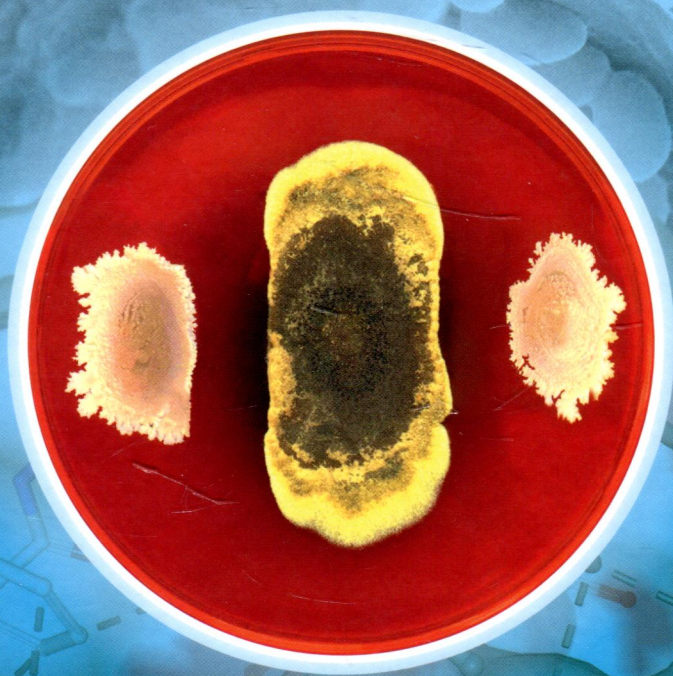


А. Е. Щекотихин, Е. Н. Олсуфьева, В. С. Янковская

# АНТИБИОТИКИ

и родственные соединения



Лаборатория  
ЗНАНИИ

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 университет» 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 антибиотикорезистентности, 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         |
| <b>1 Введение .....</b>   | <b>9</b>  |
| Литература .....  | 17        |
| <b>2 История открытия антибиотиков и противомикробных средств ..</b>      | <b>19</b> |
| 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. Стрептограмины .....  | 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        |
| <b>3 Методы получения антибиотиков .....</b>                              | <b>57</b> |
| 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 генной 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         |
| <b>4</b> | <b>Антибиотикорезистентность .....</b>   | <b>87</b>  |
| 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         |
| <b>5</b> | <b>Антибиотики-ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий ....</b>                           | <b>101</b> |
| 5.1.     | Циклосерин .....   | 108        |
| 5.2.     | Фосфомицин .....   | 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.     | $\beta$ -Лактамы .....   | 131        |
| 5.7.1.   | Механизм действия $\beta$ -лактамов .....  | 133        |
| 5.7.2.   | Ингибиторы $\beta$ -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        |
| <b>6</b> | <b>Антибиотики, нарушающие функции клеточных мембран .....</b>                                 | <b>201</b> |
| 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        |
| <b>7</b> | <b>Антибиотики-ингибиторы рибосомного синтеза белка</b>               | <b>239</b> |
| 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        |
| <b>8</b> | <b>Антибиотики и противовирусные препараты, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот .....</b> | <b>337</b> |
| 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.     | Фидаксомидин .....   | 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        |
| <b>9</b> | <b>Ингибиторы ферментов .....</b>  | <b>431</b> |
| 9.1.     | Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты .....  | 431        |
| 9.1.1.   | Ингибиторы дигидроптероатсинтазы .....   | 431        |
| 9.1.2.   | Ингибиторы дигидрофолатредуктазы .....   | 437        |
| 9.2.     | Ингибиторы АТФ-синтазы .....   | 440        |
|          | Литература .....   | 445        |

|   |     |
|---|-----|
| <b>10 Антибиотики-иммунодепрессанты</b> .....                                   | 447 |
| 10.1. Циклоспорин .....   | 447 |
| 10.2. Такролимус .....  | 449 |
| 10.3. Рапамицин .....   | 450 |
| 10.4. Эверолимус .....  | 451 |
| Литература .....  | 452 |
| <b>11 Антибиотики в агропромышленном комплексе</b> .....                        | 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. Стрептотрицин F .....   | 466 |
| 11.4.4. Эфротомоцин .....   | 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. Лантибио-<br>тики ..... | 475 |
| 11.8. Проблемы безопасности применения антибиотиков в АПК .....                 | 478 |
| Литература .....  | 483 |
| <b>12 Заключение</b> .....  | 489 |
| Литература .....  | 494 |
| Предметный указатель .....  | 498 |