

ПРОГРАММА-МИНИМУМ

кандидатского экзамена по специальности
14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики»
по медицинским и биологическим наукам

Введение

Настоящая программа охватывает основополагающие разделы химиотерапии и науки об антибиотиках, основные методы разработки и рационального использования химиотерапевтических средств.

Дисциплина «Химиотерапия и антибиотики» является обязательной при подготовке аспирантов, обучающихся по специальности 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики». Дисциплина изучается на 1-м и 2-м годах обучения. Общий объем дисциплины – 396 часов (11 зачетных единицы). Аудиторные занятия проводятся в форме лекций, самостоятельная работа включает проработку лекционного материала. Итоговое контрольное мероприятие – сдача экзамена кандидатского минимума.

Целью данного курса является знакомство аспирантов с современными достижениями в области химиотерапии инфекционных и опухолевых заболеваний, основными группами лечебных препаратов, приемами и методами работы с химиотерапевтическими средствами, правилами их рационального применения в медицинских целях, оценкой эффективности.

Особое внимание уделяется биологически активным соединениям из группы антибиотиков, их биосинтезу, химической природе, механизму действия на биохимическом и клеточном уровне, причинам возникновения и распространения лекарственной устойчивости, выделению и химической идентификации антибиотиков, способам получения, микробной и химической трансформации, различным аспектам применения антибиотиков в биологии, медицине, сельском хозяйстве, в научных исследованиях.

Программа разработана в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.Гаузе».

1. ХИМИОТЕРАПИЯ

Определение химиотерапии как научной дисциплины. Её возникновение и связь с другими медицинскими и биологическими науками. Методологические вопросы химиотерапии.

История химиотерапии. Эмпирический период. Успехи медицинской микробиологии и органической химии, создавшие предпосылки для быстрого развития химиотерапии (труды Пастера, Мечникова, Коха). Начало современного этапа развития химиотерапии. Труды Эрлиха и Домагга.

Современный период развития химиотерапии. Наступление эры антибиотиков.

Основные принципы химиотерапии. Принципы рациональной химиотерапии и антибиотикотерапии. Этиотропность, тип действия на микробную клетку и безвредность для организма, как основа применения химиотерапевтических веществ в лечебной практике.

Экспериментальная химиотерапия. Основные требования, предъявляемые медициной к химиотерапевтическому препарату.

Фармакологическое и токсикологическое изучение химиотерапевтических препаратов. Химиотерапевтические модели. Выбор экспериментальной модели, методы введения препаратов, оценка эффективности.

Антимикробная и противоопухолевая химиотерапия. Методы экспериментальной химиотерапии бактериальных, протозойных, вирусных инфекций, микозов, гельминтозов, злокачественных опухолей.

Антимикробные препараты. Общая характеристика антимикробных препаратов, спектр и механизм антимикробного действия, особенности действия *in vitro* и *in vivo*. Понятие о чувствительности и устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Методы определения активности и концентрации препаратов.

Противоопухолевая химиотерапия. Современные противоопухолевые препараты. Принципы комбинированной противоопухолевой химиотерапии.

Методы изучения лекарственной устойчивости микроорганизмов и опухолей.

Всасывание, распределение, метаболизм и выведение химиопрепаратов. Методы анализа препаратов в биологических жидкостях. Биодоступность, определение понятия и методы оценки.

Основные параметры фармакокинетики. Моделирование фармакокинетики. Значение фармакокинетики в разработке режимов химиотерапии и антибиотикотерапии. Методы изучения фармакокинетики и фармакодинамики химиотерапевтических препаратов. Фармакогеномика.

Фармакокинетическое взаимодействие антибиотиков с другими лекарственными веществами, в том числе с иммуномодуляторами, гормонами, ферментами, витаминами и др.

Побочные реакции при использовании антибиотиков, их классификация и меры по предупреждению или ослаблению.

Нежелательные реакции при взаимодействии антибиотиков с другими лекарственными веществами, классификация этих эффектов, меры борьбы или предупреждения побочных эффектов.

Особенности химиотерапии у детей, при беременности и у лиц пожилого возраста. Особенности применения антибиотиков при нарушении функции почек и печени. Дисбактериоз, колонизационная резистентность.

Химиопрепараты, обладающие сильным антимикробным действием. Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты. Производные сульфаниламида. Ингибиторы дигидрофолатредуктазы Производные диаминопиримидина (триметоприм, пириметамин, и др.). Комбинированные препараты, содержащие производные диаминопиримидина (котримоксазол, и др.).

Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, цеффлоксацин, новые фторхинолоны).

Противотуберкулезные средства. Классификация препаратов, применяемых для лечения туберкулеза.

Терапия вирусных инфекций, современные противовирусные препараты. Амантадины, арбидол, бонафтон, производные нуклеозидов, интерфероны. Антиретровирусные препараты: ингибиторы обратной транскрипции, ингибиторы протеазы ВИЧ. Понятие о высокоактивной антиретровирусной терапии.

Химиотерапия и иммунитет. Средства, влияющие на процессы иммунитета. Противоопухолевые препараты на основе моноклональных антител. Антибиотики с иммуномодулирующими свойствами. Циклоспорин А.

Химиотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Гиполипидемические препараты. Ингибиторы биосинтеза холестерина

Фармакоэкономические исследования в химиотерапии.

2. АНТИБИОТИКИ

Явление антагонизма у микробов. Антибиотики, определение понятия.

История открытия антибиотиков. Пенициллин, грамицидины, стрептомицин. Современные представления о биологической роли антибиотиков.

Основные группы антибиотиков, их химическая структура и особенности спектра антибиотического действия.

Определение чувствительности к антибиотикам у возбудителей инфекций (методы, интерпретация результатов). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) и минимальная бактерицидная концентрация (МБК). Определение МПК и МБК антибиотиков в жидкой и плотной питательной среде. Факторы, влияющие на определение активности антибиотиков. Миниатюризация и автоматизация методов.

Антибиотикограмма. Спектр действия антибиотиков. Широкий и узкий спектр антимикробного действия. Взаимодействие антибиотиков при их сочетанном применении (синергизм, антагонизм, аддитивный эффект).

Механизмы действия антибиотиков. Клеточные и молекулярные основы избирательности действия антибиотиков на микроорганизмы. Связь между механизмом действия и избирательностью антибиотиков. Механизмы проникновения антибиотиков через внешнюю и цитоплазматическую мембрану.

Антибиотики - ингибиторы биосинтеза клеточной стенки. Понятие о структуре и биосинтезе компонентов клеточной стенки. Клеточные стенки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, клеточные стенки грибов. Биосинтез пептидогликана. Бета-лактамы как ингибиторы синтеза пептидогликана. Природные пенициллины. Аминопенициллины, пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам стафилококков, Цефалоспорины первого, второго, третьего и четвертого поколений. Карбапенемы и монобактамы. Пенициллины, активные в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Ингибиторы бета-лактамаз.

Пенициллинсвязывающие белки. Различия во взаимодействии с пенициллинсвязывающими белками в рядах пенициллинов и цефалоспоринов. Понятие пенициллинотолерантности.

Механизм действия циклосерина, фосфомицина, бацитрацина А. Гликопептидные антибиотики (дальбагептиды). Ристомин, ванкомицин, тейкопланин. Преимущества и недостатки антибиотиков этой группы.

Ингибиторы синтеза белка. Общее понятие о механизмах биосинтеза белка. Ингибиторы функций 30S и 50S субчастиц рибосом. Аминогликозидные антибиотики. Нарушение аминогликозидами правильности трансляции. Природные и полусинтетические тетрациклины. Пурамицин, хлорамфеникол, линкомицин. Ингибиторы вне ribосомных факторов: фузидин, кирромицины. Антибактериальные макролиды и азапиды. Полусинтетические макролидные антибиотики с улучшенной биодоступностью и фармакокинетикой.

Ингибиторы функционирования клеточной мембраны: противогрибковые макролиды - полиеновые антибиотики (амфотерицин В, нистатин, леворин, и др.) и их взаимодействие со стеролами мембраны. Химические и генно-инженерные производные полиеновых антибиотиков.

Противогрибковые препараты. Антибиотики-полиены. Гризеофульвин. Производные имидазола и триазола (кетоназол, итраконазол, флуконазол и др.), производные N-метилнафталина. Химиотерапия поверхностных и глубоких микозов.

Антибиотики, подавляющие синтез нуклеиновых кислот. Механизмы подавления репликации и транскрипции. Антибиотики - ингибиторы биосинтеза нуклеотидов, ингибиторы ферментов, ингибиторы матричных функций ДНК, модификаторы ДНК.

Противоопухолевые антибиотики, избирательно подавляющие синтез нуклеиновых кислот путем образования комплексов: антибиотики группы оливомицина-митрамицина,

актиномицины, антрациклиновые антибиотики. Модели взаимодействия с ДНК. Интеркаляция. Бифункциональные интеркаляторы.

Антибиотики - модификаторы ДНК: митомицины, брунеомицин, блеомицины, неокарциноустатин. Однонитевые разрывы ДНК, индуцируемые противоопухолевыми антибиотиками, и их возможные механизмы. Основы избирательного действия этих антибиотиков на опухолевые клетки.

Ингибиторы ферментов. Ингибиторы РНК-полимеразы: анзамицины (рифамицины, природные и полусинтетические, стрептоварицины и др.), стрептолидигин. Ингибиторы ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы: новобиоцин, кумермицин, налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, фторхинолоны.

Антибиотики-антиметаболиты, ингибиторы синтеза пуринов и пиримидинов. Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты и ингибиторы дигидрофолатредуктазы.

Ингибиторы транспорта электронов: антимицин А, олигомицин. Антибиотики-ионофоры: монензин, валиномицин, другие циклодепсипептиды, макротетролиды.

Полипептидные антибиотики: грамицидин S, тиротрицин, полимиксины, бацитрацин. Гелиомицин.

Препараты для лечения малярии. Противоглистные средства (альбендазол, левамизол, празиквантел и др., антибиотики авермектины и гиромоцины В).

Антибиотики (актиномицины, антрациклины, блеомицины, брунеомицин, митомицин, оливомицин и др.), использование в противоопухолевой терапии. Таксаны, алкалоиды Винка, антиметаболиты, алкилирующие препараты, гормональные средства и антагонисты гормонов. Препараты на основе моноклональных антител. Принципы комбинированной химиотерапии.

Антибиотикорезистентность. Биохимические и генетические механизмы устойчивости к антибиотикам. Хромосомная и внехромосомная локализация детерминантов устойчивости. Структура R-плазмид. Интегроны. Эпидемиологические и экологические аспекты лекарственной устойчивости.

Развитие устойчивости как результат модификации мишени антибиотика и нарушения проникновения антибиотика в микробную клетку. Ферментативная инактивация антибиотиков. Классификация и свойства бета лактамаз. Механизмы инактивации аминогликозидов, хлорамфеникола.

Множественная лекарственная устойчивость. Лекарственная устойчивость *Streptococcus pneumoniae*. Метициллинрезистентные стафилококки (MRSA). Опасность распространение энтерококков, устойчивых к ванкомицину, и появления стафилококков с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (VISA). Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний. Антибиотики, эффективные против MRSA.

Меры борьбы с антибиотикорезистентностью (сочетанное применение антибиотиков, применение антибиотиков с ингибиторами ферментов инактивации антибиотиков, барьерная политика антибиотикотерапии, эпидемиологические мероприятия, использование новых антибиотиков или модифицированных с улучшенными свойствами и проч.).

Биосинтез антибиотиков. Первичные и вторичные метаболиты. Основные продуценты антибиотиков. Токсичность антибиотиков для собственного продуцента. Парадокс - как избежать самоубийства.

Методы исследования путей биосинтеза антибиотиков. Регуляция биосинтеза антибиотиков. А-фактор и индукторы биосинтеза антибиотиков и дифференцировки продуцентов. Организация кластеров генов биосинтеза.

Биосинтез бета-лактамных антибиотиков. Биосинтез поликетидных антибиотиков. Полипептидные и депсипептидные антибиотики; рибосомный и нерибосомный синтез пептидов, механизм биосинтеза грамицидина S. Мультиферментные комплексы при

биосинтезе антибиотиков. Биосинтез изопреноидных антибиотиков и олигосахаридных антибиотиков. Направленный биосинтез антибиотиков. Мутасинтез и биологическая трансформация антибиотиков. Селекционно-генетические и физиолого-биохимические исследования по оптимизации биосинтеза антибиотиков.

Изыскание антимикробных, противовирусных и противоопухолевых антибиотиков. Методы выделения микробов-антагонистов и испытание антагонистических свойств микроорганизмов.

Проблема выделения редких и новых форм микроорганизмов. Селективные среды. Использование микробного биоразнообразия для скрининга продуцентов. Использование методов генной и клеточной инженерии для создания новых антибиотиков.

Первичная оценка антибиотических свойств новых антибиотиков. Методы ранней идентификации антибиотиков. Микробиологические модели и модели с использованием опухолевых клеток для отбора противоопухолевых антибиотиков.

Методы направленного поиска антибиотиков определенных химических групп. Использование современных молекулярно-биологических данных о новых мишенях химиотерапевтических препаратов и данных геномики для направленного поиска.

Основы промышленного получения антибиотиков. Штаммы-продуценты антибиотиков, необходимость их улучшения. Понятие о селекции штаммов. Использование мутагенов и отбор активных вариантов. Использование методов генной и клеточной инженерии в селекции продуцентов, поддержание активности продуцентов. Методы хранения культур продуцентов.

Основные условия культивирования микроорганизмов. Оптимизация этих условий. Подготовка посевного материала, регулируемая ферментация.

Выделение и очистка антибиотиков. Методы экстракции, сорбции и ионного обмена при выделении антибиотиков.

Методы оценки качества препаратов антибиотиков. Единицы активности. Стандартные образцы. Химические и физико-химические методы оценки качества.

Методы изучения химической природы новых антибиотиков.

Лекарственные формы антибиотиков, классификация. Особые требования к инъекционным препаратам. Новые лекарственные формы антибиотиков. Методы направленной доставки в очаг поражения.

Методологические основы создания лекарственных препаратов. Поиск и конструирование соединений-лидеров. Оптимизация соединения-лидера. Разработка лекарственного препарата.

Химическая трансформация антибиотиков. Изучение механизма инактивации бактериальными ферментами природных антибиотиков - основа направленного поиска полусинтетических производных (на примере пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов).

Немедицинское применение антибиотиков. Использование антибиотиков в ветеринарии, животноводстве, растениеводстве. Использование антибиотиков в качестве кормовых добавок. Противогельминтные, инсектицидные, акарицидные антибиотики. Антибиотики-гербициды. Биаллофос. Политика ограничения применения антибиотиков медицинского назначения для нужд ветеринарии, сельского хозяйства.

Антибиотики как инструменты научного исследования.

Рекомендуемая литература по специальности 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики»:

Основная литература:

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. Москва, 2000.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. М, 2009.
3. Рациональная антимикробная химиотерапия. Настольная книга практикующего врача. Под ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. М., Литтерра, 2002.
4. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М., Практическая Медицина, 2006
5. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Изд-во МГУ, Наука, 2004
6. Гейл Э., Кандлифф Э., Рейнолдс П., Ричмонд М., Уоринг М. Молекулярные основы действия антибиотиков. - М.: Мир, 1975.
7. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. М., МИР, 1985.
8. Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. М. Медицина, 1987.
9. Гэйл Э., Кандлифф Э., Рейнолдс П., Ричмонд М., Уоринг М. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., МИР, 1975.
10. Навашин СМ., Фомина И П. Рациональная антибиотикотерапия. М., Медицина, 1982.
11. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Настольная книга практикующего врача. Под ред. Ю.Б.Белоусова, М.В.Леоновой. Москва, Литтерра, 2002.
12. А.Н. Климов, Е.В. Шляхто. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии – С-Пб.: Медицинская литература, 2006. - 248 с.
13. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. Практическая медицина, Москва, 2011 г.
14. Журналы «Антибиотики и химиотерапия», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Антибиотики и медицинская биотехнология», «Микробиология», «Микология и фитотерапия», «Микробиология», «Прикладная биохимия и микробиология», «Химико-фармацевтический журнал», «Экспериментальная и клиническая фармакология», Journal of Antibiotics (Tokio), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Journal of Antimicrobial Chemotherapy
15. www.antibiotic.ru; www.apua.ortj; www.asmus.org; www.rlsnet.ru

Дополнительная литература:

1. Гаузе Г.Ф. Лекции по антибиотикам. Изд. 3. М., Медгиз, 1959.
2. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология. М., Academia, 2003
3. Навашин С. М., Фомина И. П., Сазыкин Ю. О. Антибиотики группы аминогликозидов. – 1977
4. Сэнфорд Дж., Гилберт Д., Гербердинг Дж., Сэнде М. Антимикробная терапия. М., Практика, 1996
5. Шлегель Г. Общая микробиология. М., Мир, 1987
6. Гаузе Г.Ф., Преображенская Т.П., Свешникова М.А. и др. Определитель актиномицетов: роды Streptomyces, Streptoverticillium, Chainia. - М.: Наука, 1983. - 246 с.

7. Мирчинк Т.Г. Почвенная микология. М, Изд-во Московского университета, 1988
8. Теофилова Е.П. Клеточная стенка грибов. - М.: Наука, 1983. - 230 с.
9. Методы общей бактериологии п/ред. Ф.Герхардта и др., М. Мир, 1984
10. Нельсон Д. «Основы биохимии Ленинджера" в 3-х т. М., «Бином», 2011
11. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. - М.: Мир, 1984. - 940 с.
12. Грачева Н.М., Щетинина И.Н. Клиническая химиотерапия. Москва, Медицина 1983.
13. Методы селекции продуцентов антибиотиков и ферментов. Ленинград, Медицина, 1978
14. Регистр лекарственных средств России.