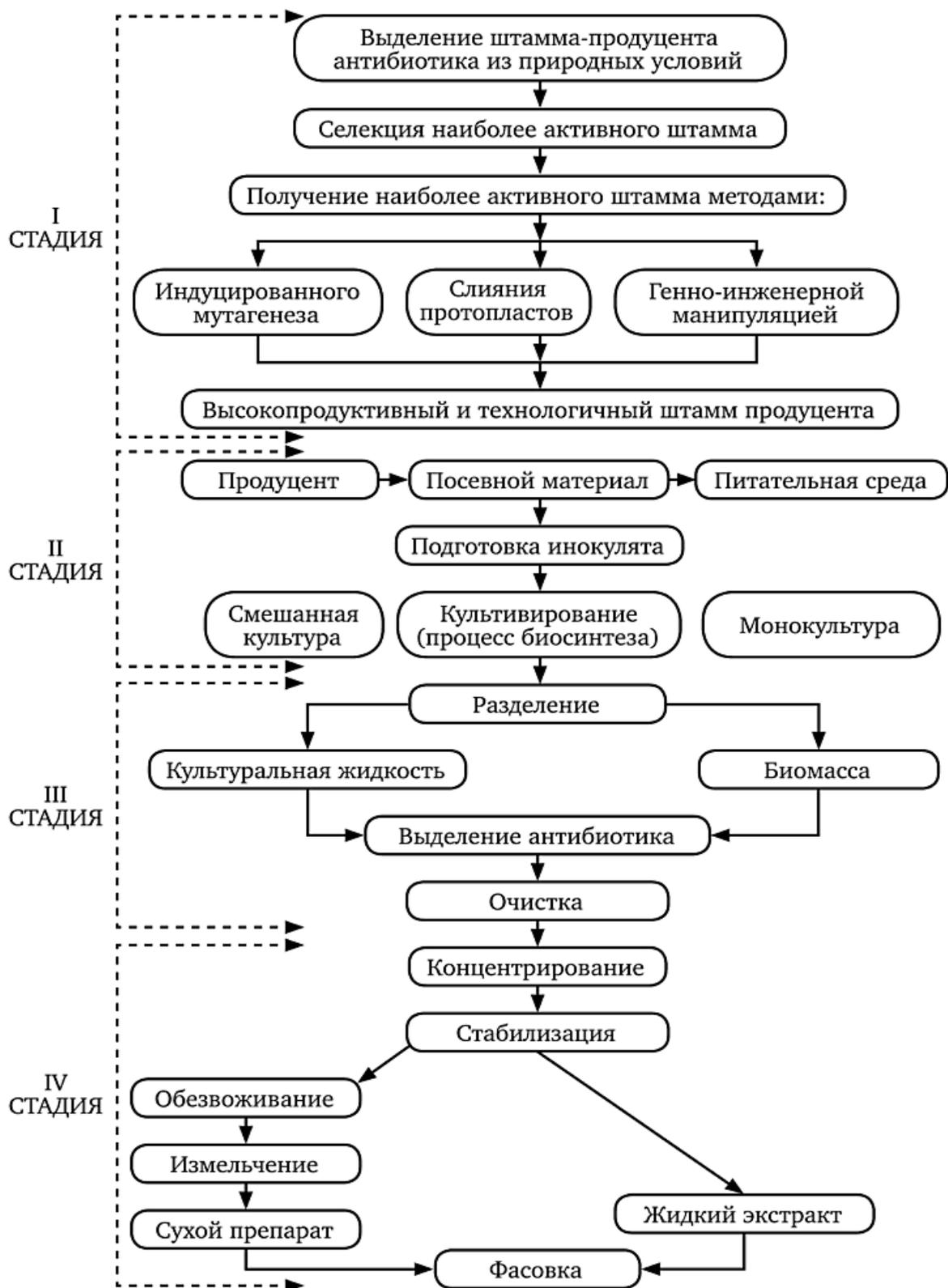


Рисунок 3. Схема производства антибиотиков в процессе микробного биосинтеза (по Н.С. Егорову, 1994)

Лекция 4 РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА АНТИБИОТИКОВ

Направленный биосинтез антибиотиков — вмешательство исследователя в метаболизм организма-продуцента для получения одного или нескольких антибиотиков, или новых форм антибиотических веществ.

Изучение закономерностей биосинтеза антибиотика, выяснение условий развития организма, обеспечивающих преимущественное образование одного из возможных антибиотиков, позволяет вмешиваться в биосинтетическую деятельность микроорганизма, придавая ей необходимое направление.

Для направленного образования преимущественно одного из ряда естественно синтезируемых антибиотиков или их модификации применяют различные **методы вмешательства в обмен веществ микроорганизмов:**

- изменение условий культивирования продуцентов антибиотиков, и прежде всего, изменение состава питательной среды;
- введение специфических ингибиторов в среду для культивирования микроорганизма-продуцента антибиотика;
- получение от исходного штамма продуцента соответствующих мутантов;
- воздействие на антибиотики одного из микроорганизмов или образуемых ими ферментов;
- применение комбинации выше перечисленных факторов (использование соответствующих мутантов с одновременным внесением в среду для их развития специфических предшественников или ингибиторов).

Основные способы изменения условий культивирования микроорганизмов:

- введение в среду веществ, которые, включаясь в молекулу антибиотика, обеспечивают получение лекарственного препарата с новыми свойствами;
- добавление в среду отдельных аминокислот, органических кислот (в виде солей) или иных компонентов, принимающих участие в обмене веществ организма;
- изменение соотношения концентрации источников углерода и азота в среде или степени аэрации культуры;
- изменение активной кислотности (рН) среды.

Мутасинтез — метод получения новых антибиотиков методом направленного биосинтеза. Его сущность состоит в том, что в результате генетических манипуляций получают мутант продуцента, который утратил способность синтезировать один или несколько фрагментов молекулы антибиотика. При внесении в среду для культивирования такого мутанта недостающих фрагментов, синтезированных химическим путем, или других, близких им по химической структуре соединений, мутант способен включать их в молекулу образуемого антибиотика.

Биосинтез антибиотиков — это биологическое свойство организма, возникшее в ходе эволюционного развития вида и наследственно закрепленное. Варьируя условия культивирования, можно стимулировать или, наоборот, подавлять способность к биосинтезу антибиотика, но *нельзя вызвать образование вещества, не характерного для обмена определенного организма.*

Направить биосинтетическую деятельность организма на получение нового, не свойственного данному штамму антибиотика теоретически возможно лишь в том случае, если под влиянием внешних условий коренным образом будет изменена природа (генотип) организма. В этом случае образуется новый вид микроорганизма с новым типом обмена веществ. С помощью генно-инженерных манипуляций можно сконструировать организм, который будет синтезировать тот или иной не свойственный исходному штамму антибиотик.

Лекция 5

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ И АНТИБИОТИКОВ

Антимикробные средства (АМС) — это обширная группа лекарственных веществ, избирательно подавляющих рост и размножение микроорганизмов или вызывающих их гибель.

Антибиотики — вещества природного (или полусинтетического/синтетического) происхождения, продуцируемые микроорганизмами и подавляющие другие микроорганизмы.

Химиотерапевтические средства — вещества исключительно синтетического происхождения.

Классификации антимикробных средств.

1) По типу действия на микроорганизм:

– *бактерицидные* — вызывают гибель микроорганизмов: пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны; действуют быстро.

– *бактериостатические* — обратимо подавляют рост и размножение микроорганизмов, а окончательное уничтожение возбудителя обеспечивает иммунная система макроорганизма: тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды.

2) По химическому строению:

– *β -Лактамы (ингибиторы синтеза клеточной стенки)* — пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, ингибиторы β -лактамаз;

– *макролиды и азалиды* — ингибиторы синтеза белка;

– *тетрациклины* — ингибиторы синтеза белка;

– *аминогликозиды* — ингибиторы синтеза белка;

– *фторхинолоны (хинолоны)* — ингибиторы синтеза ДНК;

– *сульфаниламиды и диаминопиримидины* — антагонисты метаболизма;

– *гликопептиды;*

– *нитроимидазолы* — эффективны против анаэробов;

– *полимиксины;*

– *линкозамиды;*

– *оксазолидиноны;*

– *средства против туберкулеза;*

– *противогрибковые средства;*

– *противовирусные средства* — не относятся к антибиотикам.

3) По спектру антимикробной активности:

– *широкого спектра действия* — активны против многих видов грамположительных и грамотрицательных бактерий: тетрациклины, фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколения;

– *узкого спектра действия* — активны против ограниченного числа видов бактерий: преимущественно против грамположительных бактерий (природные пенициллины, макролиды, ванкомицин), преимущественно против грамотрицательных бактерий (полимиксины, монобактамы (азтреонам)),

– *противотуберкулезные,*

– *противогрибковые,*

– *противосинегнойные* и т.д.

4) По механизму действия (фармакодинамике):

– *ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий (β -Лактамы, гликопептиды),*

- *ингибиторы функции и синтеза цитоплазматической мембраны* (полимиксины, полиены),
- *ингибиторы синтеза белка (на уровне рибосом)*: аминогликозиды (бактерицидные), тетрациклины, макролиды, линкозамиды (бактериостатические),
- *ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (ДНК/РНК)*: фторхинолоны (ингибируют ДНК-гиразу), рифампицин (ингибирует РНК-полимеразу),
- *антагонисты метаболизма (антиметаболиты)*: сульфаниламиды (конкурируют с ПАБК), триметоприм.

5) По поколениям:

- *Цефалоспорины:*

I пок. (цефазолин) — Грамположительные кокки.

II пок. (цефуроксим) — активность против Грамотрицательных.

III пок. (цефотаксим, цефтриаксон) — Грамотрицательные, синегнойная палочка.

IV пок. (цефепим) — широкий спектр + устойчивость к β -лактамазам.

V пок. (цефтаролин) — активность против MRSA.

- *Фторхинолоны:*

I пок. (налидиксовая кислота) — узкий спектр.

II пок. (ципрофлоксацин) — Грамотрицательные.

III пок. (левофлоксацин) -> активность против Грамположительных.

IV пок. (моксифлоксацин) — широкий спектр, включая анаэробы.

Самой удобной и универсальной является химическая классификация антимикробных средств и антибиотиков, так как она напрямую связана с механизмом действия, спектром активности и перекрестной устойчивостью.

Лекция 6

АНТИБИОТИКИ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ КЛЕТКА

Антибиотики должны преодолеть клеточные барьеры, чтобы достичь своей мишени внутри или на поверхности бактерии. Ключевыми структурами, определяющими проникновение, являются клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана.

Механизмы и каналы поступления:

- неспецифическая пассивная диффузия,
- диффузия через пориновые каналы,
- специфические транспортные системы,
- самопромотирующий транспорт.

Устойчивость к антимикробным веществам (к антисептикам и дезинфектантам) часто обусловлена неспецифическими механизмами и может перекрестно способствовать селекции устойчивости к антибиотикам.

Внутренняя (природная) устойчивость обусловлена структурными особенностями: толстая клеточная стенка (микобактерии, споры), наружная мембрана грамотрицательных бактерий (барьер для больших молекул), биопленки.

Приобретенная устойчивость:

- *снижение проницаемости* - уменьшение числа или изменение типа поринов,
- *активный эффлюкс* (выброс),
- *модификация мишени* — изменение структуры мишени (например, рибосомальной РНК для аминогликозидов),
- *ферментативная инактивация* — встречается редко (например, восстановление ионов серебра до менее токсичной формы).

Биопленка — это структурированное сообщество клеток, погруженное во внеклеточный полимерный матрикс (ЭПМ); мощнейший **фактор устойчивости**:

1) *Физико-химический барьер*. ЭПМ (полисахариды, ДНК, белки) ограничивает диффузию антимикробных агентов, связывает и нейтрализует их.

2) *Гетерогенность микроокружения*. В глубине биопленки формируются градиенты питательных веществ и кислорода, что приводит к появлению медленно растущих или покоящихся персистеров, нечувствительных к бактерицидным агентам.

Персистеры — это выживающие, но не размножающиеся в присутствии летальных доз антибиотиков клетки малочисленной (0.001–1.0%) субпопуляции, образующейся в микробной культуре в результате фенотипического перехода, индуцированного стрессорными воздействиями или стохастически.

3) *Адаптивный стресс-ответ*. Клетки в биопленке активируют гены общего стрессового ответа (SOS-ответ, окислительный стресс), повышая общую толерантность.

4) *Горизонтальный перенос генов*. Плотный контакт клеток в биопленке облегчает конъюгацию, усиливая распространение генов резистентности (плазмид, транспозонов).

Лекция 7 БИОСИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ БАКТЕРИЙ

Клеточная стенка бактерий (за исключением микоплазм и L-форм) — уникальная, жизненно важная структура, обеспечивающая: механическую прочность и форму клетки, защиту от осмотического лизиса, участие в делении клетки, взаимодействие с окружающей средой.

Основным структурным полимером стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий является **пептидогликан — муреин**.

Биосинтез пептидогликана — сложный, многоступенчатый процесс, мишень для ряда важнейших антибиотиков. Процесс делится на три крупные стадии, протекающие в разных компартментах (отсеках, объёмах) клетки.

Стадии биосинтеза пептидогликана:

I. Синтез активированных предшественников в цитоплазме.

II. Транспорт предшественника через цитоплазматическую мембрану.

III. Включение мономера в растущий полимер на поверхности мембраны.

Антибиотики, действующие на стадию синтеза предшественников в цитоплазме:

- а) фосфомицин,
- б) циклосерин (D-циклосерин).

Антибиотики, действующие на стадию транспорта и включения предшественников в полимер:

- а) гликопептидные антибиотики (ванкомицин, тейкопланин),
- б) бацитрацин.

Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным средствам: модификация мишени, снижение проницаемости, инактивация антибиотика, активное выведение.

Лекция 8 ВОЗМОЖНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

Современная классификация β -лактамных антибиотиков основана на химической структуре, которая определяет спектр активности и фармакологические свойства. Основные подгруппы включают:

А. Пенициллины: *природные* (бензилпенициллин), *полусинтетические пенициллиназостабильные* (оксациллин), *аминопенициллины* (ампициллин, амоксициллин), *карбоксо- и уреидопенициллины* (карбенициллин, пиперациллин).

Б. Цефалоспорины: делятся на поколения (I–IV) с расширением спектра действия против грамотрицательных бактерий от поколения к поколению. Отдельно выделяют цефамицины (например, цефокситин), обладающие выраженной антианаэробной активностью.

В. Карбапенемы (имипенем, меропенем): характеризуются наиболее широким спектром активности и высокой устойчивостью к действию многих β -лактамаз.

Г. Монобактамы (азтреонам) узкого спектра: активны преимущественно против аэробных грамотрицательных палочек.

Д. Комбинированные препараты («защищенные» β -лактамы): сочетание антибиотика (пенициллина или цефалоспорина) с ингибитором β -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом).

Механизм действия β -лактамов един и направлен на нарушение синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий.

Бактерицидный эффект является косвенным: ингибирование синтеза клеточной стенки активирует собственные бактериальные аутолитические ферменты (аутолизины), что ведет к лизису и гибели клетки.

Устойчивость к β -лактамам может быть *природной* (отсутствие мишени или непроницаемость) и *приобретенной*.

Основные механизмы приобретенной резистентности:

- *снижение проницаемости клеточной стенки,*
- *активный эффлюкс антибиотика из клетки,*
- *изменение мишени действия пенициллинсвязывающих белков,*
- *ферментативная инактивация антибиотика (β -лактамазы)* — наиболее распространенный и клинически значимый механизм.

Две системы классификации β -лактамаз:

А. Молекулярная классификация (Амблера) — основана на аминокислотной последовательности:

- Класс А (Сериновые β -лактамазы): TEM, SHV, CTX-M, KPC.
- Класс В (Металло- β -лактамазы, MBL): Требуют ионы цинка для активности. NDM, VIM, IMP.
- Класс С (Сериновые цефалоспориназы): Хромосомные (AmpC) и плазмидные (CMY, DHA).
- Класс D (Сериновые OXA-лактамазы): OXA-48, OXA-23.

Б. Функциональная классификация (Буша-Жакоби-Медейроса) — основана на профиле субстратов и чувствительности к ингибиторам:

Таблица 1 — **Функциональная классификация антибиотиков**

Группа	Основные свойства	Примеры	Чувствительность к ингибиторам
1	Цефалоспориназы класса С	AmpC, CMY-2	Устойчивы
2a	Стафилококковые пенициллиназы	PC1	Чувствительны
2b	β -лактамазы широкого спектра	TEM-1, SHV-1	Чувствительны
2be	БРСЛ (ESBL)	CTX-M, TEM-3	Чувствительны
2br	Ингибитор-резистентные	TEM-30 (IRT-2)	Устойчивы
2f	Сериновые карбапенемазы	KPC	Непостоянная
3	Металло- β -лактамазы (MBL)	NDM-1, VIM	Устойчивы
4	Прочие		Устойчивы

Ингибиторы β -лактамаз — соединения β -лактаманной природы с низкой собственной антибактериальной активностью, но высоким сродством к ферментам.

Механизм действия: ингибитор связывается с активным центром β -лактамазы, необратимо инактивируя ее (самоубийственное ингибирование) и защищая, таким образом, сочетанный антибиотик от гидролиза.

Поколения ингибиторов:

– первое поколение (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам): эффективны против многих β -лактамаз классов А, но не действуют на классы С (AmpC) и В (MBL);

– второе поколение (ванборбактам, ребоксактам, дурлобактам): разработаны для преодоления карбапенемаз (KPC) и иногда AmpC, активны в комбинации с карбапенемами.

Мобильные генетические элементы являются основным двигателем глобальной эпидемии резистентности.

R-плазмиды (плазмиды резистентности) — часто несут опероны (*r*-опероны), кодирующие устойчивость к нескольким классам антибиотиков одновременно (включая β -лактамазы). Конъюгативные плазмиды грамотрицательных бактерий способны к межвидовому и межродовому переносу (например, от *E. coli* к *Vibrio cholerae*), обеспечивая взрывное распространение генов.

Транспозоны и интегроны — часто встроены в плазмиды или хромосому и содержат кассеты генов, в том числе генов β -лактамаз (например, bla_{TEM}, bla_{NDM}). Интегроны могут захватывать и комбинировать различные гены устойчивости, создавая «мультирезистентные острова».

Современные стратегии разработки новых препаратов:

1) Создание новых β -лактамов, устойчивых к гидролизу (например, новые цефтаролин).

2) Разработка новых поколений ингибиторов β -лактамаз, активных против MBL и других трудноингибируемых ферментов.

3) Комбинированная терапия: сочетание β -лактама с ингибитором и антибиотиком другого класса для преодоления множественных механизмов резистентности.

4) Таргетинг (настройка) на неферментные механизмы: поиск соединений, подавляющих активный эффлюкс или повышающих проницаемость клеточной стенки.

Лекция 9

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Аминогликозиды — класс бактерицидных антибиотиков, характеризующихся наличием аminosахаров, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом (чаще всего — 2-дезоксистрептамином или стрептидином).

Открытие аминогликозидов (стрептомицин, 1943 г., Зельман Ваксман) стало прорывом в лечении туберкулеза.

Классификация аминогликозидов по поколениям и спектру:

I поколение: стрептомицин, канамицин, неомицин. Активны преимущественно против аэробных грамотрицательных палочек и микобактерий. Высокая ото- и нефротоксичность.

II поколение: гентамицин, тобрамицин, нетилмицин. Более широкий спектр против грамотрицательных бактерий.

III поколение: амикацин, изепамицин. Полусинтетические производные, устойчивые к действию многих бактериальных ферментов, инактивирующих аминогликозиды. Препараты резерва.

Стадии поступления аминогликозидов в клетки бактерий:

1) *Электростатическая адсорбция.* Положительно заряженные аминогруппы аминогликозида взаимодействуют с отрицательно заряженными группами (теиховые кислоты у грамположительных, ЛПС у грамотрицательных) на внешней поверхности мембраны. Это обратимое взаимодействие.

2) *Энергозависимое проникновение I (EDP-I).* После связывания происходит нарушение целостности мембраны, что облегчает дальнейшее проникновение антибиотика. Этот этап зависит от протонного градиента (Δp) и требует дыхания (окислительного фосфорилирования). Аминогликозиды неактивны против строгих анаэробов и бактерий в фазе покоя, так как у них отсутствует дыхательная цепь или она не активна.

3) *Энергозависимое проникновение II (EDP-II).* Антибиотик в больших количествах поступает в цитоплазму, преодолевая цитоплазматическую мембрану. Этот процесс связан с системой транспорта электронов и требует АТФ.

Этот механизм объясняет синергизм аминогликозидов с β -лактамами. *β -Лактамы, нарушая синтез клеточной стенки, облегчают диффузию аминогликозидов через поврежденный пептидогликановый слой* (ускоряют стадию I и II), что приводит к более быстрому и массивному накоплению препарата внутри клетки.

Резистентность к аминогликозидам — классический пример горизонтального переноса генов. Наиболее распространенный механизм — ферментативная модификация антибиотика.

Основные классы ферментов, обеспечивающих модификацию антибиотика:

1) Аминогликозид-фосфотрансферазы (APH) — фосфорилируют гидроксильные группы.

2) Аминогликозид-ацетилтрансферазы (AAC) — ацетилируют аминогруппы.

3) Аминогликозид-нуклеотидилтрансферазы (ANT) — аденилируют (нуклеотидилируют) гидроксильные группы.

Интегроны — генетические платформы, способные захватывать и экспрессировать гены кассет (включая гены устойчивости к аминогликозидам). Одна плаزمиды может нести несколько разных генов резистентности в составе интегрона, обеспечивая множественную лекарственную устойчивость.

Это объясняет быстрое распространение резистентности среди грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa в лечебных стационарах. Резистентность может передаваться не только внутри вида, но и между видами и родами бактерий.

Действие аминогликозидных антибиотиков на макроорганизм:

I. Нефротоксичность (острая канальцевая нефропатия).

Мишень: проксимальные извитые канальцы почек.

Механизм: после клубочковой фильтрации аминогликозиды связываются с анионными фосфолипидами мембран щеточной каемки клеток канальцев, поглощаются пиноцитозом и накапливаются в лизосомах. Это ингибирует лизосомальные фосфолипазы, приводит к образованию миелоидных тел (фосфолипидные включения) и гибели клеток. Нарушается реабсорбция, развивается острая почечная недостаточность (обычно обратимая).

II. Ототоксичность (кохлео- и вестибулотоксичность).

Мишень: волосковые сенсорные клетки кортиева органа (улитка) и вестибулярного аппарата (полукружные каналы).

Механизм: накопление в эндолимфе и перилимфе, нарушение синтеза белка и энергетического обмена в чувствительных клетках, образование активных форм кислорода (АФК), что ведет к апоптозу. Поражение необратимо.

Стрептомицин, гентамицин — преимущественно вестибулотоксичны; неомицин, канамицин — кохлеотоксичны.

III. Нейромышечный блок.

Аминогликозиды конкурируют с ионами кальция в пресинаптической мембране, подавляя высвобождение ацетилхолина. Может усиливаться при внутривенном быстром введении, у пациентов с миастенией, при совместном применении с миорелаксантами.

Факторы риска токсичности: длительный курс (>7-10 дней), высокие дозы, пожилой возраст, исходная патология почек, одновременный прием других нефро- или ототоксичных препаратов (петлевые диуретики, ванкомицин), гиповолемия.

Лекция 10

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

История открытия:

Хлортетрациклин (ауреомицин) — первый представитель, выделен в 1948 году (Бенджамин Дуггар) из лучистого гриба *Streptomyces aureofaciens*.

Окситетрациклин (террамицин) — выделен в 1950 году из *Streptomyces rimosus*.

Тетрациклин — получен в 1953 году путем гидрогенолиза хлортетрациклина.

Полусинтетические производные: доксициклин (1967) и миноциклин (1972).

Химическая структура:

Все тетрациклины имеют общую гидронафтаценовую структуру — четыре конденсированных шестичленных цикла.

Ключевые функциональные группы (определяют антибиотическую активность и хелатирующие свойства):

– С1-С3 Дикетонная система: ключевая для хелатирования ионов Mg^{2+} .

– С4 Диметиламиногруппа: необходима для связывания с рибосомой.

– С10-С12 Трикарбонилметановая система: участвует в хелатировании.

Поступление тетрациклинов в клетки микроорганизмов:

У грамположительных бактерий: тетрациклины проникают преимущественно путем пассивной диффузии через липофильный бислой цитоплазматической мембраны.

У грамотрицательных бактерий:

Первая стадия — проникновение через порины наружной мембраны. Происходит за счет пассивной диффузии. Менее липофильные природные тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин) используют гидрофильные каналы поринов (OmpF, OmpC). Более липофильные (доксициклин, миноциклин) проникают легче.

Вторая стадия — транспорт через цитоплазматическую мембрану. Это энергозависимый процесс, сопряженный с движущей силой протонов (ΔpH). Переносчик, вероятно, неспецифичен. Внутри клетки при нейтральном pH молекула тетрациклина протонируется и «застревает» в цитоплазме. Внутриклеточная активность тетрациклинов сильно зависит от внутриклеточного pH и наличия двухвалентных катионов (Mg^{2+} , Ca^{2+}), с которыми они образуют хелатные комплексы.

Механизм антибактериального действия.

Мишень: 30S-субъединица бактериальной рибосомы.

Молекулярный механизм:

- 1) Тетрациклин в комплексе с ионом Mg^{2+} проникает в цитоплазму.
- 2) Он обратимо связывается с коротким глубоким карманом на поверхности 16S рРНК 30S-субъединицы, в области S7 и S11 рибосомальных белков. Ключевой сайт связывания — нуклеотиды 965-967 (h34) и 1054-1056 (h31) в 16S рРНК.
- 3) Основное следствие: Тетрациклин блокирует доступ аминоацил-тРНК (aa-тРНК) к А-сайту рибосомы. Антибиотик стерически препятствует правильному позиционированию карбоксильного конца aa-тРНК.
- 4) Это приводит к прекращению элонгации пептидной цепи. Рибосома не может наращивать белок.

Тетрациклины являются *бактериостатическими антибиотиками*, то есть ингибируют синтез белка, но не убивают бактерию напрямую, давая иммунной системе хозяина возможность элиминировать патоген.

Устойчивость к тетрациклинам широко распространена и кодируется генами, расположенными как на хромосоме, так и на мобильных генетических элементах (плазмиды, транспозоны, интегроны). Это способствует быстрому межвидовому и межродовому распространению.

Классификация детерминант устойчивости.

Наиболее полная классификация (по Л.Б. Лейн и Т.М. Барбоса) делит детерминанты на 12 групп (tet (A) — tet (Z)) и несколько подгрупп по основному механизму: активный эффлюкс (отток) антибиотика из клетки; рибосомальная защита; ферментативная инактивация, модификация мишени (редко).

Из-за высокой распространенности резистентности природные тетрациклины (тетрациклин, окситетрациклин) утратили значение для лечения большинства системных инфекций.

Современные ниши применения:

1) *Инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями: доксициклин* — препарат выбора при риккетсиозах (сыпной тиф, лихорадка Ку), хламидиозах (орнитоз, урогенитальный хламидиоз), микоплазмозах, болезни Лайма (боррелиоз). Эффективность связана со способностью накапливаться в фагоцитах и хорошо проникать в ткани.

2) *Инфекции, вызванные устойчивыми к другим антибиотикам грамположительными кокками: миноциклин и тигециклин* (глицилциклин) применяются при инфекциях, вызванных MRSA (метициллин-резистентный *S. aureus*) и VRE (ванкомицин-резистентные энтерококки).

Тигециклин — первый представитель глицилциклинов, специально разработанный для преодоления основных механизмов резистентности: он не вытесняется эффлюксными насосами Tet(A)-E и сохраняет активность против рибосом, защищенных Tet(M) и Tet(O). Однако у него есть свои побочные эффекты, развитие резистентности *de novo*.

3) *Особые ситуации:* сибирская язва, холера (доксициклин), акне (длительная низкодозовая терапия тетрациклином или доксициклином для противовоспалительного действия), пародонтит (местное применение).

Лекция 11

МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Макролиды — один из важнейших классов антибиотиков, история которых начинается с открытия *эритромицина* в 1952 году.

Химическое строение: основу молекулы макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо (от 14- до 16-членного), к которому ковалентно присоединены одна или несколько дезоксисахаров (аминосахара, нейтральные сахара). Именно кольцо является *фармакофором*.

Классификация по размеру лактонного кольца:

1) 14-членные макролиды: эритромицин, кларитромицин, рокситромицин (наиболее изученная группа).

2) 15-членные макролиды (азалиды): азитромицин — имеет атом азота в кольце, что придает уникальные фармакокинетические свойства (длительный $T_{1/2}$, высокие концентрации в тканях).

3) 16-членные макролиды: джозамицин, мидекамицин, спирамицин (чаще имеют природное происхождение и несколько иной спектр активности).

Эволюция поколений:

I поколение. Эритромицин (низкая кислотоустойчивость, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ).

II поколение (полусинтетические). Кларитромицин, рокситромицин, азитромицин. Улучшенная фармакокинетика, расширенный спектр, лучшая переносимость.

III поколение (кетолиты). Телитромицин. Структурно модифицированы для преодоления наиболее частого механизма резистентности (модификация мишени). Обладают активностью против некоторых штаммов, устойчивых к классическим макролидам.

Механизм действия макролидов на бактериальную клетку.

Молекулярная мишень: 50S субъединица бактериальной рибосомы, а именно пептидилтрансферазный центр 23S рРНК (домен V).

Механизм ингибирования:

1) Связывание. Молекула макролида обратимо связывается с узким туннелем для выхода растущей пептидной цепи вблизи каталитического центра рибосомы.

2) Блокада элонгации. Антибиотик не препятствует связыванию aa-тРНК и образованию пептидной связи как таковой. Его ключевая роль — физическая блокада туннеля для выхода пептида. Это приводит к преждевременной диссоциации растущего пептидил-тРНК комплекса с рибосомы.

3) Синтез белка останавливается на стадии элонгации, когда длина пептидной цепи достигает примерно 6-8 аминокислот (для 14- и 15-членных макролидов). 16-членные макролиды могут позволять синтез более длинных пептидов, но также в итоге блокируют процесс.

Спектр активности: В основном грамположительные кокки (стрептококки, включая *S. pneumoniae*, стафилококки, энтерококки), внутриклеточные и атипичные патогены (*Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*), некоторые грамотрицательные палочки (*Campylobacter*, *Bordetella*), а также анаэробы и спирохеты.

Устойчивость к макролидам кодируется как хромосомными, так и плазмидными генами и реализуется через **три основных механизма:** модификация мишени, активное выведение антибиотика (эффлюкс), ферментативная инактивация.

Применение макролидов (тилозин, тилмиколин, тиамулин, спирамицин) в ветеринарии и животноводстве имеет серьезные эпидемиологические последствия.

Цели применения:

1) *Терапия и метафилактика респираторных и кишечных инфекций у животных* (свиней, птицы, крупного рогатого скота).

2) *Стимуляция роста* (использовалось ранее, сейчас во многих странах запрещено для антибиотиков, важных для медицины человека).

Риски и последствия:

1) *Селекция резистентных штаммов.* Массовое применение создает мощное селективное давление, приводя к накоплению в популяциях животных бактерий с *erm* и *mef* генами.

2) *Передача резистентности человеку:*

Прямой путь: через контакт с животными, продуктами животноводства.

Опосредованный путь: через окружающую среду — навоз, почву, воду, где резистентные гены могут передаваться от сапрофитной флоры к патогенной через мобильные генетические элементы (плазмиды, транспозоны).

3) *Формирование резервуаров устойчивости:* Сельскохозяйственные животные становятся резервуарами генов резистентности (*erm*, *mef*), которые затем циркулируют в экосистеме, снижая клиническую эффективность макролидов в медицине.

Антибиотики — ингибиторы внерибосомных функций. Внерибосомные функции — это процессы, не связанные напрямую с работой рибосомы (синтез белка). Примеры таких мишеней и ингибиторов:

Таблица 2 — Антибиотики — ингибиторы внерибосомных функций

Мишень / Процесс	Класс антибиотика / Пример	Принцип действия
Биосинтез клеточной стенки	β -лактамы (пенициллины), гликопептиды (ванкомицин), липопептиды (даптомицин)	Ингибирование синтеза пептидогликана на различных этапах
Репликация ДНК	Хинолоны (ципрофлоксацин)	Ингибирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV
Транскрипция (синтез РНК)	Рифампицины (рифампицин)	Связывание с β -субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы
Метаболизм фолиевой кислоты	Сульфаниламиды, триметоприм	Конкурентное ингибирование ферментов синтеза тетрагидрофолиевой кислоты
Функции цитоплазматической мембраны	Полимиксины (колистин)	Разрушение целостности мембраны за счет детергентного действия

Лекция 12 ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С ДНК

Противоопухолевые соединения, взаимодействующие с ДНК:

Общая характеристика: эти препараты не являются антибиотиками в классическом микробиологическом понимании (не действуют на бактерии), но многие из них имеют природное происхождение (продуценты актиномицеты) и сходные механизмы повреждения ДНК. Их ключевая задача — ингибировать быстро делящиеся клетки злокачественных опухолей.

Основные группы и механизмы действия:

1) *Алкилирующие агенты* (Циклофосфамид, Мелфалан, Темозоломид). Ковалентно присоединяют алкильную группу к основаниям ДНК (чаще к гуанину в позиции N7), что приводит к сшивкам нитей ДНК (интер- и интрацепочечные), неправильному спариванию оснований, разрывам ДНК при попытке репарации.

2) *Соединения, интеркалирующие в ДНК* (Антрациклины: Доксорубин, Даунорубин; Актиномицин D). Плоские молекулы препарата встраиваются (интеркалируют) между соседними парами оснований в двойной спирали ДНК. Деформация спирали вызывает ингибирование работы топоизомераз, блокирование транскрипции и репликации. Антрациклины также генерируют свободные радикалы, повреждающие ДНК и мембраны.

3) *Ингибиторы топоизомераз* (Топотекан, Иринотекан — ингибиторы топоизомеразы I; Этопозид, Тенипозид — ингибиторы топоизомеразы II). Ингибиторы стабилизируют ковалентный промежуточный комплекс «фермент-ДНК», предотвращая повторное сшивание цепей ДНК. Это приводит к накоплению летальных двуцепочечных разрывов ДНК.

Влияние на макроорганизм:

- Целевое действие: подавление роста опухолевых клеток.
- Побочные эффекты (токсичность): обусловлены воздействием на быстро пролиферирующие клетки макроорганизма.
- Миелосупрессия: угнетение костного мозга, приводящее к лейкопении, тромбоцитопении, анемии.
- Гастроинтестинальная токсичность: мукозит, диарея (поражение эпителия желудочно-кишечного тракта).

- Кардиотоксичность (особенно у антрациклинов).
- Нефро- и гепатотоксичность.
- Иммуносупрессия.
- Мутагенный и канцерогенный потенциал (риск вторичных опухолей).

Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот у бактерий — антибиотики, избирательно нарушающие процессы синтеза ДНК и РНК у прокариот. Ключевые мишени: ферменты репликации (ДНК-гираза, топоизомераза IV), фермент транскрипции (РНК-полимераза), метаболические пути синтеза предшественников нуклеотидов (фолиевой кислоты).

Синтетические антибактериальные препараты:

- 1) *Группа сульфаниламидов* — ингибирование синтеза пуринов.
- 2) *Фторхинолоны* — ингибирование репликации ДНК.

Антибиотики и химиотерапевтические агенты, воздействующие на ДНК, используются для борьбы с инфекциями и онкологическими заболеваниями. Однако именно с этими группами связаны серьезные проблемы токсичности для макроорганизма (противоопухолевые) и быстрого развития резистентности (противомикробные).

Лекция 13

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ

1. *Преаналитический этап*: правильный забор мокроты (не слюны), крови (объем, время, кратность), мочи (средняя порция), раневого отделяемого (тампон с жизнеспособной тканью).

Оценка приемлемости образца: микроскопия мокроты (критерий Бартлетта), подсчет клеток в моче, оценка контаминации.

2. *Выбор метода тестирования*: диско-диффузионный, серийных разведений, автоматизированные системы.

3. *Расширенная фенотипическая диагностика* — выявление конкретных механизмов резистентности.

4. *Интерпретация результатов*.

5. *Составление заключения*.

Лекция 14

ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, ЭУБИОТИКИ

I. Пробиотики (Probiotics) — живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина.

1. Живые — это принципиально. Эффект обусловлен метаболически активными клетками. Технология производства (лиофилизация) и форма препарата должны обеспечивать жизнеспособность до момента действия в целевом отделе ЖКТ (обычно тонкая и толстая кишка).

2. Адекватные количества — как правило, это не менее 10^9 – 10^{11} КОЕ на дозу. Это необходимо для преодоления бактерицидного барьера желудка, действия желчи и конкурентного давления аутохтонной микробиоты.

Аутохтонная микробиота (или микрофлора) — это совокупность микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов), которые постоянно живут и размножаются в определенной среде обитания (например, в воде, почве, кишечнике человека, на коже), являясь её естественными и неотъемлемыми обитателями, в отличие от аллохтонной (привнесённой извне), которая временно попадает в эту среду. Её состав стабилен и характерен для конкретного места.

3. Польза здоровью — эффект должен быть доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Польза не является универсальным свойством рода или вида — она штаммоспецифична.

Основные роды/виды, используемые в качестве пробиотиков:

Молочнокислые бактерии (LAB): *Lactobacillus* spp. (например, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* NCFM), *Lacticaseibacillus* spp., *Ligilactobacillus* spp., *Lactiplantibacillus* spp. (новая номенклатура 2020 г.), *Bifidobacterium* spp. (например, *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12), *Streptococcus thermophilus*.

Нелактозные пробиотики: Дрожжи *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (устойчивы к антибиотикам), спорообразующие бактерии *Bacillus coagulans*, *Bacillus clausii*.

Механизмы действия пробиотиков (микроб-микроб и микроб-хозяин):

1. Конкурентное исключение: конкуренция за рецепторы адгезии на эпителиоцитах (колонизационная резистентность) и за нутриенты.

2. Синтез антимикробных веществ: органических кислот (молочная, уксусная) — снижение pH; бактериоцинов (низин, лактоцин) — пептидов с узким или широким спектром антимикробной активности; перекиси водорода.

3. Модуляция иммунного ответа хозяина. Пробиотики могут: стимулировать продукцию секреторного IgA, модулировать цитокиновый профиль (сдвиг в сторону противовоспалительных IL-10, TGF-β), взаимодействовать с Toll-подобными рецепторами (TLR) дендритных клеток и макрофагов.

4. Укрепление барьерной функции: индукция синтеза муцина, увеличение экспрессии белков плотных контактов (окклюдин, зонулин).

Проблемы пробиотиков: штаммоспецифичность эффекта (нельзя экстраполировать данные по одному штамму на весь вид); временность колонизации: большинство пробиотиков не колонизируют кишечник перманентно, а транзиторно проходят через ЖКТ, вопрос безопасности (риск оппортунистических инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, возможность горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности).

II. Пребиотики (Prebiotics) — субстрат, который избирательно утилизируется микроорганизмами хозяина, принося пользу здоровью.

Классические пребиотики (олигосахариды): фруктоолигосахариды, инулин — селективный субстрат для бифидобактерий, галактоолигосахариды, лактулоза — синтетический дисахарид, пребиотик и слабительное.

Синбиотики (Synbiotics) — это комбинация пробиотика и пребиотика, где пробиотик избирательно стимулирует рост введенного пробиотического штамма. Различают: *комплементарные* — пробиотик и пребиотик работают независимо, но суммируют эффект; *синергистические* — пребиотик специфически стимулирует введенный пробиотический штамм (например, *Lactobacillus* + лактулоза).

III. Эубиотики (Eubiotics, eu — истинный) — вещества или препараты, способствующие поддержанию или восстановлению нормального состава и функции микробиоты. В ветеринарии и животноводстве *эубиотики* — это часто кормовые добавки, направленные на улучшение микробного статуса ЖКТ и продуктивности.

Постбиотики (Parabiotics) — нежизнеспособные бактериальные продукты или клетки, оказывающие физиологический эффект на хозяина. В него входят: инактивированные бактериальные клетки, бактериальные лизаты, метаболиты (экзополисахариды, бактериоцины, витамины), короткоцепочечные жирные кислоты, ферменты, витамины, фитопрепараты, нормализующие среду обитания микробиоты.

3. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

3.1 ЛАБОРАТОРНЫЕ ЗАНЯТИЯ: ВОПРОСЫ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ

Лабораторное занятие 1 ПРОДУКЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (ЧАСТЬ 1)

1. История открытия антимикробных препаратов и антибиотиков.
2. Развитие исследований по обнаружению антибиотиков, определению их действия и выделению штаммов-продуцентов.
3. Характеристика антибиотиков как вторичных метаболитов.
4. Продукция антибиотиков различными группами про- и эукариотических микроорганизмов.
5. Методические подходы к селекции штаммов-продуцентов антибиотиков: ступенчатый отбор на примере получения продуцента пенициллина; методы «метаболической инженерии», генно-инженерные подходы, методы мутасинтеза.

Лабораторное занятие 2 ПРОДУКЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (ЧАСТЬ 2)

1. Биосинтез антибиотиков из ацетатных и пропионатных единиц.
2. Синтез антибиотиков нерибосомным путем и т.д.
3. Антибиотики и их характеристика, особенности биосинтеза.
4. Промышленное получение антибиотиков: зависимость процесса от условий внешней среды и условий культивирования.
5. Природные, синтетические и полусинтетические антибиотики.
6. Роль антибиотикообразования в жизненном цикле штаммов-продуцентов, связь с дифференцировкой клеток.
7. Регуляторы синтеза антибиотиков, химическая природа соединений и их классификация.
8. Механизмы защиты штаммов-продуцентов от продуцируемых антибиотических веществ.

Лабораторное занятие 3 ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (ЧАСТЬ 1)

1. Классификация по механизму биологического действия, химической структуре, спектру действия.
2. Бактерицидные и бактериостатические антибиотики, количественные показатели, характеризующие их активность.
3. Основные требования к антимикробным веществам, применяемым в клинической практике.
4. Химиотерапия и химиопрофилактика инфекционных заболеваний.

Лабораторное занятие 4
ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ (ЧАСТЬ 2)

1. Механизмы поступления антибиотиков в клетку: роль отдельных химических компонентов, специфические и неспецифические каналы поступления.
2. Антисептические, дезинфицирующие и другие противомикробные препараты. Механизмы действия на микробные клетки (окислительный, деструктивный и т.д.).
3. Устойчивость к антимикробным веществам за счет различных механизмов. Устойчивость за счет образования биопленок.
4. Характеристика повреждающего действия антибиотиков на уровне цитоплазматической мембраны клеток. Каналообразующие антибиотики.
5. Антибиотики, ингибирующие образование клеточной стенки на стадии синтеза предшественников и включения их в полимер и их характеристика. Механизмы устойчивости к данным препаратам.

Лабораторное занятие 5
ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИБИОТИКОВ

1. Антибиотики β -лактамной природы, современная система их классификации.
2. Механизм и мишень действия антибиотиков β -лактамной природы в клетке.
3. Происхождение и эволюция устойчивости, ее различные типы: на уровне пенициллинсвязывающих белков и β -лактамаз.
4. β -лактамазы как ферменты, их особенности. Современные системы классификации. Понятие об ингибиторах β -лактамаз.
5. Роль плазмид и транспозонов в распространении устойчивости β -лактамаз как направление при создании препаратов новых поколений.

Лабораторное занятие 6
**ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИЙ
НА ПАТОГЕННЫЕ ОРГАНИЗМЫ (ЧАСТЬ 1)**

1. Аминогликозидные антибиотики, их химическая структура и разнообразие.
2. Поступление аминогликозидов в клетки бактерий, стадии процесса.
3. Механизм биологического действия аминогликозидов (на примере стрептомицина).
4. Ферментативный механизм устойчивости и роль плазмид в распространении детерминант резистентности.
5. Действие аминогликозидных антибиотиков на макроорганизм.

Лабораторное занятие 7
**ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИЙ
НА ПАТОГЕННЫЕ ОРГАНИЗМЫ (ЧАСТЬ 2)**

1. Открытие и химическая структура тетрациклиновых антибиотиков. Поступление их в клетки микроорганизмов. Механизм антибактериального действия.
2. Особенности развития устойчивости к препаратам (тетрациклиновым антибиотикам). Классификация детерминант устойчивости.
3. Использование антибиотиков тетрациклинового ряда в антибиотикотерапии.
4. Группа макролидных антибиотиков, особенности их химического строения и действия на бактериальную клетку.
5. Типы устойчивости к антибиотикам-макролидам.
6. Использование макролидных антибиотиков в сельском хозяйстве.
7. Антибиотики — ингибиторы внерибосомных функций.

Лабораторное занятие 8

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ (ЧАСТЬ 1)

1. Противоопухолевые соединения и механизмы их действия. Влияние данных препаратов на макроорганизм.
2. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, их общая характеристика. Рифампицин и ингибирование активности РНК-полимеразы.
3. Группа синтетических сульфаниламидов и фторхинолонов, ингибирование синтеза пуринов и репликации ДНК.
4. Поступление фторхинолонов в клетку, особенности действия на ДНК-гиразу.
5. Современные представления о механизмах устойчивости к фторхинолонам.

Лабораторное занятие 9

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ (ЧАСТЬ 2)

1. Антибиотики в пищевой и консервной промышленности.
2. Антибиотики в сельском хозяйстве.
3. Пребиотики.
4. Пробиотики.
5. Эубиотики.
6. Характеристика препаратов пробиотиков, пребиотиков и эубиотиков.

3.2 ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Темы рефератов и презентаций:

1. История развития исследований по антимикробным средствам.
2. Роль Л. Пастера, Р. Коха, П. Эрлиха в формировании представлений о характере действия антимикробных средств.
3. Микробиологические исследования в Беларуси.
4. Предприятия микробиологической промышленности в Беларуси.
5. Промышленное получение антибиотиков.
6. Селекция штаммов-продуцентов антибиотиков.
7. Направленный биосинтез антибиотиков.
8. Экологические проблемы в науке об антибиотиках.
9. Микробиологические требования к качеству лекарственных средств.
10. Использование антибиотиков в сельском хозяйстве.
11. Использование антибиотиков в пищевой промышленности.
12. Значение антибиотиков в жизнедеятельности продуцентов.
13. Понятие о пробиотиках и область их использования.
14. Образование антибиотиков в природе и их биологическая роль.
15. Основные методы выделения микробов - продуцентов антибиотиков.
16. Методы идентификации микроорганизмов-продуцентов антибиотиков.
17. Методы определения антибиотической активности микроорганизмов.
18. Бета-лактамы антибиотиков - пенициллины.
19. Ингибиторзащищенные бета-лактамы.
20. Хинолоны.
21. Антибиотические вещества высших растений.
22. Антибиотики животного происхождения.

23. Антибиотики грибного происхождения.
24. Факторы, способствующие формированию у микроорганизмов антибиотикорезистентности.
25. Микробиолог: теоретик, исследователь, практик.

Примерные перечни заданий самостоятельной работы:

– задания, формирующие достаточные знания по изученному учебному материалу на уровне узнавания: показать на тематических таблицах этапы синтеза антимикробных средств. Высшая оценка за выполнение заданий уровня — 6 баллов.

– задания, формирующие компетенции на уровне воспроизведения: воспроизвести определения и термины; сопоставить название антимикробного средства с его действием на микроорганизм; составить схему синтеза антибиотиков из предложенных элементов. Высшая оценка за выполнение заданий уровня — 8 баллов.

– задания, формирующие компетенции на уровне применения полученных знаний: оценить диализабельность антибактериальных веществ, синтезировать антибиотики и получить их препараты, исследовать антагонистическое действие бактерий на патогенные организмы, определить пенициллиназную активность микроорганизмов. Высшая оценка за выполнение заданий уровня — 10 баллов.

3.3 ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ ПО ТЕМАМ

ВВЕДЕНИЕ

1. Кто является первооткрывателем пенициллина и в каком году?

- 1) Пауль Эрлих, 1909 г.
- 2) Александр Флеминг, 1928 г.
- 3) Зельман Ваксман, 1943 г.
- 4) Говард Флори и Эрнст Чейн, 1940 г.
- 5) Луи Пастер, 1877 г.

2. Какой препарат, открытый Паулем Эрлихом в 1909 году, стал первым в мире синтетическим противомикробным средством и положил начало химиотерапии?

- 1) Стрептомицин.
- 2) Аспирин.
- 3) Сальварсан.
- 4) Сульфаниламид.
- 5) Пенициллин.

3. Ученые Говард Флори и Эрнст Чейн вошли в историю тем, что:

- 1) Первыми наблюдали антибактериальный эффект плесени.
- 2) Впервые выделили чистый пенициллин и доказали его эффективность на животных и людях.
- 3) Открыли антибиотики широкого спектра действия.
- 4) Создали первый синтетический антибиотик.
- 5) Открыли механизм действия сульфаниламидов.

4. Какой класс антимикробных препаратов был открыт первым в 1930-х годах и стал широко применяться до внедрения пенициллина?

- 1) Тетрациклины.
- 2) Цефалоспорины.
- 3) Сульфаниламиды.
- 4) Аминогликозиды.
- 5) Макролиды.

5. Кто открыл стрептомицин и ввел в научный обиход термин «антибиотик»?

- 1) Роберт Кох.
- 2) Зельман Ваксман.
- 3) Александр Флеминг.
- 4) Луи Пастер.
- 5) Жозеф Мейстер.

6. Что доказал эксперимент Луи Пастера с колбами с лебединой шеей в контексте борьбы с микроорганизмами?

- 1) Существование анаэробных бактерий.
- 2) Возможность уничтожения микробов высокой температурой.
- 3) Что микроорганизмы не самозараждаются, а попадают извне, и их рост можно предотвратить.
- 4) Принцип работы вакцин.
- 5) Специфичность ферментов.

7. До открытия антибиотиков эра антисептики в хирургии связана с именем:

- 1) Роберта Коха.
- 2) Джозефа Листера.
- 3) Ильи Мечникова.
- 4) Рональда Росса.
- 5) Игнаца Земмельвейса.

8. Первый антибиотик, полученный искусственным путем, это:

- 1) Пенициллин.
- 2) Стрептомицин.
- 3) Хлорамфеникол.
- 4) Цефалоспорин.
- 5) Сульфаниламид.

9. Что стало ключевой предпосылкой открытия пенициллина Флемингом?

- 1) Заражение чашки Петри бактериями из лабораторного холодильника.
- 2) Попадание споры плесени *Penicillium notatum* в чашку Петри со стафилококком.
- 3) Намеренное смешивание плесени и бактерий для изучения их взаимодействия.
- 4) Использование загрязненной воды для мытья посуды.
- 5) Перегревание питательной среды.

10. Почему открытие антимикробных средств в первой половине XX века называют «золотым веком» антибиотиков?

- 1) Антибиотики тогда стоили очень дорого, как золото.
- 2) Было открыто большинство основных классов антибиотиков, к которым у бактерий еще не была развита широкая резистентность.
- 3) В этот период антибиотики применяли только для лечения знатных особ.
- 4) Все открытия были сделаны в одной стране.
- 5) Антибиотики того времени были эффективны против вирусов.

11. Кто ввел в научный оборот термин «антибиоз», описывающий явление подавления одного микроорганизма другим?

- 1) З. Ваксман.
- 2) А. Флеминг.
- 3) Л. Пастер.
- 4) Д. Ланчини.
- 5) И. Мечников.

12. Какое из следующих утверждений является ключевым отличием антисептиков от антибиотиков?

- 1) Антибиотики имеют только природное происхождение, а антисептики — синтетическое.
- 2) Антисептики обладают более широким спектром действия, чем антибиотики.
- 3) Антибиотики используются только местно, а антисептики — системно.
- 4) Антисептики используются для местной обработки, а антибиотики являются частью биологической антисептики и действуют изнутри организма.
- 5) Антисептики всегда являются бактерицидными, а антибиотики — бактериостатическими.

13. Какая из приведенных классификаций антибиотиков основана на их химическом строении и включает группу β -лактамов?

- 1) Классификация по спектру биологической активности.
- 2) Классификация по происхождению продуцента.
- 3) Классификация Д. Ланчини.
- 4) Классификация по характеру воздействия на клетку.
- 5) Классификация по механизму биологического действия.

14. Какой микроорганизм является продуцентом антибиотика пенициллина?

- 1) Актиномицеты.
- 2) Бактерии рода *Bacillus*.
- 3) Плесневые грибы.
- 4) Бактерии рода *Streptomyces*.
- 5) Высшие растения.

15. Какой процесс описывает фаза трофофазы в биосинтезе антибиотиков?

- 1) Замедление роста и быстрое накопление антибиотика.
- 2) Быстрое накопление биомассы при отсутствии синтеза антибиотика.
- 3) Разрушение клеточных стенок микробов-продуцентов.
- 4) Мутационный синтез новых соединений.
- 5) Обеззараживание питательной среды.

16. Какой метод получения антибиотиков предполагает использование блокированных мутантов и введение аналогов предшественников для синтеза новых?

- 1) Химический синтез.
- 2) рДНК-биотехнологии.
- 3) Мутационный биосинтез (мутасинтез).
- 4) Прямая ферментация.
- 5) Биологическая антисептика.

17. К какой группе по механизму действия относятся антибиотики тетрациклины и макролиды?

- 1) Ингибиторы синтеза клеточной стенки.
- 2) Ингибиторы матричного синтеза белка.
- 3) Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот.
- 4) Ингибиторы функционирования цитоплазматической мембраны.
- 5) Бактериолитические агенты.

18. Какое из перечисленных веществ является примером природного антисептика?

- 1) Хлоргексидин.
- 2) Триклозан.
- 3) Перекись водорода.
- 4) Прополис.
- 5) Повидон-йод.

19. Какая из перечисленных групп микроорганизмов продуцирует наибольшее количество известных природных антибиотиков?

- 1) Плесневые грибы.
- 2) Бактерии рода *Pseudomonas*.
- 3) Актиномицеты.
- 4) Низшие растения.
- 5) Эукариотические водоросли.

20. Что такое дезинфекция?

- 1) Удаление загрязнений и мертвых тканей из раны.
- 2) Создание стерильных условий для предотвращения инфицирования.
- 3) Процесс уничтожения микроорганизмов на предметах и поверхностях.
- 4) Применение антитоксинов для борьбы с инфекцией.
- 5) Использование веществ, подавляющих рост микробов на коже и ранах.

БИОСИНТЕЗ АНТИБИОТИКОВ

1. Что является основным признаком, отличающим истинные антибиотики (природного происхождения) от химиотерапевтических средств?

- 1) Спектр антимикробного действия.
- 2) Токсичность для человека.
- 3) Продукты вторичного метаболизма микроорганизмов, образующиеся в определенную фазу роста.
- 4) Растворимость в воде.
- 5) Устойчивость к бета-лактамазам.

2. Какой из перечисленных путей биосинтеза является основным для образования тетрациклинов и макролидов (например, эритромицина)?

- 1) Путь шикимата.
- 2) Поликетидный путь (с использованием поликетидных синтаз, PKS).
- 3) Путь мевалоновой кислоты (для терпеноидов).
- 4) Нуклеозидный путь.
- 5) Путь образования бета-лактамного кольца.

3. Какие ферментные комплексы отвечают за синтез многих пептидных антибиотиков (например, грамицидина, бацитрацина), работая по принципу конвейера без участия рибосом?

- 1) Рибосомы 70S.
- 2) Нерибосомальные пептидные синтетазы (NRPS).
- 3) Поликетидные синтазы (PKS).
- 4) Бета-лактамазы.
- 5) Транспептидазы.

4. Из какого предшественника образуется бета-лактамное кольцо в природных пенициллинах?

- 1) Пуриновых оснований.
- 2) Три аминокислоты: L-цистеин, L-валин, L- α -аминоадипиновая кислота (для цефалоспоринов).
- 3) Ацетата и малоната.
- 4) Глюкозы и галактозы.
- 5) Холестерина.

5. Что представляет собой «адаптационная фаза», часто наблюдаемая перед началом активного биосинтеза антибиотиков в промышленных условиях?

- 1) Фаза быстрого роста культуры и потребления основного источника углерода.
- 2) Период, когда исчерпывается легкодоступный источник питания (например, глюкоза) и клетки переключаются на вторичный метаболизм.

- 3) Фаза деградации антибиотика ферментами клетки.
 - 4) Фаза спорообразования.
 - 5) Фаза индукции синтеза бета-лактамаз.
- 6. Какой класс антибиотиков синтезируется путем конденсации аминсахаров и агликонового фрагмента, образуя гликозидные связи?**
- 1) Бета-лактамы.
 - 2) Полипептиды.
 - 3) Аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин).
 - 4) Макролиды.
 - 5) Тетрациклины.
- 7. Что такое «гены устойчивости», часто расположенные в том же кластере генов, что и гены биосинтеза антибиотика у продуцента?**
- 1) Гены, кодирующие ферменты первичного метаболизма.
 - 2) Гены, подавляющие синтез антибиотика.
 - 3) Гены, защищающие продуцент от действия собственного антибиотика.
 - 4) Гены, отвечающие за транспорт антибиотика в клетку.
 - 5) Гены регуляции фазы роста.
- 8. Какой подход в комбинаторной биологии позволяет получать новые «ненатуральные» природные антибиотики, модифицируя их структуру на генетическом уровне?**
- 1) Химическая модификация готовой молекулы.
 - 2) Генетическое репрограммирование мультиферментных комплексов (NRPS, PKS) путем обмена модулями или доменами.
 - 3) Селекция случайных мутантов.
 - 4) Полный химический синтез молекулы.
 - 5) Использование ингибиторов ферментов биосинтеза.
- 9. Что является ключевым предшественником для биосинтеза хлорамфеникола?**
- 1) Ацетил-КоА.
 - 2) Пара-аминобензойная кислота (через путь шикимата).
 - 3) Пуриновое кольцо.
 - 4) Лактоны.
 - 5) Аминокислота орнитин.
- 10. Какова основная цель «направленного биосинтеза» в промышленном получении антибиотиков?**
- 1) Полностью остановить процесс биосинтеза.
 - 2) Направлять процесс в сторону преимущественного образования нужного антибиотика путем добавления специфических предшественников в культуральную среду.
 - 3) Увеличить скорость роста биомассы.
 - 4) Заставить клетку синтезировать два разных антибиотика одновременно.
 - 5) Усилить спорообразование.

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПОЛУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

- 1. Какой метод выращивания микроорганизмов-продуцентов является наиболее перспективным в современных условиях?**
- 1) Поверхностное культивирование.
 - 2) Переносные проекты.
 - 3) Глубинное культивирование.
 - 4) Аэродинамическое культивирование.
 - 5) Волокнистое культивирование.

2. Какое устройство используется для аэрации культуры в ферментере?

- 1) Система засеянного.
- 2) Центрифуга.
- 3) Барботер.
- 4) Фильтр-пресс.
- 5) Вакуум-сушильный шкаф.

3. Какой способ стерилизации воздуха является широко распространенным и экономически выгодным?

- 1) Перегретый пар.
- 2) Ультрафиолетовое облучение.
- 3) Химическая стерилизация.
- 4) Использование волокнистых фильтров (стеклянная вата).
- 5) Ионообменная сорбция.

4. В какой фазе развития культуры микроорганизмов наблюдается максимум биосинтеза антибиотика?

- 1) В тропофазе (фазе быстрого роста).
- 2) В начале идиофазы.
- 3) В фазе покоя.
- 4) В стадии отмирания культуры.
- 5) В лаг-фазе.

5. Какие вещества используются для борьбы с пеной в ферментерах?

- 1) Только минеральные масла.
- 2) Только механические способы.
- 3) Только силиконы.
- 4) Поверхностно-активные вещества (масла, жиры, спирты).
- 5) Только ионообменные смолы.

6. Как называется технология, позволяющая получать новые антибиотики путем манипуляций с генами?

- 1) Индуцированный мутагенез.
- 2) Глубокая селекция.
- 3) Технология рекомбинантных ДНК.
- 4) Ионообменная сорбция.
- 5) Метод глубокого культивирования.

7. К основным методам на стадии выделения и очистки антибиотиков не относится:

- 1) Экстракция.
- 2) Сорбция на ионообменниках.
- 3) Гигиенирование продукции.
- 4) Осаждение.
- 5) Сушка.

8. Какое свойство НЕ является общим для всех антибиотиков согласно тексту?

- 1) Их мишенью является не макроорганизм, а микроорганизм.
- 2) Активность со временем может снижаться из-за резистентности.
- 3) Они не вызывают перекрестной резистентности.
- 4) Они избирательно угнетают жизнедеятельность микроорганизмов.
- 5) Это самая многочисленная группа лекарственных средств.

9. Какой метод сушки позволяет работать с большими количествами антибиотика и проходит очень быстро?

- 1) Сушка в вакуум-сушильном шкафу.
- 2) Распылительная сушка.
- 3) Диафильная сушка.
- 4) Сушка методом взвешенного слоя.
- 5) Криогенная сушка.

10. Для чего антибиотики используются в пищевой промышленности?

- 1) Для обогащения продуктов витаминами.
- 2) Для изменения вкусовых качеств.
- 3) Для снижения длительности термообработки продуктов.
- 4) В качестве консервантов для всех типов продуктов.
- 5) Для прямого лечения заболеваний у животных.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА АНТИБИОТИКОВ

1. Что является ключевым физиологическим признаком перехода микроорганизма-продуцента от фазы роста (трофофазы) к фазе синтеза антибиотиков (идиофазы)?

- 1) Истощение в среде кислорода.
- 2) Начало процесса спорообразования.
- 3) Истощение в среде легкоусвояемого источника углерода (например, глюкозы).
- 4) Резкое повышение рН среды.
- 5) Накопление большого количества АТФ в клетке.

2. Какие низкомолекулярные сигнальные молекулы, выделяемые микробными клетками в среду и регулирующие вторичный метаболизм в зависимости от плотности популяции, играют ключевую роль в индукции синтеза многих антибиотиков?

- 1) Гормоны.
- 2) Аутоиндукторы (например, гамма-бутиролактоны у стрептомицетов).
- 3) Витамины.
- 4) Токсины.
- 5) Феромоны полового размножения.

3. Как называется широко распространённый механизм негативной регуляции, при котором конечный продукт (антибиотик) подавляет активность ключевого фермента собственного биосинтеза?

- 1) Катаболитная репрессия.
- 2) Индукция.
- 3) Обратная связь по конечному продукту (feedback inhibition).
- 4) Ауторегуляция.
- 5) Кооперативное ингибирование.

4. Что такое «катаболитная репрессия» в контексте синтеза антибиотиков?

- 1) Стимуляция синтеза ферментов вторичного метаболизма продуктами катаболизма.
- 2) Подавление синтеза антибиотиков в присутствии легкоусвояемых источников углерода (глюкозы) за счет воздействия на уровень цАМФ и активность промоторов.
- 3) Репрессия катаболических путей под действием антибиотика.
- 4) Распад (катаболизм) молекулы антибиотика самой клеткой-продуцентом.
- 5) Ингибирование катаболизма аминокислот.

5. К какому классу специфических регуляторных белков относятся транскрипционные факторы (например, ActII-ORF4, RedD), которые непосредственно активируют транскрипцию кластеров генов биосинтеза определённых антибиотиков у актиномицетов?

- 1) Репрессоры.
- 2) Сенсорные киназы.
- 3) Белки-активаторы пути ответа (SARP - Streptomyces Antibiotic Regulatory Protein).
- 4) Глобальные регуляторы.
- 5) Сигма-факторы РНК-полимеразы.

6. Какой вторичный мессенджер часто опосредует реакцию клетки на различные стрессовые факторы (голодание, тепловой шок) и может выступать в роли индуктора синтеза антибиотиков?

- 1) ГМФ (гуанозинмонофосфат).
- 2) прGpp (магическая пятёрка) — гуанозинтетрафосфат, сигнал «строгого ответа».
- 3) Инозитолтрифосфат (IP3).
- 4) Никотинамидадениндинуклеотид (НАД).
- 5) Ацетил-КоА.

7. Какую роль играют двухкомпонентные регуляторные системы в контроле биосинтеза антибиотиков?

- 1) Непосредственный катализ образования антибиотика.
- 2) Приём внешних сигналов (например, концентрации аутоиндуктора) и передача их на уровень транскрипции целевых генов.
- 3) Транспорт готового антибиотика из клетки.
- 4) Обеспечение устойчивости продуцента к собственному антибиотику.
- 5) Разрушение молекул аутоиндукторов.

8. Какой из перечисленных факторов внешней среды НЕ является типичным индуктором или усилителем синтеза антибиотиков в промышленных биотехнологиях?

- 1) Ограничение по фосфату в среде.
- 2) Повышение концентрации растворённого кислорода.
- 3) Высокие концентрации легкодоступных источников углерода и азота в течение всей ферментации.
- 4) Добавление специфических предшественников в среду.
- 5) Сдвиг pH в определённую сторону (зависит от продуцента).

9. Что такое «плейотропные регуляторы» вторичного метаболизма у микроорганизмов?

- 1) Ферменты, катализирующие первые шаги в биосинтезе антибиотика.
- 2) Белки, контролирующие одновременно множество процессов, включая морфогенез и синтез нескольких антибиотиков (например, AbsA, AdpA).
- 3) Гены устойчивости к антибиотикам.
- 4) Мембранные пермеазы.
- 5) Регуляторы, кодируемые плазмидными генами.

10. Почему в процессе промышленной ферментации для получения антибиотиков часто используют сложные, но бедные легкодоступными питательными веществами среды?

- 1) Для удешевления процесса.
- 2) Чтобы избежать катаболитной репрессии и задержать рост, создав условия для раннего перехода в идиофазу.
- 3) Для предотвращения бактериофагового заражения.
- 4) Чтобы увеличить вязкость среды и улучшить аэрацию.
- 5) Для прямого стимулирования спорообразования.

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ АНТИБИОТИКОВ

1. Какое из перечисленных средств является исключительно синтетическим?

- 1) Пенициллин.
- 2) Цефазолин.
- 3) Эритромицин.
- 4) Гентамицин.
- 5) Сульфаниламид.

2. Какой класс антибиотиков относится к бактериостатическим?

- 1) -Лактамы.
- 2) Аминогликозиды.
- 3) Фторхинолоны.
- 4) Тетрациклины.
- 5) Полимиксины.

3. К ингибиторам синтеза клеточной стенки бактерий НЕ относится:

- 1) Цефтриаксон.
- 2) Ванкомицин.
- 3) Моксифлоксацин.
- 4) Бензилпенициллин.
- 5) Имипенем.

4. Какой цефалоспорин V поколения активен против MRSA?

- 1) Цефепим.
- 2) Цефтазидим.
- 3) Цефуроксим.
- 4) Цефтаролин.
- 5) Цефазолин.

5. Преимущественным спектром активности природных пенициллинов является действие против:

- 1) Грамотрицательных бактерий.
- 2) Грамположительных бактерий.
- 3) Анаэробов.
- 4) Синегнойной палочки.
- 5) Грибов.

6. Какое из перечисленных веществ является антагонистом метаболизма?

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) Амикацин.
- 3) Ко-тримоксазол.
- 4) Линезолид.
- 5) Рифампицин.

7. Какой механизм действия характерен для фторхинолонов?

- 1) Ингибирование синтеза клеточной стенки.
- 2) Ингибирование синтеза белка на рибосомах.
- 3) Ингибирование ДНК-гиразы.
- 4) Нарушение целостности цитоплазматической мембраны.
- 5) Ингибирование РНК-полимеразы.

8. К антимикробным средствам узкого спектра действия, активным преимущественно против грамотрицательных бактерий, относится:

- 1) Ванкомицин.
- 2) Азтреонам.
- 3) Доксициклин.
- 4) Цефтриаксон.
- 5) Левофлоксацин.

9. Какой из перечисленных фторхинолонов относится к IV поколению?

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) Налидиксовая кислота.
- 3) Левофлоксацин.
- 4) Моксифлоксацин.
- 5) Офлоксацин.

10. Основным недостатком антибиотиков широкого спектра действия является?

- 1) Низкая эффективность.
- 2) Высокая токсичность для почек.
- 3) Высокий риск развития дисбактериоза.
- 4) Необходимость парентерального введения.
- 5) Быстрое развитие резистентности.

АНТИБИОТИКИ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ КЛЕТКА

1. Какой из перечисленных механизмов является основным путем поступления гидрофильных антибиотиков у грамотрицательных бактерий?

- 1) Неспецифическая пассивная диффузия через липидный бислой.
- 2) Самопротонирующийся транспорт.
- 3) Диффузия через пориновые каналы.
- 4) Специфический транспорт через систему захвата железа.
- 5) Эндоцитоз.

2. Какой класс противомикробных агентов действует преимущественно как алкилирующий агент?

- 1) Спирты.
- 2) Четвертичные аммониевые соединения (например, хлоргексидин).
- 3) Формальдегид.
- 4) Перекись водорода.
- 5) Соли серебра.

3. Какой из механизмов устойчивости к антисептикам и дезинфектантам является наиболее универсальным?

- 1) Модификация мишени.
- 2) Ферментативная инактивация.
- 3) Активный эффлюкс.
- 4) Образование биопленок.
- 5) Снижение проницаемости за счет потери поринов.

4. Главным фактором, обеспечивающим мощную устойчивость микроорганизмов в составе биопленки, является:

- 1) Ускоренное размножение клеток.
- 2) Мутация генов рибосом.
- 3) Внеклеточный полимерный матрикс (ЭПМ), ограничивающий диффузию агентов.
- 4) Повышенная активность ферментов инактивации.
- 5) Усиленный синтез ЛПС.

5. К каналобразующим (ионофорным) антибиотикам, активным преимущественно против грамотрицательных бактерий, относится:

- 1) Грамицидин.
- 2) Даптомицин.
- 3) Полимиксин В.
- 4) Изониазид.
- 5) Ванкомицин.

6. Что такое персистеры?

- 1) Быстро размножающиеся клетки в биопленке.
- 2) Клетки, вырабатывающие высокоактивные β -лактамазы.
- 3) Медленно растущие или покоящиеся клетки субпопуляции, выживающие в присутствии летальных доз антибиотиков.
- 4) Клетки с активированными эффлюкс-насосами.
- 5) Клетки, потерявшие клеточную стенку.

7. Какой основной механизм действия характерен для четвертичных аммониевых соединений (хлоргексидин)?

- 1) Окисление тиоловых групп ферментов.
- 2) Ковалентное алкилирование белков.
- 3) Нарушение целостности липидного бислоя цитоплазматической мембраны.
- 4) Ингибирование синтеза клеточной стенки.
- 5) Блокада ДНК-гиразы.

8. Основной причиной природной устойчивости микобактерий является:

- 1) Отсутствие клеточной стенки.
- 2) Наличие мощной внешней мембраны с ЛПС.
- 3) Толстая, богатая липидами клеточная стенка.
- 4) Высокая активность неспецифических эффлюкс-насосов.
- 5) Быстрое образование биопленок.

9. Специфичность действия полимиксинов против грамотрицательных бактерий обусловлена их сродством к:

- 1) Теиходевым кислотам.
- 2) Пептидогликану.
- 3) Липиду А липополисахарида.
- 4) Порину OmpF.
- 5) ДНК бактерии.

10. Какой из перечисленных антибиотиков, повреждающих цитоплазматическую мембрану, активен против грамположительных бактерий и образует спиральные каналы для одновалентных катионов?

- 1) Полимиксин Е (колистин).
- 2) Даптомицин.
- 3) Грамицидин.
- 4) Изониазид.
- 5) Амикацин.

БИОСИНТЕЗ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

1. Почему бактериальная клеточная стенка (пептидогликан) является одной из важнейших мишеней для действия антибиотиков?

- 1) Она является единственным структурным компонентом бактериальной клетки.
- 2) Она жизненно необходима для поддержания осмотической стабильности и формы клетки, при этом отсутствует у эукариотического хозяина.
- 3) Она отвечает за процесс репликации ДНК.
- 4) Она является основным источником энергии для бактерии.
- 5) Она идентична клеточной стенке грибов.

2. Какой основной полимерный компонент составляет основу (каркас) клеточной стенки большинства бактерий?

- 1) Целлюлоза.
- 2) Хитин.
- 3) Пептидогликан (муреин).
- 4) Липополисахарид (ЛПС).
- 5) Теихоевые кислоты.

3. Какое химическое соединение является липидным переносчиком, который доставляет субъединицы пептидогликана (N-ацетилглюкозамин и N-ацетилмурамоя кислота с пентапептидом) через клеточную мембрану к месту сборки?

- 1) Коэнзим А (КоА).
- 2) Глицерол-3-фосфат.
- 3) Бактопренол (ундекапренилфосфат).

- 4) Холестерин.
- 5) Кардиолипин.

4. Какой фермент, являющийся мишенью для пенициллина и других бета-лактамовых антибиотиков, катализирует заключительный этап синтеза пептидогликана — образование поперечных сшивок между пептидными цепочками?

- 1) Трансгликозилаза.
- 2) Транспептидаза (пенициллин-связывающий белок, РВР).
- 3) D-аланин-D-аланин-лигаза.
- 4) Фосфоэнолпируват-синтаза.
- 5) Лизоцим.

5. На какой стадии биосинтеза пептидогликана действует антибиотик ванкомицин?

- 1) Ингибирует синтез N-ацетилмурамовой кислоты в цитоплазме.
- 2) Связывается с D-аланил-D-аланиновым концом пептидного предшественника на внешней стороне мембраны, блокируя действие трансгликозилаз и транспептидаз.
- 3) Ингибирует фермент D-аланин-D-аланин-лигазу.
- 4) Блокирует перенос субъединиц бактопренолом.
- 5) Разрушает готовые поперечные сшивки.

6. Действие какого антибиотика направлено на блокирование дефосфорилирования бактопренолпирофосфата, что приводит к истощению запасов этого переносчика в мембране?

- 1) Циклосерин.
- 2) Фосфомицин.
- 3) Бацитрацин.
- 4) Ристомицин.
- 5) Пенициллин.

7. Антибиотик фосфомицин специфически ингибирует ранний этап синтеза предшественника пептидогликана в цитоплазме. Какой именно фермент он блокирует?

- 1) Глюкозамин-синтазу.
- 2) Пирувилтрансферазу (MurA), катализирующую присоединение энолпирувата к UDP-N-ацетилглюкозамину.
- 3) Лактамазу.
- 4) D-аланин-D-аланин-синтазу.
- 5) Трансгликозилазу.

8. Что является характерным отличием в структуре пептидогликана грамположительных и грамотрицательных бактерий?

- 1) У грамположительных бактерий полностью отсутствует пептидогликан.
- 2) Грамположительные бактерии имеют толстый многослойный пептидогликан с тейхоевыми кислотами, а грамотрицательные — тонкий однослойный, покрытый наружной мембраной.
- 3) У грамотрицательных бактерий пептидогликан содержит хитин.
- 4) Только грамотрицательные бактерии имеют поперечные сшивки в пептидогликане.
- 5) Пептидогликан грамположительных бактерий растворен в цитоплазме.

9. Какой аналог субстрата является антибиотиком циклосерин и как он действует?

- 1) Аналог N-ацетилглюкозамина, блокирует присоединение сахаров.
- 2) Структурный аналог D-аланина, конкурентно ингибирует ферменты, участвующие в синтезе дипептида D-аланил-D-аланин (аланин-рацемезаза и D-аланил-D-аланин-синтаза).
- 3) Аналог бактопренола, блокирует мембранный транспорт.
- 4) Аналог лизина, препятствует образованию поперечных сшивок.
- 5) Аналог пировиноградной кислоты, останавливает гликолиз.

10. Что происходит в результате действия бета-лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) на транспептидазы?

- 1) Усиливается образование поперечных сшивок пептидогликана.
- 2) Необратимо ингибируются ферменты, отвечающие за сшивание цепей, что приводит к синтезу дефектной клеточной стенки и лизису клетки под действием осмотического давления.
- 3) Блокируется синтез предшественников в цитоплазме.
- 4) Разрушаются уже существующие сшивки в зрелой клеточной стенке.
- 5) Ингибируется присоединение тейхоевых кислот к пептидогликану.

ВОЗМОЖНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ АНТИБИОТИКОВ

1. Какая из перечисленных структур является уникальной мишенью для антибиотиков, так как отсутствует у клеток макроорганизма (человека)?

- 1) Цитоплазматическая мембрана (липидный бислой).
- 2) Рибосомы (органеллы белкового синтеза).
- 3) Клеточная стенка (пептидогликан).
- 4) Молекулы ДНК (носители генетической информации).
- 5) Ферменты цикла Кребса.

2. Антибиотики группы макролидов (например, эритромицин) и тетрациклины подавляют рост бактерий, воздействуя на одну и ту же мишень. Какую?

- 1) ДНК-гиразу.
- 2) Бактериальную рибосому (субъединицу 30S или 50S), ингибируя синтез белка.
- 3) Цитоплазматическую мембрану.
- 4) РНК-полимеразу.
- 5) Ферменты синтеза фолиевой кислоты.

3. Хинолоны (например, цiproфлоксацин) и фторхинолоны являются мощными антибактериальными препаратами. Какова их основная молекулярная мишень?

- 1) Бета-лактамазы.
- 2) Транспептидазы.
- 3) Ферменты топоизомеразы II (ДНК-гираза) и топоизомеразы IV, необходимые для репликации ДНК.
- 4) Дигидрофолатредуктаза.
- 5) Сигма-факторы РНК-полимеразы.

4. Какой антибиотик является классическим ингибитором синтеза клеточной стенки, необратимо связываясь с ферментами транспептидазами (пенициллин-связывающими белками)?

- 1) Тетрациклин.
- 2) Гентамицин.
- 3) Рифампицин.
- 4) Пенициллин.
- 5) Сульфаметоксазол.

5. Антибиотик рифампицин, используемый для лечения туберкулёза, блокирует синтез бактериальной РНК. Какой фермент он ингибирует?

- 1) ДНК-зависимую ДНК-полимеразу.
- 2) ДНК-зависимую РНК-полимеразу (бета-субъединицу).
- 3) Обратную транскриптазу.
- 4) Терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу.
- 5) Лигазу.

6. Полимиксины (например, полимиксин В) обладают бактерицидным действием за счет взаимодействия с:

- 1) Белками рибосомальной 30S субъединицы.
- 2) Ферментами цикла трикарбоновых кислот.
- 3) Липидами наружной мембраны грамотрицательных бактерий и цитоплазматической мембраной, нарушая её целостность.
- 4) ДНК, образуя с ней поперечные сшивки.
- 5) Ферментами синтеза пептидогликана.

7. Сульфаниламиды и триметоприм блокируют бактериальный рост, синергидно нарушая один и тот же метаболический путь. Какой?

- 1) Синтез пуриновых нуклеотидов *de novo*.
- 2) Синтез аминокислот через цикл Кребса.
- 3) Синтез тетрагидрофолиевой кислоты (кофермента, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот).
- 4) Синтез клеточной стенки.
- 5) Пентозофосфатный путь.

8. Антибиотик ванкомицин, эффективный против устойчивых грамположительных бактерий, действует на:

- 1) Прямой предшественник пептидогликана (комплекс D-ala-D-ala), блокируя его полимеризацию и сшивание.
- 2) ДНК-гиразу, останавливая репликацию.
- 3) РНК-полимеразу, останавливая транскрипцию.
- 4) Цитоплазматическую мембрану, как полимиксин.
- 5) Ферменты синтеза фолиевой кислоты.

9. Какой механизм лежит в основе антибактериального действия нитрофуранов (например, фуразидина)?

- 1) Ингибирование синтеза белка на рибосомах.
- 2) Неспецифическое повреждение бактериальной ДНК активными формами азота, образующимися при восстановлении нитрогруппы.
- 3) Блокада синтеза пептидогликана на ранней стадии.
- 4) Разобщение окислительного фосфорилирования.
- 5) Ингибирование синтеза миколовых кислот.

10. Что является мишенью для действия противогрибкового антибиотика амфотерицина В, что объясняет его относительную избирательность?

- 1) Бета-глюканы клеточной стенки грибов.
- 2) Эргостерол в цитоплазматической мембране грибов.
- 3) Рибосомы грибов (80S тип).
- 4) Ферменты синтеза хитина.
- 5) ДНК-топоизомеразу грибов.

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

1. Что является ключевой структурной особенностью аминогликозидов?

- 1) Наличие макроциклического лактонного кольца.
- 2) Присутствие бета-лактамного кольца.
- 3) Аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом.
- 4) Фторхинолоновый каркас с атомом фтора.
- 5) Тетрациклическая система.

2. Каков основной механизм антибактериального действия аминогликозидов, ведущий к гибели бактериальных клеток?

- 1) Ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий.
- 2) Блокирование репликации бактериальной ДНК путем ингибирования ДНК-гиразы.
- 3) Связывание с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, нарушение инициации трансляции, искажение считывания генетического кода и блокирование образования полисом.
- 4) Создание пор в цитоплазматической мембране, нарушающее ее целостность.
- 5) Ингибирование ферментов метаболизма фолиевой кислоты.

3. Какой механизм устойчивости к аминогликозидам является наиболее распространенным?

- 1) Модификация целевой мишени (например, мутации в генах рибосомных белков).
- 2) Снижение проницаемости бактериальной клеточной стенки.
- 3) Активный отток (эффлюкс) антибиотика из клетки.
- 4) Ферментативная модификация аминогликозида (например, ацетилирование, фосфорилирование или аденилирование).
- 5) Развитие перекрестной устойчивости ко всем классам антибиотиков.

4. Какой из перечисленных нежелательных эффектов аминогликозидов связан с их конкуренцией с ионами кальция в пресинаптической мембране и подавлением высвобождения ацетилхолина?

- 1) Нефротоксичность (острая канальцевая нефропатия).
- 2) Ототоксичность (кохлео- и вестибулотоксичность).
- 3) Нейромышечная блокада.
- 4) Гепатотоксичность (поражение печени).
- 5) Кардиотоксичность (нарушение работы сердца).

5. Каким образом β -лактамы проявляют синергизм с аминогликозидами?

- 1) β -Лактамы усиливают связывание аминогликозидов с 30S рибосомой.
- 2) β -Лактамы ингибируют ферменты резистентности к аминогликозидам.
- 3) β -Лактамы предотвращают нейромышечную блокаду, вызываемую аминогликозидами.
- 4) β -Лактамы, нарушая синтез клеточной стенки, облегчают проникновение аминогликозидов внутрь бактериальной клетки.
- 5) β -Лактамы увеличивают скорость выведения аминогликозидов, снижая их токсичность.

6. Какой из перечисленных аминогликозидов относится к III поколению?

- 1) Стрептомицин.
- 2) Гентамицин.
- 3) Амикацин.
- 4) Канамицин.
- 5) Неомицин.

7. Основной мишенью аминогликозидов в бактериальной клетке является:

- 1) ДНК-гираза.
- 2) Клеточная стенка.
- 3) 30S-субъединица рибосомы.
- 4) 50S-субъединица рибосомы.
- 5) Цитоплазматическая мембрана.

8. Почему аминогликозиды неактивны против строгих анаэробов?

- 1) У анаэробов отсутствуют рибосомы.
- 2) У анаэробов нет клеточной стенки.

- 3) Проникновение аминогликозидов требует активного дыхания (окислительного фосфорилирования).
- 4) Анаэробы вырабатывают ферменты инактивации.
- 5) Аминогликозиды разрушаются в анаэробной среде.

9. Какой механизм резистентности к аминогликозидам является наиболее распространенным?

- 1) Мутация мишени (рибосомы).
- 2) Снижение проницаемости мембраны.
- 3) Активный эффлюкс.
- 4) Ферментативная модификация антибиотика.
- 5) Инактивация антибиотика в среде.

10. Основной причиной нефротоксичности аминогликозидов является:

- 1) Прямое повреждение клубочков.
- 2) Накопление в клетках проксимальных канальцев и нарушение функции лизосом.
- 3) Ишемия почек вследствие спазма сосудов.
- 4) Образование кристаллов в канальцах.
- 5) Аутоиммунное повреждение почечной ткани.

11. Какой аминогликозид обладает преимущественно вестибулотоксичностью?

- 1) Неомицин.
- 2) Канамицин.
- 3) Гентамицин.
- 4) Амикацин.
- 5) Тобрамицин.

12. С каким классом антибиотиков аминогликозиды проявляют синергизм?

- 1) Макролиды.
- 2) Тетрациклины.
- 3) β -Лактамы.
- 4) Хинолоны.
- 5) Сульфаниламиды.

13. Какой элемент генетического аппарата бактерий играет ключевую роль в быстром распространении резистентности к аминогликозидам?

- 1) Хромосома.
- 2) Плазмиды и интегроны.
- 3) Транспозоны.
- 4) Бактериофаги.
- 5) Рибосомальные РНК.

14. Механизм нейромышечного блока, вызванного аминогликозидами, связан с:

- 1) Блокадой Н-холинорецепторов.
- 2) Подавлением высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний.
- 3) Усилением действия холинэстеразы.
- 4) Прямым миопаралитическим действием.
- 5) Антагонизмом с ионами калия.

15. Какой из перечисленных факторов НЕ является фактором риска токсичности аминогликозидов?

- 1) Длительный курс (>7-10 дней).
- 2) Пожилой возраст.
- 3) Гиповолемия.
- 4) Одновременный прием с макролидами.
- 5) Исходная патология почек.

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНОВ

1. Кто был первооткрывателем первого тетрациклина (хлортетрациклина / ауреомицина) и в каком году?

- 1) Александр Флеминг, 1940 г.
- 2) Зельман Ваксман, 1943 г.
- 3) Бенджамин Дуггар, 1948 г.
- 4) Говард Флори, 1941 г.
- 5) Роберт Вудворд, 1953 г.

2. Какая функциональная группа в структуре тетрациклинов критически важна для связывания с бактериальной рибосомой?

- 1) C1-C3 дикетонная система.
- 2) C10-C12 трикарбонилметановая система.
- 3) Гидроксильная группа в положении C6.
- 4) C4 диметиламиногруппа.
- 5) Хлор-заместитель в положении C7.

3. Какой основной молекулярный механизм антибактериального действия тетрациклинов?

- 1) Ингибирование синтеза клеточной стенки.
- 2) Нарушение целостности цитоплазматической мембраны.
- 3) Блокада доступа аминоацил-тРНК к А-сайту 30S-субъединицы рибосомы.
- 4) Ингибирование ДНК-гиразы.
- 5) Подавление синтеза фолиевой кислоты.

4. Какой из перечисленных механизмов устойчивости к тетрациклинам является наиболее распространенным у клинически значимых бактерий?

- 1) Ферментативная инактивация.
- 2) Модификация мишени (мутации в рибосоме).
- 3) Снижение проницаемости наружной мембраны.
- 4) Рибосомальная защита (например, Tet(M), Tet(O)).
- 5) Активный эффлюкс (например, Tet(A)).

5. Какой современный представитель тетрациклинов является препаратом выбора для лечения риккетсиозов (например, сыпного тифа) и болезни Лайма?

- 1) Тетрациклин.
- 2) Окситетрациклин.
- 3) Миноциклин.
- 4) Доксициклин.
- 5) Тигециклин.

6. Какое из утверждений о первоначальных открытиях тетрациклинов верно?

- 1) Окситетрациклин был первым представителем, выделенным в 1948 году.
- 2) Хлортетрациклин был выделен из лучистого гриба *Streptomyces rimosis*.
- 3) Тетрациклин был получен в 1953 году путем гидрогенолиза хлортетрациклина.
- 4) Доксициклин и Миноциклин являются первыми полусинтетическими производными, созданными в 1948 году.
- 5) Бенджамин М. Даггар открыл тетрациклин в 1950 году.

7. Каков основной механизм антибактериального действия тетрациклинов?

- 1) Ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий путем блокирования транспептидаз.
- 2) Связывание с 50S рибосомальной субъединицей и предотвращение образования пептидных связей.
- 3) Блокирование связывания аминоацил-тРНК с А-сайтом 30S рибосомальной субъединицы, препятствуя элонгации пептидной цепи.

- 4) Нарушение целостности цитоплазматической мембраны, вызывая утечку внутриклеточных компонентов.
- 5) Связывание с ДНК-гиразой, ингибируя репликацию и транскрипцию бактериальной ДНК.

8. Какой из перечисленных механизмов не является основным путем развития устойчивости бактерий к тетрациклинам, согласно тексту?

- 1) Активный выброс антибиотика из клетки (эффлюкс-помпы).
- 2) Защита рибосом путем связывания с белками рибосомной защиты.
- 3) Ферментативная инактивация тетрациклина путем гидроксирования.
- 4) Модификация мишеней рибосом путем метилирования 16S рРНК.
- 5) Изменение структуры клеточной стенки, препятствующее проникновению антибиотика.

9. Какие факторы, помимо химической структуры, влияют на проникновение тетрациклинов в клетки микроорганизмов?

- 1) Только наличие других антибиотиков в среде.
- 2) Только рН среды, влияющий на степень ионизации.
- 3) Липофильность и наличие гидрофильных каналов, рН среды и присутствие двухвалентных катионов Mg^{2+} и Ca^{2+} .
- 4) Только активный транспорт через цитоплазматическую мембрану.
- 5) Только температура окружающей среды.

10. Какие изменения структуры полусинтетических тетрациклинов (например, доксициклина и миноциклина) напрямую влияют на их фармакокинетику в макроорганизме (всасывание, распределение, период полувыведения)?

- 1) Изменение способности к хелатированию ионов Mg^{2+} .
- 2) Изменение аффинности к 30S рибосомальной субъединице.
- 3) Изменение липофильности препарата.
- 4) Изменение чувствительности к ферментативной инактивации.
- 5) Изменение способности связываться с белками рибосомальной защиты

11. Соотнесите антибиотик с его происхождением или ключевой характеристикой:

- 1) Хлортетрациклин (ауреомицин).
 - 2) Окситетрациклин (террамицин).
 - 3) Доксициклин.
 - 4) Тигециклин.
 - 5) Тетрациклин.
- А. Первый полусинтетический производный с улучшенной липофильностью и фармакокинетикой.
- В. Получен путём гидрогенолиза хлортетрациклина.
- С. Выделен из *Streptomyces rimosus*.
- Д. Первый природный тетрациклин, выделенный из *Streptomyces aureofaciens*.
- Е. Представитель глицилциклинов, устойчивый к эффлюксу и рибосомальной защите.

12. Соотнесите этап проникновения тетрациклинов в клетку с типом бактерий:

- 1) Происходит преимущественно путём пассивной диффузии через липофильный бислой цитоплазматической мембраны.
- 2) Первая стадия — проникновение через поры наружной мембраны путём пассивной диффузии.
- 3) Вторая стадия — энергозависимый транспорт через цитоплазматическую мембрану, сопряжённый с ΔpH .
- 4) Активный эффлюкс осуществляется насосами семейства MFS или RND.
- 5) «Застревание» в цитоплазме из-за протонизации при нейтральном рН.

- A. Характерно только для грамотрицательных бактерий.
- B. Характерно только для грамположительных бактерий.
- C. Характерно для обеих групп бактерий (общий признак).

13. Соотнесите ген устойчивости с механизмом его действия:

- 1) tet(A), tet(B), tet(C).
- 2) tet(M), tet(O), tet(Q).
- 3) tet(X).
- 4) Мутации в генах 16S рРНК или белков S7/S11.
- 5) Снижение экспрессии поринов (например, OmpF).
- A. Рибосомальная защита (белки-ГТФазы, вытесняющие антибиотик).
- B. Активный эффлюкс (протонный насос для выброса антибиотика).
- C. Ферментативная инактивация (гидроксилирование антибиотика).
- D. Модификация мишени (снижение аффинности связывания).
- E. Снижение проницаемости (не относится к основной классификации tet-генов, но является механизмом устойчивости).

14. Соотнесите клиническое применение с наиболее подходящим антибиотиком группы тетрациклинов:

- 1) Риккетсиозы (сыпной тиф, лихорадка Ку).
- 2) Инфекции, вызванные MRSA и VRE.
- 3) Сибирская язва (постконтактная профилактика).
- 4) Урогенитальный хламидиоз.
- 5) Акне (длительная низкодозовая терапия).
- A. Доксициклин.
- B. Миноциклин или Тигециклин.
- C. Тетрациклин или Доксициклин.
- D. Тетрациклин.
- E. Доксициклин (чаще) или Тетрациклин.

15. Соотнесите структурный элемент молекулы тетрациклина с его функциональной ролью:

- 1) C1-C3 дикетоновая система.
- 2) C4 диметиламиногруппа.
- 3) C10-C12 трикарбонилметановая система.
- 4) Отсутствие гидроксильной группы в положении C6 (у доксициклина).
- 5) Наличие глициламидозаместителя в положении 9 (у тигециклина).
- A. Ключевая для связывания с рибосомой.
- B. Участвует в хелатировании ионов Mg^{2+} .
- C. Повышает липофильность и устойчивость к эффлюксу.
- D. Обуславливает устойчивость к рибосомальной защите и эффлюксу.
- E. Участвует в хелатировании ионов Mg^{2+} .

МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

1. К макролидным антибиотикам относится:

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) Азитромицин.
- 3) Цефтриаксон.
- 4) Тетрациклин.
- 5) Гентамицин.

2. Основной молекулярной мишенью макролидов в бактериальной клетке является:

- 1) ДНК-гираза.
- 2) 30S-субъединица рибосомы.
- 3) Пенициллин-связывающие белки (транспептидазы).

- 4) 50S-субъединица рибосомы.
- 5) Дигидрофолатредуктаза.

3. Наиболее частый механизм приобретенной резистентности к макролидам у бактерий:

- 1) Выработка бета-лактамаз.
- 2) Активный эффлюкс (выброс) антибиотика из клетки.
- 3) Модификация мишени (метилирование 23S рРНК).
- 4) Нарушение проницаемости внешней мембраны.
- 5) Инактивация антибиотика ферментами фосфорилирования.

4. Какой из перечисленных антибиотиков относится к макролидам и обладает наиболее длительным периодом полувыведения, позволяющим применять его один раз в сутки или коротким курсом?

- 1) Эритромицин.
- 2) Кларитромицин.
- 3) Джозамицин.
- 4) Азитромицин.
- 5) Спирамицин.

5. Отличительной фармакокинетической особенностью азитромицина является:

- 1) Хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер.
- 2) Экскреция преимущественно в неизменном виде почками.
- 3) Высокая концентрация и длительное сохранение в тканях и фагоцитах.
- 4) Отсутствие метаболизма в печени.
- 5) Не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

6. При инфекциях, вызываемых каким возбудителем, макролиды (особенно азитромицин) являются препаратами выбора?

- 1) *Escherichia coli*
- 2) *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный)
- 3) *Mycoplasma pneumoniae*
- 4) *Pseudomonas aeruginosa*
- 5) *Bacteroides fragilis*

7. Основное серьезное нежелательное явление, ассоциированное с применением эритромицина и других макролидов, связанное с их влиянием на моторику ЖКТ:

- 1) Гепатотоксичность (холестатический гепатит).
- 2) Удлинение интервала QT на ЭКГ.
- 3) Ототоксичность.
- 4) Угнетение кроветворения.
- 5) Фототоксические реакции.

8. Химической основой структуры всех макролидных антибиотиков является:

- 1) Бета-лактамное кольцо.
- 2) Линейная полипептидная цепь.
- 3) Макроциклическое лактонное кольцо.
- 4) Два конденсированных тетрациклиновых кольца.
- 5) Молекула хинолона.

9. Важным клинически значимым свойством кларитромицина, в отличие от эритромицина, является:

- 1) Активность в отношении синегнойной палочки (*P. aeruginosa*).
- 2) Более высокая кислотоустойчивость и активность против *H. Pylori*.
- 3) Способность проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.
- 4) Отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P-450.
- 5) Применение только парентерально.

10. Антибиотик, который структурно является 15-членным макролидом (азалидом) и обладает наилучшей активностью против грамотрицательных бактерий (например, *H. influenzae*) внутри своей группы:

- 1) Эритромицин.
- 2) Кларитромицин.
- 3) Телитромицин.
- 4) Азитромицин.
- 5) Рокситромицин.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С ДНК

1. Какой из перечисленных антибиотиков, взаимодействующих с ДНК, ингибирует бактериальную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, тем самым блокируя транскрипцию?

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) Рифампицин.
- 3) Метронидазол.
- 4) Нитрофурантоин.
- 5) Митомидин С.

2. Антибиотики группы фторхинолонов подразделяются на поколения. Какой из перечисленных фторхинолонов относится к первому поколению и применяется в основном при инфекциях мочевыводящих путей?

- 1) Левофлоксацин.
- 2) Моксифлоксацин.
- 3) Налидиксовая кислота.
- 4) Гатифлоксацин.
- 5) Ципрофлоксацин.

3. Какой механизм действия характерен для антибиотика новобиоцина, который также взаимодействует с ДНК?

- 1) Ингибирование ДНК-гиразы (топоизомеразы II).
- 2) Ингибирование ДНК-топоизомеразы IV (субъединица V).
- 3) Образование межцепочечных сшивок в ДНК.
- 4) Ингибирование РНК-полимеразы.
- 5) Блокада репликационной вилки.

4. Какой из перечисленных антибиотиков, взаимодействующих с ДНК, является производным нитроимидазола и используется для лечения анаэробных инфекций и лямблиоза?

- 1) Фуразидин.
- 2) Тинидазол.
- 3) Нитрофурантоин.
- 4) Рифаксимин.
- 5) Эноксацин.

5. Фторхинолоны классифицируются по поколениям. К какому поколению относится ципрофлоксацин?

- 1) Первое поколение.
- 2) Второе поколение.
- 3) Третье поколение.
- 4) Четвертое поколение.
- 5) Пятое поколение.

6. Какой антибиотик, взаимодействующий с ДНК, применяется местно в составе мазей для лечения ожогов и инфекций кожи, так как при системном применении обладает выраженной токсичностью?

- 1) Метронидазол.
- 2) Нитрофурантоин.
- 3) Сульфадиазин серебра.
- 4) Рифампицин.
- 5) Митомицин С.

7. Какой из перечисленных антибиотиков, взаимодействующих с ДНК, является ингибитором обратной транскриптазы и используется в терапии ВИЧ-инфекции, но не является антибактериальным?

- 1) Рифампицин.
- 2) Зидовудин.
- 3) Ципрофлоксацин.
- 4) Метронидазол.
- 5) Нитрофурантоин.

8. Какой серьезный побочный эффект может возникнуть при применении фторхинолонов, особенно у пожилых пациентов и при одновременном приеме кортикостероидов?

- 1) Ототоксичность.
- 2) Повреждение сухожилий (тендиниты и разрывы сухожилий).
- 3) Псевдомембранозный колит.
- 4) Гипергликемия.
- 5) Интерстициальный нефрит.

9. Какой из перечисленных антибиотиков, взаимодействующих с ДНК, используется преимущественно для лечения туберкулеза и других микобактериальных инфекций?

- 1) Метронидазол.
- 2) Ципрофлоксацин.
- 3) Рифампицин.
- 4) Нитрофурантоин.
- 5) Митомицин С.

10. Какой из перечисленных препаратов является антиметаболитом, который включается в ДНК и РНК, приводя к синтезу дефектных нуклеиновых кислот, и используется как противоопухолевое и противовирусное средство?

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) 5-Фторурацил.
- 3) Метронидазол.
- 4) Рифампицин.
- 5) Нитрофурантоин.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ

1. Что подразумевает термин «эмпирическая антибиотикотерапия»?

- 1) Лечение, основанное на точном знании возбудителя и его чувствительности.
- 2) Лечение, начатое до получения результатов микробиологического исследования, основанное на наиболее вероятных возбудителях.
- 3) Лечение антибиотиками, к которым у пациента ранее была аллергия.
- 4) Применение антибиотиков с максимально широким спектром действия во всех случаях.
- 5) Использование антибиотиков исключительно для профилактики.

2. Каков основной принцип выбора антибиотика для периоперационной (хирургической) профилактики инфекций?

- 1) Начать введение за неделю до операции.
- 2) Ввести первую дозу за 30–60 минут до разреза (до проникновения в ткани).
- 3) Вводить только после получения результатов посева из операционной раны.
- 4) Применять только при развитии признаков инфекции в послеоперационном периоде.
- 5) Использовать самые дорогие и современные препараты.

3. Какое из утверждений ЛУЧШЕ всего отражает концепцию антибиотикорезистентности, важную для практикующего врача?

- 1) Резистентность — это аллергия на антибиотик.
- 2) Устойчивость к одному препарату в классе всегда означает устойчивость ко всем другим в этом классе.
- 3) Нерациональное и избыточное применение антибиотиков — ключевой драйвер развития и распространения устойчивости.
- 4) Резистентность возникает только в стационарах и не касается амбулаторной практики.
- 5) Проблема резистентности будет решена созданием новых, более сильных антибиотиков.

4. Препаратом первого выбора для лечения неосложненной ангины, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), у пациента без аллергии является:

- 1) Ципрофлоксацин.
- 2) Азитромицин.
- 3) Феноксиметилпенициллин (пенициллин V).
- 4) Цефтриаксон.
- 5) Клиндамицин.

5. При каком состоянии назначение системных антибиотиков в амбулаторной практике является наименее оправданным?

- 1) Внебольничная пневмония.
- 2) Острая неосложненная вирусная инфекция верхних дыхательных путей (назофарингит) без данных за бактериальное осложнение.
- 3) Острый неосложненный пиелонефрит.
- 4) Рожь (рожистое воспаление).
- 5) Острый бактериальный синусит с тяжелыми симптомами или длительностью >10 дней.

6. Что такое «антибиотикотерапия по схеме de-escalation» («деэскалация»)?

- 1) Постепенное снижение дозы антибиотика до минимальной.
- 2) Назначение самого слабого антибиотика с последующим переходом на более сильный.
- 3) Начало лечения антибиотиком широкого спектра при тяжелой инфекции с последующим переходом на препарат узкого спектра после идентификации возбудителя.
- 4) Отмена антибиотика при первых признаках улучшения.
- 5) Замена парентерального введения на пероральный прием.

7. Какой антибиотик может проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и поэтому используется для лечения менингита?

- 1) Гентамицин.
- 2) Цефазолин.
- 3) Цефтриаксон.
- 4) Эритромицин.
- 5) Клиндамицин.

8. Почему комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (Амоксиклав) более эффективна против некоторых бактерий, чем один амоксициллин?

- 1) Клавулановая кислота усиливает всасывание амоксициллина.
- 2) Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз и защищает амоксициллин от разрушения ферментами бактерий.
- 3) Клавулановая кислота обладает самостоятельным мощным антибактериальным действием.
- 4) Комбинация снижает риск аллергических реакций.
- 5) Она уменьшает стоимость лечения.

9. Для лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита) у женщин в амбулаторных условиях часто выбирают:

- 1) Ванкомицин.
- 2) Фосфомицина треметамол (однократный прием) или нитрофурантоин (короткий курс).
- 3) Линезолид.
- 4) Меропенем.
- 5) Ципрофлоксацин (как препарат первой линии, несмотря на растущую резистентность).

10. При лечении аминогликозидами (например, гентамицином) необходимо проводить мониторинг для предотвращения серьезных нежелательных реакций. Что является наиболее важным?

- 1) Контроль уровня калия в крови.
- 2) Регулярная оценка функции почек (креатинин) и слуха (ототоксичность).
- 3) Ежедневный общий анализ крови.
- 4) Контроль артериального давления 3 раза в день.
- 5) ЭКГ-мониторинг для выявления удлинения интервала QT.

ПРОБИОТИКИ, ПРЕБИОТИКИ, ЭУБИОТИКИ

1. Чем пробиотики принципиально отличаются от пребиотиков?

- 1) Пробиотики — это химические лекарства, а пребиотики — травы.
- 2) Пробиотики — это живые полезные микроорганизмы, а пребиотики — это компоненты пищи, стимулирующие их рост и активность.
- 3) Пробиотики убивают вредные бактерии, а пребиотики — вирусы.
- 4) Пребиотики — это синоним антибиотиков.
- 5) Пробиотики — это только бактерии, а пребиотики — только грибы.

2. Какой из перечисленных компонентов является классическим ПРЕбиотиком?

- 1) *Lactobacillus acidophilus*.
- 2) Инулин (содержится в топинамбуре, цикории).
- 3) Кишечная палочка (*E. coli*) Nissle 1917.
- 4) Сахаромицеты Буларди (*Saccharomyces boulardii*).
- 5) Йогуртовая закваска.

3. Термин «эубиотики» в современной медицинской литературе чаще всего является:

- 1) Названием для витаминных комплексов.
- 2) Синонимом или очень близким понятием к термину «пробиотики» (обозначает препараты для коррекции микрофлоры).
- 3) Обозначением патогенных микроорганизмов.
- 4) Названием для антисептиков, действующих в кишечнике.
- 5) Видом пребиотиков на основе морских водорослей.

4. Что такое «симбиотик»?

- 1) Препарат, уничтожающий симбиоз бактерий в кишечнике.
- 2) Комбинированный препарат, содержащий и пробиотики, и пребиотики в одном составе.
- 3) Пробиотик на основе одного штамма бактерий.
- 4) Антибиотик, который не вредит микрофлоре.
- 5) Пищевой продукт, обогащенный витаминами.

5. Какой из перечисленных микроорганизмов НЕ является типичным компонентом пробиотиков?

- 1) *Bifidobacterium bifidum*
- 2) *Lactobacillus rhamnosus GG*
- 3) *Streptococcus thermophilus*
- 4) *Clostridium difficile*
- 5) *Lactobacillus casei*

6. Какое из утверждений о механизме действия пробиотиков является ВЕРНЫМ?

- 1) Пробиотики напрямую убивают все вирусы в организме.
- 2) Они могут конкурировать с патогенами за рецепторы и питательные вещества на слизистой оболочке кишечника.
- 3) Они полностью и навсегда замещают собственную микрофлору человека.
- 4) Их эффект не зависит от дозы и штамма.
- 5) Они всасываются в кровь и действуют системно, как гормоны.

7. Показанием к применению пробиотиков (с доказанной эффективностью для конкретных штаммов) НЕ является:

- 1) Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи.
- 2) Комплексная терапия острой инфекционной диареи у детей (например, ротавирусной).
- 3) Облегчение симптомов синдрома раздраженного кишечника (СРК).
- 4) Лечение тяжелого сепсиса любой этиологии в качестве монотерапии.
- 5) Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных.

8. Какой из перечисленных продуктов является естественным источником и пробиотиков, и пребиотиков?

- 1) Рафинированный сахар.
- 2) Стерилизованное молоко.
- 3) Кисломолочные продукты (например, кефир, йогурт): содержат бактерии (пробиотики) и лактозу/олигосахариды (пребиотики).
- 4) Дистиллированная вода.
- 5) Жареное мясо.

9. Какое требование является ключевым для эффективного пробиотического препарата?

- 1) Должен содержать максимально возможное количество разных видов бактерий (более 20).
- 2) Штаммы микроорганизмов должны быть хорошо изучены, идентифицированы и оставаться живыми в достаточном количестве до конца срока годности.
- 3) Должен иметь приятный вкус и цвет.
- 4) Должен быть самым дорогим на рынке.
- 5) Должен рекламироваться знаменитостями.

10. Что из перечисленного относится к синбиотикам?

- 1) Продукты, которые сначала были пробиотиками, а потом стали пребиотиками.
- 2) Продукты, которые уничтожают и полезную, и вредную микрофлору.
- 3) Продукты или препараты, в которых пробиотик и пребиотик подобраны таким образом, чтобы пребиотик избирательно стимулировал рост введенного пробиотика.
- 4) Антибиотики нового поколения.
- 5) Синтетические заменители пищи.

4. ВОПРОСЫ К ЗАЧЁТУ

1. История открытия антимикробных препаратов и антибиотиков.
2. Развитие исследований по обнаружению антибиотиков, определению их действия и выделению штаммов-продуцентов.
3. Характеристика антибиотиков как вторичных метаболитов. Продукция антибиотиков различными группами про- и эукариотических микроорганизмов.
4. Методические подходы к селекции штаммов-продуцентов антибиотиков: ступенчатый отбор на примере получения продуцента пенициллина; методы «метаболической инженерии», генно-инженерные подходы, методы мутасинтеза.
5. Биосинтез антибиотиков из ацетатных и пропионатных единиц, синтез антибиотиков нерибосомным путем и т.д.
6. Лантибиотики и их характеристика, особенности биосинтеза.
7. Промышленное получение антибиотиков: зависимость процесса от условий внешней среды и условий культивирования.
8. Природные, синтетические и полусинтетические антибиотики. Требования к качеству лекарственных препаратов.
9. Роль антибиотикообразования в жизненном цикле штаммов-продуцентов, связь с дифференцировкой клеток. Регуляторы синтеза антибиотиков, химическая природа соединений и их классификация. Механизмы защиты штаммов-продуцентов от продуцируемых антибиотических веществ.
10. Классификация по механизму биологического действия, химической структуре, спектру действия. Бактерицидные и бактериостатические антибиотики, количественные показатели, характеризующие их активность.
11. Основные требования к антимикробным веществам, применяемым в клинической практике. Химиотерапия и химиопрофилактика инфекционных заболеваний.
12. Механизмы поступления антибиотиков в клетку: роль отдельных химических компонентов, специфические и неспецифические каналы поступления.
13. Антибиотики, ингибирующие образование клеточной стенки на стадии синтеза предшественников (фосфомицин, циклосерин) и включения их в полимер (гликопептидные и бацитрацин) и их характеристика. Механизмы устойчивости к данным препаратам.
14. Антибиотики β -лактамой природы, современная система их классификации. Механизм и мишень действия данных антибиотиков в клетке.
15. Происхождение и эволюция устойчивости, её различные типы: на уровне пенициллинсвязывающих белков и β -лактамаз.
16. β -лактамазы как ферменты, их особенности. Современные системы классификации. Понятие об ингибиторах β -лактамаз. Роль плазмид и транспозонов в распространении устойчивости β -лактамаз как направление при создании препаратов новых поколений.
17. Аминогликозидные антибиотики, их химическая структура и разнообразие.
18. Поступление аминогликозидов в клетки бактерий, стадии процесса. Механизм биологического действия (на примере стрептомицина). Ферментативный механизм устойчивости и роль плазмид в распространении детерминант резистентности.
19. Действие аминогликозидных антибиотиков на макроорганизм: отрицательные эффекты.
20. Открытие и химическая структура антибиотиков тетрациклиновых антибиотиков. Поступление их в клетки микроорганизмов. Механизм антибактериального действия.

21. Особенности развития устойчивости к тетрациклиновым антибиотикам. Классификация детерминант устойчивости.
22. Использование антибиотиков тетрациклинового ряда в антибиотикотерапии.
23. Группа макролидных антибиотиков, особенности их химического строения и действия на бактериальную клетку.
24. Типы устойчивости к антибиотикам-макролидам.
25. Использование макролидных антибиотиков в сельском хозяйстве.
26. Антибиотики - ингибиторы внерибосомных функций.
27. Противоопухолевые соединения и механизмы их действия. Влияние данных препаратов на макроорганизм.
28. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот, их общая характеристика. Рифампицин и ингибирование активности РНК-полимеразы.
29. Группа синтетических сульфаниламидов и фторхинолонов, ингибирование синтеза пуринов и репликации ДНК. Поступление фторхинолонов в клетку, особенности действия на ДНК-гиразу.
30. Современные представления о механизмах устойчивости к фторхинолонам.
31. Антибиотики в пищевой и консервной промышленности.
32. Антибиотики в сельском хозяйстве.
33. Характеристика препаратов типа пробиотиков.
34. Характеристика препаратов типа пребиотиков.
35. Характеристика препаратов типа эубиотиков.