

**ПРОГРАММА-МИНИМУМ
ВСТУПИТЕЛЬНОГО ЭКЗАМЕНА**

(уровень подготовки кадров высшей квалификации)

Направление подготовки:
30.06.01 ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Направленность (профиль):
14.03.07 Химиотерапия и антибиотики

Введение

Настоящая программа охватывает основные разделы химиотерапии и науки об антибиотиках и предназначена для подготовки к вступительному экзамену в аспирантуру по специальности 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики».

Для изучения данной дисциплины необходимо высшее образование с освоением курсов микробиологии, физиологии человека и животных, фармации, биохимии и органической химии для биологических и медицинских специальностей. Поступающий в аспирантуру должен обладать знаниями основ науки о химиотерапии и антибиотиках, иметь представление об основных группах лечебных препаратов и способах их применения, знать основы механизма действия антибиотиков, располагать сведениями в других смежных областях, представленных в программе.

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

ХИМИОТЕРАПИЯ И АНТИБИОТИКИ

Определение химиотерапии как научной дисциплины. История химиотерапии, её связь с другими медицинскими и биологическими науками.

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. Основные требования, предъявляемые медициной к химиотерапевтическому препарату.

Химиотерапевтические модели. Выбор экспериментальной модели, методы введения препаратов, оценка эффективности.

Антимикробная и противоопухолевая химиотерапия.

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.

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

Всасывание, распределение, метаболизм и выведение химиопрепаратов. Биодоступность, определение понятия и методы оценки.

Фармакокинетика и фармакодинамика химиотерапевтических препаратов. 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, 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

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

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

Антибиотики, определение понятия. История открытия антибиотиков. 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.

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

Механизмы действия антибиотиков. Классификация антибиотиков по механизму действия. Клеточные и молекулярные основы избирательности действия антибиотиков на микроорганизмы. Связь между механизмом действия и избирательностью антибиотиков.

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 антибиотики как ингибиторы синтеза пептидогликана. Пенициллины, природные и полусинтетические. Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам стафилококков, Цефалоспорины первого, второго, третьего и четвертого поколений. Карбапенемы и монобактамы. Ингибиторы бета-лактамаз.

Гликопептидные антибиотики (дальбагептиды). Ристомидин, ванкомицин, тейкопланин. Преимущества и недостатки антибиотиков этой группы.

Циклосерин, фосфомицин, бацитрацин А.

Ингибиторы синтеза белка. Общее понятие о механизмах биосинтеза белка. Ингибиторы функций 30S и 50S субчастиц рибосом. Аминогликозидные антибиотики, механизм действия. Природные и полусинтетические тетрациклины. Пурамицин, хлорамфеникол, линкомицин. Ингибиторы вне ribосомных факторов: фузидин, кирромицины. Антибактериальные макролиды.

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

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

Антибиотики - ингибиторы транспорта электронов: антимицин А, олигомицин. Антибиотики-ионофоры: монензин, валиномицин, другие циклодепептиды, макротетролиды.

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

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.

Антибиотики - модификаторы ДНК: митомицины, брунеомицин, блеомицины, неокарциностафин. Индукторы односторонних разрывов ДНК. Основы избирательного действия этих антибиотиков на опухолевые клетки.

Антибиотики (актиномицины, антрациклины, блеомицины, брунеомицин, митомицин, оливомицин и др.), использование в противоопухолевой терапии. Принципы комбинированной химиотерапии.

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

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 распространения 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-лактамовых 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. 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. 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.

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.

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

Химическая трансформация антибиотиков.

Немедицинское применение антибиотиков. Использование антибиотиков в ветеринарии, животноводстве, растениеводстве. Политика ограничения применения антибиотиков медицинского назначения для нужд ветеринарии, сельского хозяйства. Антибиотики как инструменты научного исследования.

Рекомендуемая литература для подготовки к вступительному экзамену в аспирантуру по специальности 14.03.07 «Химиотерапия и антибиотики»:

Основная литература:

1. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Изд-во МГУ, Наука, 2004
2. Гейл Э., Кандлифф Э., Рейнолдс П., Ричмонд М., Уоринг М. Молекулярные основы действия антибиотиков. - М.: Мир, 1975.
3. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. М., МИР, 1985.
4. Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. М. Медицина, 1987.
5. Навашин СМ., Фомина И П. Рациональная антибиотикотерапия. М., Медицина, 1982.
6. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белюсова, С.Н.Козлова. Москва, 2000.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. М, 2009.
8. Рациональная антимикробная химиотерапия. Настольная книга практикующего врача. Под ред. В.П.Яковлева, С.В.Яковлева. М., Литтерра, 2002.

9. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М., Практическая Медицина, 2006
10. А.Н. Климов, Е.В. Шляхто. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии – С-Пб.: Медицинская литература, 2006. - 248 с.
11. Журнал «Антибиотики и химиотерапия»
12. www.antibiotic.ru;

Дополнительная литература:

1. Гаузе Г.Ф. Лекции по антибиотикам. Изд. 3. М., Медгиз, 1959.
2. Сэнфорд Дж., Гилберт Д., Гербердинг Дж., Сэнде М. Антимикробная терапия. М., Практика, 1996
3. Шлегель Г. Общая микробиология. М., Мир, 1987
4. Методы общей бактериологии п/ред. Ф.Герхардта и др., М. Мир, 1984
5. Нельсон Д. «Основы биохимии Ленинджера" в 3-х т. М., «Бином», 2011
6. Страйер Л. Биохимия. В 3-х томах. - М.: Мир, 1984. - 940 с.
7. Журналы «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Прикладная биохимия и микробиология», «Химико-фармацевтический журнал», «Экспериментальная и клиническая фармакология»
8. www.apua.ortj; www.asmusa.org; www.rlsnet.ru;