

КАК ДЕЙСТВУЮТ АНТИБИОТИКИ

Е. К. АЛЕХИН

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

ANTIBIOTICS IN ACTION

E. K. ALEKHIN

Antibiotics are one of the major classes of drugs. The most widely used antibiotics and their mechanisms of action on bacteria and fungi are described. The main resistance factors of microorganismes to antibiotics are reviewed.

Антибиотики составляют один из основных классов лекарственных средств. Изложены современные представления о механизмах действия наиболее широко применяемых антибиотиков на бактерии и грибы. Рассмотрены основные факторы резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

www.issep.rssi.ru

Введение. В настоящее время вряд ли можно встретить человека, не слышавшего об антибиотиках. Они радикально изменили возможности медицины, которую нельзя сегодня представить без этого класса препаратов. В 1928 году английский микробиолог А. Флеминг отметил способность нитчатого гриба зеленой плесени (*Penicillium notatum*) вызывать гибель стафилококков. Дальнейшая совместная работа с Х. Флори, Е. Чейном и Е. Абрахам привела к выделению в чистом виде первого антибиотика пенициллина, открывшего эру антибиотиков. Любопытно, что лечебные свойства зеленой плесени были известны много раньше и в народной, и в научной медицине. Так, отечественный дерматолог А.Г. Полотебнов о целебном действии зеленой плесени писал еще в 1871–1872 годах.

За пенициллином последовало получение стрептомицина, тетрациклинов, эритромицина и других антибиотиков. В 60-е годы появились первые полусинтетические, а затем и синтетические антибиотики. В связи с таким разнообразием источников получения утратило точность классическое определение создателя стрептомицина З. Ваксмана, согласно которому антибиотики — это вещества, образуемые микроорганизмами и обладающие антимикробными свойствами. Несмотря на обилие формулировок, общепринятого определения сейчас нет. Считается, что антибиотики — небелковые вещества изначально природного происхождения с хотя бы относительной специфичностью повреждающего действия на микробную клетку. Имеются антибактериальные препараты, например фторхинолоны, которые по действию и применению ничем не отличаются от антибиотиков, но поскольку их химическая структура не воспроизводит природные вещества, они формально к антибиотикам не относятся. Антибиотики, продуцируемые растениями, называют фитонцидами.

В настоящее время в медицине используют несколько десятков антибиотиков разных групп: β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), макролиды (эритромицин, олеандомицин, азитромицин), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), тетрациклины, линкосамиды (линкомицин, клиндамицин), гликопептиды (ванкомицин, ристомоцин), амфениколы (левомецетин),

рифамицины (рифампицин), противогрибковые (нистатин, леворин, амфотерицин В). Отдельный класс составляют противоопухолевые антибиотики.

Виды действия антибиотиков. Более или менее выраженная избирательность влияния антибиотиков на микробные клетки по сравнению с клетками макроорганизма определяется наличием структурных и метаболических различий между ними. В отличие от животных клеток клетки бактерий снабжены стенкой, имеют единичную хромосому, лишены митохондрий, а большинство митохондриальных ферментов расположены на плазматической мембране. Имеются и другие особенности [1]. Немало различий и между самими бактериями. Так, стенка грамотрицательных бактерий (менингококк, гонококк) устроена значительно сложнее, чем грамположительных¹ (стафилококк, стрептококк).

Тип действия. Антибиотики делят на бактерицидные (β-лактамы, аминогликозиды, полимиксины) и бактериостатические (макролиды, тетрациклины, левомицетин). В результате бактерицидного действия микробы гибнут, бактериостатического – только теряют способность делиться. В этом случае организм окончательно избавляется от возбудителя с помощью факторов иммунитета. Поэтому бактерицидные антибиотики более выгодны, особенно в условиях неполноценного функционирования системы иммунитета.

Спектр действия. Спектр противомикробной активности в значительной мере определяется составом клеточной оболочки бактерий. В зависимости от количества видов возбудителя, на которые они способны влиять, различают антибиотики широкого и узкого спектра действия. Широкий спектр – у тетрациклинов, левомицетина, препаратов последних поколений пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, аминогликозидов. Чем шире спектр действия, тем легче не промахнуться в ситуациях, когда возбудитель заболевания почему-либо не идентифицирован. Однако антибиотики широкого спектра нередко вызывают гибель полезных бактерий, обитающих в кишечнике, которые сдерживают размножение патогенных (болезнетворных) бактерий и грибов, снабжают организм некоторыми важными витаминами. Такое состояние называют дисбактериозом.

Механизм действия. Различают антибиотики, вызывающие у бактерий

- нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин);

- нарушение синтеза белка (левомицетин, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкосамиды, амфениколы);

- повреждение цитоплазматической мембраны (полиеновые, полимиксины, грамицидин);

- нарушение синтеза нуклеиновых кислот (рифамицины, противоопухолевые антибиотики).

В статье рассмотрены только основные, наиболее широко используемые антибиотики с противобактериальной и противогрибковой активностью.

Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки бактерий. Эти антибиотики представлены препаратами, содержащими в молекуле β-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины). β-Лактамные антибиотики (БЛА) – самая многочисленная группа среди антимикробных средств, занимающая ведущее место в лечении большинства инфекционных заболеваний.

Для бактериальных клеток характерно необычайно высокое внутреннее осмотическое давление. От разрыва их удерживает стенка, прочность которой придает пептидогликан. Его молекула состоит из линейных цепей дисахаридов, поперечносшитых боковыми цепями аминокислотных остатков, причем концевой всегда является пара D-аланил–D-аланин (рис. 1). В стенке грамотрицательных бактерий синтез пептидогликана имеет особенности: его значительно меньше, чем в стенке грамположительных бактерий, но именно пептидогликан определяет прочность стенки и грамотрицательных бактерий.

Образование поперечных сшивок обеспечивается ферментами транспептидазой и карбоксипептидазой,

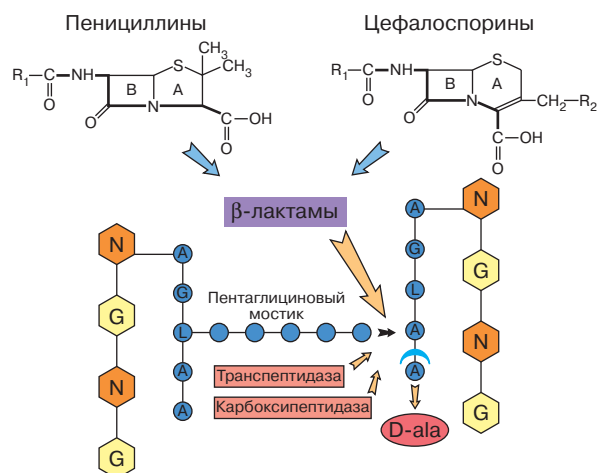


Рис. 1. Фрагмент пептидогликана. NGNG – дисахарид; N–N – ацетилмураминавая кислота, G–N – ацетилглюкозамин. AGLAA – аминокислоты (по [7], с изменениями)

¹ Выявляются наиболее употребительной дифференциальной окраской по Граму. Регистрируется способность бактерий удерживать краситель или обесцвечиваться в спирте.

активные центры которых ковалентно связываются с β -лактамамным кольцом БЛА (поэтому эти ферменты называют еще пенициллинсвязывающими белками). В результате пенициллинсвязывающие белки инактивируются, растущая бактерия теряет способность строить новую стенку и гибнет. Достаточно интенсивное деление бактериальных клеток — непереносимое условие выраженного бактерицидного эффекта БЛА. Вот почему их, как правило, нерационально сочетать с антибактериальными препаратами бактериостатического типа действия. На микоплазмы, лишенные клеточной стенки, β -лактамы не действуют, так как отсутствует мишень.

Получены многочисленные полусинтетические БЛА с существенно отличающимися свойствами. Одни из них устойчивы в кислой среде желудка и поэтому могут применяться внутрь, другие обладают более широким спектром антибактериального действия, третьи устойчивы к действию β -лактамаз. Последнее свойство особенно ценно, так как вырабатываемые многими штаммами бактерий ферменты β -лактамазы разрушают классические БЛА, делая антибиотикотерапию неэффективной.

Кодирующие β -лактамазы гены локализируются в хромосомах или в подвижных внехромосомных генетических элементах — плазидах. Различают конститутивный и индуцибельный типы экспрессии β -лактамаз (как и ферментов, разрушающих другие антибиотики). При конститутивном типе их синтез протекает с постоянной скоростью, при индуцибельном он резко усиливается под влиянием антибиотика. Одни β -лактамазы гидролизуют преимущественно отдельные БЛА или их группы (например, пенициллины или цефалоспорины), другие — большинство или даже все БЛА [2, 3].

β -лактамазы — очень важный фактор резистентности бактерий к БЛА, поэтому прилагаются огромные усилия для его преодоления. К действию некоторых β -лактамаз оказались устойчивыми полусинтетические БЛА, такие, как метициллин и оксациллин. Однако наиболее продуктивный подход, по-видимому, состоит в использовании ингибиторов β -лактамаз. К ним относятся вещества, способные необратимо, связываясь с β -лактамазами, блокировать их активность и тем самым защищать БЛА от гидролиза. В клиническую практику вошли три ингибитора: клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Так, препарат уназин представляет сочетание сульбактама с ампициллином, а препарат аугментин (амоксиклав) — комбинацию амоксицилина и клавулановой кислоты. Но не все β -лактамазы чувствительны к названным ингибиторам.

Другими механизмами резистентности микроорганизмов к БЛА являются уменьшение аффинности (средства) пенициллинсвязывающих белков к антибиотикам и снижение проницаемости для них мембраны

микробной клетки. Особенно мощное препятствие представляет липополисахаридный слой грамотрицательных бактерий. Транспорт БЛА возможен лишь через так называемые пориновые каналы, проходимость которых может значительно изменяться. Различают резистентность природную, являющуюся постоянным видовым признаком, и приобретенную, которую нелегко быстро выявить (а это важно для адекватного и своевременного назначения антибиотика) и еще труднее прогнозировать [2, 3].

Антибиотики, угнетающие синтез белка. Как хорошо известно, белки строятся из аминокислот на рибосомах. Специфичная для данного белка последовательность аминокислот определяется матричной РНК (мРНК), образующей комплекс с рибосомой. Выбор аминокислот детерминируется последовательностью триплетов азотистых оснований в молекуле мРНК (кодонов), которые проходят через А-сайт-акцептор аминоацил-тРНК. Молекулы тРНК доставляют в рибосому аминокислоты, требуемые для наращивания пептидной цепочки (подробнее см. [4]).

Избирательность действия антибиотиков этой группы на бактериальную клетку обеспечивается существенным различием рибосом у бактерий и млекопитающих. Частицы бактериальных рибосом, обозначаемые по коэффициенту седиментации как 50S- и 30S-частицы, отличаются по способности связываться с антибиотиками от частиц рибосом млекопитающих (60S- и 40S-частицы).

Тетрациклины соединяются с 30S-частицей и ингибируют мРНК — зависимое связывание аминоацил-тРНК с А-сайтом, угнетая начальную стадию белкового синтеза. В механизме действия тетрациклинов важное место отводят их способности хелатировать ионы магния. Связывая Mg^{2+} , тетрациклины могут понижать концентрацию Mg^{2+} ниже оптимальной для работы рибосомы.

Аминогликозиды повышают сродство аминоацил-тРНК к А-сайту, что ведет к связыванию ошибочных, не соответствующих кодону матрицы аминоацил-тРНК и обуславливает ошибки при считывании генетической информации. В результате в пептидную цепь включаются необычные аминокислоты и синтезируются неактивные молекулы белка (рис. 2).

Макролиды, связываясь с 50S-частицей, ингибируют транспептидацию, то есть реакцию переноса полипептидной цепи на аминоацил-тРНК, присоединенную к А-сайту, и транслокацию — перемещение пептидил-тРНК из сайта А в сайт П. В результате тормозится формирование полипептидной цепи (рис. 2).

Аминогликозиды действуют бактерицидно, другие антибиотики этой группы (тетрациклины, макролиды) —

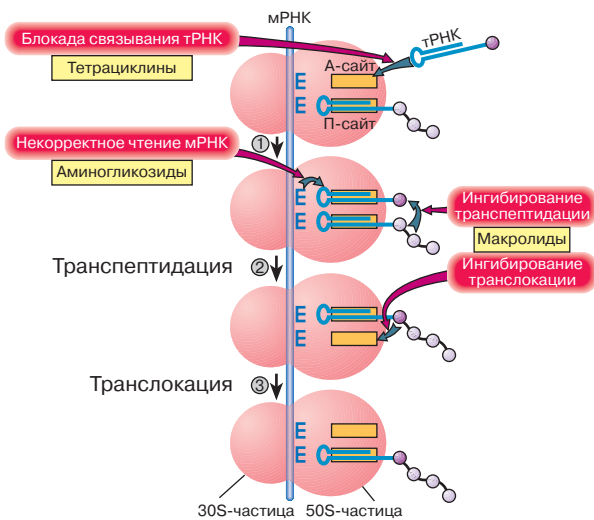


Рис. 2. Механизм действия антибиотиков – ингибиторов синтеза белка

бактериостатически. Тетрациклины и аминогликозиды эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, макролиды – в основном в отношении грамположительных, так как диффузия их довольно крупных молекул через пориновые каналы клеточной оболочки грамотрицательных бактерий затруднена. С 50S-частицей связываются и некоторые другие антибиотики (линкосамиды, левомецетин). Одновременное назначение препаратов с общим механизмом действия из-за конкуренции может приводить к ослаблению антимикробного эффекта.

Основным механизмом резистентности микроорганизмов к аминогликозидам является ферментативная инактивация этих антибиотиков путем их ковалентного связывания с молекулами уксусной и фосфорной кислот. В таком состоянии молекулы антибиотика не способны связываться с рибосомами. Гены, кодирующие ферменты инактивации, имеют плазмидную локализацию. Для защиты от макролидов бактерии используют иной путь, характерный и для тетрациклинов, который заключается в активном выведении антибиотика из клетки, осуществляемом мембранными белками, которые кодируются плазмидными генами [2, 3]. Тетрациклины также вытесняются из комплекса с рибосомой специальными белками Tet(M), Tet(O) или Tet(S).

Антибиотики – ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот. Рифампицин – препарат широкого спектра действия, обладает высокой активностью против возбудителя туберкулеза. Взаимодействует с β -субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы с образованием прочного комплекса, что ведет к прекращению синтеза РНК. В случае резистентности бактерий такой ком-

плекс не образуется. Рифампицину присуща очень высокая избирательность действия на микробные клетки, поскольку ДНК-зависимая РНК-полимераза у млекопитающих не имеет средства к рифампицину [1].

Оригинальна мишень для действия фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин), очень близких к антибиотикам. Они блокируют фермент ДНК-гиразу, ответственный за суперспирализацию ДНК. Своеобразный механизм нередко обеспечивает эффективность фторхинолонов в отношении бактерий, нечувствительных к другим антибактериальным средствам.

ДНК – основная мишень для противоопухолевых антибиотиков, действие которых подробно в статье не рассматривается. Они образуют комплексы с ДНК, нарушают процессы транскрипции и трансляции, некоторые из них вызывают разрыв молекул ДНК [5]. К сожалению, эти эффекты недостаточно избирательны, поэтому повреждаются и неопухолевые клетки, особенно лейкоциты. Детальные механизмы взаимодействия противоопухолевых антибиотиков с ДНК см. в [6].

Антибиотики, повреждающие цитоплазматическую мембрану. Наиболее важные препараты этой группы – противогрибковые антибиотики полиеновой природы (амфотерицин, нистатин, леворин). Они взаимодействуют с основным липидом клеточной стенки грибов – эргостеролом, образуя в мембране поры, что приводит к утечке важных для жизнедеятельности гриба компонентов цитоплазмы – ионов K^+ и ферментов (рис. 3). Действие на грибы довольно селективно, так как в

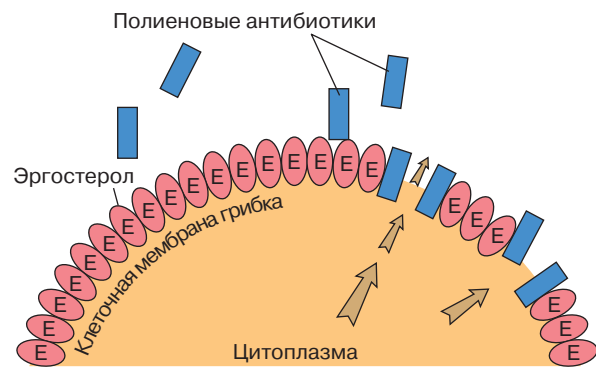


Рис. 3. Механизм действия противогрибковых антибиотиков (по [7], с изменениями)

клетках человека основным стеролом является холестерол, а не эргостерол.

Заключение. Для чего нужно знать, как действуют антибиотики? К каждому антибиотику микроорганиз-

мы рано или поздно приобретают резистентность, используя различные хитроумные пути. Поэтому ученые вынуждены непрерывно вести весьма трудоемкие и дорогостоящие исследования, создавая все новые препараты, способные преодолевать или обходить известные факторы резистентности. Этой “гонке вооружений” не видно конца. Совершенно ясно, что такая работа не может быть успешной без сведений о характере действия антибиотиков. Наглядный пример — получение и использование ингибиторов β-лактамаз. Знание механизмов действия облегчает понимание токсического влияния антибиотиков на организм, во многих случаях позволяет врачу прогнозировать эффективность комбинированной терапии, когда приходится назначать одновременно два антибиотика и более.

Проблема антибиотиков очень сложна и многогранна. За рамками статьи остался такой важнейший аспект, как фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм и выведение препарата из организма), исходя из параметров которой строится режим применения антибиотика. Не рассмотрены также побочные эффекты, а их немало, и взаимодействие с другими лекарствами. Все это может учесть только врач, поэтому антибиотики нельзя использовать как средства самолечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альберт А.* Избирательная токсичность: Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. В 2 т. М.: Медицина, 1989. Т. 1. 400 с.; Т. 2. 432 с.
2. Антибактериальные препараты. Специальный выпуск // Рус. мед. журн. 1997. Т. 5, № 21.
3. *Сидоренко С.В.* Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // Там же. 1998. Т. 6, № 11. С. 717–725.
4. *Спирин А.С.* Молекулярная биология: Структура рибосомы и биосинтез белка. М.: Высш. шк., 1986. С. 28–48.
5. *Навашин С.М., Фомина И.П.* Рациональная антибиотикотерапия. 4-е изд. М.: Медицина, 1982. 496 с.
6. *Благой Ю.П.* Взаимодействие ДНК с биологически активными веществами (ионами металлов, красителями, лекарствами) // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 10. С. 18–24.
7. *Neal M.J.* Medical Pharmacology at a Glance. Oxford: Blackwell sci. publ., 1992. 92 p.

Рецензент статьи Л.П. Овчинников

* * *

Евгений Константинович Алевин, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии Башкирского государственного медицинского университета, член-корреспондент РАЕН. Область научных интересов – фармакология иммунитета. Автор 180 научных работ и изобретений, трех монографий.