

*Арт Лайф*



**СОВРЕМЕННЫЙ  
ПРИРОДНЫЙ КОМПЛЕКС  
С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ  
И ПРОТИВОВИРУСНОЙ  
АКТИВНОСТЬЮ**



# КЛАССИФИКАЦИЯ БАКТЕРИЙ ПО ПАТОГЕННОСТИ

1. Возбудители особо опасных инфекций - *Yersinia pestis* (чума)
2. Возбудители высококонтагиозных эпидемических заболеваний человека (сибирская язва, холера, сап, туляремия, бруцеллез, мелойдоз, орнитоз, крысиный сыпной тиф, лихорадка Ку, пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.)
3. Возбудители инфекционных болезней, выделяемых в самостоятельные нозологические группы, например, брюшного типа, шигеллеза, дифтерии.
4. Условно-патогенные микроорганизмы, возбудители оппортунистических инфекций, например, клебсиеллы, протей.

*Нумерация групп микробов, принятая в России, отличается от классификации ВОЗ обратным порядком.*



# ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, НАИБОЛЕЕ ОПАСНЫЕ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

1. **Clostridium botulinum** (вызывает ботулизм);
2. **Escherichia coli**, около 100 патогенных серотипов которой вызывают тяжелые кишечные инфекции ;
3. **Salmonella typhi** - этот вид сальмонеллы провоцирует брюшной тиф;
4. **Vibrio cholerae** — вызывают холеру;
5. **Clostridium tetani**, или столбнячная палочка.
6. **Aspergillus fumigatus** — вид плесневых грибов, который является патогеном для организма человека.
7. **Staphylococcus aureus**, может вызывать пневмонию, менингит, инфекционно-токсический шок, сепсис и др.
8. **Treponema pallidum**, или бледная трепонема — бактерия, вызывающая сифилис.
9. **Streptococcus**. Это еще одна бактерия, ответственная за многочисленные случаи пневмонии, менингита, абсцесса.
10. **Mycobacterium tuberculosis**, или палочка Коха — бактерия, вызывающая туберкулез.



# КАК ЛЕЧИЛИ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО СОЗДАНИЯ АНТИБИОТИКОВ?

Медицинские тексты древности и вплоть до 1940-х годов рекомендовали **кровопускание** для широкого спектра заболеваний, особенно для инфекционных.

**В XIX веке во время войн йод, бром и содержащие ртуть соединения** использовали для лечения инфицированных ран и гангрены .

**Соединения ртути** использовались для лечения сифилиса с 1363 по 1910 гг., но при этом повреждалась кожа и слизистые оболочки, почки и головной мозг, что могло привести к смерти пациента.



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АНТИБИОТИКОВ



С древних времен люди использовали плесень для лечения инфекций: в Древнем Египте, Китае и Индии **плесневелый хлеб** прикладывали к ранам и гноянкам.

**1928 год** — А. Флеминг впервые выделил пенициллин из плесневых золотистых грибов *Penicillium notatum*, однако он был не стабилен и быстро разрушался.

**1940 год** — Э. Чейн выделил пенициллин в кристаллическом виде.

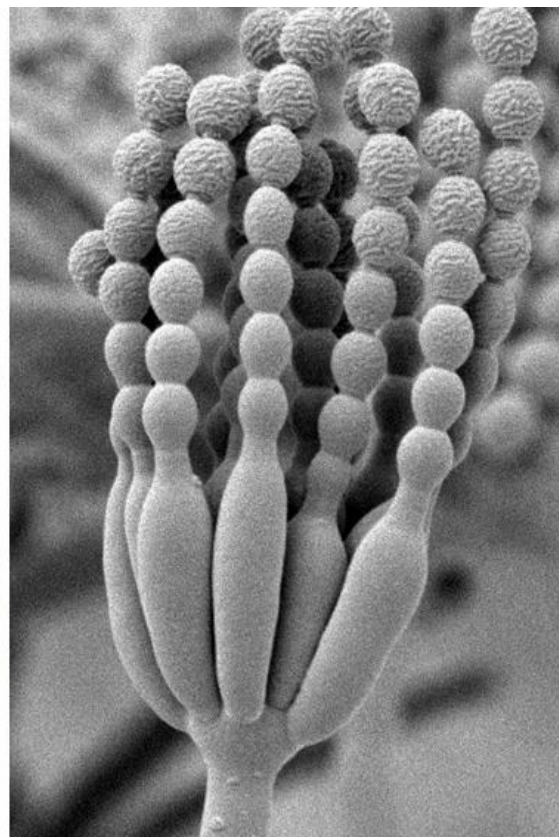
**1942 год** — З. Ваксман впервые ввёл термин «антибиотик».

**1942 год** — З. В. Ермольева получила первый советский пенициллин (Крустозин), выделенный из плесневых серо-зелёных грибов *Penicillium crustosum*. Лекарство оказалось в 1,4 раза эффективнее пенициллина.

**1945 год** – Э Чейн, А. Флеминг и Х. Флори получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие пенициллина и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях.



**АНТИБИОТИКИ** — Это небольшие молекулы природного, полусинтетического или синтетического происхождения, которые способны тормозить рост и вызывать гибель бактерий и других микробов.



# КЛАССИФИКАЦИИ АНТИБИОТИКОВ

## ПО ХАРАКТЕРУ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БАКТЕРИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ:

- бактериостатические (бактерии остаются живы, но не в состоянии размножаться),
- бактерицидные (бактерии погибают, а затем выводятся из организма).
- бактериолитические

## ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ:

- **Природные**, продуцируемые микроорганизмами (пенициллин, эритромицин)
- **Полусинтетические**, получаемые путем модификации структуры природных (ампициллин, оксациллин, кларитромицин, рифампицин);
- **Синтетические** (циclosерин, левомицетин, цефуроксим).

## ПО СПЕКТРУ ДЕЙСТВИЯ:

- На грамположительные микроорганизмы
- На грамотрицательные микроорганизмы

- Антибиотики широкого спектра действия
- Противогрибковые антибиотики
- Противоопухолевые антибиотики

## ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ:

- Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы)
- Макролиды
- Тетрациклины
- Амигликозиды
- Амфениколы
- Гликопептидные антибиотики
- Линкозамиды
- Фторхинолоны
- Полимиксины
- Сульфаниламиды
- Хинолоны
- Нитрофураны



# МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

**Нарушение синтеза белка:** ингибирование активации и переноса аминокислот, функций рибосом (стрептомицин, тетрациклин, пурамицин).

**Подавление синтеза нуклеиновых кислот:** связывание с ДНК и препятствование продвижению РНК-полимеразы (актидин), сшивание цепей ДНК, что вызывает невозможность её расплетания (рубомидин), ингибирование ферментов.

**Нарушение синтеза клеточной стенки посредством:**

- ингибирования синтеза пептидогликана (пенициллин, цефалоспорин, монобактамы);
- образования димеров и их переноса к растущим цепям пептидогликана (ванкомицин, флавомицин)
- синтеза хитина (никкомицин, туникамицин).

**Нарушение функционирования мембран:** нарушение целостности мембраны, образование ионных каналов, связывание ионов в комплексы, растворимые в липидах, и их транспортировка (нистатин, грамицидины, полимиксины).

**Нарушение синтеза пуринов и пиримидинов** (азасерин, саркомицин).

**Ингибирование работы дыхательных ферментов** (антимидины, олигомицины, ауровертин).



# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ. ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ МАКРООРГАНИЗМА.

**Аллергические реакции** – наиболее часто встречающееся осложнение (от легких форм до анафилактического шока)

**Прямое органотоксическое действие:** гемато-, гепато- и кардиотоксичность, ототоксичность и нефротоксичность. токсическое действие на центральную нервную систему и т.д.

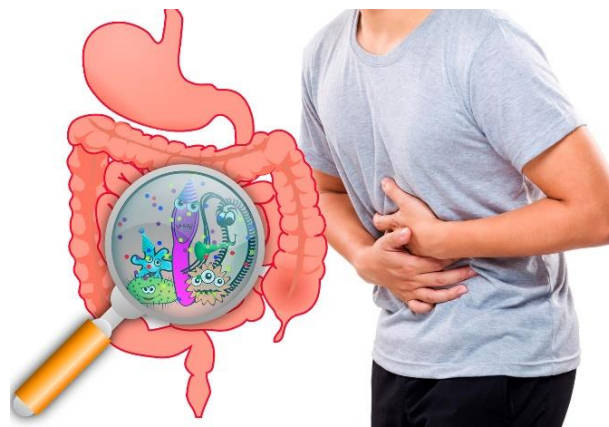
**Побочное токсическое действие** - эти осложнения связаны с опосредованным действием антибиотиков на различные системы макроорганизма (например, левомицетин может подавлять синтез белков не только в микробной клетке, но и в клетках костного мозга, вызывая у части больных развитие стойкой лейкопении).

Все антимикробные агенты **снижают напряженность постинфекционного иммунитета**, т.к. задерживая размножение возбудителя заболевания, снижают интенсивность антигенного раздражения.

**Однако**, ряд бета-лактамов, например, цефалоспорины 4-го поколения -цефпиром, а также макролиды, фторхинолоны **усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов**, а цефтазидим при системном применении и биопарокс - при местном - **обладают истинной иммуностимулирующей активностью**.

**Реакции обострения** - применение бактерицидных антибиотиков в первые дни заболевания при общем тяжелом состоянии больного нередко приводит к резкому ухудшению его состояния. Вплоть до развития инфекционно-токсического шока. В основе этого явления лежит массовая гибель возбудителей, сопровождающаяся освобождением большого количества эндотоксина и других токсических продуктов распада бактериальных клеток;

**Развитие дисбактериоза** - нарушения качественного и количественного состава нормальной микрофлоры. Оно чаще возникает на фоне использования антибиотиков широкого спектра действия. Одним из наиболее тяжелых клинических проявлений дисбиоза является кандидоз полости рта, гениталий или кишечника.



# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

## Нерациональное использование антибиотиков:

- Чрезмерное назначение
- Неадекватный выбор
- Низкие дозы



## Широкое использование дженериков низкого качества:

Изменение фармацевтических свойств препарата-дженерика снижает его биодоступность и в конечном итоге приводит к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта.

## Развитие антибиотикорезистентности (привыкания).



# АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ (УСТОЙЧИВОСТЬ).

**Природная устойчивость** - вследствие отсутствия мишеней для антибиотика или невозможности её достижения в микробной клетке.

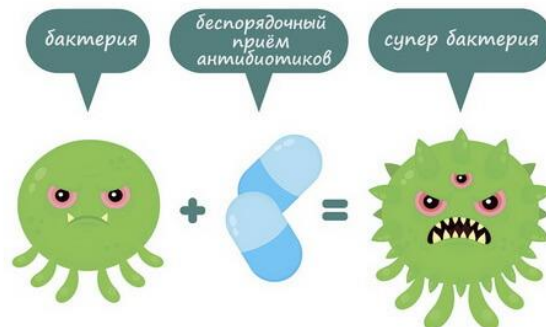
Природная устойчивость к полимиксинам большинства грамположительных микроорганизмов в силу недоступности мишени для полимиксинов (мембраны) из-за толстого муреинового слоя (грамположительной клеточной стенки).

Природная устойчивость микобактерий к бета-лактамам в силу высокой гидрофобности клеточной стенки микобактерий.

**Приобретённая устойчивость** - вследствие мутаций и под воздействием антибиотика закрепляется в популяции.

Возникновению и поддержанию приобретённой устойчивости к антимикробным препаратам способствует неграмотное и бесконтрольное их использование, в частности, применение без назначения врача.

**Некоторые штаммы микроорганизмов приобретают устойчивость к нескольким антибиотикам.** В последние годы многие врачи высказывают опасения, что повсеместное увлечение антибиотиками резко снижает их эффективность при лечении гонореи, брюшного тифа, пневмококковой пневмонии, туберкулеза, менингита и других тяжелых заболеваний.



# АНТИБИОТИКИ И АЛКОГОЛЬ

Алкоголь может влиять на активность и метаболизм антибиотиков, влияя на активность ферментов печени, расщепляющих антибиотики.

Некоторые антибиотики (*метронидазол, тинидазол, левомецетин, ко-тримоксазол, цефамандол, кетоконазол, латамоксеф, цефоперазон, цефменоксим и фуразолидон*) взаимодействуют с метаболизмом алкоголя в организме: блокируют преобразование уксусного альдегида в уксусную кислоту, что приводит к отравлению организма с симптоматикой, включающей тошноту, рвоту, судороги, одышку, при сильном отравлении приводит к смерти.

**УПОТРЕБЛЕНИЕ  
АЛКОГОЛЯ С ЭТИМИ  
АНТИБИОТИКАМИ  
КАТЕГОРИЧЕСКИ  
ПРОТИВОПОКАЗАНО!**



# ТРЕБОВАНИЯ К АНТИБИОТИКАМ

- Эффективность в низких концентрациях;
- Стабильность в организме и при хранении;
- Низкая токсичность или ее отсутствие;
- Бактериостатический или бактерицидный эффект;
- Отсутствие выраженных побочных эффектов;
- Отсутствие иммунодепрессивного воздействия.



# АНТИБИОТИКИ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ РАЗЛИЧНЫМИ ОРГАНИЗМАМИ

Способностью вырабатывать антимикробные вещества обладают:

- **Неспорообразующие бактерии** (болгарская палочка- болгарикан, ацидофильные лактобактерии – ацидолин, ацидофиллин, *L. reuterii* - реутерин, коевые кислоты, колицины, производимые различными штаммами кишечной палочки (*Escherichia coli*);
- **Спорообразующие бактерии** (штаммы *Bacillus subtilis* производят бацитрацин, субтилин и др.; *B. brevis* – тиротрицин);
- **Водоросли, мхи, лишайники, высшие грибы** (кофеоловая, тейхоевые кислоты, усниновая кислота)
- **Высшие растения** (андрографис, лук, чеснок, редька, хрен, куркума, эвкалипт, зверобой, грецкий орех и др.);
- **Животные** (лизоцим, лактоферрин, прополис).

Лекарственные растения – в большинстве своем кишечные эубиотики (уничтожают патогенную и сохраняют сапрофитную флору. Это их главное преимущество перед антибиотиками и синтетическими противомикробными препаратами.

*К природным противомикробным средствам не развивается устойчивость патогенных возбудителей.*



# ЦЕТРАРИЯ (ИСЛАНДСКИЙ МОХ)

*Относится к лишайникам.*

**ЛИШАЙНИКИ** – симбиотические организмы, образованные грибами и водорослями и синтезируемые различные биологически активные соединения.

Для медицинских целей используется с глубокой древности: цетрария была известна древним египтянам 2000 лет до н.э.

Экстракт цетрарии издавна применяли для обработки ран и лечения туберкулеза.



# **УСНИНОВАЯ КИСЛОТА – ОСОБАЯ ЦЕННОСТЬ ЦЕТРАРИИ**

Усниновая кислота обладает мощным бактериостатическим действием.

Механизм антибиотического действия усниновой кислоты связан с разрывом процесса окислительного фосфорилирования в клетках микроорганизма.

Выраженное антибактериальное действие цетрарии проявляется при водном разведении 1: 2 000 000!



# АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

усниновой кислоты одинакова сильна по отношению к таким микроорганизмам:

- **Грамположительным:** *Streptococcus pyogenes* и прочим, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*;
- **Анаэробным бактериям:** *Bacteroides spp.*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*; микобактериям: *M. tuberculosis*.
- Усниновая кислота проявляет некоторую **противовирусную активность** относительно вирусов *Herpes simplex* а также *Epstein — Barr*;
- **протигрибковую активность** по отношению к *Penicillium frequentas*, *Verticillium alboatrium*, *Fusarium moniliforme*.



Полисахариды цетрарии оказывают противокашлевое, противорвотное, обволакивающее действие.

Полисахариды цетрарии обладают антигипотоксическими свойствами, относятся к интерфероностимуляторам и адаптогенам.



# АНДРОГРАФИСА МЕТЕЛЬЧАТОГО ЭКСТРАКТ

Андрографис традиционно использовался в аюрведческой медицине для лечения различных инфекционных болезней до появления антибиотиков.

Известно, что во время страшной эпидемии гриппа (испанки) в 1918 году, унесшей жизни 50 миллионов людей во всём мире, в Индии распространение эпидемии остановилось, благодаря андрографису.

В настоящее время андрографис применяется как натуральный антибиотик в китайской армии.

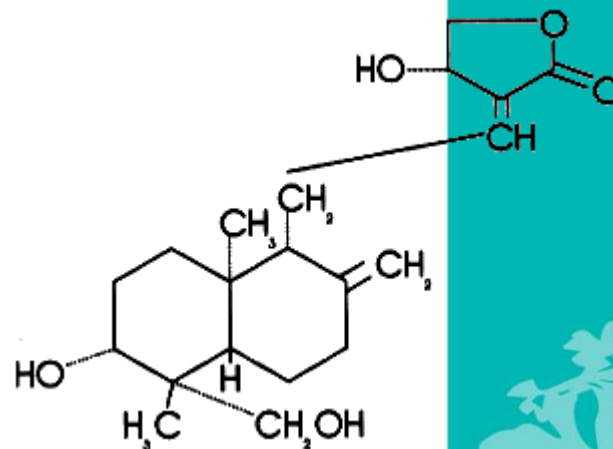


# АНДРОГРАФОЛИДЫ А, В, С, D

## важнейшие компоненты андрографиса.

Вирус- и бактериостатическое действие подтверждено клиническими исследованиями

- **Вирусостатическое действие** в отношении вируса герпеса, энтеровируса и др.
- **Бактериостатическое действие** на *Staphylococcus aureus* (грам+), *Pseudomonas aeruginosa* (грам-), *Protus vulgaris*, *Shigella dysenterial* (грам-) и *Escherichia coli* (грам+).
- Андрографолиды В и D резко усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов; оказывают **противодиарейное действие**, нейтрализуя LT- и LT/ST – энтеротоксины кишечной палочки.



Химическая структура андрографолида



# АНДРОГРАФИС – МОЩНЫЙ ИММУНОСТИМУЛЯТОР

Как иммуностимулятор действует в двух направлениях:

1. Антигенный специфический ответ, при котором продуцируются антитела для борьбы с чужеродными микробами и вирусами;
2. Неспецифический иммунный ответ, при котором макрофагоцитные клетки очищают кровь от чужеродных элементов.



# ПРОПОЛИС

- Прополис, являясь эффективным бактерицидным средством, предохраняет пчелиную семью от вирусов, грибков и бактерий, способствует сохранению постоянного здорового микроклимата в улье, а его внутренние стенки предохраняет от разрушения.
- Установлено, что на теле пчел, постоянно соприкасающихся с прополисом, не обитают патогенные микроорганизмы. Поэтому пчел относят к самым чистоплотным насекомым.
- Состав прополиса при правильном длительном хранении изменяется незначительно, а его бактерицидные свойства почти не страдают.



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОПОЛИСА

- Прополис оказывает бактерицидное, противовирусное, противогрибковое действие и обладает противовоспалительными, дерматопластическими, антитоксическими, биостимулирующими, противоопухолевыми, антиоксидантными и обезболивающими свойствами.
- Прополис обладает свойством стимулировать как неспецифические, так и специфические факторы иммунитета.
- Прополис влияет на активность макрофагов и способствует быстрому исчезновению микробов из воспалительного очага. Он стимулирует процессы фагоцитоза, увеличивая общую устойчивость организма.



# ЭКСТРАКТ ЛИСТА ГРЕЦКОГО ОРЕХА

В листе грецкого ореха содержится сильнодействующее антимикробное вещество - **юглон**.

Юглон представляет собой **5-окси-1,4-нафтохинон**.

По данным Е. Lagrange (1955), юглон *in vitro* нейтрализует столбнячный и дифтерийный токсины.

Е. Lagrange (1954) обнаружил

В листьях ореха специфическое вещество, которое действует на сибиреязвенные палочки (в разведении 1:10 млн)



# ЭВКАЛИПТ

В листьях эвкалипта найдены эфирное масло, главной составной частью которого является **цинеол**.

**Цинеол** активен в отношении возбудителей дифтерии и дизентерии, брюшнотифозной палочки, стрептококка. Слабее действует на синегнойную палочку.

**Дезинфицирующее действие эфирного масла в 3 раза превосходит действие карболовой кислоты.**

При одновременном применении эвкалипта с антибиотиками лечебный эффект достигается за более короткий срок (К. А. Айрапетян).



# ЭКСТРАКТ ТРАВЫ ЗВЕРБОЯ

**Дубильные вещества** зверобоя обладают антимикробной активностью по отношению к грамположительным микроорганизмам, стафилококкам, устойчивым к пенициллину.

Недавно в зверобое нашли **бифлавоновые соединения**, главное из которых – **аментофлавон** – обладает противовоспалительной и противоязвенной активностью (Berghofer, Holzl, 1989).



# ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

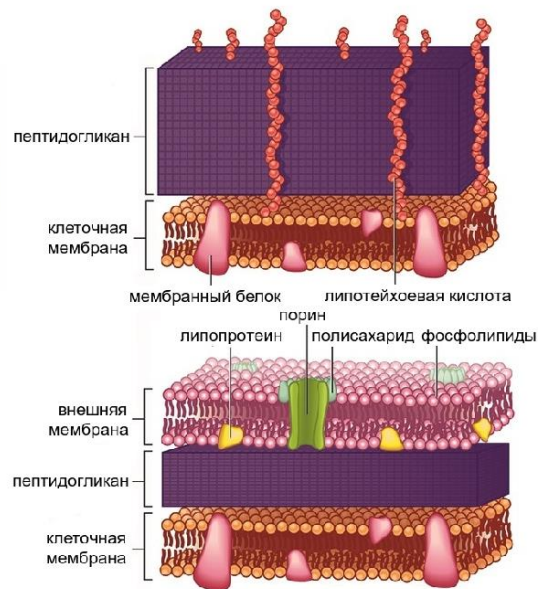
Эти микроорганизмы окрашиваются способом Грама в фиолетовый цвет.

Грамположительные бактерии имеют толстый ригидный слой (клеточную стенку). Она состоит из полипептидов и полисахаридов. До 70% стенки составляет муреиновый мешок. В его состав входят: лизин, ацетилглюкозаминин, ацетилмурамовая кислота, диаминопимелиновая и тейхоевые кислоты.

Грамположительные



Грамотрицательные



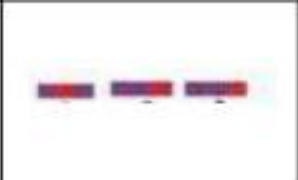
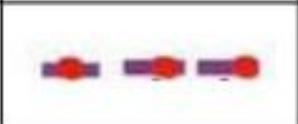
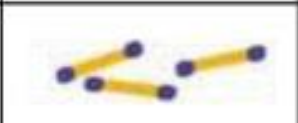
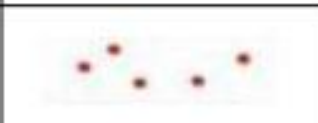
## ВИДЫ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ:

**Кокки:** золотистый стафилококк, энтерококки (нагноение ран, поражение сердечной мышцы, мочевыводящих путей), пневмококки (вызывают синуситы, отиты, пневмонии)

**Палочки:** дифтерийная палочка, возбудители сибирской язвы, ботулизма, клостридии вызывают газовую гангрену и столбняк;

**Коринеморфы:** отличаются склонностью к изменению формы — это стрептомицетовые и пропионовокислые бактерии



| Тонкостенные грамотрицательные бактерии |                                                                                     | Толстостенные грамположительные бактерии |                                                                                       |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Менингококки                            |    | Пневмококки                              |    |
| Гонококки                               |    | Стрептококки                             |    |
| Палочки                                 |    | Стафилококки                             |    |
| Вибрионы                                |    | Палочки                                  |    |
| Кампилобактерии, хеликобактерии         |    | Бациллы                                  |    |
| Спириллы                                |   | Клостридии                               |   |
| Спирохеты                               |  | Коринебактерии                           |  |
| Риккетсии                               |  | Микобактерии                             |  |
| Хламидии                                |  | Актиномицеты                             |  |



# МЕТАФИЛЬТРАТ **BACILLUS SUBTILIS**

Метаболиты бесклеточной культуральной жидкости специальных штаммов *Bacillus subtilis* содержат композицию биологически активных веществ: лизоцим, бактериоцины, каталазы, антибиотикоподобные вещества, бета-глюканы, полипептиды, липопептиды и др. Они обуславливают бактерицидное и бактериостатическое действие на патогенные, условно патогенные микроорганизмы и грибы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника.



# НЕКОТОРЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ И ВЫДЕЛЯЕМЫЕ *BACILLUS SUBTILIS*:

|                                                                                                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Рибосомально синтезируемые пептиды</b><br>Бактериоцины:<br>- лантибиотики типа А<br>- лантибиотики типа В | Субтилин<br>Эрицин S<br><br>Мерсацидин   | Для 2 веществ: формирование пор в цитоплазматической мембране<br><br>Ингибирование синтеза клеточной стенки                                                                                                    | Грамположительные бактерии<br><br>Грамположительные бактерии, включая метициллинрезистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> и ванкомицинрезистентные штаммы <i>Enterococci</i> |
| <b>Нерибосомально синтезируемые пептиды</b><br>Липопептиды                                                   | Сурфактин<br>Бацилизин<br><br>Бацитрацин | Растворение липидных мембран<br>Ингибирование глюкозаминсинтазы, вовлеченной в синтез нуклеотидов, аминокислот и коферментов, что приводит к лизису микробных клеток<br>Ингибирование синтеза клеточной стенки | Вирусы, <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i><br><br>Грамположительные бактерии                                                                |
| <b>Непептидные вещества</b>                                                                                  | Диффицидин                               | Нарушение синтеза белков                                                                                                                                                                                       | Грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии                                                                                                                              |



# Исследование антимикробной и антигрибковой активности фильтратов отдельных видов бактерий рода *Bacillus* sp.

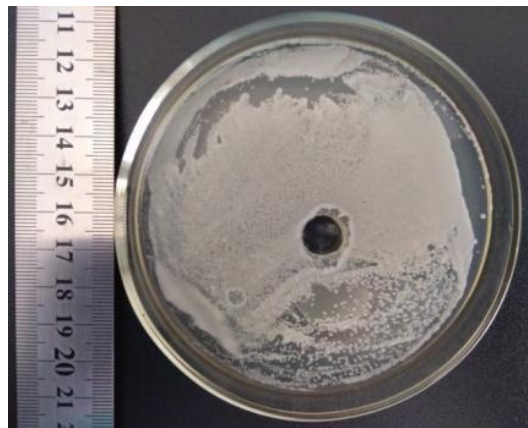
Диаметры подавления роста тест-культур отдельными видами фильтратов бактерий рода *Bacillus* sp., мм

| Штамм                       | <i>Bacillus subtilis</i><br>К-4 | <i>Bacillus sporothermodurans</i><br>ВКПМ<br>В-3235 | <i>Bacillus subtilis</i><br>ВКПМ<br>В-5449 |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Тест-культура               |                                 |                                                     |                                            |
| <i>E. Coli</i> (грамм -)    | 19,5±1,0                        | 20,5±3,0                                            | —                                          |
| <i>St. aureus</i> (грамм +) | —                               | —                                                   | 31,0±3,0                                   |
| <i>Candida</i> sp.          | —                               | 17,75±1,5                                           | —                                          |

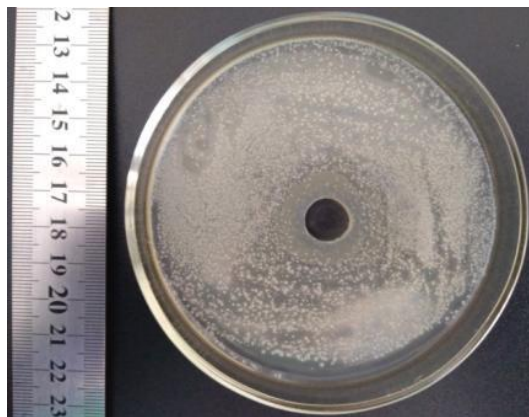
Десять штаммов *Bacillus subtilis* (АРТ-03В, АРТ-02Б, ВКПМ В-4828, ВКПМ В-2344 и др.), принимавшие участие в исследовании не показали значимых результатов антимикробной активности и широту спектра действия.



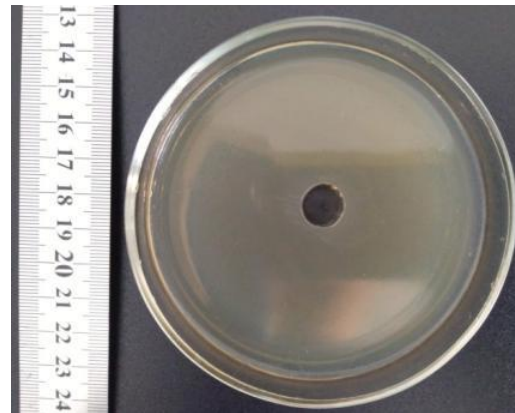
# Исследование антимикробной и антигрибковой активности смеси фильтратов бактерий рода *Bacillus* sp.



*Candida* sp.  
 $12,7 \pm 1,5$  мм



*St. aureus* (грамм+)  
 $13,8 \pm 0,5$  мм



*E. Coli* (грамм -)  
 $52,5 \pm 1,0$  мм

- Разработана методика оценки влияния смеси фильтратов специальных штаммов *Bacillus* sp. на тест-культуры патогенов
- Ингибирование зоны роста, мм



## Разработана методика оценки бактерицидной и бактериостатической активности композиции иммобилизованных фильтратов бактерий рода *Vacillus* sp. на грамотрицательные бактерии на примере *E.coli*

| Образцы                                                     | Параметр | Время культивирования, ч | Количество жизнеспособных микроорганизмов, КОЕ/мл |                                    | Общий логарифм числа бактерий (Lg) | Бактериостатическая активность (S)<br>Mb - Mc | Бактерицидная активность (L)<br>Ma - Mc |
|-------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                             |          |                          | Без перемешивания                                 | С перемешиванием                   |                                    |                                               |                                         |
| Контроль 1                                                  | Ma       | 0                        | $4,6 \cdot 10^2$                                  | $3,5 \cdot 10^2$                   | 2,54                               | -                                             | -                                       |
| Контроль 2                                                  | Mb       | 24                       | $1,8 \cdot 10^3$                                  | <b><math>3,3 \cdot 10^5</math></b> | 5,52                               | -                                             | -                                       |
| Цеолит + фильтрат культуральной жидкости <i>B. subtilis</i> | Mc       | 24                       | $5,1 \cdot 10^2$                                  | <b><math>2,0 \cdot 10^2</math></b> | 2,30                               | <b>3,22</b>                                   | <b>0,24</b>                             |

### Расчеты

Учет результатов проводят через 24 часа, сравнивают количество выросших микроорганизмов в посевах антимикробных и контрольных образцов, высчитывают процент гибели тест-микроорганизмов. Зная количество бактерий в контрольном образце перед инкубацией и после инкубации, бактериостатическая и бактерицидная активность рассчитывается по формуле:  $S = Mb - Mc$ ;  $L = Ma - Mc$  где: S - значение бактериостатической активности; L - значение бактерицидной активности, Ma - общий логарифм числа бактерий на образце без активного агента сразу после инокуляции, Mb - общий логарифм числа бактерий на образце без активного агента после 24 часов инкубации, Mc - общий логарифм числа бактерий на образце с активным агентом после 24 часов инкубации

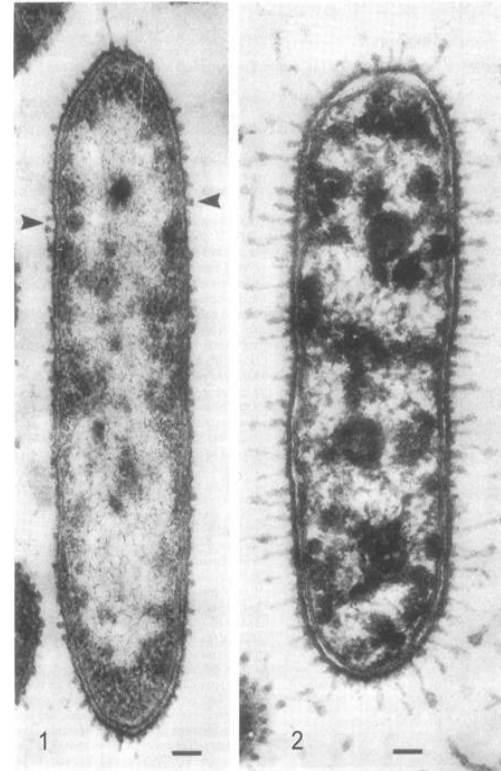
- Значение бактерицидной активности (L) выше, чем ноль, является достоверным показателем бактерицидной активности.
- Значение бактериостатической активности (S) превышающее 2, является достоверным показателем бактериостатической активности.

Композиция фильтратов иммобилизованных на цеолите для БАД «Поли-Цетразин», обладает бактерицидным и бактериостатическим действием по отношению к *E. Coli*. По сравнению с контролем данный образец тормозил рост патогена, тогда как в контроле численность бактерий увеличилась на 3 порядка.



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИМИКСИНА B.SUBTILIS НА P. AERUGINOSA

Механизм действия полимиксина основан на вытеснении катионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  из центров связывания с молекулами ЛПС. При этом низкие концентрации полимиксинов вызывают образование выступов внешней мембраны (появляется восприимчивость к муромидазе). Высокие концентрации полимиксинов нарушается целостность липидных мембран, и компоненты периплазмы и цитоплазмы переходят в межклеточное пространство. При этом клетка погибает .



1 – здоровая клетка (стрелками указаны выступы внешней мембраны, образующиеся в норме);  
2 – клетка, зафиксированная после инкубации в присутствии полимиксина, в течение 30 минут. Видны нарушения внешней и цитоплазматической мембран, вызванные полимиксином.

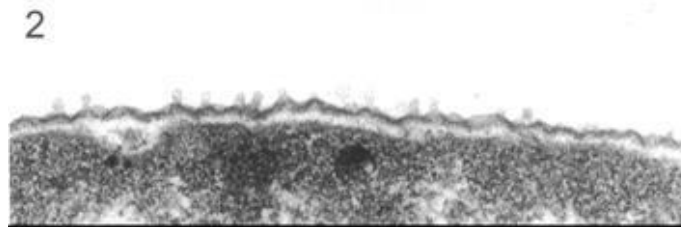


# Эффект полимиксинов *B.subtilis* на ультраструктуру клеточной стенки *S.typhimurium* – обеспечивают восприимчивость к муромидазе

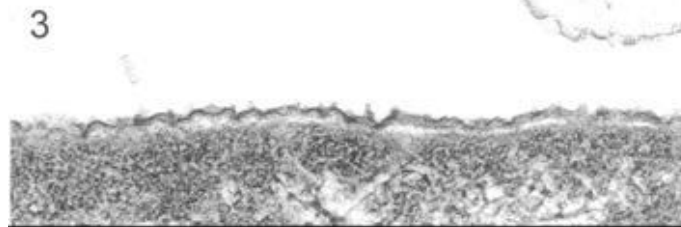
1 - Клетки были инкубированы в течение 10 минут в присутствии полимиксина В.



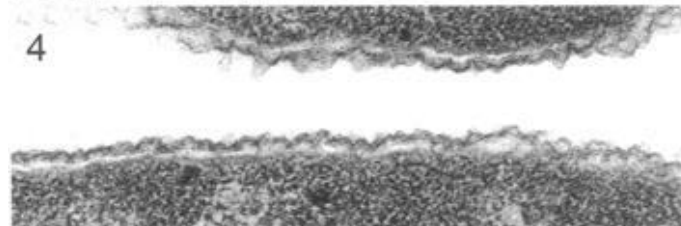
2 - Клетки были инкубированы в течение 10 минут в присутствии деацилированного полимиксина В



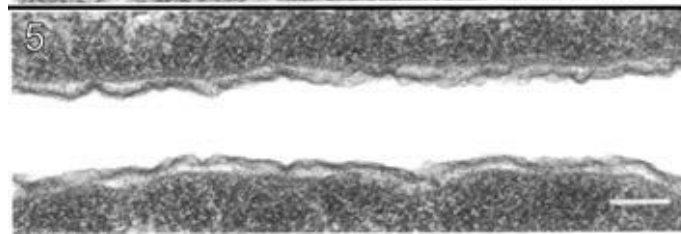
3 - Клетки были инкубированы в течение 10 минут в присутствии протамина (3)



4 - Клетки были инкубированы в течение 10 минут в присутствии Lys20 (морщинистая бугорчатая поверхность клетки)

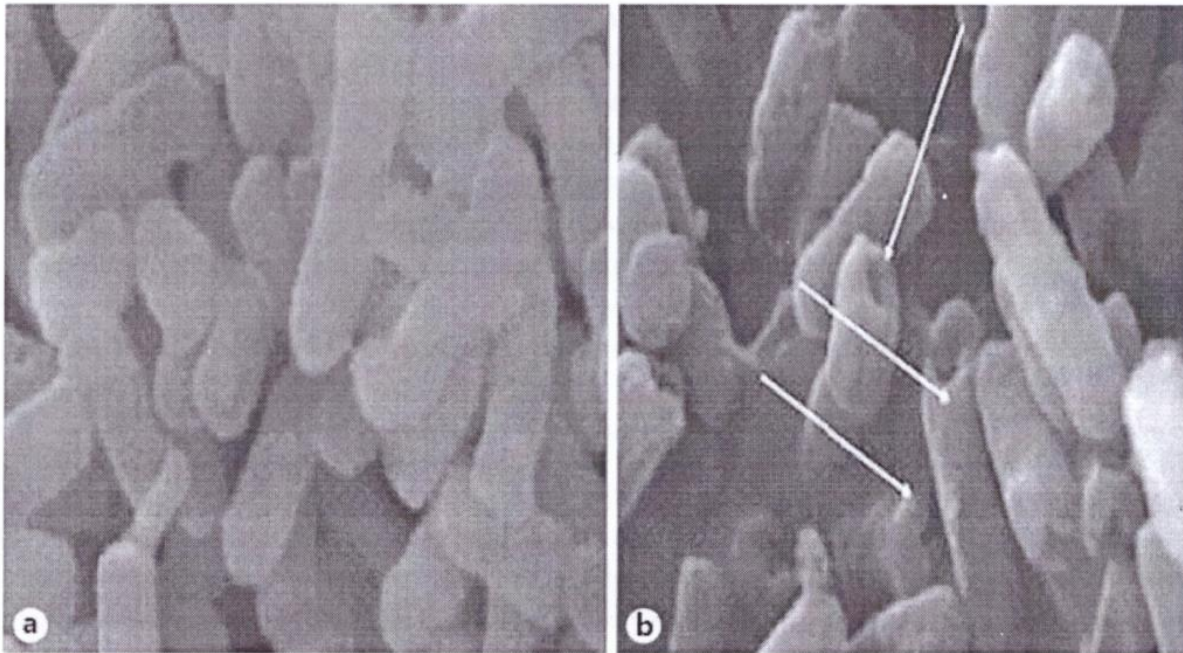


5 - контрольный образец.



Изображения сканирующей электронной микроскопии показали, что образование пор в клеточной стенке – один из механизмов бактерицидного действия бактериоцинов.

**Поры обеспечивают доступ мурамидазы к пептидогликану клеточной стенки грамотрицательных бактерий**



а – в качестве контроля использовали необработанную *E.coli*.

б - морфологические изменения на поверхности *E.coli*, обработанной бактериоцином *B.subtilis*.

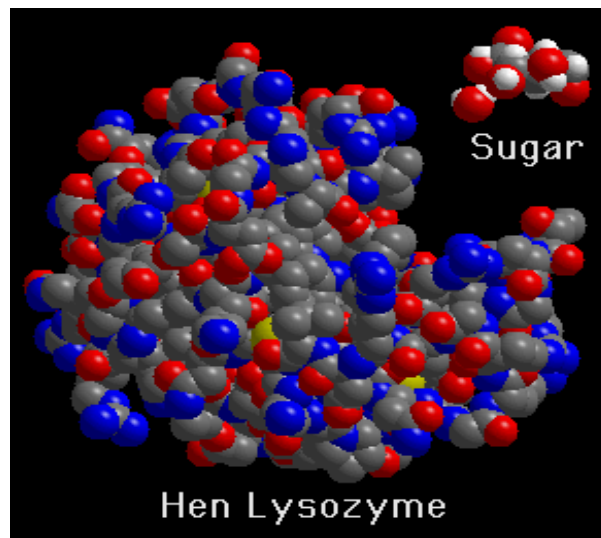
Стрелки указывают на поры, образованные бактериоцином.



# ЛИЗОЦИМ (МУРОМИДАЗА)

**Лизоцим** - это фермент белковой природы, мукопептид-гликогидролаза.

**Нахождение в организме:** в слизистых оболочках дыхательных путей, полости рта, конъюнктиве глаз, т. е. в тех тканях, на которые постоянно воздействуют микроорганизмы.



# МЕХАНИЗМ ЛИЗИСА КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ БАКТЕРИЙ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛИЗОЦИМА

Лизоцим атакует пептидогликаны (в частности, муреин), входящие в состав клеточных стенок бактерий (особенно много его в клеточных стенках грамположительных бактерий – до 50-80%).

Лизоцим гидролизует (1,4 $\beta$ )-гликозидную связь между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином.

Пептидогликан при этом связывается с активным центром лизоцима (в форме кармана), расположенным между двумя его структурными доменами. Сорбционный центр лизоцима представляет 6 карманов (A, B, C, D, E, F), причём в A, C и E может связываться только N-ацетилглюкозамин, а в B, D и F – как N-ацетилглюкозамин, так и N-ацетилмурамовая кислота.



# АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИ-ЦЕТРАЗИНА

| Тест-культура            | Численность в контрольной пробирке, КОЕ/г | Численность в пробирках, содержащих образец, КОЕ/г |
|--------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Candida sp.              | $1,25 \cdot 10^7$                         | $1,5 \cdot 10^5$                                   |
| Escherichia coli         | $2 \cdot 10^8$                            | $1,8 \cdot 10^6$                                   |
| Saccharomyces cerevisiae | $2,7 \cdot 10^7$                          | $7 \cdot 10^4$                                     |
| Staphylococcus aureus    | $3 \cdot 10^8$                            | $8,4 \cdot 10^4$                                   |

В ходе исследования было установлено, что Поли-Цетразин снижает численность исследуемых тест-культур на четыре порядка (Staphylococcus aureus), на три порядка (Saccharomyces cerevisiae), на два порядка (Candida, E. Coli)





## ПОЛИ-ЦЕТРАЗИН

Новая разработка «Артлайф».

Это комплекс с широким спектром противомикробного, противовирусного, противогрибкового, противопротозойного, противовоспалительного действия. Иммуномодулятор.

Комплекс создан с использованием новых достижений науки в области биотехнологии с сохранением всех активных компонентов и дозировок Цетразина.

Активные компоненты Поли-Цетразина губительно действуют на грам+ и грам- патогенную микрофлору.



## ЦЕТРАЗИН

На рынке 10 лет.

Клинически доказанная эффективность.

Сбалансированный состав.

Эффективные дозировки и безопасность активных компонентов.

Отсутствие привыкания и токсического действия на организм.



# ПОЛИ-ЦЕТРАЗИН И ЦЕТРАЗИН

## ФОРМА ВЫПУСКА



### ПОЛИ-ЦЕТРАЗИН

Капсула твердая желатиновая с кишечнорастворимым покрытием.

В составе нет талька, титана диоксида.

В технологической схеме производства нет стадий с температурным воздействием - сохранение активных компонентов.

Содержание вспомогательных компонентов снижено с 50% до 5%.



### ЦЕТРАЗИН

Таблетка с кишечнорастворим покрытием.

Часть потребителей испытывали трудности при проглатывании большой таблетки.



# ПОЛИ-ЦЕТРАЗИН И ЦЕТРАЗИН

## СРАВНЕНИЕ СОСТАВА

| Наименование компонентов                    | Цетразин<br>3 таблетки | Поли-Цетразин<br>4 капсулы |
|---------------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Цетрарии исландской экстракт                | 300                    | 300                        |
| Андрографиса экстракт                       | 300                    | 300                        |
| <b>Постбиотический метафилтрат Субтизим</b> | -                      | <b>200</b>                 |
| Зверобоя травы экстракт                     | 210                    | 210                        |
| Эвкалипта лист                              | 150                    | 150                        |
| Грецкого ореха листа экстракт               | 150                    | 150                        |
| Панкреатин                                  | 120                    | 120                        |
| <b>Лизоцим</b>                              | -                      | <b>80</b>                  |
| <b>Прополис</b>                             | 15                     | <b>30</b>                  |



# **Оценка эффективности Поли-Цетразина у пациентов с хронической инфекцией верхних дыхательных путей в фазе обострения**

У пациентов, с хронической инфекцией верхних дыхательных путей, принимавших Поли-Цетразин в составе комплексной терапии, достоверно наступало состояние ремиссии на 3-4 дня раньше, по сравнению с группой пациентов, не принимавших Поли-Цетразин.

В процессе лечения у пациентов не было отмечено аллергический и других негативных реакций.



# ВЛИЯНИЕ ПОЛИ-ЦЕТРАЗИНА НА НОРМОФЛОРУ

(лактобактерии, бифидобактерии)

| Тест-культура                   | Численность в контрольной<br>пробирке, КОЕ/г | Численность в пробирках,<br>содержащих образец, КОЕ/г |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <i>Lactobacterium plantarum</i> | $2,2 \cdot 10^9$                             | $2,4 \cdot 10^7$                                      |
| <i>Bifidobacterium animalis</i> | $2,7 \cdot 10^{10}$                          | $1,9 \cdot 10^8$                                      |

Поли-Цетразин оказывает умеренное угнетающее действие на нормофлору, без развития дисбактериоза.



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ПОЛИ-ЦЕТРАЗИНА

**Поли-Цетразин применяется для профилактики и в комплексной терапии:**

1. Воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии:
  - \* дыхательных путей (пневмония, бронхит, трахеобронхит, гайморит, тонзиллит и др.) в том числе хронической неспецифической инфекции верхних дыхательных путей в фазе обострения нетяжелого течения;
  - \* половой сферы (гинекологические и урологические);
  - \* желудочно-кишечного тракта, в том числе инфекционные (дизентерия и др. кишечные инфекции);
2. В составе комплексной терапии различных дисбиозов, в том числе во время и после терапии антибиотиками, при резких изменениях климатических, бытовых условий;
3. Различные раневые процессы, микробная экзема;
4. В послеоперационный период, состояние после травм, ожогов и цитостатической терапии, в период выздоровления после тяжелых истощающих заболеваний.

**Сочетанный прием Поли-Цетразина с антибиотиками повышает бактерицидную активность последних в несколько раз.**

## **Способ применения и дозы:**

Взрослым по 2 капсулы 2 раза в день во время еды. Капсулы принимать внутрь целиком, не разжевывая. Продолжительность приема - 10 дней. Не является лекарством.

