

Занятие 4

Генетика микроорганизмов. Основы антимикробной терапии.

Химиотерапевтические препараты.

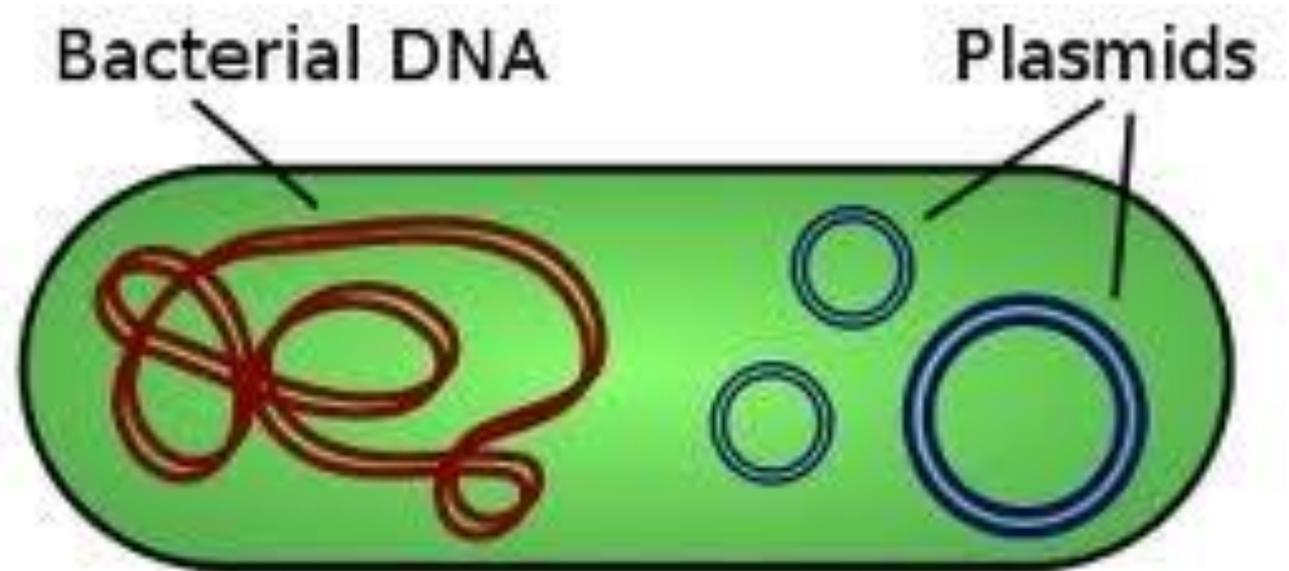
Антибиотики, механизм их действия и правила применения.

Антибиотикорезистентность микроорганизмов. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Организация генетического аппарата у бактерий

- ▶ Генетическая информация бактерий хранится как в ДНК, (*хромосоме*) так и во внехромосомных структурах - *плазмидах*, и в *мигрирующих генетических элементах*.
- ▶ ДНК -материальная основа наследственности. Все признаки организма хранятся в виде последовательности нуклеотидов молекулы ДНК.
- ▶ *Исключением могут служить РНК-содержащие вирусы, у которых генетическая информация заключена в молекуле РНК.*
- ▶ Хромосома бактерий представлена двойной спиральной, кольцевой, ковалентно замкнутой суперспирализованной молекулой ДНК, построенной из двух полинуклеотидных цепочек.

Организация генетического аппарата у бактерий



Нуклеоид бактерий

- ▶ По аналогии с ядром эукариотических клеток ДНК бактерий называют **нуклеоидом**, который состоит примерно из 4000 генов. Бактериальная хромосома обладает **гаплоидным набором** генов, ее удвоение обычно сопровождается делением клетки.
- ▶ При делении бактериальной клетки количество хромосом может достигать 2-4, а иногда 10-15. Обычно хромосома бактериальной клетки содержит 5×10^6 н.п. (для сравнения суммарная длина хромосомных ДНК человека 3×10^9). Длина бактериальной хромосомы (н-р, у *Escherichia coli*) в развернутом состоянии составляет около 1мм .

Гены

- ▶ **Ген** – единица наследственности. Он представляет собой структурную единицу ДНК, кодирующую первичную структуру соответствующей полипептидной цепи.
- ▶ По функциональности различают:
- ▶ **Структурные гены** – несущие информацию о структуре конкретного белка,
- ▶ **Регуляторные гены** - контролирующие работу структурных генов

Генотип

- ▶ Совокупность генов бактериальной клетки определяет ее наследственные признаки, т.е. *генотип*
- ▶ Гены, которые обеспечивают синтез какого-либо вещества, обозначаются инициалами этого вещества. Например, ген аминокислоты аргинин показан как *arg* +, а ген фермента лактозы - *lac* +.
- ▶ Чувствительность к антибиотикам и фагам обозначается буквой *s* (*sensitive* - чувствительность), а устойчивость - буквой *r* (устойчивость). Например, ген чувствительности к стрептомицину показан как *str^s*, а ген устойчивости - как *str^r*

Фенотип

- ▶ *Фенотип* представляет собой результат взаимодействия между генотипом и окружающей средой.
- ▶ Фенотип контролируется генотипом. Проявление генотипа в фенотипе называется *экспрессией*.
- ▶ Однако изменения генотипа не всегда проявляются в фенотипе, то есть экспрессия происходит не всегда.
- ▶ У бактерий фенотип обозначают так же как и генотип, но название фенотипа пишется заглавными буквами. Например, генотипу arg^+ соответствует фенотип Arg^+ а генотипу lac^+ соответствует фенотип Lac^+

Внехромосомные генетические элементы

- ▶ Внехромосомные факторы наследственности бактерий представлены *плазмидами* и *мигрирующими генетическими элементами*.
- ▶ Они кодируют неосновные для жизнедеятельности микробной клетки функции, но обеспечивают адаптацию к условиям внешней среды.

Плазмиды

- ▶ Плазмиды - внехромосомные молекулы ДНК, несущие примерно 40-50 генов. Выделяют *автономные* (не связанные с хромосомой) и *интегративные* (встроенные в хромосому) плазмиды.

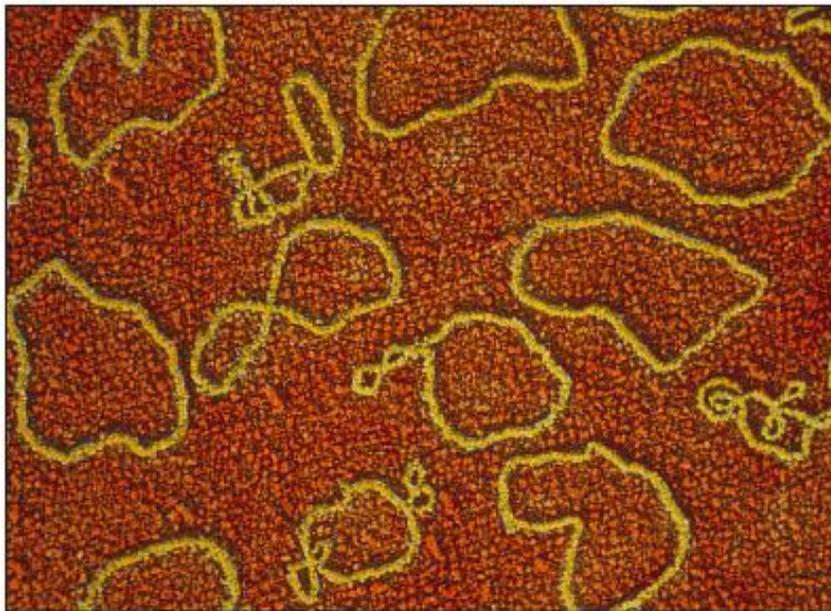
Плазмиды обладают следующими свойствами:

- ▶ Реплицируются независимо от хромосомы
- ▶ Передаются от одной клетки к другой
- ▶ Присутствуют в кольцевой или линейной форме
- ▶ Могут передаваться от клетки к клетке.

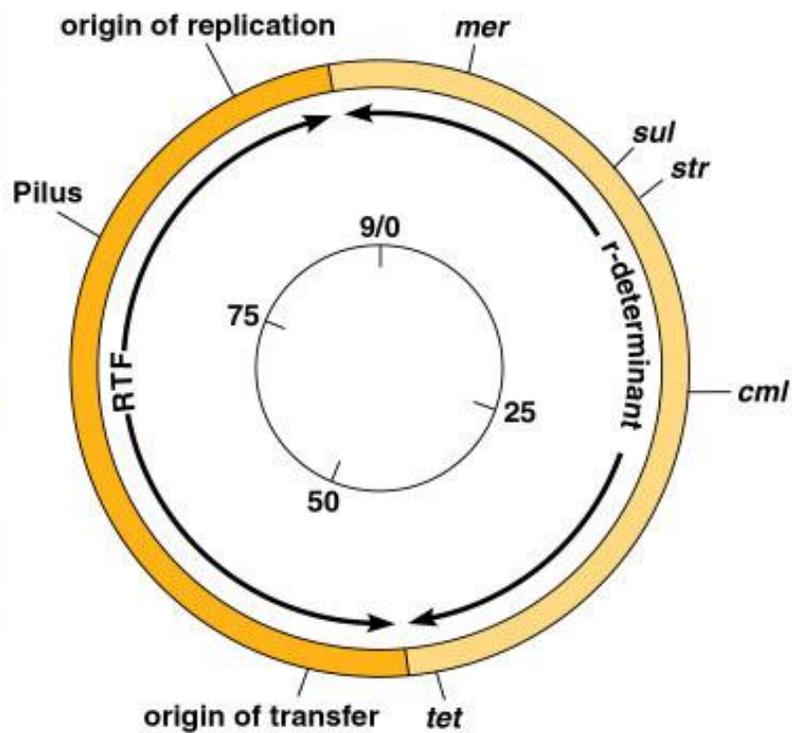
Плазмиды

- ▶ Будучи внехромосомными факторами наследственности плазмиды обуславливают устойчивость бактерий к антибиотикам, образование ими колицинов, продукцию токсинов и пр. свойства. В соответствии с определенными признаками, кодируемыми плазмидными генами, выделяют следующие плазмиды:
- ▶ *F- плазмиды* (от англ. *fertility* - плодovitость) - участвуют в конъюгации
- ▶ *R- плазмиды* (от англ. *resistance* - устойчивый) - детерминируют синтез ферментов разрушающих антибактериальные препараты
- ▶ *tox⁺-плазмиды* - детерминируют синтез экзотоксинов (н-р, дифтерийный и ботулинический токсины)
- ▶ *Col⁺-плазмиды* - детерминируют синтез колицинов и др. бактериоцинов кишечной палочкой *E.coli*

Плазмиды



(a)



(b)

Виды изменчивости у бактерий

- ▶ **Ненаследственная изменчивость (модификация).** Ее иногда называют фенотипической изменчивостью, так как она затрагивает не генотип, а только фенотип бактерий.
- ▶ **Генотипическая изменчивость** - изменчивость связанная с генотипом. Наследственная (генотипическая) изменчивость микроорганизмов может возникать в результате *мутаций* и *генетических рекомбинаций*.

Модификация

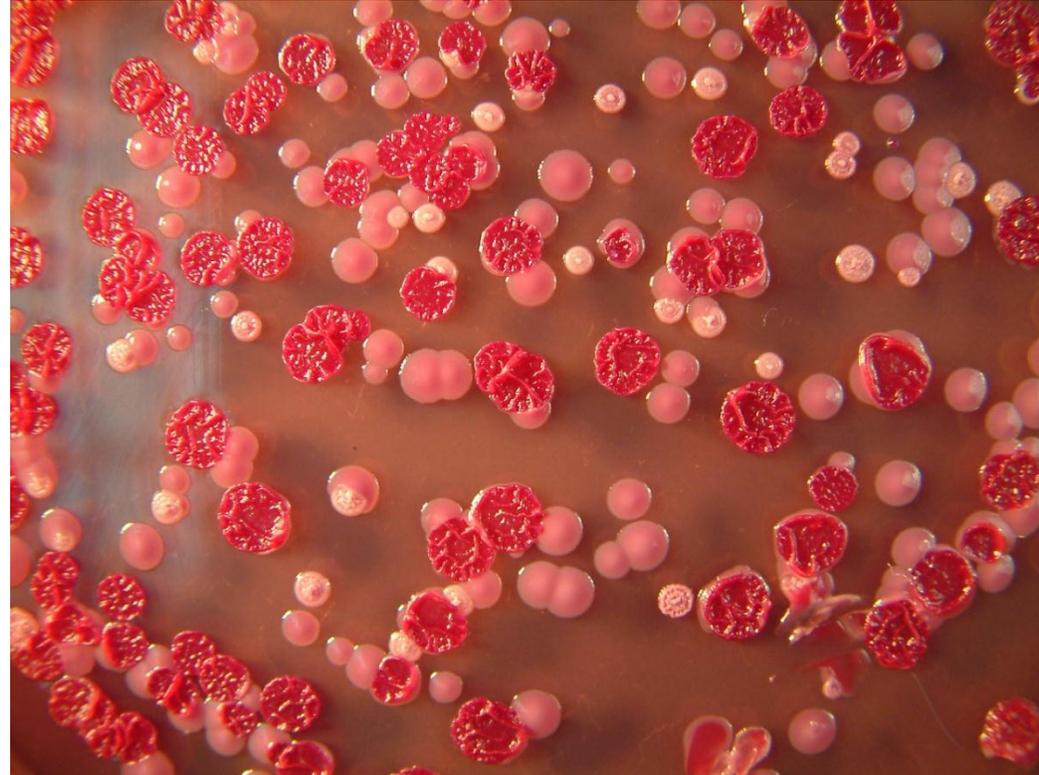
- ▶ В результате модификаций происходят изменения морфологических, культуральных, биохимических и др. характеристик микроорганизмов.
- ▶ Выделяют 2 вида модификационной изменчивости:
- ▶ *стабильная* или *длительная модификация* - сохраняется в потомстве в течение нескольких поколений;
- ▶ *кратковременная модификация* - при исчезновении действующего фактора изменения исчезают также.
- ▶ Такая изменчивость позволяет микробным популяциям быстро адаптироваться к факторам окружающей среды.
- ▶ Одним из проявлений модификационной изменчивости является диссоциация, наблюдаемая

Диссоциация

- ▶ Суть диссоциативной изменчивости заключается в том, что некоторые бактерии при культивировании на плотных питательных средах образуют колонии разных типов.
- ▶ Гладкие, блестящие колонии обозначают как *S-колонии* (от англ. *smooth*- гладкий), шероховатые колонии (от англ. *rough* - шероховатый) называют *R-колониями*.
- ▶ В результате диссоциации иногда возникают промежуточные формы - слизистые *M-колонии* (от англ. *mucoid*- слизистые), очень маленькие *D-колонии* (от англ. *dwarf* - очень маленькие, карликовые).

R - S диссоциация

- ▶ Диссоциация обычно протекает в направлении от S к R через образование промежуточных форм. Обратный переход наблюдают значительно реже.
- ▶ Большинство бактерий, патогенных для человека, образуют S-колонии, за исключением *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis* и др.



Сравнительная характеристика микроорганизмов образующих S- и R-колонии

S-колонии	R- колонии
Колонии гладкие, блестящие , выпуклые	Колонии неправильной формы, мутные, шероховатые
Вызывают помутнение в жидких средах	Образуют осадок в жидких средах
Могут иметь жгутики	Могут не иметь жгутики
Могут образовывать капсулу	Не образуют капсулу
Биохимически активны	Биохимическая активность низкая
Патогенные виды высоковирулентные	Слабо вирулентные
Обнаруживаются в основном при острой форме болезни	Обычно обнаруживаются при хронической форме болезни

Наследственная изменчивость

- ▶ Поскольку наследственная изменчивость затрагивает генотип, ее иногда называют генотипической изменчивостью.
- ▶ Генотипическая изменчивость у микроорганизмов происходит посредством *мутаций и генетических рекомбинаций*

Мутации

- ▶ Мутации (от лат. *mutatio* — изменение, перемена) это изменения в последовательности отдельных нуклеотидов ДНК, проявляющиеся утратой или изменением признаков. Как правило, эти изменения передаются последующим поколениям.
- ▶ Штамм, образованный в результате мутации *природного (дикого) штамма*, называют *мутантным штаммом*.

Мутации

▶ **Спонтанные**

- *обратные, или реверсии*

▶ **Индукцированные**

- *мутагены (химические, физические, биологические)*

▶ **Точечные (генные) мутации**

- *фреймшифт мутации (со сдвигом рамки считывания)*

- *миссенс мутации (с изменением смысла)*

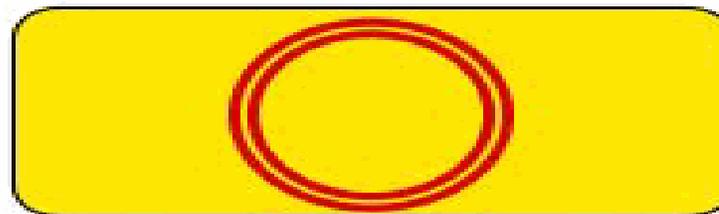
- *нонсенс мутации (антисмысловые, бессмысленные)*

▶ **Хромосомные мутации (делеции, инверсии, дупликации)**

▶ **По фенотипическим признакам-** (*нейтральные, условно-летальные, летальные мутации*)

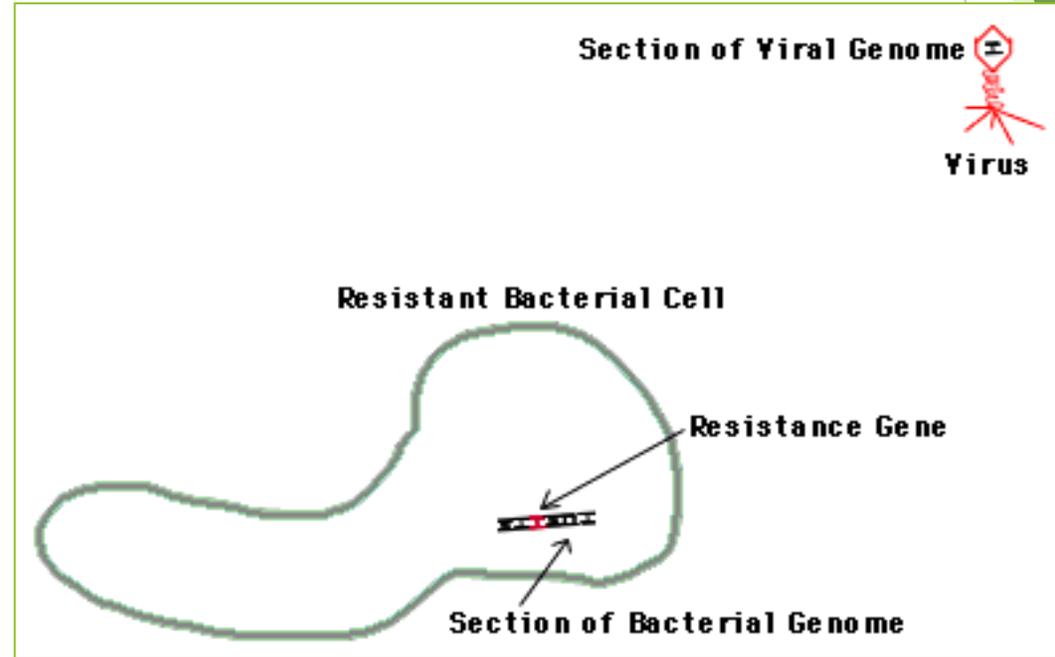
Трансформация

Трансформация-
это
непосредственная
передача
генетического
материала
(высокополимеризован
-ной ДНК) донора в
клетку-реципиент.



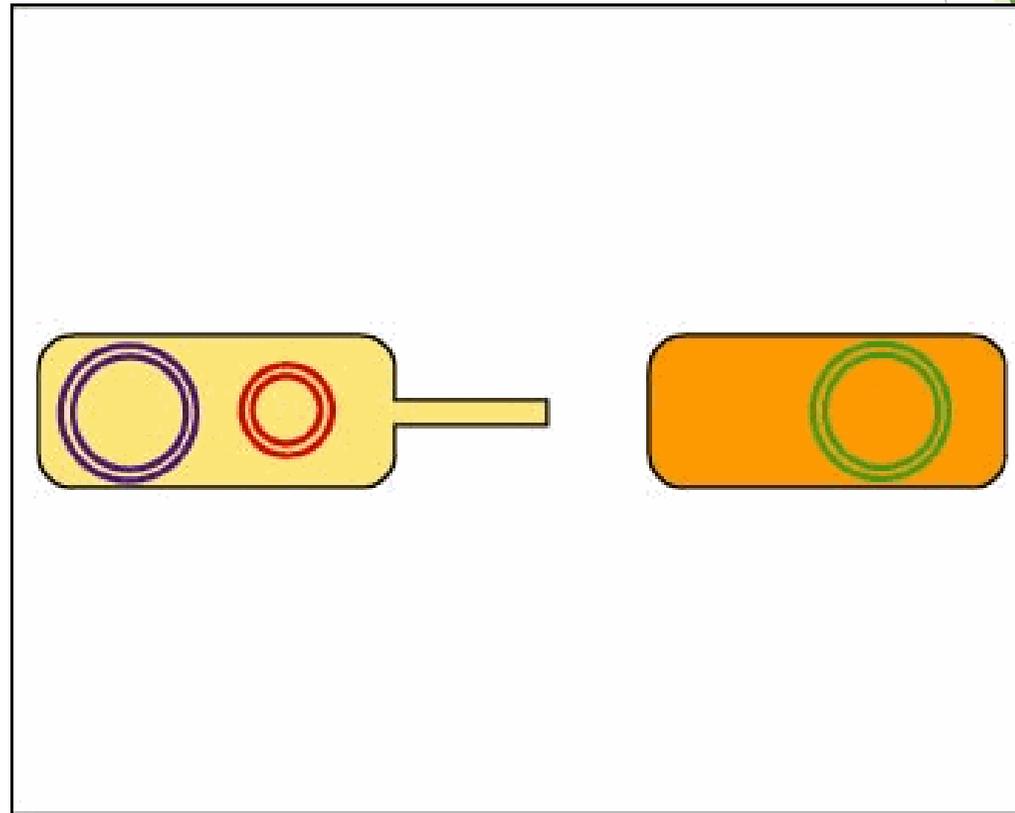
Трансдукция

Трансдукция - передача бактериальной ДНК от донора к реципиенту посредством бактериофага

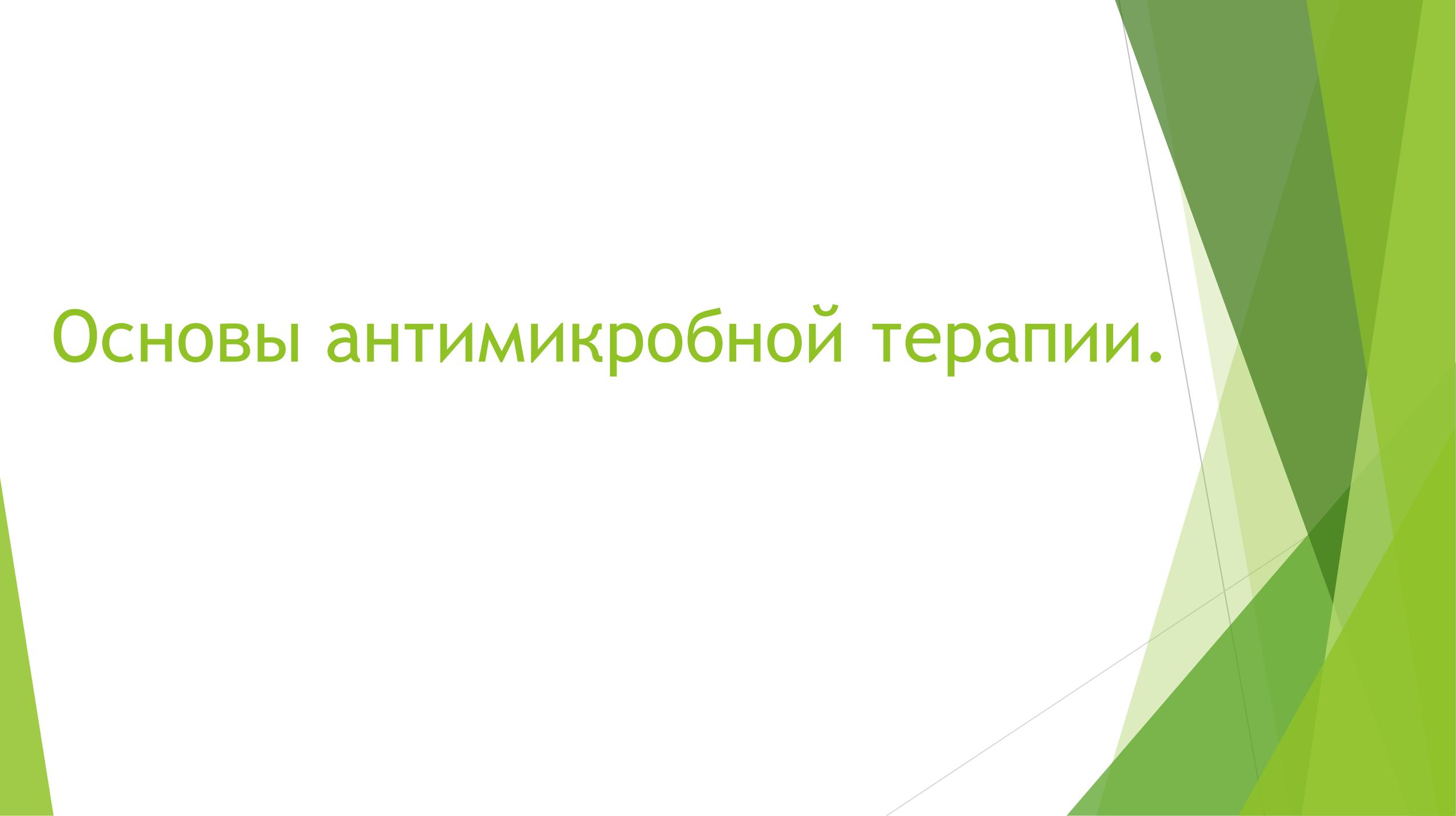


Конъюгация

Конъюгация -
передача
генетического
материала от
клетки-донора в
клетку реципиент
путем
непосредственного
контакта клеток.



Основы антимикробной терапии.

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a modern, layered effect. The overall composition is clean and professional, suitable for a medical or scientific presentation.

Основы химиотерапии

- ▶ Лечение инфекционных заболеваний химиотерапевтическими препаратами называется *химиотерапией*
- ▶ Так как действие этих препаратов направлено против этиологического фактора, а не симптомов заболевания, которое он вызывает, их называют *этиотропными препаратами*.

Пауль Эрлих - основоположник химиотерапии

- ▶ Рецепторная теория П.Эрлиха. В 1885 году П. Эрлих установил, что влияние химических веществ на болезнетворные микробы обусловлено наличием у них специфических рецепторов.
- ▶ Основываясь на результатах собственных исследований П.Эрлих разработал теорию «волшебной пули» - одного из основных принципов химиотерапии - принципа «уничтожения живого в живом», без причинения вреда организму хозяина при уничтожении возбудителя болезни.
- ▶ Для оценки активности препаратов используемых при химиотерапии используется химиотерапевтический индекс - отношение минимальной эффективной дозы лекарственного средства, способной убить возбудитель, к минимальной дозе, токсически воздействующей на организм.

Химиотерапевтические препараты

- ▶ В настоящее время известно множество химических соединений, обладающих антимикробной активностью, но только некоторые из них используются в качестве химиотерапевтических препаратов.
- ▶ Выбор препарата для химиотерапии определяет *спектр его активности* и чувствительность к нему микроорганизмов.
- ▶ Препараты со специфической активностью включают *антибактериальные, противогрибковые, антипротозойные и противовирусные* препараты

Спектр активности

- ▶ В зависимости от *спектра активности* различают препараты узкого и широкого спектра
- ▶ Препараты *узкого спектра действия* активны в отношении только небольшого количества или грамотрицательных или грамположительных бактерий
- ▶ Препараты *широкого спектра действия* активны против достаточно большого количества разновидностей бактерий обеих групп

Тип действия

По типу действия химиотерапевтические препараты подразделяются на :

- ▶ **микробоцидные** (бактерицидные, фунгицидные и т.д.) - губительно действующие на микробы за счет необратимых повреждений;
- ▶ **микростатические** (бактериостатики, фунгистатики и т.д.) - ингибирующие рост и размножение микробов

Способы получения

По способу получения различают 2 основные группы антимикробных химиотерапевтических препаратов:

- ▶ **Синтетические химиопрепараты** - синтетические аналоги антибиотиков, молекулы которых синтезированы химически
- ▶ **Антибиотики** - биосинтетические (природные) и полусинтетические антибиотики

Основные группы

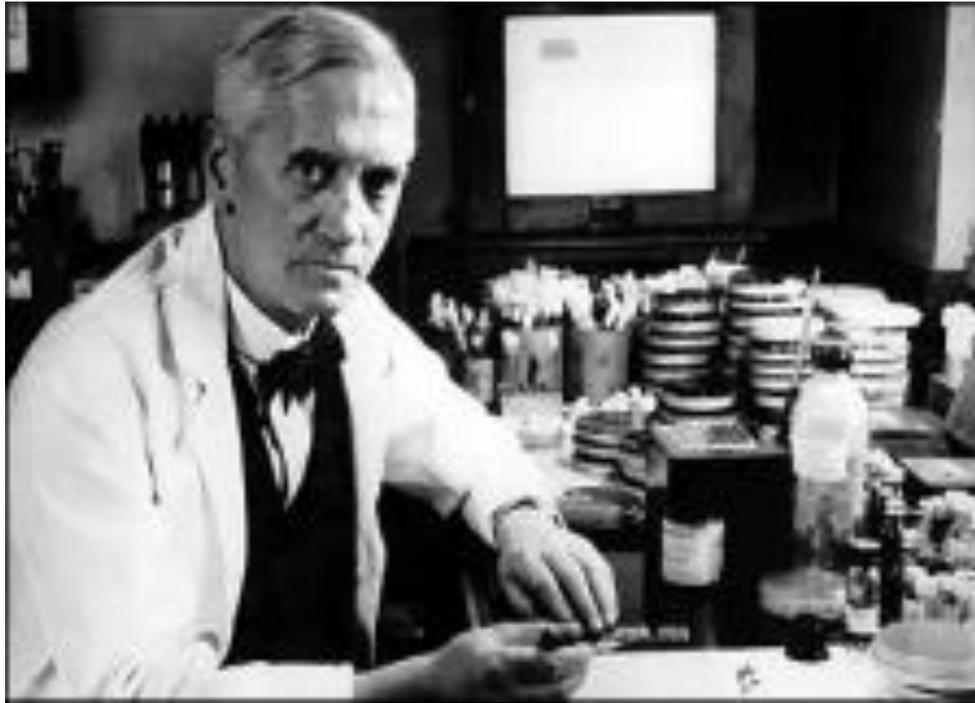
химиотерапевтических препаратов

- ▶ Сульфаниламиды-ко-тримоксазол (бисептол). стрептоцид, сульфадимезин, сульфадиметоксин
- ▶ Хинолоны - налидиксовая кислота (невиграмон), офлоксацин, цiproфлоксацин. норфлоксацин и пр.
- ▶ Нитроимидазолы - особенно активны против анаэробных бактерий, а также простейших (метронидазол, орнидазол и пр.).
- ▶ Имидазолы и триазолы - противогрибковые препараты, подавляющие синтез ЦПМ (клотримазол, кетоконазол, миконазол, флуконазол)
- ▶ Нитрофураны - применяют как уросептики (фуразолидон, фурадонин, фурагин)
- ▶ Оксихинолины - 5-нитроксолин, хинозол, интестопан и др.)
- ▶ Антиметаболиты - гидразиды никотиновой кислоты (изониазид, фтивазид, тубазид и др.)

Антибиотики

- ▶ Одной из распространенных форм антагонизма является способность микроорганизмов образовывать *антибиотики* (от греч. *anti*, *bios* - против жизни).
- ▶ Низкие концентрации этих веществ оказывают повреждающее или губительное действие на другие микроорганизмы.
- ▶ Термин «*антибиотик*» был предложен Ваксманом в 1942 г. для обозначения *природных веществ, продуцируемых микроорганизмами и способствующих подавлению роста или гибели определенных бактерий.*

Открытие антибиотиков



В 1928-1929 гг. английский микробиолог А.Флеминг открыл штамм плесневого гриба (*Penicillium notatum*), выделяющего токсическое вещество, задерживающее рост золотистого стафилококка

Получение антибиотиков

- ▶ При оптимальных условиях культивирования микробы-продуценты выделяют антибиотики в процессе своей жизнедеятельности
- ▶ В некоторых случаях антибиотики получают путем полусинтеза или синтеза.
- ▶ Поэтому существует три способа получения антибиотиков:
- ▶ *Биологический синтез*
- ▶ *Биосинтез с последующими химическими модификациями*
- ▶ *Химический синтез*

Классификация антибиотиков по источникам происхождения:

Антибиотики микробного происхождения :

- типичные бактерии - эубактерии, бациллы, псевдомонады (полимиксин, грамицидин и др.);
- актиномицеты (стрептомицин, тетрациклин, хлорамфеникол и др.);
- плесневые грибы (пенициллины, цефалоспорины и др.);

▶ *Антибиотики растительного происхождения* (фитонциды)

▶ *Антибиотики животного происхождения* (лизоцим, интерферон и др.)

Классификация антибиотиков

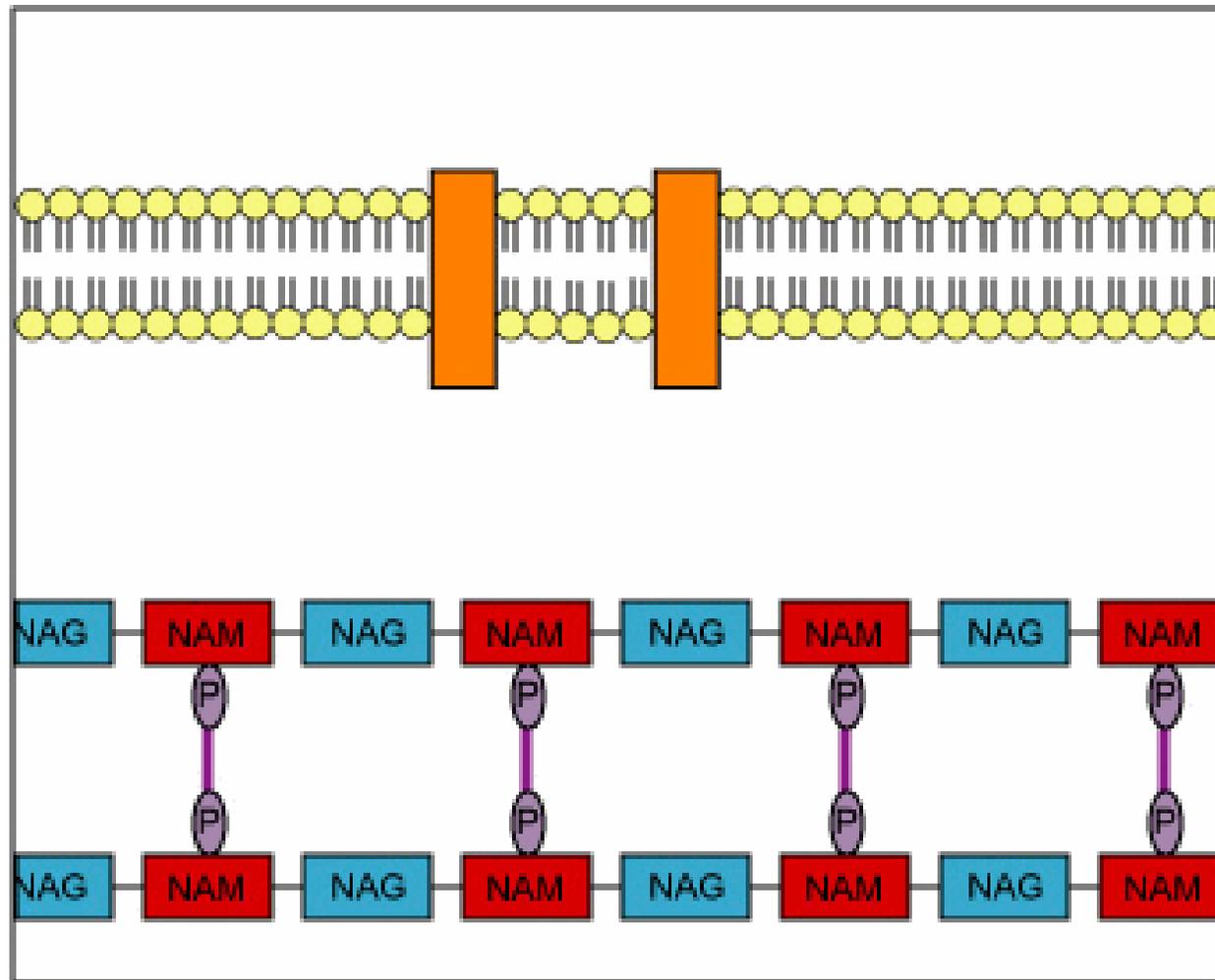
По химической структуре:

- ▶ Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)
- ▶ Макролиды (эритромицин, спирамицин, кларитромицин)
- ▶ Азалиды (азитромицин)
- ▶ Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин)
- ▶ Аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин)
- ▶ Левомецетин (хлорамфеникол)
- ▶ Гликопептиды (ванкомицин)
- ▶ Рифамицины (рифампицин)
- ▶ Циклические полипептиды (polimiksinlər, basitrasinlər)
- ▶ Полиены (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.)

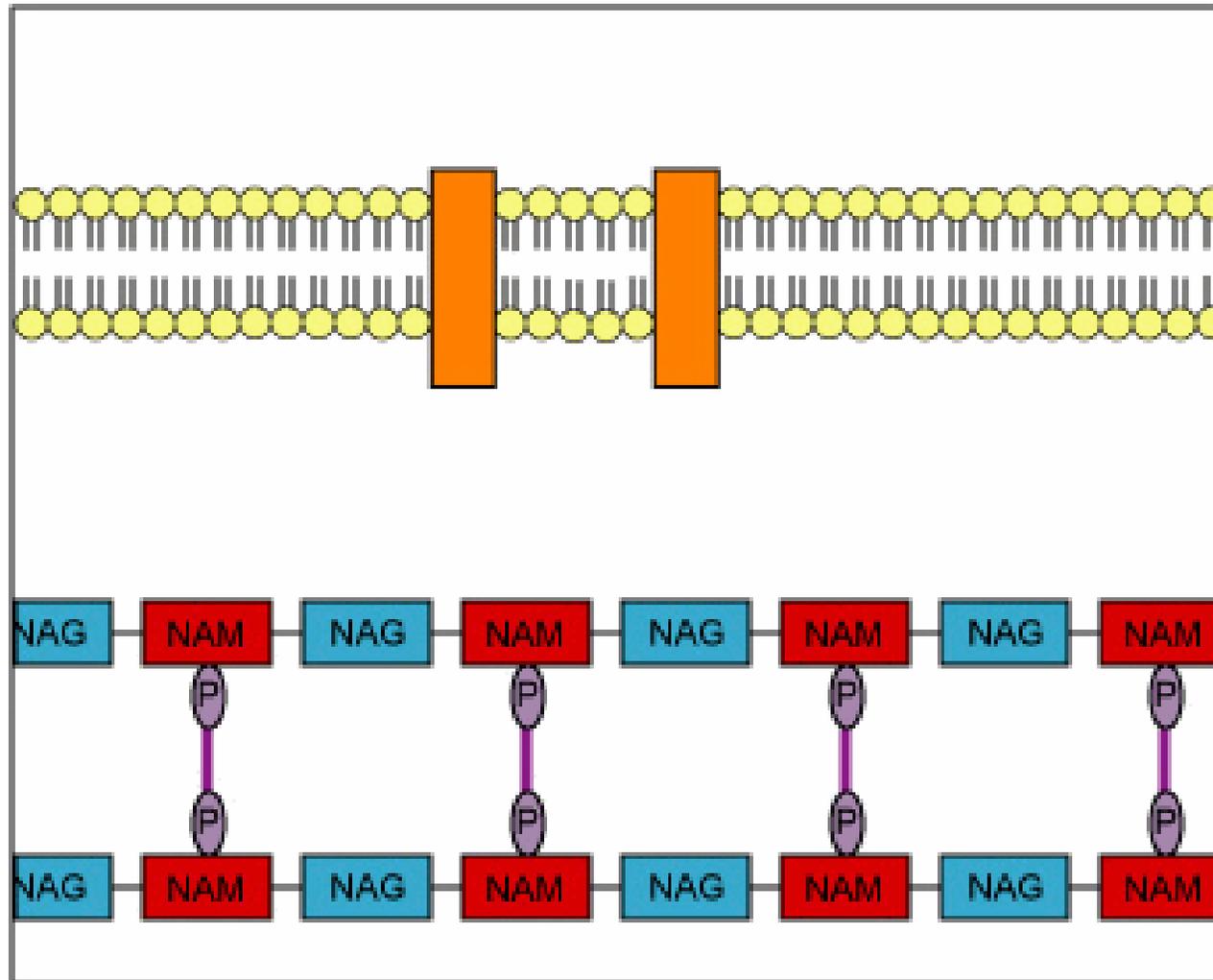
Механизм антимикробного действия антибиотиков

- ▶ Ингибиторы синтеза клеточной стенки - Бета-лактамы (пенициллины и цефалоспорины), гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин)
- ▶ Ингибиторы синтеза белка аминогликозиды и тетрациклины связываясь с 30S-субъединицей рибосом; макролиды, хлорамфеникол и линкозамиды - с 50S-субъединицей рибосом нарушают синтез белка в бактериальной клетке.
- ▶ Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот - рифамицины (рифампицин) связываясь с РНК-полимеразой блокируют синтез мРНК
- ▶ Ингибиторы проницаемости цитоплазматической мембраны (мембранотропные антибиотики) - полипептиды (полимиксины), полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В и др.)

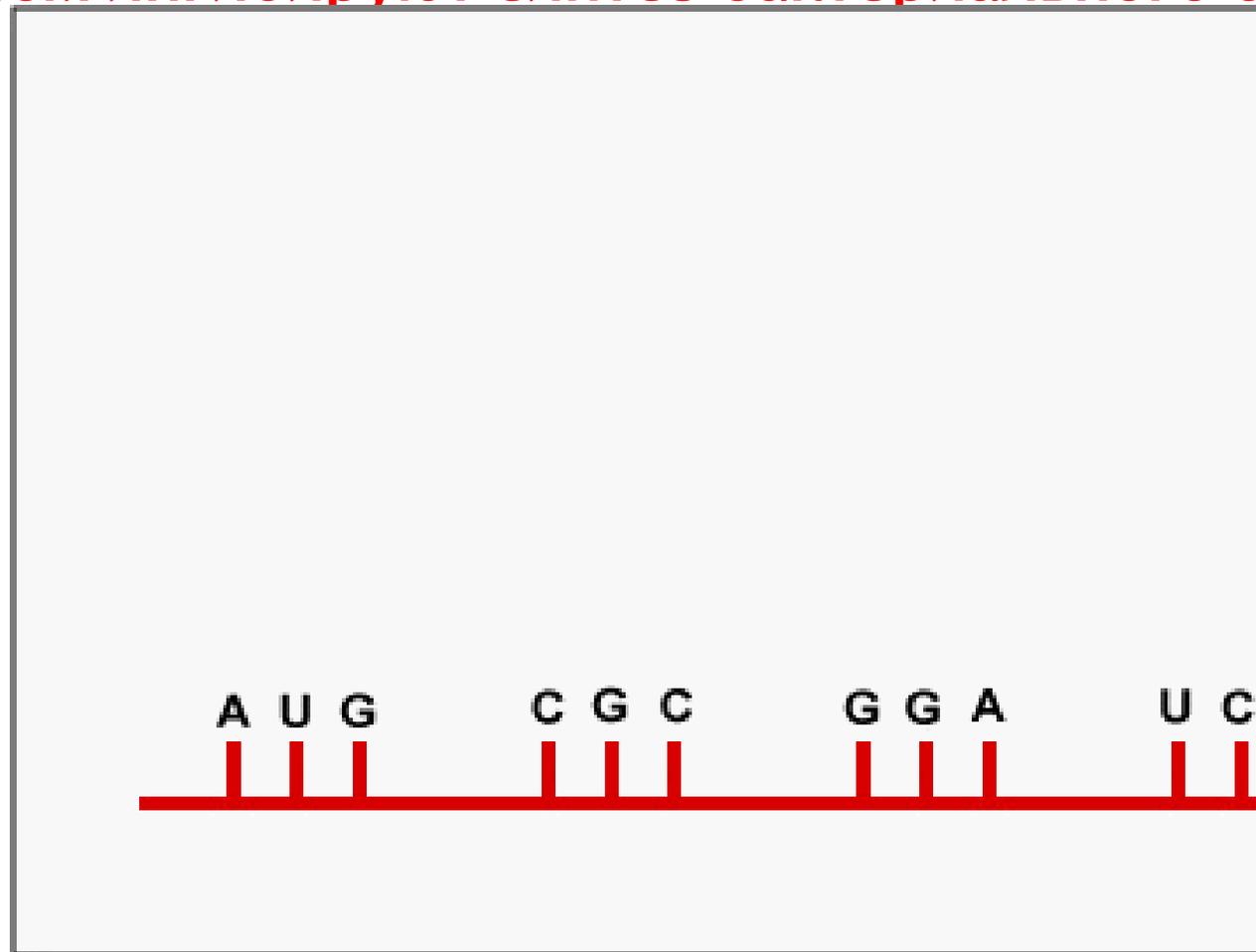
Синтез пептидогликана клеточной стенки



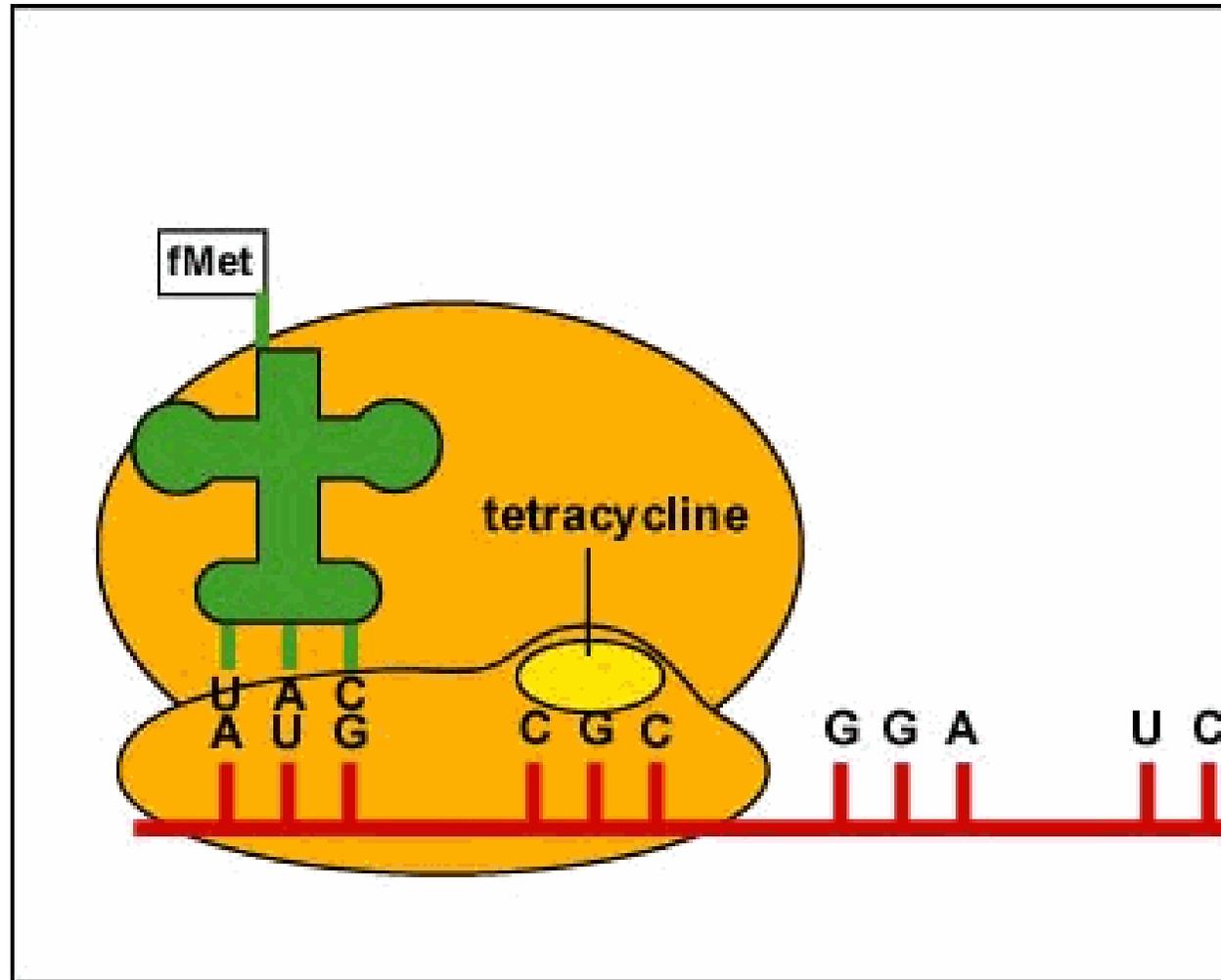
Подавление синтеза пептидогликана клеточной стенки пенициллином



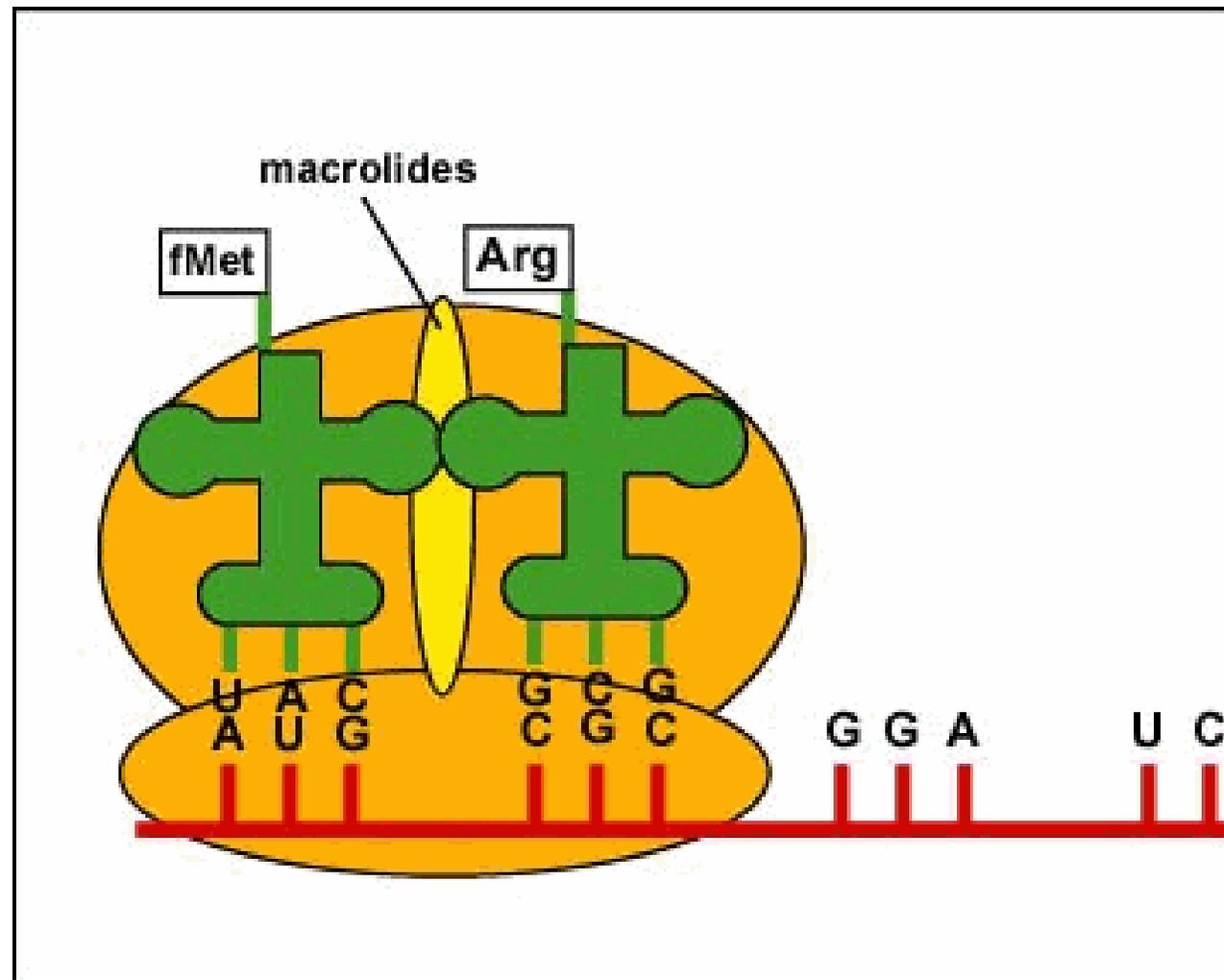
Аминогликозиды присоединяясь к 30S-субъединице рибосом ингибируют синтез бактериального белка



Тетрациклины присоединяясь к 30S-субъединице рибосом ингибируют синтез бактериального белка



Макролиды присоединяясь к 50S-субъединице рибосом ингибируют синтез белка в бактериальной клетке



Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и ее механизмы

Резистентность к антибиотикам может быть природной (естественной) и приобретенной

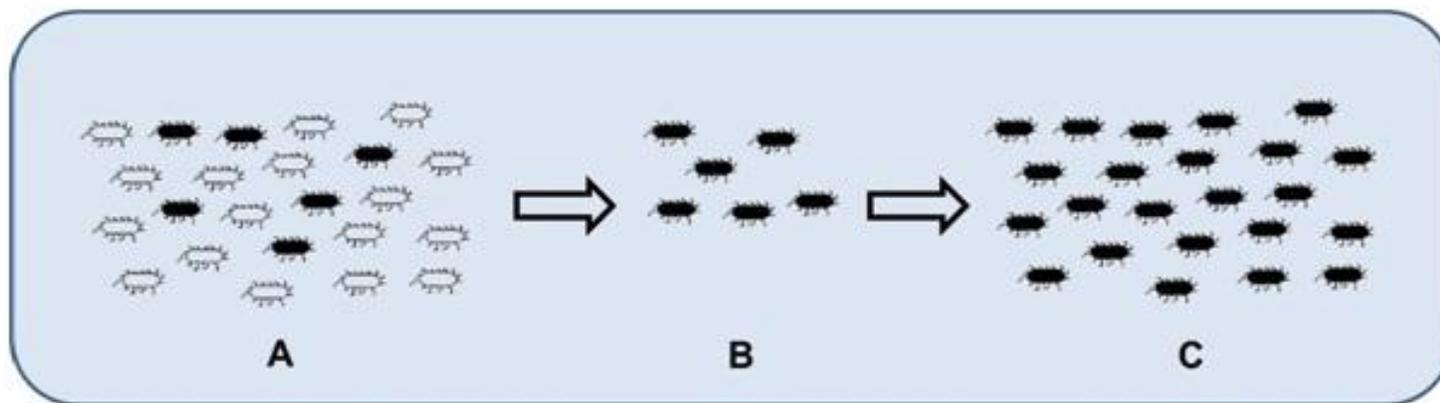
- ▶ **Природная устойчивость** микроорганизмов связана с отсутствием мишеней на клеточной стенке, либо ее непроницаемостью для определенных лекарственных средств
- ▶ **Приобретенная устойчивость** связана с адаптацией микроорганизмов к условиям окружающей среды и формируется под влиянием антибиотиков
 - *Снижение проницаемости клеточной стенки и нарушение транспорта антимикробного препарата к внутриклеточным мишеням*
 - *Ускорение выхода антимикробного агента из клетки*
 - *Модификация мишени антимикробного действия*
 - *Инактивация антимикробного агента*

Инактивация антимикробного агента

- ▶ Относится к основным механизмам лекарственной резистентности
- ▶ Некоторые бактерии способны продуцировать особые ферменты, которые инактивируют препараты
- ▶ Н-р, *бета-лактамазы (пенициллиназы)* пенициллинов и цефалоспоринов разрушающие β -лактамное кольцо с образованием неактивных соединений.
- ▶ Синтез бета-лактамаз детерминируется R-плазмидами

Генетические основы антибиотикоустойчивости

- ▶ Устойчивость к антибиотикам определяется и поддерживается генами резистентности. Плазмиды, содержащие гены резистентности называются *R-плазмиды* или *R-факторы*. Гены резистентности прежде всего кодируют синтез ферментов (бета-лактамаза и др.) обуславливающих лекарственную устойчивость.
- ▶ Антибиотики не индуцируют образование г-генов, они лишь способствуют *селекции микробных популяций*, обладающих такими генами

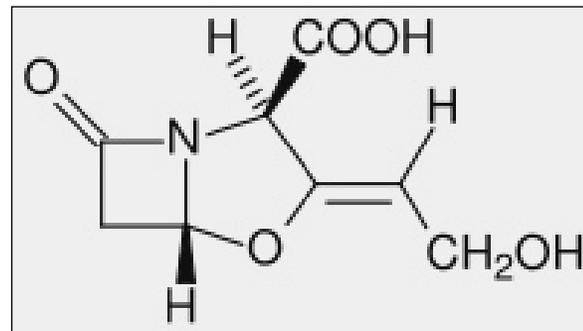


Генетические основы антибиотикоустойчивости

- ▶ В обеспечении устойчивости микроорганизмов к антибиотикам определенная роль принадлежит **мутациям**, возникающим в микробной популяции.
- ▶ Ряд штаммов *S.aureus* вырабатывает устойчивость к метициллину, обусловленную мутацией в генах, в результате кодируется синтез пенициллинсвязывающего белка не способного связываться с бета-лактамами антибиотиками. И поэтому все **метициллиноустойчивые штаммы золотистого стафилококка (MRSA)** оказываются устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам.

Пути преодоления антибиотикорезистентности

- ▶ рациональное использование антимикробных препаратов
- ▶ синтез новых антибиотиков
- ▶ комбинирование антибиотиков с *ингибиторами фермента бета-лактамазы (сульбактам и клавулановая кислота)*:
 - Эти вещества содержат в составе бета-лактамное кольцо и способны связываться и нейтрализовать бета-лактамазы бактерий, в результате предотвращается действие этого фермента на бета-лактамные антибиотики
 - В медицинской практике широко применяются комбинированные препараты ампициллина и сульбактама (ампицид и пр.), амоксициллина и клавулановой кислоты (аугментин, амоксиклав и пр.)



Пути преодоления антибиотикорезистентности

- ▶ Одним из путей предотвращения развития резистентности к антибиотикам является *определение чувствительности* микроорганизмов к антибиотикам учитываемое при терапии
- ▶ Определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводят качественным и количественным методом.
- ▶ *Качественный метод* - метод диффузии в агар (метод Кирби-Бауэра)
- ▶ *Количественный метод* - определение минимальных ингибирующих и бактерицидных концентраций антибиотиков

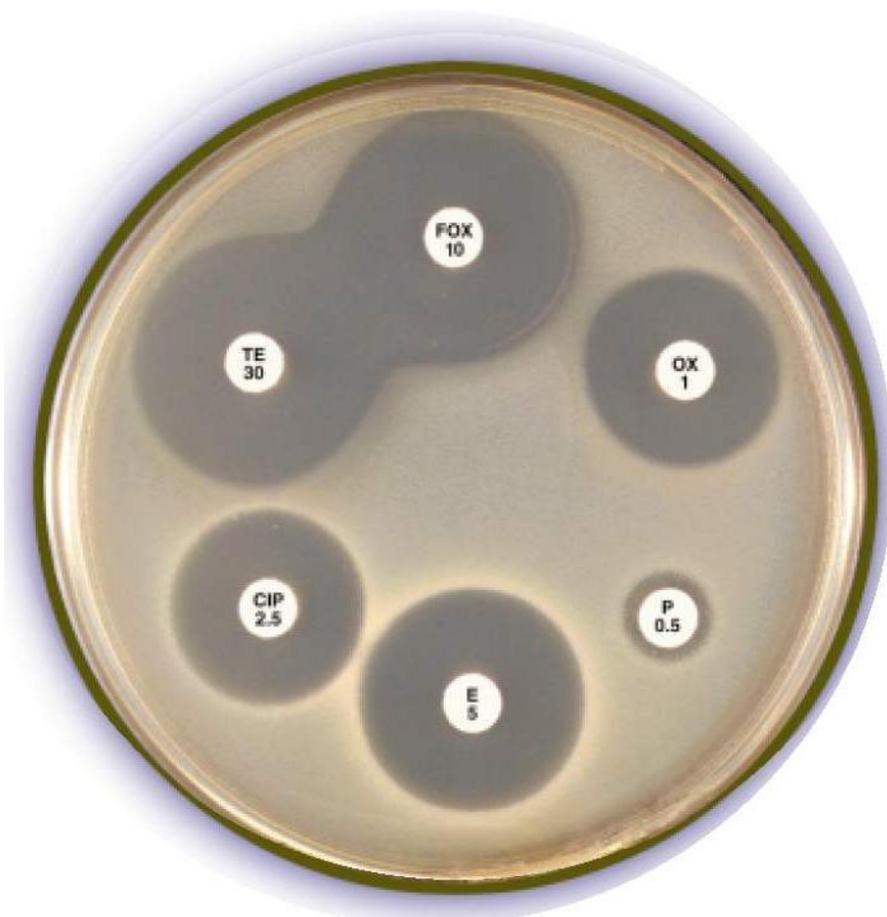
Качественный метод

- ▶ *Диско-диффузионный метод.* На плотную питательную среду засевают исследуемую культуру, затем вносят бумажные диски, пропитанные антибиотиками.
- ▶ На чашку Петри диаметром 90 мм обычно помещают не более 6 бумажных дисков
- ▶ Оценка чувствительности к антибиотикам проводится на основании роста бактерий вокруг дисков после суточного инкубирования образца в оптимальных условиях культивирования.
- ▶ При наличии чувствительности к антибиотику наблюдается появление стерильных зон различного диаметра (отсутствие роста) вокруг дисков на питательной среде.
- ▶ Величина стерильной зоны показывает степень чувствительности микроорганизмов к антибиотикам

Бумажные диски пропитанные антибиотиками



Метод диффузии дисков



Стандартные подходы к определению чувствительности к антибиотикам

- ▶ Существуют стандартные подходы к определению чувствительности к антибиотикам.
- ▶ Одним из них является стандарт EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам)
- ▶ При определении чувствительности к антибиотикам необходимо соблюдать принципы EUCAST, которые включают: концентрацию антибиотика на бумажном диске, состав используемых питательных сред, оценку диаметра стерильной зоны, и необходимость определения чувствительности к антибиотикам (*селективная антибиотикограмма*) для каждого микроорганизма.
- ▶ *Принципы EUCAST периодически обновляются

Количественный метод

Количественный метод позволяет определять минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) антибиотика

- ▶ Принцип метода основан на задержке роста микроорганизмов в питательных средах при добавлении в них определенных концентраций антибиотиков.
- ▶ Критериями активности препаратов выступают **минимальная ингибирующая концентрация (МИК)** - наименьшая концентрация препарата, тормозящая рост микроорганизмов и **минимальная бактерицидная концентрация (МБК)** - наименьшая концентрация препарата, вызывающая гибель микроорганизмов.
- ▶ Эти значения обычно выражаются в микрограммах (мкг / мл) на 1 мл. Для некоторых антибиотиков эти значения выражены в **единицах действия (ЕД)**. Единицей действия антибиотика является наименьшая его доза, которая останавливает рост микроорганизма. Для большинства антибиотиков 1 ЕД примерно равна 1 мкг.

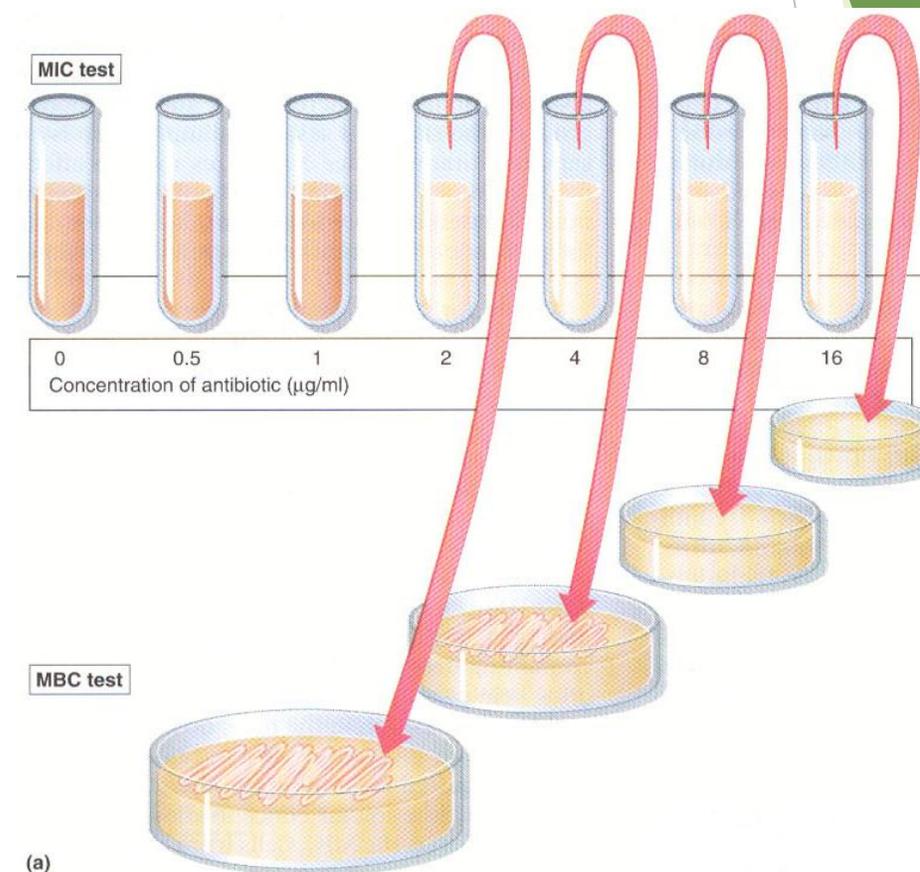
Метод серийных разведений

- ▶ Метод серийных разведений в жидких средах позволяет установить МИК препарата для возбудителя
- ▶ Н-р, с целью определения МИК тетрациклина для культуры *Staphylococcus aureus* в пробирках с питательным бульоном готовят двойные разведения бактерицидных концентраций этого антибиотика.
- ▶ Концентрацию антибиотика уменьшают соответственно от 1-ой к пробирке ко 2-ой и т.д. переливая каждый раз по 1 мл из предыдущей пробирки, конечный объем среды в каждой пробирке составляет 1 мл.

Определение МИК методом серийных разведений

•

Принцип метода основан на задержке роста микроорганизмов в питательных средах с добавлением определенных концентраций антибиотика



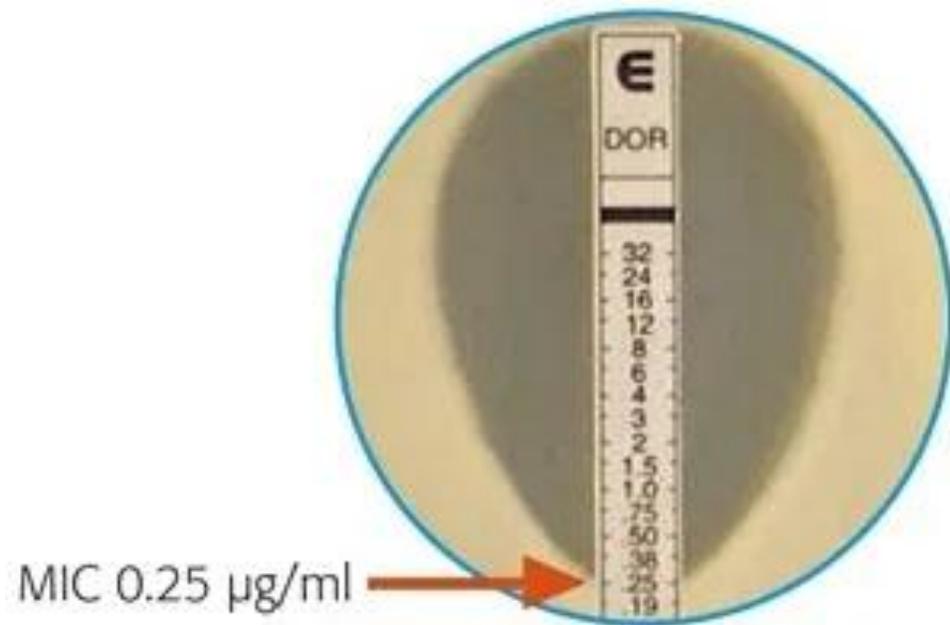
Определение МИК методом серийных разведений

ингредиенты	Номер пробирки (последняя концентрация антибиотика)					контроль		
	1 (64)	2 (32)	3 (16)	4 (8)	5 (4)	культура	бульон	Антибио- тик
Бульон (мл)	–	1	1	1	1	1	1	–
Взвесь антибиотика (64мкг/мл), мл	1	1	–	–	–	–	–	1
Исследуемая культура (стандартизированная суспензия)	2	2	2	2	2	2	–	–
Инкубация в оптимальных условиях 18-24 ч								
Учет результатов	–	–	–	+	+	+	–	–
Интерпретация результатов: МИК тетрациклина для тест-культуры - 16 мкг/мл								

Эпсилометрический метод (E-тест)

- ▶ Для E-теста используют полоску фильтровальной бумаги пропитанную различными концентрациями препарата (128, 64, 32, 16, 8, 4, ..., мкг/мл)
- ▶ E-тест полоски наносят на чашку Петри, засеянную тест культурой таким образом, чтобы участок с наименьшей концентрацией располагался ближе к центру, а участок с наибольшей концентрацией - ближе к периферии.
- ▶ После инкубации вокруг полоски образуется эллипсоидная стерильная зона, форма которой обусловлена действием сразу разных концентраций препарата на чувствительные бактерии. МИК соответствует участок полоски, где ее пересекает граница зоны задержки роста.

E-тест

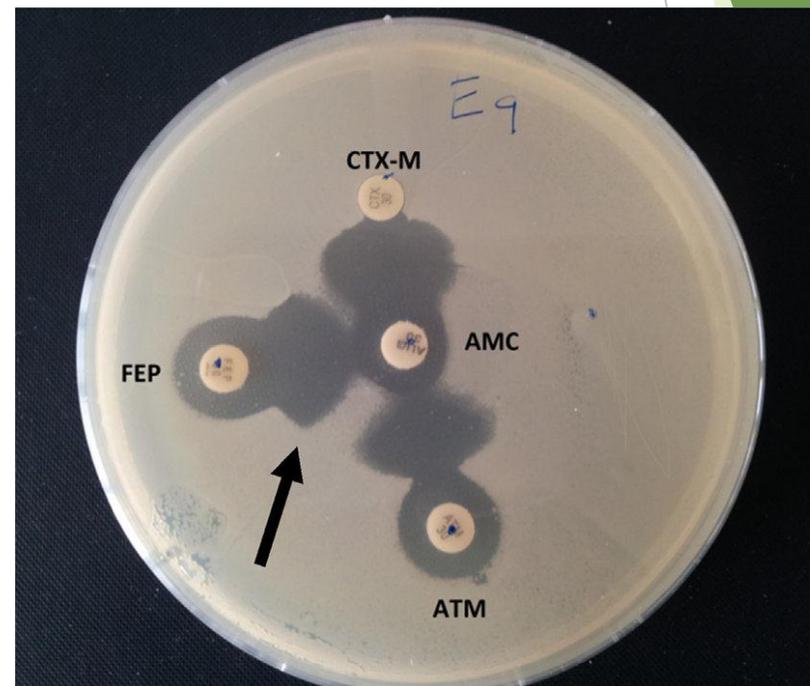


Механизмы антибиотикорезистентности

- ▶ Одним из механизмов формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является продукция ферментов, инактивирующих молекулу антибиотика
- ▶ К таким ферментам можно отнести *бета-лактамазу*, разрушающую бета-лактамное кольцо антибиотиков
- ▶ Продукция таких ферментов кодируется генами плазмид микроорганизмов.
- ▶ В последнее время растет число микроорганизмов, продуцирующих *бета-лактамазы широко спектра (БЛШС)*, которые обуславливают разрушение антибиотиков, устойчивых к действию обычных бета-лактамаз.

Определение синтеза бета-лактамаз широко спектра (БЛШС) (фенотипический тест)

- ▶ На поверхность инокулированной твердой среды наносят диск с бета-лактамным антибиотиком (н-р, цефепимом), и диск, содержащий ингибитор бета-лактамазы и антибиотик (н-р, амоксициллин + клавулановая кислота).
- ▶ Оценка результатов проводится после суточной инкубации чашки со средой
- ▶ В случае синтеза БЛШС бактериями стерильная зона вокруг диска с цефепимом распространяется по направлению к диску с амоксиклавом



Осложнения антимикробной терапии и пути их предупреждения

▶ Аллергические реакции

- назначение препаратов в соответствии и с индивидуальной чувствительностью пациента

▶ Дисбиозы и дисбактериозы

- сочетание лечения основного заболевания с противогрибковой терапией.
- применение пробиотиков,
- использование по возможности препаратов узкого спектра действия

▶ Токсическое действие

- принимать во внимание противопоказания и побочные эффекты