

22-4327

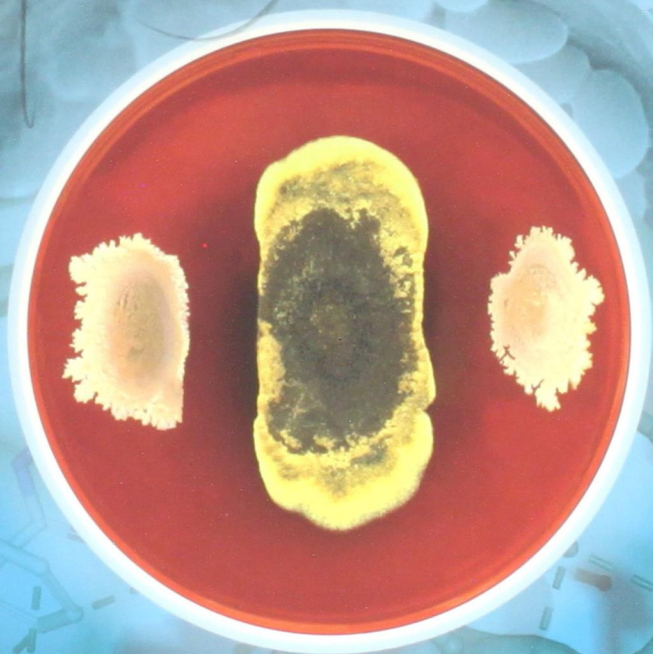
НА ДОМ НЕ ВЫДАЕТСЯ


А. Е. Щекотихин, Е. Н. Олсуфьева, В. С. Янковская

АНТИБИОТИКИ

и родственные соединения

22-04327



 Лаборатория
ЗНАНИЙ

А. Е. Щекотихин, Е. Н. Олсуфьева, В. С. Янковская

АНТИБИОТИКИ и родственные соединения



Москва
Лаборатория знаний

УДК 547(075.8)
ББК 24.239я73
Щ40

Рецензенты:

ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Р. С. Козлов;

заведующий научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, профессор кафедры медицинской микробиологии СЗГМУ, главный редактор журнала «Антибиотики и химиотерапия» д. м. н., профессор С. В. Сидоренко.

Щекотихин А. Е.

Щ40 Антибиотики и родственные соединения (Antibiotics and related compounds) / А. Е. Щекотихин, Е. Н. Олсуфьева, В. С. Янковская. — М. : Лаборатория знаний, 2022. — 511 с. : ил., [16] с. цв. вкл.

ISBN 978-5-93208-247-8

Монография охватывает важнейшие достижения в области создания наиболее важных антибиотиков различных классов, а также некоторых родственных соединений — противоопухолевых и противовирусных средств. Основное содержание — методы препаративного получения и модификации этих лекарственных препаратов и их применение в медицине и сельском хозяйстве. Рассмотрены ключевые аспекты механизмов биологического действия антибиотиков, проблемы и механизмы формирования антибиотико-резистентности, а также вопросы контроля продукции агропромышленного комплекса.

Для широкого круга научных сотрудников, преподавателей химических, биологических, медицинских и сельскохозяйственных вузов, а также студентов и аспирантов, обучающихся по соответствующим направлениям подготовки, и всех специалистов, интересующихся вопросами создания и изучения антибиотиков.

The monograph covers the most important achievements in the field of development of the of various classes of antibiotics as well as some related compounds — antitumor and antiviral agents. The main content is methods of production and modification of these pharmaceutical substances and their application in medicine and agriculture. Some aspects of the mechanisms of the action of antibiotics, the problems and mechanisms of the formation of the antibiotic resistance, as well as the issues of the control an application of antimicrobial agents in the agro-industrial complex are considered.

For a wide range of researchers, teachers of chemical, biological, medical and agricultural universities, as well as undergraduate and graduate students studying in the relevant areas of training and all specialists interested in the creation and study of antibiotics.

УДК 547(075.8)
ББК 24.239я73



Издание осуществлено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проекту №21-13-00010, не подлежит продаже.

ISBN 978-5-93208-247-8

© Лаборатория знаний, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие от авторов	3
Список сокращений	5
1 Введение	9
Литература	17
2 История открытия антибиотиков и противомикробных средств ..	19
2.1. Концепция химиотерапии	19
2.2. Сульфаниламиды	20
2.3. Исследования антибиоза в допенициллиновую эпоху	21
2.4. Открытие пенициллина	23
2.5. Открытие аминогликозидов	25
2.6. Полипептидные антибиотики	26
2.7. Золотая эра антибиотиков	28
2.8. Полусинтетические пенициллины	30
2.9. Хлорамфеникол	32
2.10. Тетрациклины	32
2.11. Макролиды	33
2.12. Гликопептидные антибиотики	34
2.13. Цефалоспорины	36
2.14. Проблема резистентности	36
2.15. Карбапенемы	39
2.16. Стрептограминны	40
2.17. Липопептиды	40
2.18. Фторхинолоны	42
2.19. Оксазолидиноны	42
2.20. Противогрибковые антибиотики	43
2.21. Противоопухолевые антибиотики	44
2.22. Авермектины	48
2.23. На пороге новой золотой эры антибиотиков	48
Литература	50
3 Методы получения антибиотиков	57
3.1. Методы биологического синтеза и поиск продуцентов антибиотиков	58
3.1.1. Классический метод поиска новых антибиотиков	58
3.1.2. Факторы-регуляторы биосинтеза антибиотиков	60
3.1.3. Метод индуцированного мутагенеза	60
3.1.4. Геномный шаффлинг	61
3.2. Основные пути биосинтеза антибиотиков	61
3.2.1. Нерибосомный синтез пептидов	62
3.2.2. Биосинтез на основе поликетидов	65

3.2.3.	Биосинтез углеводов	66
3.2.4.	Биосинтез ароматических соединений (шикиматный путь)...	70
3.3.	Новые перспективные методы получения антибиотиков	72
3.3.1.	Метод клеточной и геной инженерии	72
3.3.2.	Рибосомные пептидные антибиотики	74
3.3.3.	Метод активации молчащих генов	76
3.3.4.	Метод некультивируемых бактерий	77
3.4.	Химический синтез антибиотиков	78
	Литература	84
4	Антибиотикорезистентность	87
4.1.	Важнейшие антибиотикорезистентные патогены	87
4.2.	Механизмы антибиотикорезистентности	90
4.2.1.	Энзиматическая инактивация антибиотиков	91
4.2.2.	Механизмы эффлюкса антибиотиков	96
4.2.3.	Формирование биопленок	96
4.3.	Устойчивость к антимикотикам	99
	Литература	99
5	Антибиотики-ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий	101
5.1.	Циклосерин	108
5.2.	Фосфомидин	109
5.3.	Депсипептиды	110
5.4.	Гликопептиды	112
5.4.1.	Механизм действия и резистентность бактерий к гликопептидам	120
5.4.2.	Синтез аналога ванкомицина, обладающего «двойной активностью»	122
5.4.3.	Полусинтетические гликопептиды	124
5.5.	Низин	129
5.6.	Моеномицин	129
5.7.	β -Лактамы	131
5.7.1.	Механизм действия β -лактамов	133
5.7.2.	Ингибиторы β -лактамаз и механизм их действия	136
5.7.3.	Пенициллины	138
5.7.4.	Природные пенициллины поколения 1	138
5.7.5.	Полусинтетические пенициллины поколений 2–5	142
5.7.6.	Получение полусинтетических пенициллинов поколений 2–5	144
5.7.7.	Цефалоспорины	148
5.7.8.	Получение предшественников цефалоспоринов 7-ACA, 7-ADCA и PMB-эфира 3-хлор-7-ADCA (ACLE)	153
5.7.9.	Получение полусинтетических цефалоспоринов	156
5.7.10.	Карбапенемы и монобактамы	174
5.7.11.	Синтетические карбапенемы и способы их получения	179
5.8.	Бацитрацин	190
	Литература	191
6	Антибиотики, нарушающие функции клеточных мембран	201
6.1.	Антибиотики-полипептиды	201
6.2.	Липопептидные антибиотики	204

6.2.1.	Полимиксины	204
6.2.2.	Механизмы антибактериального действия и резистентности к полимиксинам	206
6.2.3.	Даптомицин	208
6.3.	Противогрибковые антибиотики	209
6.3.1.	Полиеновые макролиды	211
6.3.2.	Механизм действия полиеновых макролидов	215
6.3.4.	Эхинокандины	218
6.4.	Азолы	224
6.4.1.	Важнейшие представители азолсодержащих антимикотиков	224
6.4.2.	Механизм действия и резистентность грибов к азолам	228
6.5.	Производные аллиламина	229
	Литература	232
7	Антибиотики-ингибиторы рибосомного синтеза белка	239
7.1.	Аминогликозиды	243
7.1.1.	Природные аминогликозиды	248
7.1.2.	Полусинтетические аминогликозиды	251
7.1.3.	Аминогликозиды, используемые в сельском хозяйстве	255
7.1.4.	Механизм действия аминогликозидов	257
7.1.5.	Устойчивость микроорганизмов к аминогликозидам	263
7.2.	Оксазолидиноны	267
7.2.1.	Синтез и противомикробные свойства оксазолидинонов	267
7.2.2.	Механизм действия и устойчивость бактерий к оксазолидинонам	270
7.3.	Тетрациклины	271
7.3.1.	Природные тетрациклины	272
7.3.2.	Полусинтетические и синтетические тетрациклины	274
7.3.3.	Синтетические 9-замещенные тетрациклины (глицилциклины)	279
7.3.4.	Механизм действия и устойчивость бактерий к тетрациклинам	279
7.4.	Амфениколы	282
7.4.1.	Важнейшие представители амфениколов	282
7.4.2.	Синтез амфениколов	284
7.4.3.	Устойчивость микроорганизмов к амфениколам	287
7.5.	Плевромутилины	288
7.5.1.	Полусинтетические плевромутилины	288
7.5.2.	Механизм действия и устойчивость бактерий к плевромутилинам	289
7.6.	Стрептограминны	290
7.6.1.	Полусинтетические стрептограминны	291
7.6.2.	Механизм действия и устойчивость бактерий к стрептограминам	293
7.7.	Линкозамиды. Механизм действия и устойчивость бактерий к линкозамидам	294
7.8.	Тиострептон. Механизм действия и устойчивость бактерий к тиострептону	296
7.9.	Макролиды	299
7.9.1.	Природные 14-членные макролиды	301

7.9.2.	Природные 16-членные макролиды	303
7.9.3.	Полусинтетические макролиды	306
7.9.4.	Механизм действия макролидов	313
7.9.5.	Механизмы устойчивости бактерий к макролидам	317
7.10.	Фузидиевая кислота	319
7.11.	Мупироцин	320
7.12.	Антибиотики, применяемые для молекулярно-генетических исследований	321
	Литература	323
8	Антибиотики и противовирусные препараты, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот	337
8.1.	Ингибиторы бактериальных ДНК-топоизомераз	338
8.1.1.	Налидиксовая и оксолиновая кислоты	341
8.1.2.	Фторхинолоны поколений 2 и 3	342
8.1.3.	Фторхинолоны поколений 4 и 5	350
8.1.4.	Механизмы действия и устойчивость к хинолонам	354
8.1.5.	Кумарины	357
8.2.	Рифамициновые антибиотики	358
8.2.1.	Рифампицин и рифабутин	359
8.2.2.	Механизм действия и устойчивость к рифамицинам микроорганизмов	362
8.3.	Фидаксомин	363
8.4.	Нитросоединения и N-оксиды	366
8.4.1.	Нитроимидазолы	367
8.4.2.	Нитрофураны	370
8.4.3.	Нитроксолин	373
8.4.4.	Нитрофунгин	374
8.4.5.	Хиноксалин-1,4-диоксиды	375
8.5.	Противоопухолевые антибиотики	379
8.5.1.	Антрациклиновые антибиотики	379
8.5.2.	Полусинтетические антрациклины и синтетические аналоги	381
8.5.3.	Блеомицины	386
8.5.4.	Антибиотики группы ауреоловой кислоты	388
8.5.5.	Калихеамицины	390
8.5.6.	Дактиномицин	393
8.5.7.	Митомицин С	394
8.6.	Противовирусные препараты	395
8.6.1.	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	399
8.6.2.	Ингибиторы ДНК-зависимых ДНК-полимераз	406
8.6.3.	Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы	410
8.6.4.	Ингибиторы интегразы	414
	Литература	418
9	Ингибиторы ферментов	431
9.1.	Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты	431
9.1.1.	Ингибиторы дигидроптероатсинтазы	431
9.1.2.	Ингибиторы дигидрофолатредуктазы	437
9.2.	Ингибиторы АТР-синтазы	440
	Литература	445

10	Антибиотики-иммунодепрессанты	447
10.1.	Циклоспорин	447
10.2.	Такролимус	449
10.3.	Рапамицин	450
10.4.	Эверолимус	451
	Литература	452
11	Антибиотики в агропромышленном комплексе	455
11.1.	Противомикробные препараты в ветеринарии	455
11.2.	Противогрибковые антибиотики	458
11.2.1.	Никкомицины	458
11.2.2.	Гризеофульвин	459
11.3.	Классические ионофоры	460
11.3.1.	Салиномицин и нарасин	461
11.3.2.	Монензин	462
11.4.	Антибиотики-ингибиторы синтеза белка	463
11.4.1.	Ортозомицины	463
11.4.2.	Циклогексимид	465
11.4.3.	Стрептогрицин F	466
11.4.4.	Эфротомин	467
11.4.5.	Бластицидин S	468
11.4.6.	Трихотецин	469
11.5.	Авермектин и ивермектин	471
11.6.	Антибиотики-инсектициды	472
11.7.	Применение антибиотиков в пищевой промышленности. Лантибиотики	475
11.8.	Проблемы безопасности применения антибиотиков в АПК	478
	Литература	483
12	Заключение	489
	Литература	494
	Предметный указатель	498