

The background of the top half of the cover features a repeating pattern of chemical structures, likely representing various antibiotic classes, rendered in a light red color against a dark red background. The structures include complex ring systems with various functional groups and substituents.

# АНТИБИОТИКИ и противoinфекционный иммунитет

Под редакцией Н.Д. Ющука, И.П. Балмасовой, В.Н. Царева

# Хайлефлоркс - 750/ 500/ 250мг



Левифлорксацин - таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Регистрационный номер: ЛСР-008842/10

36 месяцев - срок годности Хайлефлоркса

Хайлефлоркс включен в список ЛС формулярного комитета РАМН

Производство сертифицировано по стандарту ISO 9001-2008, GMP и GMP EU

Антибактериальный препарат из группы фторхинолонов с широким спектром действия

**Быстрый бактерицидный эффект**

в течение 1-6 ч погибает до 99% возбудителей инфекции

**Безопасность применения**

отсутствие гепато- или кардиотоксичности

**Хорошая переносимость,**

**минимальные побочные эффекты**

## Показания к применению:

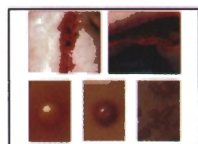
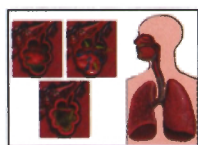
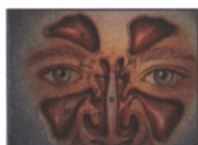
Инфекция	Доза, мг	Кратность приема в сутки	Продолжительность лечения, дни
Госпитальная пневмония	750	1	7-14
Внебольничная пневмония	500	1-2	7-14
	750	1	5*
Острое бактериальное обострение хронического бронхита	500	1	7
Острый бактериальный синусит	500	1	10-14
	750	1	5
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250	1	3
Осложненные инфекции мочевыводящих путей в т.ч. острый пиелонефрит	250	1	10**
	750	1	5***
Неосложненные инфекции кожи и подкожных тканей	500	1	7-10
Осложненные инфекции кожи и подкожных тканей	750	1	7-14
Хронический бактериальный простатит	500	1	28
Интраабдоминальная инфекция (в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную микрофлору)	500	1	7-14
Туберкулез (в составе комплексной терапии лекарственно устойчивых форм)	750	1	До 3 месяцев
В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, при лечении ХГП и ХОПС	750	1	5

\* Данный режим показан для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

\*\* Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*.

\*\*\* Данный режим показан для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и острого пиелонефрита, вызванного *Escherichia coli*, включая случаи с сопутствующей бактериемией.

**Стандартная упаковка: Хайлефлоркс - 750мг / 500мг / 250мг, Блистеры-5-№1 (5 таблеток в упаковке с инструкцией по применению в пачке картонной)**



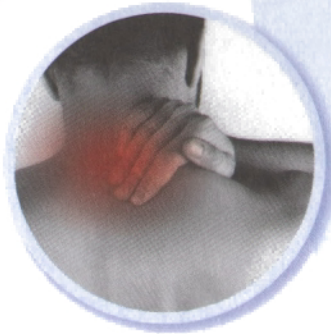
Хайлефлоркс - антибиотик

# Хайрумат

## Hirumat

Современное лечение  
проверенными препаратами

- Тройное действие – болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее!
- Оптимальная комбинация компонентов!
- Эффективность комбинации ибупрофена и парацетамола выше, чем отдельных компонентов!



### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА:

- лихорадочные состояния при инфекционно-воспалительных заболеваниях: ОРВИ, грипп (в том числе заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов – тонзиллит, ангина, фарингит, трахеобронхит, синусит, отит и др.);
- слабый и умеренный болевой синдром различного происхождения (головная и зубная боль, невралгия, боль при остеохондрозе позвоночника, артралгия, миалгия, тендовагинит, бурсит, боль при травматическом повреждении мышц, связок, сухожилий, болезненные менструации, послеоперационные боли, посттравматические боли);
- суставной синдром (ревматоидный артрит, включая ювенильный, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, подагрический артрит).

*Желаем Вам здоровья*



КАЖДЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ СОДЕРЖИТ:

Ибупрофен \_\_\_\_\_ 400 мг  
Парацетамол \_\_\_\_\_ 325 мг

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**  
Рекомендуемые дозы для взрослых:  
по 1 таблетке 3 раза в день

**СТАНДАРТНАЯ УПАКОВКА:**  
10 таблеток в упаковке с инструкцией  
по применению в пачке картонной

**HiGlance®**  
Think Life!

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ  
**Хайгланс Лабораториз**  
Представительство в РФ, странах СНГ и Балтии.  
123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 13 а, стр.3  
Тел./факс: (495) 940-33-96; 940-33-97; 940-33-98.  
E-mail: rus@higlance.ru  
Наш сайт: www.higlance.ru.

# **АНТИБИОТИКИ и противоинфекционный ИММУНИТЕТ**

Под редакцией  
**Н.Д. Ющука, И.П. Балмасовой, В.Н. Царева**

практическая медицина

Москва \* 2012

УДК 615.33  
ББК 52.82  
А72

**А72 Антибиотики и противoinфекционный иммунитет** / Под ред. Н.Д. Ющука, И.П. Балмасовой, В.Н. Царева. — М.: Практическая медицина, 2012. — 232 с.: ил.

ISBN 978-5-98811-220-4

В книге с разных позиций рассматривается взаимодействие антибиотиков с иммунной системой: для сопоставления механизмов антимикробного, фармакологического и иммуностропного действия приводятся сведения о классификации антибиотиков и их отдельных групп; анализируются антимикробные свойства препаратов и их основное назначение; рассматриваются основные особенности фармакодинамики; проводятся параллели между отдельными по химической структуре препаратами и способами их воздействия на компоненты иммунной системы; излагаются некоторые результаты собственных исследований по иммунологическим аспектам применения антибиотиков, в частности, в стоматологии; делается попытка прогнозировать направления дальнейшего использования в медицине способности антибиотиков к иммуномодуляции.

Для врачей различных специальностей, интернов, ординаторов, научных сотрудников, соприкасающихся в своей деятельности с проблемами инфектологии, химиотерапии, иммунологии, аллергологии.

УДК 615.33  
ББК 52.82

ISBN 978-5-98811-220-4

© Коллектив авторов, 2012  
© практическая медицина, 2012

*Научно-практическое издание*

## **Антибиотики и противoinфекционный иммунитет**

Под редакцией

**Ющука Николая Дмитриевича, Балмасовой Ирины Петровны, Царева Виктора Николаевича**

Главный редактор, канд. мед. наук	<i>Д.Д. Проценко</i>
Редактор	<i>Е.Б. Родина</i>
Корректор	<i>Т.Е. Федосова</i>
Макет, производство	<i>Д.Р. Сысоев</i>

Подписано в печать 16.07.2012.

Формат: 70 × 100  $\frac{1}{16}$ . Объем: 14,5 физ.п.л. / 13,8 авт.л.

Бумага мелованная. Печать офсетная.

Гарнитура медиевальная типа "антиква новая".

Тираж 1000 экз. Заказ № 10925

**Издательский дом**  
**практическая медицина**

Редакция: +7(499)324-93-29  
Отдел реализации: +7(495)981-91-03  
Производство: +7(916)320-01-55

[www.medprint.ru](http://www.medprint.ru)

ISBN 5-98811-220-X



Отпечатано в типографии

**SPAUDA**

Пр. Лайсвес 60,  
LT-05120 Вильнюс, Литва  
[www.spauda.com](http://www.spauda.com)

# Оглавление

Предисловие .....	6
Сокращения .....	7
<b>Глава 1. Антибиотики и иммунный процесс .....</b>	<b>8</b>
<i>(Ющук Н.Д., Балмасова И.П., Царев В.Н.)</i>	
1.1. Классификация антибиотиков по механизмам антимикробного действия.....	9
1.2. Возможные мишени иммуотропного действия антибиотиков .....	13
1.2.1. Фагоцитирующие клетки .....	13
1.2.2. Нефагоцитирующие нелимфоидные клетки .....	17
1.2.3. Лимфоциты .....	20
1.2.4. Молекулярные факторы иммунной системы.....	24
Литература .....	32
<b>Глава 2. Бета-лактамы: пенициллины .....</b>	<b>38</b>
<i>(Еремина О.Ф., Балмасова И.П., Шмелева Е.В.)</i>	
2.1. Фармакологическая характеристика пенициллинов .....	39
2.2. Биологические свойства $\beta$ -лактамов .....	43
2.3. Иммуотропные свойства пенициллинов.....	46
2.4. Пенициллины и аллергические реакции .....	48
2.5. Иммуотропные свойства отдельных пенициллинов.....	49
Литература .....	52
<b>Глава 3. Бета-лактамы: цефалоспорины .....</b>	<b>56</b>
<i>(Царев В.Н., Балмасова И.П., Еремина О.Ф.)</i>	

3.1.	Фармакологическая характеристика .....	56
3.2.	Иммуностропные свойства .....	61
3.3.	Иммуностропные свойства отдельных цефалоспоринов .....	63
3.4.	Иммунологическое обоснование применения цефалоспоринов в стоматологии .....	69
	Литература .....	76
<b>Глава 4.</b>	<b>Бета-лактамы: карбапенемы и монобактамы</b> .....	<b>79</b>
	<i>(Балмасова И.П., Еремина О.Ф.)</i>	
4.1.	Фармакологическая характеристика .....	79
4.2.	Иммуностропные свойства .....	84
	Литература .....	87
<b>Глава 5.</b>	<b>Гликопептиды и липопептиды</b> .....	<b>90</b>
	<i>(Балмасова И.П., Зайцева М.Н.)</i>	
5.1.	Фармакологическая характеристика .....	90
5.2.	Прочие биологические свойства .....	95
5.3.	Иммуностропные свойства .....	97
	Литература .....	99
<b>Глава 6.</b>	<b>Полимиксины и грамицидины</b> .....	<b>103</b>
	<i>(Царев В.Н., Балмасова И.П.)</i>	
6.1.	Фармакологическая характеристика .....	103
6.2.	Иммуностропные свойства .....	107
6.3.	Грамицидин С и перспективы его применения в стоматологии .....	109
	Литература .....	111
<b>Глава 7.</b>	<b>Полиены</b> .....	<b>115</b>
	<i>(Балмасова И.П., Малова Е.С.)</i>	
7.1.	Фармакологическая характеристика .....	115
7.2.	Иммуностропные свойства .....	118
	Литература .....	121
<b>Глава 8.</b>	<b>Анзамицины и фузидин</b> .....	<b>123</b>
	<i>(Балмасова И.П., Малова Е.С.)</i>	
8.1.	Фармакологическая характеристика .....	123
8.2.	Иммуностропные свойства .....	127
	Литература .....	129
<b>Глава 9.</b>	<b>Аминогликозиды</b> .....	<b>131</b>
	<i>(Балмасова И.П., Еремина О.Ф., Гультяев М.М.)</i>	
9.1.	Фармакологическая характеристика .....	131
9.2.	Прочие биологические свойства .....	135

9.3. Иммунотропные свойства .....	137
Литература .....	140
<b>Глава 10. Тетрациклины и глицилциклины .....</b>	<b>144</b>
<i>(Еремина О.Ф.)</i>	
10.1. Фармакологическая характеристика .....	144
10.2. Прочие биологические свойства .....	149
10.3. Иммунотропные свойства .....	153
Литература .....	164
<b>Глава 11. Линкозамиды .....</b>	<b>169</b>
<i>(Царев В.Н., Балмасова И.П.)</i>	
11.1. Фармакологическая характеристика .....	169
11.2. Иммунотропные свойства .....	171
11.3. Иммунологическое обоснование местного применения линкозамидов в стоматологии .....	174
Литература .....	178
<b>Глава 12. Макролиды .....</b>	<b>181</b>
<i>(Балмасова И.П., Попова О.В., Малова Е.С., Царев В.Н.)</i>	
12.1. Фармакологическая характеристика .....	181
12.2. Иммунотропные свойства .....	186
12.3. Иммунотропные свойства отдельных макролидов .....	188
12.4. Макролиды в терапии аллергических заболеваний .....	191
12.5. Иммунологическое обоснование местного применения макролидов в стоматологии .....	192
Литература .....	196
<b>Глава 13. Амфениколы .....</b>	<b>200</b>
<i>(Балмасова И.П., Еремина О.Ф., Дунда Н.И.)</i>	
13.1. Фармакологическая характеристика .....	200
13.2. Иммунотропные свойства .....	203
Литература .....	205
<b>Глава 14. Хинолоны и фторхинолоны .....</b>	<b>208</b>
<i>(Ипполитов Е.В., Царев В.Н.)</i>	
14.1. Фармакологическая характеристика .....	208
14.2. Иммунотропные свойства .....	216
Литература .....	221
<b>Заключение .....</b>	<b>225</b>



## Предисловие

Эта книга — коллективный труд исследователей, посвятивших себя работе в области инфекционных болезней, иммунологии и аллергологии, микробиологии. Авторы хорошо знают, какие сложные вопросы приходится решать клиницисту, когда он сталкивается с необходимостью выбора химиотерапевтического средства. В этой ситуации возникает задача не только подобрать химиопрепарат или сочетание лекарственных средств, но и учесть их возможные побочные эффекты, предусмотреть вероятность влияния препарата на защитные реакции самого организма.

В данной работе авторы постарались проанализировать современный уровень знаний по иммунотропному действию антибиотиков — самой распространенной группы химиопрепаратов, к лечебному применению которой прибегают специалисты практически в любой отрасли медицины. В книге взаимодействие антибиотиков с иммунной системой рассматривается с разных позиций:

для сопоставления механизмов антимикробного, фармакологического и иммунотропного действия приводятся сведения о классификации антибиотиков и их отдельных групп, анализируются антимикробные свойства препаратов и их основное назначение, рассматриваются особенности фармакодинамики, проводятся параллели между отдельными по химической структуре препаратами и способами их воздействия на компоненты иммунной системы, представлены некоторые результаты собственных исследований по иммунологическим аспектам применения антибиотиков, в частности, в стоматологии, делается попытка прогнозировать направления дальнейшего использования в медицине способности антибиотиков к иммуномодуляции.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, интернов, ординаторов, научных сотрудников, соприкасающихся в своей деятельности с проблемами инфектологии, химиотерапии, иммунологии, аллергологии.

## Список сокращений

<b>CD</b>	— кластер дифференцировки	<b>БЛРС</b>	— $\beta$ -лактамазы расширенного спектра
<b>COX</b>	— циклооксигеназа	<b>ГЗТ</b>	— гиперчувствительность замедленного типа
<b>HLA</b>	— лейкоцитарный антиген человека	<b>Г-КСФ</b>	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
<b>iNOS</b>	— индуцируемая NO-синтаза	<b>ГНТ</b>	— гиперчувствительность немедленного типа
<b>LAK</b>	— лимфокин-активированный киллер	<b>ИЛ</b>	— интерлейкин
<b>МАРК</b>	— митоген-активированная протеинкиназа	<b>ИФН</b>	— интерферон
<b>MMP</b>	— матриксная металлопротеиназа	<b>ЛПС</b>	— липополисахарид
<b>MCP</b>	— белок хемотаксиса моноцитов	<b>МПК</b>	— минимальная подавляющая концентрация
<b>MHC</b>	— главный комплекс гистосовместимости	<b>ПСБ</b>	— пенициллинсвязывающий белок
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	— ядерный фактор каппа В (активатор транскрипции)	<b>ПГЕ2</b>	— простагландин E2
<b>NK</b>	— естественные киллеры	<b>РБТЛ</b>	— реакция бласттрансформации лимфоцитов
<b>NO</b>	— оксид азота	<b>РТПХ</b>	— реакция «трансплантат против хозяина»
<b>Tct1</b>	— цитотоксический Т-лимфоцит	<b>ТФР</b>	— трансформирующий фактор роста
<b>Th</b>	— Т-хелпер	<b>ФНО</b>	— фактор некроза опухолей
<b>TLR</b>	— Toll-подобные рецепторы	<b>ХЛ</b>	— хемилюминесценция
<b>Treg</b>	— регуляторный Т-лимфоцит		
<b>АПК</b>	— антигенпредставляющая клетка		

# Глава 1 Антибиотики и иммунный процесс

Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова, В.Н. Царев

Аксиомой современной медицины служит тот факт, что все патологические процессы сопровождаются обязательной реакцией со стороны регуляторных систем организма, к числу которых принадлежит иммунная система. Особенно это касается инфекционных болезней, патогенез которых, клиническое течение и исход заболевания, тесно связаны с проявлениями врожденного и приобретенного иммунитета. Иммунные реакции в этом случае, как и при неинфекционной патологии, носят защитный характер, но в отличие от прочих патологических процессов они направлены не только на элиминацию патогена и выздоровление, но и, как правило, на развитие невосприимчивости к последующему попаданию того же патогена в организм. В случаях декомпенсации в реакциях иммунной защиты или при наличии изначального (генетического или приобретенного) дефекта в отдельных звеньях иммунной системы

инфекционный процесс развивается независимо от выраженности патогенных свойств микроорганизма, принимает характер хронического, не заканчивается выздоровлением, неуклонно прогрессирует и серьезно угрожает жизни больного [1, 12].

С этой точки зрения основная тактика лечения инфекции должна предусматривать в качестве одного из основных направлений использование высокоэффективных антимикробных средств, не оказывающих существенного влияния на иммунные процессы, если они не носят характера иммунопатологии. В случае наличия признаков иммунного дефекта или, наоборот, гиперреактивности со стороны иммунной системы как причины либо следствия инфекционного процесса нередко возникает необходимость прибегать к иммунокоррекции, при этом идеальным вариантом иммуномодулирующего воздействия было бы

побочное иммуотропное действие самого антимикробного агента.

В арсенале противомикробных средств ведущее место занимают антибиотики — химиотерапевтические препараты, происхождение которых или их исходных аналогов связано с биологическим синтезом в живых системах. Наибольшее практическое значение в качестве источника биосинтеза при промышленном получении антибиотиков имеют микроорганизмы.

В процессе использования антибиотиков в качестве химиотерапевтических средств при заболеваниях инфекционной природы желательным было бы выделять группы препаратов, обладающих иммуностимулирующими или иммуносупрессивными свойствами, а также «инертных» по отношению к иммунной системе. Однако допущение о существовании последней группы антимикробных средств представляется утопией, ведь антибиотики — биологически активные вещества, а все биологически активные вещества, как правило, имеют далеко не одну мишень в живых системах, среди которых специалисты выделяют основную, служащую объектом лекарственного воздействия. В то же время у каждого препарата, включая антимикробные средства, существуют побочные эффекты, возникающие в результате взаимодействия с другими молекулярными и клеточными мишенями [89].

Антибиотики, в основе антимикробного действия которых лежит влияние на субклеточные структуры микроорганизмов, служащих, в свою очередь, носителями антигенов и других лигандов для клеток иммунной системы, обязательно оказывают воздействие той или иной степени и на последние.

Проблеме иммуотропных эффектов антибиотиков, возможности их применения у пациентов со снижением иммунитета или сочетания с другими иммуотропными препаратами за последние 10–15 лет посвящено много обзоров как отечественных, так и зарубежных исследователей. В их числе работы Р.М. Хаитова и соавт. [10], Б.В. Пинегина [3], В.Н. Царева [14], Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова [1], Е. Bergogne-Berezin [27], С.С. Gemmell [43], J.M. Hamilton-Miller [48], М.Т. Labro [66], Р.Л. Meroni [78], Т. Targowski [114], В. Van Vlem и соавт. [119].

Многие исследователи, характеризующие взаимодействие антибиотиков с клетками иммунной системы, подчеркивают, что особенности такого воздействия часто бывают связаны как с механизмами антимикробного действия антибиотиков, так и способами формирования микробной устойчивости к ним [38, 110, 114].

## 1.1. Классификация антибиотиков по механизмам антимикробного действия

Классификация антибиотиков по механизму антимикробного действия основана на группировке этих антимикробных препаратов в соответствии с их основной субклеточной мишенью в микробной клетке. Она детально обсуждается во всех руководствах по антимикробной терапии, а из авторов работ последних лет, посвященных этой теме, следует отметить Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова [4], В.П. Яковлева, С.В. Яковлева [5], Р. Таушниц [8], J. Calvo, L. Martinez-Martinez [32], D.M. Livermore [75], Т. Yokota [125].

Таблица 1. Классификация антибиотиков по механизму антимикробного действия

Группа антибиотиков в соответствии с механизмом действия	Характер действия	Приложение активности	Группа антибиотиков в соответствии с химической структурой
Ингибиторы синтеза клеточной стенки (пептидогликана)	Чаще бактерицидное, реже бактериостатическое	Только делящиеся клетки	$\beta$ -лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы; гликопептиды, циклосерин, ристомицин
Препараты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны	Как правило, микробицидное	Делящиеся и покоящиеся клетки	Липопептиды, полимиксины, грамицидин, полиены
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка	Как правило, микростатическое	Делящиеся и покоящиеся клетки	Анзамицины, фузидин, аминогликозиды, тетрациклины, линкозамиды, макролиды, амфениколы, хинолоны

Классификация и краткая характеристика антибиотиков в соответствии с механизмом их антимикробного действия представлены в табл. 1.

Механизм действия ингибиторов синтеза клеточной стенки прокариот согласно этапам образования и функциональному значению пептидогликана показан на рис. 1.



Рис. 1. Механизм действия антибиотиков на этапах синтеза клеточной стенки прокариот

Из антибиотиков с подобным механизмом действия в настоящее время широкое применение в клинической практике нашли  $\beta$ -лактамы, несколько реже используются гликопептиды, а применение циклосерина и ристомицина в значительной мере ограничено в связи с их выраженной токсичностью, в т. ч. значительным иммуносупрессивным эффектом [4, 83, 93, 100].

Можно предположить, что антибиотики этой группы, лишая микроорганизмы клеточной стенки, будут изменять их антигенный состав и оказывать опосредованное влияние на иммунный процесс. Более того, у ингибиторов синтеза клеточной стенки прокариот мишенью воздействия оказываются ферментные системы и структурные компоненты, которых нет в эукариотических клетках (клеточная стенка) и, следовательно, в организме человека. Это дает возможность полагать, что в основе влияния этих антибиотиков на клетки, участвующие в

иммунном ответе, будет взаимодействие с их рецепторным аппаратом, а также не-клеточными мишенями, что привело бы к модификации иммунных функций без значительного их повреждения.

Антибиотики, влияющие на проницаемость клеточной мембраны (рис. 2), характеризуются высокой токсичностью, но уникальность спектра их антимикробного действия заставляет исследователей продолжать поиск аналогов или рационально подобранных лекарственных форм, которые позволили бы расширить перспективы их клинического внедрения [22, 23, 87].

Учитывая механизм действия этих антибиотиков, влияющих на проницаемость клеточных мембран, можно предполагать возможность их вмешательства в функционирование клеток иммунной системы в зависимости от мишеней повреждающего действия на микроорганизм. Даже если повреждаемая субклеточная композиция или фермен-



Рис. 2. Механизм действия антибиотиков, нарушающих проницаемость клеточных мембран

тная система не дублируется в клетках человека, то условия для взаимодействия с иммунокомпетентными клетками могут возникнуть в процессе их активации в ходе иммунного процесса, поскольку мембраны активированных клеток становятся гораздо более чувствительными к внешним воздействиям. В этом случае мы вправе ожидать развития либо отчетливого супрессивного, либо стимулирующего влияния на иммунный ответ.

Группа антибиотиков, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот и белков микроорганизмов, — самая представительная. При этом в схему на рис. 3 не вклю-

чены антибиотики, нарушающие синтез ДНК, поскольку они используются в настоящее время только как противоопухолевые препараты. За исключением анзамицинов, эти антибиотики обладают микростатическим свойством. Действие этой группы антибиотиков и их статический эффект оказывают неоднозначные влияния на микроорганизмы. Недавно, например, было показано, что, переводя микроорганизмы в стационарную фазу роста и препятствуя их размножению, эти антимикробные агенты косвенно влияют на структуру клеточной стенки и повышают жизнеспособность микроорганизмов [62, 110].



Рис. 3. Механизм действия антибиотиков, нарушающих синтез нуклеиновых кислот и белков

Иммунотропные эффекты антибиотиков, вводимых в белковый синтез, предположительно должны быть чрезвычайно неоднозначными и носить как прямой, так и опосредованный через микроорганизмы характер. Эти антимикробные препараты в силу разнообразия своего химического строения, по всей вероятности, должны обладать многочисленными побочными биологическими эффектами, в число которых может входить и иммунотропное действие.

Опосредованное через микроорганизмы влияние антибиотиков на иммунный процесс может в значительной степени модулироваться развитием лекарственной устойчивости к ним. К числу приобретенных механизмов формирования устойчивости к антибиотикам относятся:

- модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
- ферментативная инактивация антибактериальных препаратов;
- активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
- нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;
- формирование метаболического «шунта» [4, 5, 8].

Очевидно, что эти механизмы, особенно ферментативная инактивация, в значительной мере повлияли бы на проявления побочного действия антибиотических препаратов, в т. ч. иммунотропного.

Таким образом, антибиотики весьма многообразны по механизму антимикробного действия, химической структуре, механизмам индукции лекарственной устойчивости, что дает основание предполагать у них разнообразие иммунотропных эффектов. Наличие таких эффектов требует уточнения их мишеней в иммун-

ной системе, поскольку может повлиять как на показания для назначения каждого конкретного антимикробного препарата, так и на возможность использования его побочного иммунотропного действия в организации рационального лечения больных с инфекционной патологией.

## 1.2. Возможные мишени иммунотропного действия антибиотиков

Большое число источников научной литературы свидетельствует о том, что основной мишенью антибактериальных препаратов в иммунной системе служат фагоцитирующие клетки, как это показано в работах В.Н. Царева [13], E. Briones, C.I. Colino, J.M. Lanao [30], N.A. Carlone и соавт. [33], C.G. Gemmel [42], W.L. Hand, N.L. King-Thompson [49], M.T. Labro [67]. Возможными проявлениями действия антибиотиков при этом бывают функции фагоцитирующих клеток, связанные с механизмами врожденного, в т. ч. противои инфекционного, иммунитета.

Роль отдельных клеток иммунной системы в реакциях противои инфекционной защиты и возможные последствия их дисфункции широко освещены в руководствах по иммунологии последнего десятилетия, в частности М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова [2], М.Р. Сапина, Д.Б. Никитина [6], Р.И. Сепиашвили [7], Р.М. Хаитова [9], Р.М. Хаитова, Г.А. Игнатъевой, И.Г. Сидоровича [11], А.А. Ярилина [15], А.К. Abbas, А.Н. Lichtman, S. Pillai [16], I. Roitt, J. Brostoff, D. Mail [97].

### 1.2.1. Фагоцитирующие клетки

Еще со времен И.И. Мечникова фагоцитирующие клетки принято делить на



две категории: микрофаги и макрофаги. Микрофаги представлены в организме нейтрофильными гранулоцитами, а макрофаги имеют моноцитарное происхождение. Макрофаги крови — циркулирующие моноциты, попадая в различные ткани, могут утрачивать подвижность и дифференцироваться в тканевые макрофаги (купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, мезангиальные клетки почек, гистициты соединительной ткани и костного мозга, клетки микроглии нервной ткани, синусовые макрофаги органов иммунной системы, перитонеальные макрофаги, гигантские и эпителиоидные клетки воспалительных очагов).

Между микрофагами и макрофагами существуют не только морфологические, но и функциональные различия.

Среди мембранных молекул микрофагов — нейтрофильных гранулоцитов, есть рецепторы к хемокинам, компонентам комплемента, внеклеточному матриксу, адгезивным молекулам других клеток. Все эти рецепторы обеспечивают миграционные качества микрофагов и их способность к хемотаксису. Благодаря этим рецепторам нейтрофилы могут совершать амебовидные движения, а также двигаться вдоль сосудистой стенки по направлению к источнику активирующего сигнала. Энергию для этих мобилизационных реакций вырабатывают митохондрии клетки в процессе дыхания, который у активированного микрофага носит характер «респираторного взрыва» и сопровождается образованием огромного количества активных кислородных радикалов.

При встрече с микроорганизмом, особенно в присутствии опсоинов (веществ, способствующих фагоцитозу), микрофаги присоединяют их к своей поверхности через элементы клеточной стенки

или через антитела и компоненты комплемента с последующим их поглощением. Процесс контакта с фагоцитируемым объектом или другими клетками, получение цитокиновых сигналов от ближайшего клеточного микроокружения, а также в форме гормонов и нейромедиаторов через соответствующий рецепторный аппарат приводят к активации нейтрофильных гранулоцитов и реализации их эффекторных функций.

Помимо фагоцитоза микрофаги довольно активно осуществляют внеклеточное уничтожение микроорганизмов как путем выделения во внеклеточную среду вновь образованных активных кислородных радикалов, так и в процессе дегрануляции. В последнем случае из гранул высвобождаются лактоферрин, лизоцим, катионные белки, протеиназы, катепсин G, дефенсины и др. Эти продукты вызывают повреждение клеточной стенки преимущественно у грамположительных микроорганизмов, разнообразные нарушения метаболических процессов у микробов. Активированные микрофаги не только сами участвуют в реакциях антимикробной защиты, но и способны вовлекать в этот процесс другие клетки через цитокины, которые они секретируют в ходе эффекторных реакций.

Таким образом, основная биологическая роль микрофагов, представленных нейтрофильными гранулоцитами, заключается в элиминации чужеродных агентов из организма, в первую очередь микробов, путем внутриклеточного и, в большей степени, внеклеточного уничтожения, а также в регуляторном действии на клетки через продукцию цитокинов. Поскольку одним из опсоинов для микрофагов служат антитела, то нейтрофильные гранулоциты более активно

выполняют эти функции естественной иммунной защиты в организме.

Нейтрофилы обеспечивают основную защиту от пиогенных (гноеродных) бактерий и могут существовать в анаэробных условиях. Они остаются главным образом в крови, за исключением случаев их локализации в очагах острого воспаления. Нехватка нейтрофилов приводит к хроническим инфекциям.

Дисфункции нейтрофилов, такие как различные формы нейтропении [106], дефицит адгезии нейтрофилов [73] или хронический гранулематоз [115], приводят к тяжелым формам подверженности больных бактериальным инфекциям, что подчеркивает ключевую роль нейтрофилов в обеспечении врожденной формы иммунитета. С другой стороны, гиперактивация нейтрофилов также обуславливает патологию. Такие аномалии, как повреждение при реперфузии [123], васкулит [104], синдром дыхательной недостаточности взрослых [50] или гломерулонефрит [72], свидетельствуют о важном медицинском значении гиперактивации нейтрофилов.

Спектр рецепторно обусловленных реакций макрофагов значительно шире, они воспринимают большее количество сигналов, обеспечивающих хемотаксис и взаимодействие с клеточными стенками микроорганизмов. Отличительной особенностью макрофагов по сравнению с микрофагами служит активное участие в элиминации из организма апоптотических телец — «осколков» клеток, подвергнутых апоптозу, в связи с чем макрофаги характеризуются как «мусорщики».

Но, пожалуй, одно из ведущих функциональных свойств макрофагов — это их способность к презентации антигена с участием молекул гистосовместимости HLA-D (рис. 4). Эти молекулы макрофаг

начинает особенно интенсивно синтезировать в ходе активации. В процессе транспорта к мембране везикул, содержащих эти молекулы, HLA-D образует комплекс с отдельными компонентами фагоцитированного патогена, подвергнутого деградации в фаголизосомах. В результате образуется комплекс, который выходит на поверхность клетки и фиксируется на мембране макрофага. HLA-D в составе этого комплекса специфически распознается клетками иммунной системы, в частности Т-лимфоцитами.

Таким образом, в состоянии функциональной активности макрофаги усиливают свои миграционные свойства и выполняют ряд эффекторных функций, ведущей среди которых остается фагоцитоз. Необходимо отметить, что в отличие от микрофага макрофаг осуществляет преимущественно внутриклеточное уничтожение патогенов; с этим процессом тесно связаны антигенпредставляющие свойства этих клеток. Преобладание внутриклеточного уничтожения позволяет макрофагам эффективно удалять из биологических сред организма отработавшие и деструктивно измененные клетки. Кроме того, макрофаг — мощнейший регулятор реакций естественной защиты благодаря способности к секреции провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов и индукции воспаления. Он продуцирует антимикробные, противовирусные и противоопухолевые факторы, участвует в цитотоксических реакциях. Наконец, макрофаг в процессе презентации антигена инициирует иммунные реакции, обеспечивая им определенное цитокиновое сопровождение.

Макрофаги не могут постоянно поддерживаться в активированном состоянии, т. к. они при этом потребляют много энергии и могут повреждать ткани ор-

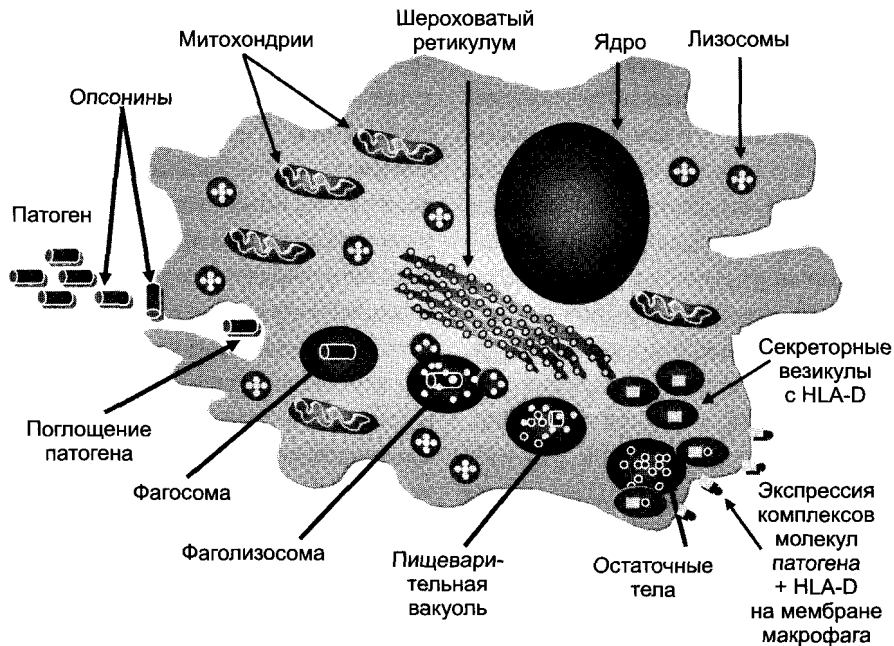


Рис. 4. Особенности этапов фагоцитоза у макрофагов: презентация молекул патогенов

ганизма в результате секреции молекул типа супероксидных радикалов, токсичных и для клеток хозяина. Поэтому нужна тонкая регуляция функций макрофагов со стороны Т-хелперов 1-го типа (Th1). Например, макрофаги, постоянно инфицированные внутриклеточными паразитами, теряют способность активироваться под действием интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), но могут погибнуть под действием ФНО- $\beta$  в сочетании с ИФН- $\gamma$  [28].

Дисфункции макрофагов могут быть проявлениями нарушения воздействующих на них факторов (антител, системы комплемента, цитокинов), которые необходимы для их активации, а также дефектов их метаболических путей [28].

Генетические дефекты моноцитов/макрофагов могут касаться отдельных их функций: подвижности, хемотаксиса, адгезии, бактерицидности. Приобретенные иммунодефициты с дефектами функций макрофагов чаще всего развиваются как

следствие перенесенных инфекций. Дело в том, что некоторые вирусы и простейшие способны синтезировать копии рецепторов для IgG, которые связывают антитела и препятствуют активации защитных функций макрофагов. Патогенные микобактерии содержат сульфатиды и гликолипиды, которые ингибируют слияние лизосом с фагосомами, и продуцируют ряд ферментов, нейтрализующих реактивные кислородные радикалы фагоцитов. Лейшмании секретируют протеазы, инактивирующие лизосомные ферменты, или ингибируют «респираторный взрыв». Некоторые бактерии (стафилококки, стрептококки, клостридии и др.) продуцируют экзотоксины, получившие название лейкоцидинов, которые вызывают дезинтеграцию лизосом внутри макрофагов, что ведет к разрушению клеточных органелл и к гибели клеток. Многие из внутриклеточно паразитирующих бактерий, простейших и вирусов внутри макрофагов по-разному взаимодейству-

ют со сложной системой внутриклеточной передачи сигналов, что приводит к деактивации макрофагов. При этом снижается переработка захваченных антигенов, экспрессия антигенов гистосовместимости МНС II класса, презентация антигенов, продукция цитокинов, страдают и защитные функции макрофагов. У людей, инфицированных плазмодиями или трипаносомами, было описано появление супрессивных макрофагов, секретирующих цитокин, который ингибировал секрецию интерлейкина-2 (ИЛ-2) и экспрессию его рецептора на Т-лимфоцитах. Такие дефектные макрофаги могут подавлять Т-лимфоциты через клеточные контакты, вовлекающие поверхностные регуляторные молекулы [47, 94]. Описан редкий приобретенный дефект макрофагов под названием «малакоплакия», при котором воспалительные гранулемы образуются в разных тканях, чаще в эпителии мочевого тракта. В составе таких гранул обнаруживаются крупные мононуклеары с минерализованными агрегатами бактерий в фагосомах (тельца Михаэлиса—Гутмана) и дефектом деградации захваченных бактерий [28].

В последние годы большое значение уделяется нарушениям экспрессии молекул HLA-D на поверхности макрофагов, которые служат маркером таких угрожающих жизни состояний, как септический шок, печеночная недостаточность, острый панкреатит и др. [17, 18, 65].

Что касается взаимодействия макрофагов и антибиотиков, то заслуживает внимания тот факт, что регуляция секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и антимикробных факторов часто осуществляется через те же рецепторы, через которые к фагоцитирующим клеткам присоединяются микроорганизмы. К этой катего-

рии относятся, в частности, Toll-подобные рецепторы (TLR), распознающие молекулярные структуры, свойственные только микроорганизмам. Интересно, что через TLR к поверхности фагоцитов могут присоединяться и такие продукты микроорганизмов, как антибиотики [80, 103], а вследствие этого присоединения изменяется функциональная активность фагоцитирующих клеток.

Помимо непосредственного действия на фагоциты антибиотики вызывают и опосредованные эффекты (рис. 5).

Взаимодействуя с микроорганизмами, антибиотики могут выполнять функции опсонин и способствовать поглощению микробов фагоцитами [36, 76, 95]. Кроме того, убивая микроорганизмы, антибиотики обуславливают высвобождение из микробных клеток антигенов, токсинов, ферментов, митогенов, продуктов протеолиза, которые, в свою очередь, взаимодействуют с клетками иммунной системы и оказывают на них разнообразные как стимулирующие, так и ингибирующие воздействия [59, 60, 105, 118]. Даже если антибиотик обладает статическим влиянием на микроорганизмы, меняется биология микробных клеток и возникает новая система их поведения во внутренних средах макроорганизма. В этой системе модуляции происходят сложные взаимодействия между клетками иммунной системы. Так, например, известны факты стимуляции антибиотиками лимфоцитов и одновременного подавления их функций при посредстве макрофагов [63, 79].

### 1.2.2. Нефагоцитирующие нелимфоидные клетки

Помимо фагоцитов реакции врожденного иммунитета включают целый ряд проявлений функциональной активно-

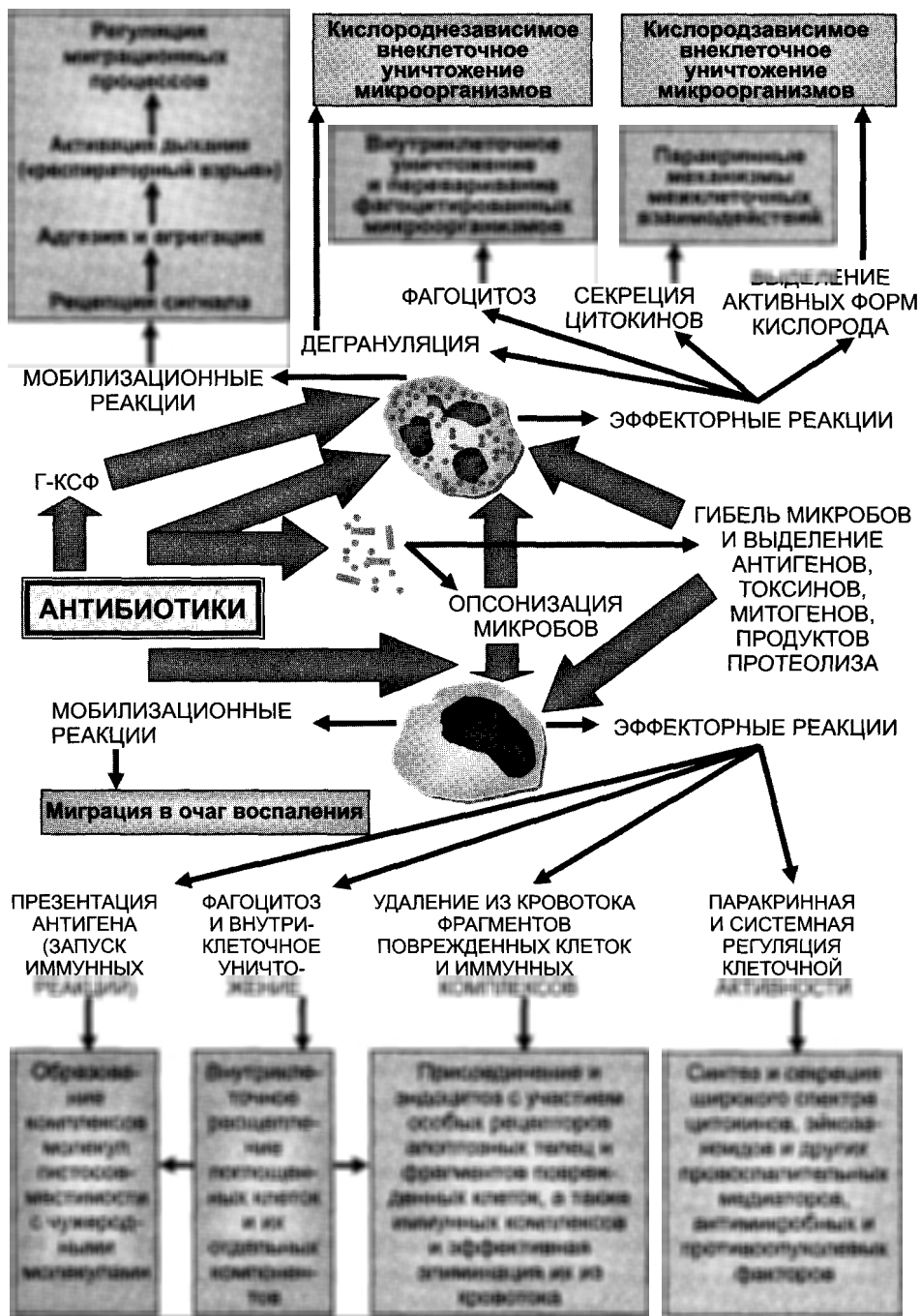


Рис. 5. Принципы действия антибиотиков на фагоцитирующие клетки

сти клеток лимфоидной и нелимфоидной природы. В перечень нефагоцитирующих нелимфоидных клеток, причастных к осуществлению иммунной защиты ор-

ганизма, входят дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, тучные клетки. Их роль в иммунном ответе показана на рис. 6.

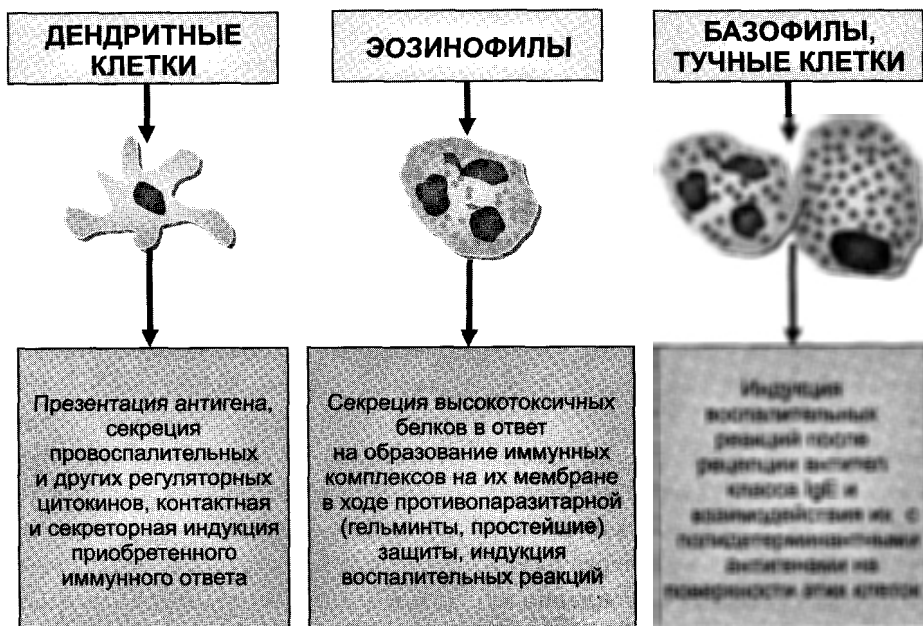


Рис. 6. Функции нефагоцитирующих нелимфоидных клеток в реакциях врожденного иммунитета

Дендритные клетки гетерогенны по своему происхождению, хотя и имеют ряд общих морфологических и функциональных признаков. Они имеют, как правило, отростчатую структуру, способны представлять антиген и выступают активными продуцентами цитокинов, индуцирующих иммунный ответ.

Часть дендритных клеток имеет прямое костномозговое происхождение — это так называемые плазмоцитоидные дендритные клетки. Они формируются из общего предшественника с лимфоцитами, после созревания попадают в кровь, мигрируют в различные лимфоидные ткани и слизистые оболочки. Плазмоцитоидные дендритные клетки принимают участие в презентации антигена, но преимущественно это секреторные клетки с регуляторными функциями.

Другая категория дендритных клеток происходит из моноцитов (моноцитоидные). Они начинают свою дифференцировку в коже, где незрелые дендритные

клетки моноцитарного происхождения носят название клеток Лангерганса, способных к презентации антигена, но пока не реализующих в полной мере секреторные функции. Окончательное созревание моноцитоидных клеток происходит в лимфоузлах, куда они попадают из кожи с током афферентной лимфы и реализуют свои регуляторно-защитные функции как путем секреции цитокинов, так и при непосредственном контакте с иммунокомпетентными клетками в процессе презентации антигена.

Сведений как о функциональном дефекте дендритных клеток, так и о возможности модуляции их функций антибиотиками в современной литературе мало, но данные о влиянии названных препаратов на антигенпредставляющую способность этих клеток все-таки имеются [77, 112].

Эозинофилы — разновидность гранулоцитов, которые принимают участие в механизмах развития аллергиче-

ских и противопаразитарных реакций. Эти клетки содержат в гранулах высококислотные белки, которые способствуют элиминации из организма гельминтов и других паразитарных организмов. Они принимают участие в индукции воспаления и патогенетических механизмах аллергии. Некоторые антибиотики, воздействуя на эозинофилы, могут стимулировать апоптоз этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и адгезивных молекул [61].

Базофилы и тучные клетки имеют костномозговое происхождение и служат мощными индукторами воспаления как аллергической, так и неаллергической природы. Механизмы высвобождения из тучных клеток и базофилов медиаторов воспаления (гистамина, ферментов, эйкозаноидов, провоспалительных цитокинов и др.) носят кальций-зависимый характер и индуцируются либо взаимодействием фиксированных на поверхности этих клеток IgE с аллергенами, либо действием особой группы биологически активных веществ — так называемых либераторов гистамина. Оказалось, что и активность тучных клеток, и высвобождение из них гистамина в ответ на различные стимулы в присутствии внеклеточного кальция могут эффективно подавляться антибиотиками, которые в этом случае нарушают основной механизм аллергических и неаллергических воспалительных реакций [51, 101, 102].

### 1.2.3. Лимфоциты

Лимфоциты как клетки иммунной системы по этапам дифференцировки, структуре, фенотипу и, особенно, функциям чрезвычайно гетерогенны (рис. 7).

На популяционном уровне различают В-лимфоциты, Т-лимфоциты, естест-

венные киллеры (НК), подразделяемые и на субпопуляции. Каждая популяция и субпопуляция характеризуются дифференцированными функциями в ходе иммунного ответа, которые, в свою очередь, связаны с различиями в рецепторном аппарате этих клеток и особенностями регуляторно-эффекторных реакций в ответ на антигенные, цитокиновые и эндокринные воздействия, контакт с другими клетками. Набор наиболее характерных рецепторных молекул и лигандов (маркеров) на мембранах лимфоцитов и других клеток, участвующих в иммунном ответе, принято обозначать в соответствии с международной системой CD (Cluster differentiation), которая характеризует фенотип лимфоцитов.

Наиболее важные регуляторные и эффекторные функции в ходе всех вариантов иммунного ответа в организме выполняют Т-лимфоциты, способные с помощью своего специфического рецептора вступать в реакцию с антигенами, антигенпредставляющими клетками (АПК; макрофагами, дендритными клетками и др.). В состав Т-лимфоцитов, циркулирующих во внутренних средах организма, входят две основные субпопуляции: Т-хелперы (Th) и цитотоксические Т-лимфоциты (Tct1).

Под влиянием антигена, контакта с АПК и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и др.) Т-клетки активируются, пролиферируют и подвергаются дифференцировке в эффекторные лимфоциты, осуществляющие секреторные или цитотоксические функции соответственно своей субпопуляционной принадлежности.

У Т-хелперов преобладают регуляторные возможности, которые они реализуют в форме секреции цитокинов. В зависимости от типа секреции Т-хелперы могут индуцировать клеточный (Th1)

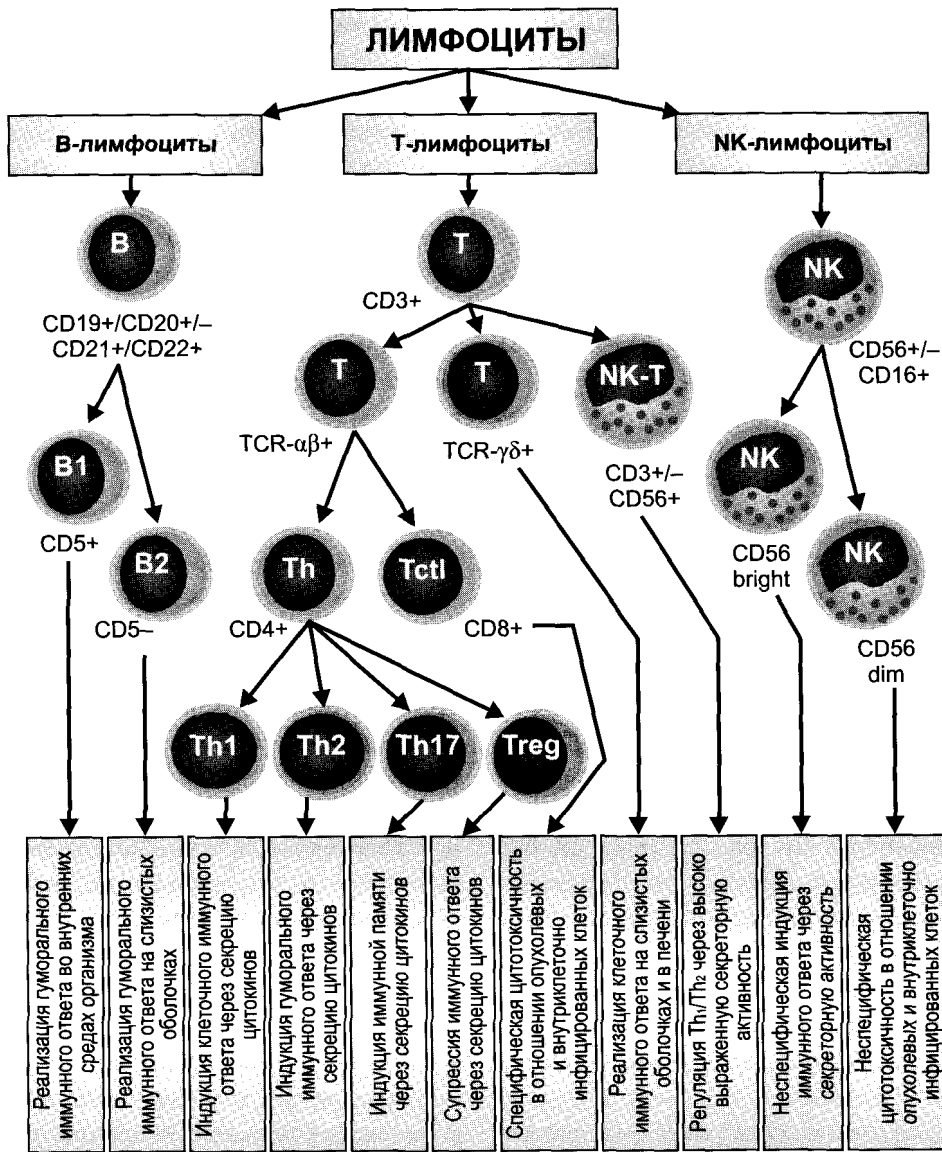


Рис. 7. Лимфоциты: субпопуляции, маркеры, функции

или гуморальный (Th2) иммунные ответы, иммунную память (Th17), а также вызывать супрессию иммунного ответа (Treg). Цитотоксические Т-лимфоциты (Tctl) получили свое название благодаря способности специфически распознавать и вызывать прямое повреждение опухолевых клеток, а также клеток, инфицированных вирусами и другими вну-

триклеточными патогенами, клеток в составе трансплантатов.

Дефект Т-лимфоцитов в первую очередь проявляется нарушениями клеточного иммунного ответа и, соответственно, повышенной чувствительностью к вирусным инфекциям, микозам, инфекциям, вызванным простейшими и некоторыми внутриклеточно паразитирующими бак-



териями. При таком генетически детерминированном иммунодефиците отсутствует экспрессия МНС I и II классов на АПК. У таких пациентов возможен гуморальный ответ на некоторые антигены (Т-независимые) в виде синтеза только IgM, но не других изотипов [20].

Существует множество механизмов воздействия антибиотиков на Т-лимфоциты:

- прямое взаимодействие с мембраной Т-лимфоцита любой субпопуляционной принадлежности, приводящее либо к подавлению его функций, либо, наоборот, стимуляции его пролиферативного ответа [52, 84];
- избирательное взаимодействие с рецепторами лимфоцита (например, к лектинам (митогенам), индукторам апоптоза и т. д.) определенной субпопуляционной принадлежности [56, 87, 111, 121];
- взаимодействие с мембраной только активированных лимфоцитов [44, 45];
- формирование конъюгатов с цитокинами, регулирующими функции Т-лимфоцитов [31, 71];
- образование комплексов с белками в качестве гаптенов и индукция через Т-клетки аллергических реакций [19, 98];
- модификация продукции цитокинов и других биологически активных веществ, регулирующих функции Т-клеток макрофагами [41, 63, 92];
- модификация процессов презентации антигена Т-клеткам [58, 77, 112];
- действие на предшественники Т-клеток и нарушение их дифференцировки [117].

Функции В-лимфоцитов по сравнению с Т-лимфоцитами более ограничены: они принимают участие в механизмах только одного варианта иммунного отве-

та — гуморального. В-лимфоциты распознают антигены с помощью своего специфического рецептора и контактируют с Т-лимфоцитами в процессе презентации им антигена. В результате такого контакта и распознавания, а также под влиянием различных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и др.) В-лимфоциты дифференцируются в В-клетки памяти или антителопродуцирующие клетки и обеспечивают выработку специфичных к эпитопам антигена антител.

Примером генетического дефекта В-клеток может служить агаммаглобулинемия Брутона, при которой обнаружен мутантный ген, кодирующий тирозинкиназу, необходимую для дифференцировки В-клеток. В результате предшественники В-лимфоцитов не могут дифференцироваться в зрелые В-лимфоциты. У таких больных отсутствуют зрелые В-лимфоциты, плазматические клетки и нет никаких иммуноглобулинов. Как правило, такие пациенты умирают в течение первого года жизни от сепсиса или нагноительных процессов в легких [26].

Примером иммунодефицита — результата злокачественной трансформации В-лимфоцитов — может служить множественная миелома, при которой в сыворотке больного появляется большое количество гомогенного белка — моноклонального иммуноглобулина, секретируемого злокачественным клоном В-клеток. Клинические проявления множественной миеломы связаны с тем, что злокачественные плазматические клетки инфильтрируют нервную систему, костный мозг, почки и кости скелета. Параллельно развивается иммунодефицит, который проявляется снижением синтеза антител к разным антигенам, в т. ч. бактериальным. Отсюда повышенная

чувствительность к бактериальным инфекциям [28].

При оценке влияния антибиотиков на В-лимфоциты либо определяют специальными методами *in vitro* возможность этих препаратов индуцировать антителообразующие клетки [64, 70, 108]; либо устанавливают способность антибиотика влиять на пролиферацию В-клеток, стимулированную особыми митогенами или комплементом [35, 56, 85]; либо в тест-системах *in vivo* и в клинике определяют изменение выработки антител под действием препарата.

В последнем случае было обнаружено два варианта влияния антибиотиков на процесс продукции антител. Иногда под действием препарата нарушается выработка специфических антител к тому антигену, с помощью которого осуществляется иммунизация в период исследования [119, 120]. Возможен и другой вариант, когда В-лимфоцит подвергается поликлональной активации, т. е. его антителообразующие функции активируются неспецифически, без участия антигена, а сам антибиотик выступает в этом случае в качестве суперантигена [52, 53, 54, 74] и потенциально способен провоцировать развитие аутоиммунных процессов.

НК-клетки принадлежат к лимфоцитам, но не способны к специфическому распознаванию генетически чужеродных структур. Эти клетки отличаются морфологически (большие гранулярные лимфоциты) и фенотипически. Они активируются в случаях нарушения структуры и экспрессии молекул HLA I класса на поверхности клеток-мишеней в результате мутаций или под влиянием вирусов, других внутриклеточных патогенов, опухолевого процесса. Будучи активированными, НК-клетки в зависимости от субпопуляционной принадлежности се-

кретируют цитокины либо вызывают цитотоксическое повреждение мишеней (естественная цитотоксичность). Активация НК-клеток может происходить и в случае присоединения к поверхности клеток-мишеней антител класса IgG, а их цитотоксическая реакция в отношении мишени носит название антителозависимой цитотоксичности. При длительной активации цитокинами (ИЛ-2 и др.) эти клетки могут многократно усиливать свои эффекторные возможности, переходя в так называемые лимфокин-активированные киллеры (LAK).

Иммунодефицит с селективным или преимущественным дефектом НК-клеток проявляется чрезвычайно высокой чувствительностью к некоторым вирусным инфекциям. У пациентов с таким дефектом даже при нормальном уровне специфического гуморального и клеточного иммунных ответов на антигены вируса герпеса нередко развивается диссеминированная форма герпетической инфекции. Дефект НК-клеток сопутствует наследственному синдрому Чедиака—Хигаси, для которого характерна дефектность лизосом [28].

В последние годы обсуждается недостаточность экспрессии у НК-рецепторов, отвечающих за взаимодействие с молекулами HLA I класса. Этот дефицит связан с патогенезом таких заболеваний, как вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и болезни с выраженным воспалительным компонентом, опухолевые процессы, преэклампсия, привычные выкидыши, прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции и гепатита С, инфекционные осложнения бронхоэктатической болезни [29].

Как и другие лимфоциты, НК могут служить объектом воздействия антибиотиков. При этом антибиотики могут мо-

дифицировать реакции естественной цитотоксичности [40, 68, 99, 121], антителозависимой цитотоксичности [55], переход NK-клеток в LAK-клетки [91].

### 1.2.4. Молекулярные факторы иммунной системы

Объектом воздействия антибиотиков могут быть не только клеточные, но и молекулярные структуры, неспецифически и специфически участвующие в реализации иммунного ответа. К этой категории принадлежат в первую очередь комплемент, цитокины, иммуноглобулины.

Комплемент играет чрезвычайно важную роль как фактор естественной защиты. Это собирательное понятие, объединяющее более 14 сывороточных белков, которые вырабатываются в организме человека макрофагами в неактив-

ной форме. В процессе воспаления, в ходе иммунного ответа, под влиянием особых активаторов система комплемента подвергается процессу последовательной активации по каскадному принципу (рис. 8), в результате которого образуется ферментативный мембраноатакующий комплекс, повреждающий клеточные мембраны и, как следствие, вызывающий лизис клеток — источников активирующих сигналов. Комплемент, особенно его третий компонент (C3), играет определенную регуляторную роль, в частности, в процессах активации фагоцитирующих клеток, В-лимфоцитов через соответствующие рецепторы.

В зависимости от ведущих факторов выделяют два основных пути активации системы комплемента: классический и альтернативный. Пусковым сигналом классического пути активации системы

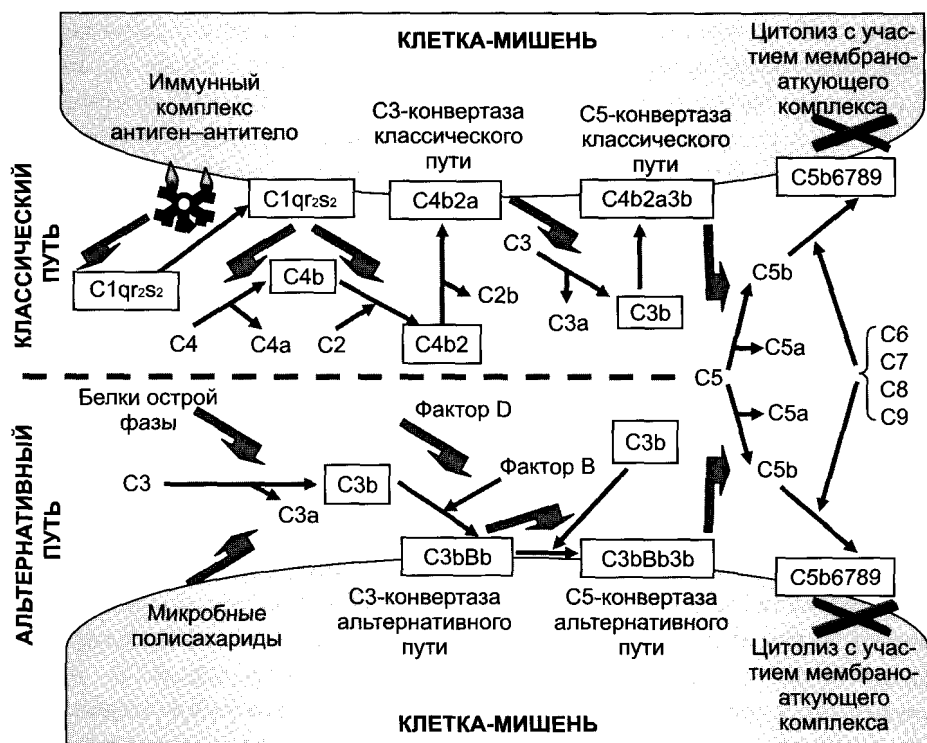


Рис. 8. Схема активации системы комплемента по классическому и альтернативному пути

комплемента служит образование иммунных комплексов, включающих антитела и генетически чужеродные клетки. В тех случаях, когда генетически чужеродные структуры представлены микробными клетками, последние могут подвергаться цитолизу не только по классическому, но и по альтернативному пути — без участия антител и формирования иммунных комплексов. Дело в том, что микробные полисахариды, а также белки острой фазы могут вызывать активацию системы комплемента, начиная сразу с С3-компонента (см. рис. 8). В этом случае в составе конвертаз присутствуют компоненты фактора В, присоединяющиеся к клетке через особые рецепторы, а результатом альтернативной активации системы комплемента также будет цитолиз клеток, несущих факторы альтернативного пути.

Дефекты системы комплемента патогенетически и клинически тесно связаны с инфекционной патологией. Так, дефект наиболее широко представленного узлового С3-компонента проявляется, как правило, рецидивирующими бактериальными пневмониями, менингитами, перитонитами. Наиболее частые возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*. Реже дефекты С3-компонента связаны с хроническим гломерулонефритом. Нарушения любого из компонентов С5–С8 проявляются рецидивирующими бактериальными инфекциями, чаще вызванными бактериями рода *Neisseria*. Те же проявления имеют дефекты компонентов альтернативного пути: фактора В и пропердина. При нарушении ингибиторов Н и I отмечаются повторные нагноительные процессы. Дефект С1-ингибитора проявляется наследственным ангионевротическим отеком. Кроме того,

С1 контролирует активность калликреиновой системы, участвующей в образовании брадикинина — вазоактивного пептида. Результат действия вазоактивных пептидов С2 и брадикинина — повышенная проницаемость сосудов, вследствие чего у пациентов периодически остро возникают местные субэпителиальные отеки разных органов, из которых наиболее опасен отек носоглотки. Нарушение регуляции системы комплемента может проявиться синдромом пароксизмальной ночной гемоглобинурии [82].

Гипокомплементемия может быть результатом либо сниженной продукции компонентов комплемента, либо повышенного потребления комплемента. Один из наиболее распространенных механизмов потребления комплемента связан с формированием иммунных комплексов, которые образуют комплемент и вместе с ним захватываются фагоцитирующими клетками. Этот защитный механизм обеспечивает постоянное очищение кровяного русла от избытка циркулирующих иммунных комплексов. Он приобретает особое значение при развитии иммунокомплексной патологии. В связи с этим гипокомплементемия встречается при таких заболеваниях, как системная красная волчанка, мембранопролиферативный гломерулонефрит, постинфекционный васкулит и гломерулонефрит, ревматический васкулит, сывороточная болезнь, лекарственная гиперчувствительность, при разных аутоиммунных синдромах, криоглобулинемии и лимфопролиферативных процессах [82].

Защитная роль системы комплемента бывает снижена при ряде инфекций, при которых сами возбудители становятся причиной иммунного дефекта. Многие микроорганизмы выступают слабыми активаторами альтернативного пути

активации системы комплемента или имеют поверхностные структуры, устойчивые к лизису, и таким образом избегают губительного действия этого фактора неспецифической защиты. Другие микроорганизмы имеют специальные механизмы, снижающие эффективность активации комплемента. Например, капсульные полисахариды пневмококка подавляют связывание фактора В с С3b. Многие бактерии (кишечная палочка, стрептококки, нейссерии, трепонема) содержат сиаловые кислоты, усиливающие ингибицию системы комплемента. Гликопротеиды в составе вирусов герпеса повышают нестабильность комплекса С3bBb. Белки вирусов вакцины и вируса Эпштейна—Барр также усиливают разрушение С3b. Липофосфогликан лейшманий снижает эффективность мембраноатакующего комплекса [90].

Влияние на систему комплемента оказывают и антибиотики как в сторону усиления процессов ее активации [34, 96], так и в сторону разрушения [85]. Некоторые препараты значительно повышают чувствительность бактерий к комплементу [39] или, наоборот, снижают ее [62], а также могут позитивно влиять на присоединение компонентов комплемента клетками самого макроорганизма [84].

Цитокины — низкомолекулярные пептидные секреторные продукты клеток, осуществляющие регуляцию клеточных процессов в иммунной и других системах организма паракринным, аутокринным и (реже) системным механизмами.

Цитокины продуцируются различными клетками, в т. ч. и клетками иммунной системы, в последнем случае они могут проявлять регуляторные эффекты и за пределами иммунной системы. Секретция цитокинов не носит постоянный (консти-

тутивный) характер, начинается всегда с процесса транскрипции соответствующих генов в ответ на активирующий стимул и продолжается относительно короткое время. В связи с этим действие цитокинов носит, как правило, локальный характер. При этом они контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток, тип и продолжительность иммунного ответа, репаративные и воспалительные процессы в различных тканях, ангиогенез и др.

Одни и те же цитокины могут вырабатываться различными клетками и осуществлять воздействие на несколько типов клеток. По этой причине при описании цитокинов принято обязательно характеризовать как спектр клеток-продуцентов, так и набор клеточных мишеней. Последние воспринимают сигналы от цитокинов через соответствующие рецепторы. Внутриклеточные пути трансформации сигналов от рецепторов в процесс транскрипции соответствующих генов могут обеспечивать как синергизм в действии различных цитокинов, так и их антагонизм.

Среди цитокинов выделяют несколько основных групп в соответствии с особенностями их продукции и механизмов регуляторного воздействия на клетки-мишени: интерлейкины, интерфероны, факторы роста, факторы некроза опухолей, хемокины. Внутри некоторых групп по функциональному признаку можно выделить дополнительные семейства.

С позиций действия антибиотиков на продукцию цитокинов отдельного обсуждения заслуживают такие цитокины, как ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , Г-КСФ (рис. 9).

ИФН- $\alpha$  синтезируется лейкоцитами, в связи с чем получил название лей-

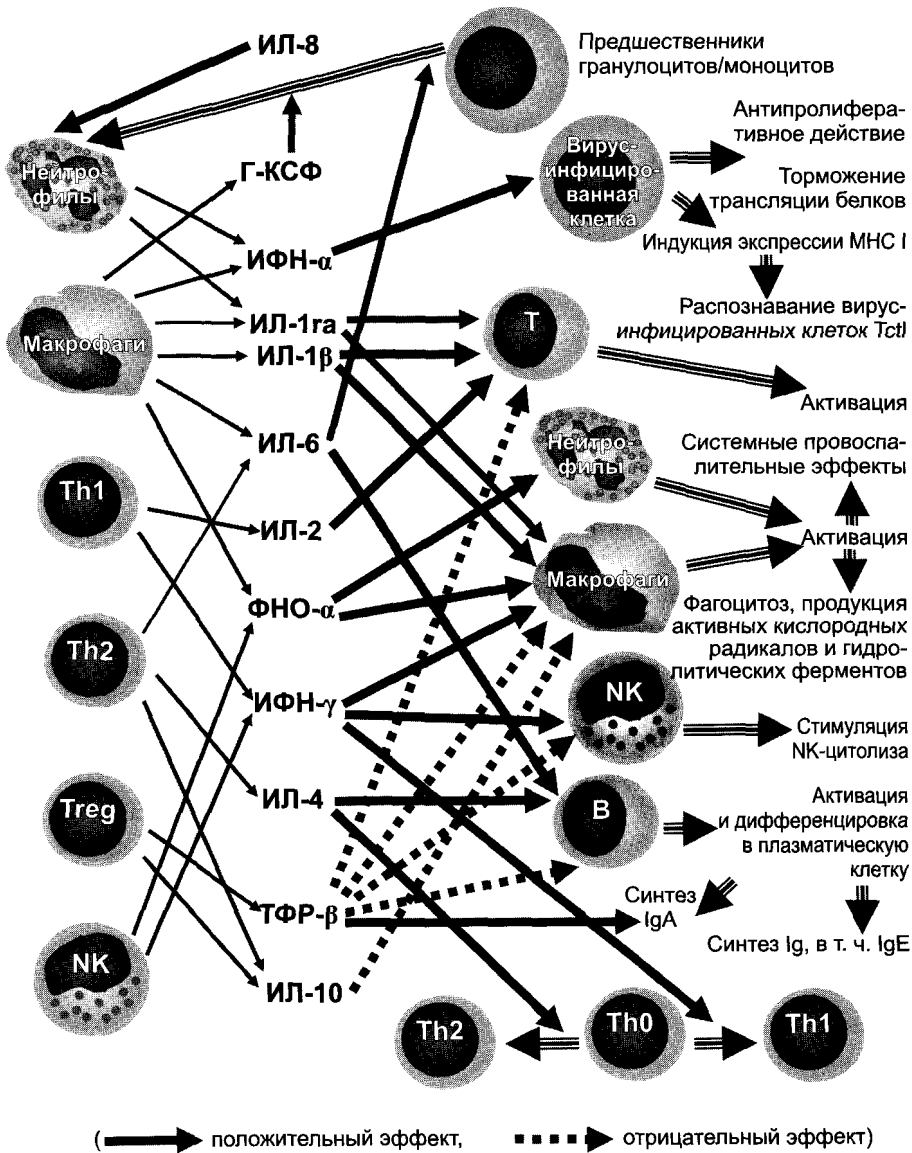


Рис. 9. Основные эффекты некоторых цитокинов в регуляции клеток иммунной системы

коцитарного. Кроме того, этот интерферон может продуцироваться клетками, пораженными вирусами. В этом случае ИФН-α проникает в соседние клетки и подавляет там вирусную репликацию, поскольку нарушает процессы трансляции вирусных белков и активирует ферменты, разрушающие еще не связанные с рибосомами (вирусные) мРНК. Помимо противовирусного эффекта ИФН-α ока-

зывает мощное антипролиферативное воздействие на клетки, а также обладает иммунорегуляторными свойствами, в частности он активирует NK-клетки и способствует их вовлечению в реакции противовирусной защиты.

ИФН-γ вырабатывается преимущественно активированными Th1 (CD4), NK и другими лимфоцитами. Данный цитокин также характеризуется противовиру-

сным и антипролиферативным эффектами, но в гораздо большей степени у него выражены иммунорегуляторные свойства. Основным результатом иммунорегуляторных эффектов ИФН- $\gamma$  служит его способность индуцировать дифференцировку наивных Т-лимфоцитов CD4 (Th0) в Th1 и подавлять пролиферацию Th2, а также стимулировать функциональную активность Tctl и NK. В результате ИФН- $\gamma$  изменяет соотношение между гуморальным и клеточным иммунным ответом в пользу последнего. Помимо этого ИФН- $\gamma$  оказывает позитивное влияние на интенсивность фагоцитарных реакций с участием как макрофагов, так и (в меньшей степени) микрофагов. Это связано со способностью данного цитокина стимулировать синтез ферментов, участвующих в образовании активных кислородных радикалов с их противомикробными и противоопухолевыми эффектами.

Среди факторов роста гемопоэтических клеток следует отметить гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), который во многом определяет развитие гранулоцитов на ранних этапах их дифференцировки из предшественников. Этот цитокин может воздействовать и на зрелые клетки, модулируя их функции.

Трансформирующий фактор роста (ТФР) вырабатывается преимущественно регуляторными Т-клетками (Treg), формирующимися в ходе иммунного ответа. Этот цитокин оказывает выраженное супрессивное действие на клетки, ответственные как за врожденный, так и приобретенный иммунитет.

ИЛ-2 — мощнейший фактор роста Т-клеток. Основными продуцентами этого цитокина служат тимические предшественники (CD4/CD8), а также активированные Th1, в меньшей степе-

ни — Tctl. При действии на Т-лимфоциты ИЛ-2 стимулирует их пролиферацию, индуцирует синтез и секрецию различных цитокинов. ИЛ-2 способствует также пролиферативной активности В-лимфоцитов и их дифференцировке в эффекторные клетки. Весьма своеобразное воздействие ИЛ-2 оказывает на NK: в случае продолжительной экспозиции в больших дозах этот цитокин вызывает переход NK-клеток в LAK-клетки.

Далее следует группа провоспалительных цитокинов, к которой принадлежат ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ .

ИЛ-1 $\beta$  продуцируется активированными макрофагами, в меньшей степени этот цитокин вырабатывается эпителиальными, эндотелиальными, дендритными клетками. ИЛ-1 $\beta$  способствует пролиферации Т-лимфоцитов, активации нейтрофилов и макрофагов, реализации Т-клетками секреторных функций. В отличие от многих цитокинов ИЛ-1 $\beta$  может действовать не только паракринно, но и вызывать системные провоспалительные эффекты в синергизме с ИЛ-6 и одним из факторов некроза опухолей. В основе механизма провоспалительного системного действия ИЛ-1 $\beta$  лежит его взаимодействие с клетками гипоталамуса в тех случаях, когда концентрация этого цитокина в крови значительно повышается. Следствием этого бывает лихорадка, астения, а иногда и развитие шока. В организме существует механизм блокады провоспалительных эффектов ИЛ-1 с помощью особого белка ИЛ-1ra, антагониста его рецептора. Этот белок вырабатывается активированными фагоцитами, гепатоцитами и препятствует не только провоспалительному, но и иммунорегуляторному действию ИЛ-1.

ИЛ-6 играет важную роль в процессах антигензависимой дифференциров-

ки В-лимфоцитов, принимает участие в дифференцировке Tctl, усиливает регуляторные эффекты ИЛ-3, стимулирует гепатоциты к выработке белков острой фазы. ИЛ-8 действует в первую очередь на нейтрофилы, у которых этот цитокин, принадлежащий к разряду хемокинов, индуцирует хемотаксис.

ФНО- $\alpha$  синтезируется активированными макрофагами, НК-клетками, цитотоксическими Т-клетками; действует на широкий спектр клеток, запуская в них процессы пролиферации и дифференцировки, а в последующем — апоптоза. Ведущим стимулом для продукции ФНО служит воздействие на фагоцитирующие клетки липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий. На фоне выраженной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), апоптотических воздействий самого ФНО, его действия на гипоталамус в организме постепенно нарастают явления повреждения тканей, тромбоза и повышения проницаемости сосудов, что в итоге приводит к шоку и кахексии. В то же время апоптоз, индуцируемый ФНО, выступает одним из механизмов разрушения опухолевых клеток, клеток, инфицированных различными патогенами, клеток с незавершенным фагоцитозом в ходе развития противоопухолевого и противоинфекционного иммунного ответов.

Дефекты продукции или рецепции отдельных цитокинов составляют значительную часть среди врожденных и приобретенных иммунодефицитов.

Нарушения регуляции продукции ИЛ-2 и экспрессии его рецепторов были описаны при Т-клеточном лейкозе, вызванном герпесвирусами. Подобные процессы вносят вклад в патогенез хронического активного гепатита, рассеянного склероза, ревматоидного артри-

та, системной красной волчанки, аутоиммунного диабета [72].

Нарушения регуляции продукции другого цитокина, ФНО- $\alpha$ , могут служить компонентами патогенеза ряда заболеваний: септического шока, рассеянного склероза, иммунокомплексных аутоиммунных заболеваний. Избыточная продукция ИЛ-1 или недостаточная продукция его антагониста ИЛ-1га могут лежать в основе патогенеза ряда аутоагрессивных заболеваний. Описаны разнообразные заболевания, связанные с чрезмерным синтезом ИЛ-6. Повышенный уровень ИЛ-8 обнаружен в псориазических поражениях кожи, при атопических дерматитах, в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом, в бронхоальвеолярном лаваже от больных с идиопатическим фиброзом легких [28].

Наряду с дефектами регуляции, ведущими к избыточному синтезу цитокинов и связанной с этим патологии, описаны отдельные генетические нарушения в локусах, ответственных за продукцию цитокинов или их рецепторов, в частности, при сцепленном с полом тяжелом комбинированном иммунодефиците был обнаружен дефект гена  $\gamma$ -цепи рецептора ИЛ-2.

Приобретенные дефекты продукции цитокинов нередко связаны с вмешательствами патогенных микроорганизмов, которые могут своими компонентами и продуктами индуцировать, стимулировать или ингибировать синтез цитокинов и экспрессию их рецепторов. Наиболее активными бактериальными компонентами служат ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Показана возможность мимикрии вирусами эффектов некоторых цитокинов. Так, геном вируса Эпштейна—Барр кодирует белок с выраженной гомологией



с ИЛ-10, который имеет многие из цитокинсупрессирующих функций самого ИЛ-10. Он оказывает стимулирующее действие на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, с чем связана поликлональная активация В-лимфоцитов под влиянием этого вируса. Вместе с тем этот вирусный белок, как и цитокин ИЛ-10, ингибирует эффекторные механизмы клеточного иммунитета, подавляя активность Th1-клеток и продукцию ими соответствующих цитокинов [28].

Антибиотики при прямом взаимодействии с их ростовыми факторами, например Г-КСФ [24, 46], ТФР- $\beta$  [92], а также другими цитокинами [31, 88, 116] могут модулировать функции фагоцитирующих и других клеток организма; они определяют функции Т-лимфоцитов при образовании комплекса с ИФН- $\gamma$  [31].

Антибиотики влияют и на выработку цитокинов: в форме подавления секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  [109, 126], ИЛ-6, ИЛ-8 [21, 37, 69],

ФНО- $\alpha$  [44, 45, 107, 122], а также основных регуляторов Т-клеток ИЛ-2 [81, 25] и ИФН- $\gamma$  [25, 92]. В ряде случаев антибиотиков, наоборот, усиливают цитокинпродуцирующую функцию клеток [86]. Под действием этих препаратов может снижаться чувствительность клеток к цитокинам ИЛ-1, ИЛ-6 [25], ИФН- $\alpha$  [113] или возрастет, например, к ИФН- $\gamma$  [113].

Что касается иммуноглобулинов, то выделяют пять классов этих белков, продуцируемых В-лимфоцитами, которые принято обозначать IgD, IgM, IgG, IgA, IgE. Между отдельными классами существуют различия по целому ряду признаков, большинство из которых отражено в табл. 2.

IgD не относится к числу секреторных иммуноглобулинов, этот белок экспрессируется на мембране В-лимфоцитов и по сути представляет собой специфический рецептор В-лимфоцита, с помощью которого осуществляется первичное распознавание антигенов.

**Таблица 2.** Основные свойства иммуноглобулинов разных классов

Признак	IgD	IgM	IgG	IgA	IgE
Тяжелая цепь	$\delta$	$\mu$	$\gamma$ (1-4)	$\alpha$ (1-2)	$\epsilon$
Молекулярная масса, кДа	184	970	146-165	160	188
Концентрация в сыворотке, мг/мл	0,03	1,5	13,5	3	$3 \times 10^{-5}$
Время полураспада в крови, дни	3	10	21	6	2
Активация комплемента по классическому пути	-	++++	++	-	-
Связывание с Fc-рецептором фагоцитов	-	-	++	-	+
Связывание с Fc $\epsilon$ RI, Fc $\gamma$ RII тучных клеток и базофилов	-	-	+/-	-	+++
Нейтрализация инфекционности бактерий и вирусов	-	+	++	++	-
Секреция через эпителий	-	+	-	+++	++
Прохождение плаценты	-	-	+++	-	-
Основные функции	Сигнал В-активации	Первичный иммунный ответ	Вторичный иммунный ответ	Секреторный иммунный ответ	Гиперчувствительность немедленного типа

IgM присутствует в организме человека в двух формах: мембранной и сывроточной. В мембранной форме IgM экспрессируется только на поверхности незрелых В-лимфоцитов, выполняет на их поверхности функции «ловушки» для антигена и блокирует активацию В-лимфоцитов, пока они не достигли определенной стадии зрелости. Сывроточные IgM — первые иммуноглобулины, которые секретируются плазматическими клетками, образованными вследствие антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов и функционирующими в течение примерно 30 дней. В связи с этим основную функцию этих иммуноглобулинов можно обозначить как антитела первичного иммунного ответа, на долю которых в сывротке приходится примерно 5–10 % общего уровня иммуноглобулинов.

IgG секретируется плазматическими клетками, образованными в результате активации В-клеток памяти, что происходит либо в случае пребывания антигена в организме более 1 мес., либо при его повторных поступлениях. В связи с этим IgG называют также антителами вторичного иммунного ответа, на их долю в сывротке приходится около 80 % всех секреторных иммуноглобулинов. IgG образуют иммунные комплексы с антигеном, в составе которых антиген либо подвергается комплементарному лизису, либо присоединяется к поверхности нейтрофильного гранулоцита или макрофага и элиминируется из организма с участием фагоцитов.

У IgA выделяют две формы: сывроточный и секреторный IgA. Сывроточный IgA поступает в кровь после секреции плазматическими клетками, достигает с током крови эпителия слизистых оболочек и служит источником образования секреторного IgA. В секретор-

ной форме IgA присоединяет антиген на поверхности слизистых оболочек, препятствуя его фиксации на эпителиальных клетках, и, как следствие, нарушает поступление антигена во внутренние среды организма.

Основной функциональной особенностью IgE служит его повышенная цитотоксичность, благодаря которой он после выработки плазматической клеткой не циркулирует длительно в крови, а, достигая тканей, фиксируется на мембране клеток (тучных клеток, базофилов, дендритных клеток, эозинофилов) через соответствующие рецепторы. Находясь на мембране клеток, IgE формирует иммунные комплексы на их поверхности. Если этот процесс происходит на мембране тучных клеток или базофилов, то в ответ на это происходит дегрануляция названных клеток с последующим развитием аллергического воспаления. Если иммунный комплекс IgE-антиген образуется на мембране дендритных клеток, то это способствует последующей презентации антигена и усилению гуморального иммунного ответа. Если речь идет о вовлечении эозинофилов в IgE-опосредованный иммунный ответ, то следствием этого могут служить противопаразитарные эффекты данных клеток. В любом случае главной особенностью всех этих реакций будет локализация антигена в месте его взаимодействия с IgE, в т. ч. и в ходе воспалительных изменений, и в этом заключается основная защитная роль этих иммуноглобулинов.

Недостаточность иммуноглобулинов может быть врожденной или приобретенной. Причинами недостаточности иммуноглобулинов могут быть:

- дефекты пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов;

- нарушения регуляции синтеза иммуноглобулинов или переключения на другой изотип, связанные с дефектами Т-хелперов или соответствующих цитокинов;
- общая недостаточность белкового синтеза;
- ускорение катаболизма молекул иммуноглобулинов или их разрушение протеолитическими ферментами [28].

Некоторые бактерии продуцируют протеазы, специфичные для иммуноглобулинов. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* секретируют ферменты, которые избирательно разрушают секреторный IgA или другие изотипы иммуноглобулинов [26].

У антибиотиков существует много вариантов влияния на процесс выработки антител: стимуляция антителогенеза в целом [40, 57, 86] и отдельных классов иммуноглобулинов, в частности IgE [19, 98]; воздействие на выработку как высокоспецифичных [13], так и поливалентных антител [52, 53, 74]; подавление антителогенеза [55, 70, 124].

Таким образом, антибиотики могут влиять на иммунный процесс, эффекты эти чрезвычайно многообразны по механизмам и способны распространяться практически на любые звенья иммунного ответа. Иммунотропные воздействия антибиотиков могут иметь общие черты у представителей одной группы препаратов с единым механизмом антимикробного действия, но наряду с этим могут иметь характерные особенности, связанные с химической структурой отдельного антибиотика. В соответствии с этими особенностями иммунотропные эффекты антибиотических препаратов целесообразно рассматривать как с точки зрения общности их химического строения, так и с позиций единства механизма их антимикробного действия.

## Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. *Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова*. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. *Пальцев М.А.* Иммунная система в норме и патологии. В кн.: Патология. Под ред. *М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002: 146–161.
3. *Пинегин Б.В.* Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью иммуномодулирующих препаратов. Антибиот. и химиотер. 2000; 1–2: 3–8.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. *Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова*. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. *В.П. Яковлева, С.В. Яковлева*. М.: Литтерра, 2003.
6. *Сапин М.Р., Никитин Д.Б.* Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джангар», 2000.
7. *Сепиашвили Р.И.* Основы физиологии иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье, 2003.
8. *Таушниц Р.* Антибактериальная химиотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1999.
9. *Хайтов Р.М.* Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2005.
10. *Хайтов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И.* Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов. Вед. фармакол. ком. 1999; 1: 31–36.
11. *Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2002.
12. *Хайтов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология 2000; 1: 61–64.
13. *Царев В.Н.* Разработка принципов комплексной иммуно-бактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
14. *Царев В.Н.* Антимикробная терапия в стоматологии: Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.

15. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
16. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular immunology. Shiv. Pillai, 6th edn., 2007.
17. Antoniadis C.G., Berry P.A., Davies E.T. et al. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2006; 44: 34–43.
18. Antoniadis C.G., Berry P.A., Wendon J.A., Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J. Hepatol.* 2008; 49: 845–861.
19. Antunez C., Fernandez T., Blanca-Lopez N. et al. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 3327–3333.
20. Arnaiz-Villena A., Timon M., Rodriguez-Gallego C. Human T-cell activation deficiencies. *Immunol. Today* 1992; 13: 184–189.
21. Arning M., Kliche K.O., Heer-Sonderhoff A.H., Wehmeier A. Infusion-related toxicity of three different amphotericin B formulations and its relation to cytokine plasma levels. *Mycoses* 1995; 38: 459–465.
22. Baginski M., Czub J., Sternal K. Interaction of amphotericin B and its selected derivatives with membranes: molecular modeling studies. *Chem. Rec.* 2006; 6: 320–332.
23. Baginski M., Sternal K., Czub J., Borowski E. Molecular modelling of membrane activity of amphotericin B, a polyene macrolide antifungal antibiotic. *Acta Biochim. Pol.* 2005; 52: 655–658.
24. Bauhofer A., Huttel M., Lorenz W. et al. Differential effects of antibiotics in combination with G-CSF on survival and polymorphonuclear granulocyte cell functions in septic rats. *BMC Infect. Dis.* 2008; 8: 55.
25. Bendtzen K., Diamant M., Faber V. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A. *Cytokine* 1990; 2: 423–429.
26. Benjamini E., Sunshine G., Leskowitz S. Immunology, a short course. New York: WILEY-LISS, 1996.
27. Bergogne-Berezin E. Interactions among antibiotics, bacteria and the human immune system: the clinical relevance of in vitro testing. *J. Chemother.* 1997; 9: 109–115.
28. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology, 2nd edn. Amsterdam: Harwood Acad. Publ., 1996.
29. Boyton R.J., Altmann D.M. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149: 1–8.
30. Briones E., Colino C.I., Lanao J.M. Delivery systems to increase the selectivity of antibiotics in phagocytic cells. *J. Control Release* 2008; 125: 210–227.
31. Brooks B.M., Hart C.A., Coleman J.W. Differential effects of beta-lactams on human IFN-gamma activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 1122–1125.
32. Calvo J., Martinez-Martinez L. Antimicrobial mechanisms of action. *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* 2009; 27: 44–52.
33. Carlone N.A., Cuffini A.M., Tullio V., Cavallo G. Interactions of antibiotics with phagocytes in vitro. *J. Chemother.* 1991; 3: 98–104.
34. Casal J., Gimenez M.J., Aguilar L. et al. Beta-lactam activity against resistant pneumococcal strains is enhanced by the immune system. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50: 83–86.
35. Couderc J., Perrodon Y., Ventura M. et al. Specification of the immune response: its suppression induced by chloramphenicol in vitro. *Biosci. Rep.* 1983; 3: 19–29.
36. Cui W., Lei M.G., Silverstein R., Morrison D.C. Differential modulation of the induction of inflammatory mediators by antibiotics in mouse macrophages in response to viable Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Endotoxin. Res.* 2003; 9: 225–236.
37. Culic O., Erakovic V., Parnham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429(1–3): 209–229.
38. Doric M., Abram M., Rukavina T. Antimicrobial activity and immunological side effects of different antibiotics. *Folia Biol. (Praha)* 1993; 39: 162–165.
39. Doroszkiewicz W., Cisowska A., Jankowski S. et al. The susceptibility of gram-negative rods and their adaptive forms resistant

- to colistine to the bactericidal action of sera. *Acta Microbiol. Pol.* 1998; 47: 275–281.
40. *Dugnani S., Demartini G., Triscari F., Franschini F.* Immunostimulation by clarithromycin in healthy volunteers and chronic bronchitis patients. *J. Chemother.* 1993; 5: 228–232.
  41. *Ehrenfreund-Kleinman T., Domb A.J., Jaffe C.L. et al.* The effect of amphotericin b derivatives on *Leishmania* and immune functions. *J. Parasitol.* 2005; 91: 158–163.
  42. *Gemmell C.G.* Antibiotics and neutrophil function—potential immunomodulating activities. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: 23–33.
  43. *Gemmell C.G.* Antibiotics and the host-parasite relationship (a short review). *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 1996; 43: 107–114.
  44. *Giuliani F., Metz L.M., Wilson T. et al.* Additive effect of the combination of glatiramer acetate and minocycline in a model of MS. *J. Neuroimmunol.* 2005; 158: 213–221.
  45. *Giuliani F., Yong V.W.* Immune-mediated neurodegeneration and neuroprotection in MS. *Int. MS J.* 2003; 10: 122–130.
  46. *Goya T., Torisu M., Doi F., Yoshida T.* Effects of granulocyte colony stimulating factor and monobactam antibiotics (Aztreonam) on neutrophil functions in sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 278–284.
  47. *Halpern M.* Human nonspecific suppressive lymphokines. *J. Clin. Immunol.* 1991; 11: 1–8.
  48. *Hamilton-Miller J.M.* Immunopharmacology of antibiotics: direct and indirect immunomodulation of defence mechanisms. *J. Chemother.* 2001; 13: 107–111.
  49. *Hand W.L., King-Thompson N.L.* The entry of antibiotics into human monocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 681–689.
  50. *Hasleton P.S., Roberts T.E.* Adult respiratory distress syndrome — an update. *Histopathology* 1999; 34: 285–294.
  51. *Hazama S., Kikuchi C., Kanno M.* Influence of aminoglycoside antibiotics, streptomycin and kanamycin on histamine secretion in mast cells. *J. Toxicol. Sci.* 1992; 17: 1–11.
  52. *Henry-Toulme N., Hermier B., Seman M.* Immunomodulating properties of the N-(1-deoxy-D-fructos-yl) derivative of amphotericin B in mice. *Immunol. Lett.* 1989; 20: 63–67.
  53. *Henry-Toulme N., Sarthou P., Bolard J.* Early membrane potential and cytoplasmic calcium changes during mitogenic stimulation of WEHI 231 cell line by polyene antibiotics, lipopolysaccharide and anti-immunoglobulin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1990; 1051: 285–292.
  54. *Henry-Toulme N., Sarthou P., Seman M., Bolard J.* Membrane effects of the polyene antibiotic amphotericin B and of some of its derivatives on lymphocytes. *Mol. Cell Biochem.* 1989; 91: 39–44.
  55. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on natural killer, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and antibody production. *Chemioterapia* 1987; 6: 426–430.
  56. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. *Chemioterapia* 1988; 7: 369–372.
  57. *Kadota J., Mizuno S., Kishi K. et al.* Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 216–220.
  58. *Kalish R.S., Koujak S.* Minocycline inhibits antigen processing for presentation to human T cells: additive inhibition with chloroquine at therapeutic concentrations. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 270–277.
  59. *Kenny M.T., Balistreri F.J., Torney H.L.* beta-Lactam antibiotic modulation of murine neutrophil cytokinesis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1992; 14: 797–811.
  60. *Kodama N., Yamada M., Nanba H.* Addition of Maitake D-fraction reduces the effective dosage of vancomycin for the treatment of *Listeria*-infected mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001; 87: 327–332.
  61. *Kohyama T., Takizawa H., Kawasaki S. et al.* Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 907–911.
  62. *Kristian S.A., Timmer A.M., Liu G.Y. et al.* Impairment of innate immune killing mechanisms by bacteriostatic antibiotics. *FASEB J.* 2007; 21: 1107–1116.

63. **Kumar S., Chakrabarti R.** Amphotericin B both inhibits and enhances T-cell proliferation: inhibitory effect is mediated through H(2)O(2) production via cyclooxygenase pathway by macrophages. *J. Cell Biochem.* 2000; 77: 361–371.
64. **Kuzin I.I., Snyder J.E., Uguine G.D. et al.** Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int. Immunol.* 2001; 13: 921–931.
65. **Kylanpaa M.L., Mentula P., Kempainen E. et al.** Monocyte anergy is present in patients with severe acute pancreatitis and is significantly alleviated by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma in vitro. *Pancreas* 2005; 31: 23–27.
66. **Labro M.T.** Experimental evaluation of antibiotics as immunomodulators. *J. Chemother.* 1994; 6: 11–15.
67. **Labro M.T.** Antibacterial agents—phagocytes: new concepts for old in immunomodulation. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1998; 10: 11–21.
68. **Labro M.T.** Immunological effects of macrolides. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 1998; 11: 681–688.
69. **Langelot M., Cellerin L., Germaud P.** Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in lung disease. *Rev. Pneumol. Clin.* 2006; 62: 215–222.
70. **Laval A., Viso M., Berhanu A., Kerveillant-Lenoire S.** Immunomodulator effects of 2 antibiotics, chloramphenicol and kitasamycin, in the chicken. *Ann. Rech. Vet.* 1988; 19: 259–266.
71. **Lebrec H., Bachot N., Gaspard I. et al.** Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol. Toxicol.* 1999; 15: 57–62.
72. **Lefkowitz J.B.** Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Int.* 1997; 51: 1469–1475.
73. **Lipnick R.N., Iliopoulos A., Salata K. et al.** Leukocyte adhesion deficiency: report of a case and review of the literature. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996; 14: 95–98.
74. **Little J.R., Abegg A., Plut E.** The relationship between adjuvant and mitogenic effects of amphotericin methyl ester. *Cell Immunol.* 1983; 78: 224–235.
75. **Livermore D.M.** Has the era of untreatable infections arrived? *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64: 29–36.
76. **Mandell L.A., Afnan M.** Mechanisms of interaction among subinhibitory concentrations of antibiotics, human polymorphonuclear neutrophils, and gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 1291–1297.
77. **Melzer N., Meuth S.G., Torres-Salazar D. et al.** A beta-lactam antibiotic dampens excitotoxic inflammatory CNS damage in a mouse model of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2008; 3: 3149.
78. **Meroni P.L.** Immune response to antibiotics in patients with secondary immunodeficiencies. *J. Chemother.* 1994; 6: 16–18.
79. **Mogi T., Kita K.** Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol. Life Sci.* 2009 [Epub ahead]
80. **Moore L.J., Gilbey A.M., Dowson C.G. et al.** Proinflammatory activation of Toll-like receptor-2 during exposure of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 35–42.
81. **Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Iwamoto K.** Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 11: 2643–2647.
82. **Moss P., Rosenberg W., Bell J.** The human T cell receptor in health and disease. *Ann. Rev. Immunol.* 1992; 10: 71–78.
83. **Nahoum V., Spector S., Loll P.J.** Structure of ristocetin A in complex with a bacterial cell-wall mimetic. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 2009; 65: 832–838.
84. **Nualart P., Sen L., Estevez M.E., Diez R.A.** Inhibition of E- and EAC-rosette formation by gentamicin, ampicillin and tetracycline. *Biomed. Pharmacother.* 1985; 39: 187–191.
85. **Nubile G., Tresca E., Di Profio E. et al.** Effects of aminoglycosides on T and B lymphocyte populations: in vitro study. *Quad. Sclavo. Diagn.* 1985; 21: 130–134.

86. *Ortega E., de Pablo M.A., Gaforio J.J. et al.* Modification of acquired immunity in BALB/c mice by aztreonam. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 15: 193–199.
87. *Oyama N., Sudo N., Sogawa H., Kubo C.* Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 153–159.
88. *Padovan E., von Greyerz S., Pichler W.J., Weltzien H.U.* Links Antigen-dependent and -independent IFN-gamma modulation by penicillins. *J. Immunol.* 1999; 162: 1171–1177.
89. *Pasquale T.R., Tan J.S.* Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 127–135.
90. *Paul W.* Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859–1865.
91. *Rahman M.U., Mazumder A.* The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30: 249–252.
92. *Rama Iniguez S., Dea-Ayuela M.A., Sanchez-Brunete J.A. et al.* Real-time reverse transcription-PCR quantification of cytokine mRNA expression in golden Syrian hamster infected with *Leishmania infantum* and treated with a new amphotericin B formulation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1195–1201.
93. *Raskova H., Zidek Z.* Surprises and omissions in toxicology. *Cent Eur. J. Public Health* 2004; 12: 94–96.
94. *Reth M.* B cell antigen receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 1994; 6: 3–14.
95. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Mechanisms of action involved in the chemoattractant activity of three beta-lactamic antibiotics upon human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41: 931–936.
96. *Rodriguez A.B., Pedrera M.I., Barriga C.* In vivo effect of teicoplanin and vancomycin upon haemolytic and bactericidal activity of serum against *Staphylococcus aureus*. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 19: 283–288.
97. *Roitt I., Brostoff J., Mail D.* *Immunology.* Edinburgh, London, New York: Harcourt Publishers Ltd., 2001.
98. *Romano A., Bousquet-Rouanet L., Viola M. et al.* Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 249–253.
99. *Roszkowski W., Ko H.L., Roszkowski K. et al.* Antibiotics and immunomodulation: effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 173: 279–289.
100. *Sahin G., Akay O.M., Kus E. et al.* Effects of immunosuppressive drugs on platelet aggregation and soluble P-selectin levels in renal transplant patients. *Ren. Fail.* 2009; 31: 111–117.
101. *Sandler C., Ekokoski E., Lindstedt K.A. et al.* Chemically modified tetracycline (CMT)-3 inhibits histamine release and cytokine production in mast cells: possible involvement of protein kinase C. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 304–312.
102. *Sandler C., Nurmi K., Lindstedt K.A. et al.* Chemically modified tetracyclines induce apoptosis in cultured mast cells. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 1611–1621.
103. *Sau K., Mambula S.S., Latz E. et al.* The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor- and CD14-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 37561–37568.
104. *Savage C.O.S., Rees A.J.* Role of neutrophils in vasculitis. In: *Immunopharmacology of neutrophils.* Ed. by P.G. Hellewell, T.J. William. London: Academic Press, 1994: 259–273.
105. *Shimomura H., Matsuura M., Saito S. et al.* Unusual interaction of a lipopolysaccharide isolated from *Burkholderia cepacia* with polymyxin B. *Infect. Immunol.* 2003; 71: 5225–5230.
106. *Sievers E.L., Dale D.C.* Non-malignant neutropenia. *Blood Rev.* 1996; 10: 95–100.
107. *Simon D.M., Koenig G., Trenholme G.M.* Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 800–802.

108. *Smith-Norowitz T.A., Bluth M.H., Drew H. et al.* Effect of minocycline and doxycycline on IgE responses. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 172–179.
109. *Solomon A., Rosenblatt M., Li D.Q. et al.* Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 2544–2557.
110. *Steel C., Wan Q., Xu X.H.* Single live cell imaging of chromosomes in chloramphenicol-induced filamentous *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochemistry* 2004; 43: 175–182.
111. *Sudo N., Yu X.N., Aiba Y. et al.* An oral introduction of intestinal bacteria prevents the development of a long-term Th2-skewed immunological memory induced by neonatal antibiotic treatment in mice. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1112–1116.
112. *Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. et al.* Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 147: 540–546.
113. *Tamura M., Nagano Y.* Modulation by polymyxin B of the effects of interferon on human myelogenous leukemia cells. *Microbiol. Immunol.* 1994; 38: 407–411.
114. *Targowski T.* [Immunomodulating properties of antibiotics]. *Pol Merkur. Lekarski.* 2004; 16: 88–90.
115. *Thrasher A.J., Keep N.H., Wientjes F., Segal A.W.* Chronic granulomatous disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994; 1227: 1–24.
116. *Torfoss D., Hoiby E.A., Holte H., Kvaloy S.* Penicillin and aminoglycoside in febrile neutropenia. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2008; 128: 2738–2740.
117. *Van den Bogert C., Melis T.E., Kroon A.M.* Mitochondrial biogenesis during the activation of lymphocytes by mitogens: the immunosuppressive action of tetracyclines. *J. Leuk. Biol.* 1989; 46: 128–133.
118. *Van Langevelde P., Ravensbergen E., Grashoff P. et al.* Antibiotic-induced cell wall fragments of *Staphylococcus aureus* increase endothelial chemokine secretion and adhesiveness for granulocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 2984–2989.
119. *Van Vlem B., Vanholder R., De Paepe P. et al.* Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996; 24: 275–291.
120. *Villa M.L., Rappocciolo G., Piazza P., Clerici E.* The interference of antibiotics with antigen-specific antibody responses in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1986; 8: 805–809.
121. *Viora M., De Luca A., D'Ambrosio A. et al.* In vitro and in vivo immunomodulatory effects of anti-*Pneumocystis carinii* drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1294–1297.
122. *Vonk A.G., Netea M.G., Denecker N.E. et al.* Modulation of the pro- and anti-inflammatory cytokine balance by amphotericin B. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 469–474.
123. *Williams F.M.* Role of neutrophils in reperfusion injury. In: *Immunopharmacology of neutrophils*. Ed. by P.G. Hellewell, T.J. Williams. London: Academic Press, 1994: 245–257.
124. *Wulansari R., Wijaya A., Ano H. et al.* Lymphocyte subsets and specific IgG antibody levels in clindamycin-treated and untreated dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. *J. Vet. Med. Sci.* 2003; 65: 579–584.
125. *Yokota T.* Kinds of antimicrobial agents and their mode of actions. *Nippon. Rinsho.* 1997; 55: 1155–1160.
126. *Zhao C., Ling Z., Newman M.B. et al.* TNF-alpha knockout and minocycline treatment attenuates blood-brain barrier leakage in MPTP-treated mice. *Neurobiol. Dis.* 2007; 26: 36–46.



## Глава 2 Бета-лактамы: пенициллины

О.Ф. Еремина, И.П. Балмасова, Е.В. Шмелева

Обширный класс  $\beta$ -лактамных антибиотиков ( $\beta$ -лактамов) включает пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков считается четырехчленное  $\beta$ -лактамное кольцо.  $\beta$ -лактамы составляют основу современной химиотерапии, т. к. занимают важное место в лечении большинства инфекций [8, 9, 12].

Родоначальник всех  $\beta$ -лактамов — бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин).  $\beta$ -лактамы обладают бактерицидным свойством, пусковым механизмом развития которого служит блокирование синтеза пептидогликана — основного компонента клеточной стенки бактерий [11, 47, 50]. Необходимо отметить, что формирование пептидогликанового слоя требует участия двух ферментов: гликозилтрансферазы и транспептидазы, при этом  $\beta$ -лактамы функционируют за счет ингибирования транспептидаз [58].

Основная проблема клинического использования препаратов этой группы связана с тем, что большинство клинически значимых микроорганизмов, за исключением бактерий рода *Streptococcus*, обладают приобретенной устойчивостью к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, обусловленной их способностью продуцировать  $\beta$ -лактамазы. Мишенями действия  $\beta$ -лактамаз служат ферментные системы, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. К настоящему времени описано около 200 ферментов этой группы, среди которых представлены как плазмидные, так и хромосомные факторы, различающиеся продуцирующими их бактериями, действием на отдельные  $\beta$ -лактамные препараты, чувствительностью к ингибиторам [5, 8, 31].

Последнее обстоятельство крайне важно, поскольку усилиями специалистов в области химиотерапии были разработаны соединения, способные необра-

тимо подавлять активность  $\beta$ -лактамаз, так называемые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторзащищенных) препаратов этой группы и значительно расширяют возможности медицинского применения  $\beta$ -лактамных антибиотиков как одних из наиболее перспективных химиотерапевтических средств [5].

## 2.1. Фармакологическая характеристика пенициллинов

В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных антимикробных препаратов или промежуточных продуктов их биосинтеза (табл. 3).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана не только с продукцией  $\beta$ -лактамаз (частота распространения 60–90 %), но и с наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ). В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков. Природные пенициллины активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, листерии,

Таблица 3. Классификация пенициллинов [9]

### Природные

Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли  
 Бензилпенициллин прокаин  
 Бензатин бензилпенициллин  
 Феноксиметилпенициллин

### Полусинтетические

Изоксазолилпенициллины: оксациллин  
 Аминопенициллины: ампициллин, амоксициллин  
 Карбоксипенициллины: карбенициллин, тикарциллин  
 Уреидопенициллины: азлоциллин, пиперациллин  
 Ингибиторзащищенные пенициллины: амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав), ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам

коринебактерии и, в меньшей степени, *Enterococcus spp.* Из грамотрицательных бактерий к ним чувствительны *Neisseria spp.*, *P. multocida* и *H. ducreyi*, спирохеты [27, 39].

Принципиально отличается от природных пенициллинов оксациллин: он принадлежит к изоксазолилпенициллинам и устойчив к гидролизу многими  $\beta$ -лактамазами. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков — возбудителей внебольничных инфекций [11].

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *P. mirabilis*), для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз. Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus spp.*, *H. pylori*, листерий. По спектру и уровню активности каса-

тельно грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами: как и последние, они подвержены гидролизу всеми  $\beta$ -лактамазами [8, 11].

Антимикробный спектр ингибиторзащищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса А. Кроме того, ингибиторзащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией  $\beta$ -лактамаз: стафилококков, гонококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*. Касательно микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (метициллин-устойчивые стафилококки, *S. pneumoniae*), ингибиторзащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют [5, 8].

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина (карбоксипенициллины и ингибиторзащищенные карбоксипенициллины) в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым у других пенициллинов, но уровень их активности ниже. Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*), а также на *P. aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Ингибиторзащищенное производное тикарциллина — тикарциллин/клавуланат имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также *B. fragilis*. К нему реже отмечается ре-

зистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. Однако наличие ингибитора  $\beta$ -лактамаз не всегда обеспечивает активность к ряду грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы [8, 11].

Уреидопенициллины и ингибиторзащищенные уреидопенициллины (азлоциллин и пиперациллин) обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам. Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S. maltophilia*). Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов довольно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства  $\beta$ -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий. Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторзащищенного препарата пиперациллина/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включаящим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторзащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие хромосомные  $\beta$ -лактамазы, устойчивы к пиперациллину/тазобактаму [5, 8, 12].

Отмеченные различия в спектре действия различных групп пенициллинов показаны на рис. 10.

В табл. 4 представлены основные фармакологические свойства и области клинического применения пенициллинов.

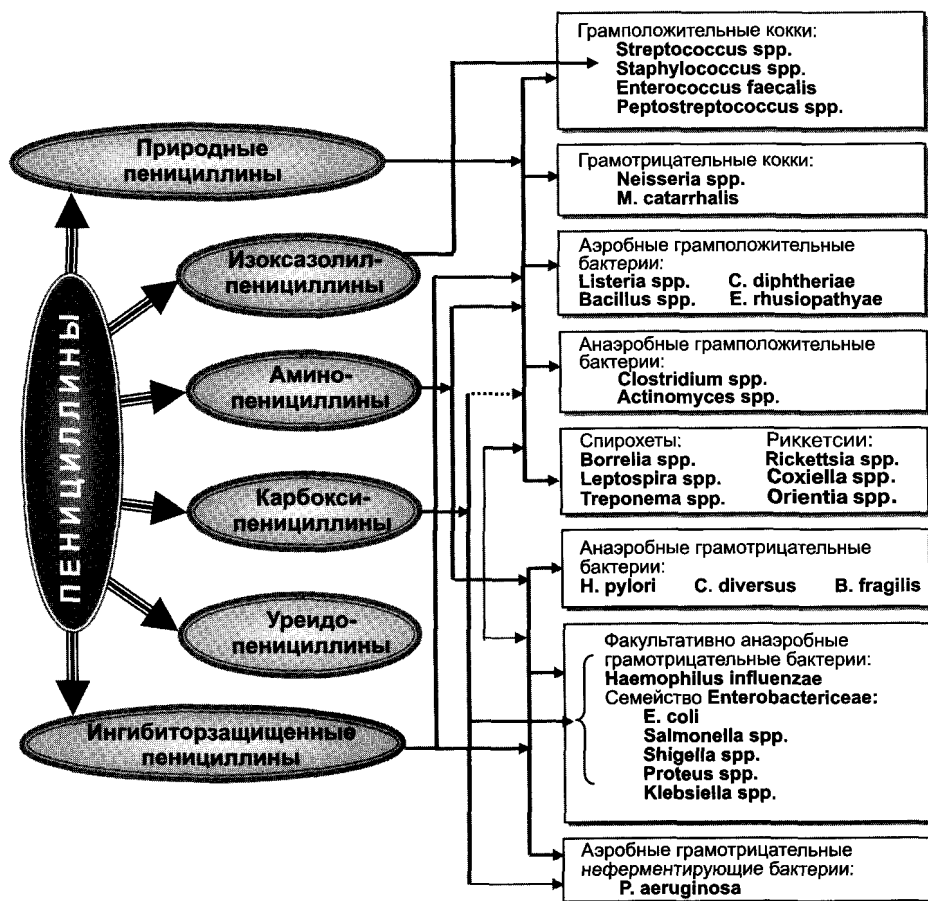


Рис. 10. Спектр антимикробного действия антибиотиков из группы пенициллинов

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Они создают высокую концентрацию в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, половых органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокая концентрация в желчи характерна для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры, а также в простату. При воспалении оболочек мозга проницаемость через гематоэнцефалический барьер увеличивается [8].

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины, уреидопенициллины разрушаются соляной кислотой желудочного сока и применяются только парентерально, в то время как феноксиметилпенициллин, оксациллин, аминопенициллины кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Ингибитор  $\beta$ -лактамаз (в частности, клавуланат) всасывается до 75 % [8].

Пенициллины — нетоксичные антибиотики, среди нежелательных побочных реакций преобладают разнообразные проявления аллергии [11, 13]. Тем не менее на фоне антибиотикотерапии этими препаратами тяжелых патологических состояний могут иногда встречаться

Таблица 4. Фармакологические свойства и клиническое применение пенициллинов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природные пенициллины</b>		
Пенициллин G (бензилпенициллин)	Применяется в/м, в/в; 4–24 млн ЕД 4–6 раз в сутки; выводится почками — 48 %; связывание с белками — 65 % [12]	Инфекции, вызванные <i>S. pyogenes</i> : стрептококковый тонзиллит, скарлатина, рожа, ревматизм [8, 12, 70]; <i>S. pneumoniae</i> : внебольничная пневмония, менингит; клостридиальная инфекция, менингококковая инфекция, актиномикоз, сифилис, лептоспироз [9, 12, 27, 39]
Пенициллин V (феноксиметилпенициллин)	Применяется внутрь; 1,2 млн ЕД 3 раза в сутки; 0,25–0,5 г 4 раза в сутки; выводится почками — 50 %; биодоступность — 35 %; связывание с белками — 80 % [9, 12]	Стрептококковый тонзиллит, скарлатина, инфекции полости рта и десен; стрептококковые инфекции легкой и средней степени тяжести [11, 12, 27]
<b>Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные пенициллины)</b>		
Оксациллин	Применяется внутрь, в/м, в/в; 0,5–1 г 4 раза в сутки; 4–12 г 4–6 раз в сутки; выводится почками, печенью — 20–42 %; биодоступность — 30 %; связывание с белками — 94 % [9, 12]	Стафилококковые инфекции различной локализации, кроме вызванных метициллин-резистентными стафилококками; инфекции кожи, мягких тканей, менингит, пневмония, сепсис, септический эндокардит [9, 12]; инфекции новорожденных, вызванные гемолитическим стрептококком группы A [66]
Клоксациллин	Применяется в/м; 0,5 г 4 раза в сутки; выводится почками — 39–50 %; биодоступность — 35 %; связывание с белками — 95 % [12]	Стафилококковые инфекции различной локализации, инфекции кожи, мягких тканей, острый мастит [12]
Диклоксациллин	Применяется внутрь, в/м; 0,25 г 4 раза в сутки; выводится почками — 59–80 %; биодоступность — 40 %; связывание с белками — 98 % [12]	Стафилококковые инфекции различной локализации, инфекции кожи, мягких тканей, острый мастит [12]
<b>Аминопенициллины</b>		
Ампициллин	Применяется внутрь в/м, в/в; 0,5 г 4 раза в сутки; 2–6 г 4 раза в сутки; 4–12 г 4 раза в сутки; выводится почками — 50 %; биодоступность — 40 %; связывание с белками — 20 % [9, 12]	Инфекции дыхательных путей и мочеполового тракта [8, 28], раневая инфекция челюстно-лицевой области [32], гнойные заболевания ЛОР-органов [25], эрадикация <i>H. pylori</i> [35]; инфекции, вызванные <i>E. faecalis</i> ; менингит, вызванный листериями, гемофильной палочкой; сальмонеллезы, шигеллезы; инфекции, вызванные бактериями, не продуцирующими $\beta$ -лактамазы [9, 12]
Амоксициллин	Применяется внутрь, в/м; 0,5 г 3 раза в сутки; выводится почками — 50 %; биодоступность — 80–90 %; связывание с белками — 17 % [12]	Инфекции, вызванные <i>S. pyogenes</i> : стрептококковый тонзиллит, скарлатина, рожа; <i>S. pneumoniae</i> : внебольничная пневмония, менингит; инфекции, вызванные листериями; <i>H. influenzae</i> , <i>H. pylori</i> , энтеробактериями: <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> [9, 12]

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Карбоксипенициллины</b>		
Карбенициллин	Применяется в/м, в/в; 5 г 5–6 раз в сутки; выводится почками — 80 %; связывание с белками 60 % [12]	Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> [9, 12], особенно на фоне нейтропении [8, 29]
Тикарциллин	Применяется в/в; 3,2 г 3 раза в сутки; выводится почками — 70 %; связывание с белками 45 % [12]	Инфекции, вызванные <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>B. fragilis</i> [9, 12]
<b>Уреидопенициллины</b>		
Азлоциллин	Применяется в/в; 0,2–0,3 г/кг 4–6 раз в сутки; выводится почками и печенью — 60–70 %; связывание с белками — 20–40 % [9, 12]	Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. maltophilia</i> [8, 9, 12]
Пиперациллин		Тяжелые инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S. maltophilia</i> [9], сепсис [60, 73]

расстройства ЦНС, ЖКТ, нарушения электролитного баланса, местные реакции, нарушения гемопоэтических функций, функций печени и почек, сосудистые осложнения [8, 12, 68].

В эксперименте было установлено, что бактерицидное действие пенициллинов может переходить в постантibiотический эффект (персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом) — важное свойство химиопрепарата, направленное на предотвращение рецидивов инфекционного процесса. Однако для организма человека этот эффект пока окончательно не подтвержден [47].

## 2.2. Биологические свойства $\beta$ -лактамов

Современным критерием при выборе антибиотика служит наличие у него комплекса иммунорегуляторных функций, которые преимущественно зависят от взаимодействия между иммунной, нервной и эндокринной системами, имеющими некоторые общие механизмы, модифицирующие различные биологические процессы. Кроме прямого действия антибиотика на различные элементы иммунной системы существует не прямое влияние через возможные нейро- и эндокринотропные пути [11, 22, 48, 64].

Еще во второй половине 80-х годов прошлого столетия было установлено, что антибиотики группы  $\beta$ -лактамов в концентрациях, соответствующих терапевтическим, не оказывают нежелательного побочного действия на функции фагоцитирующих клеток и иммунный ответ [3].

Весьма важным представляется опосредованное влияние антибиотиков данной группы на хемотаксис, адгезию, фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение микроорганизмов [40], а также продукцию цитокинов фагоцитирующими клетками [38], как это показано на рис. 11. Воздействие  $\beta$ -лактамов на иммунную систему усиливается благодаря изменению ими ин-

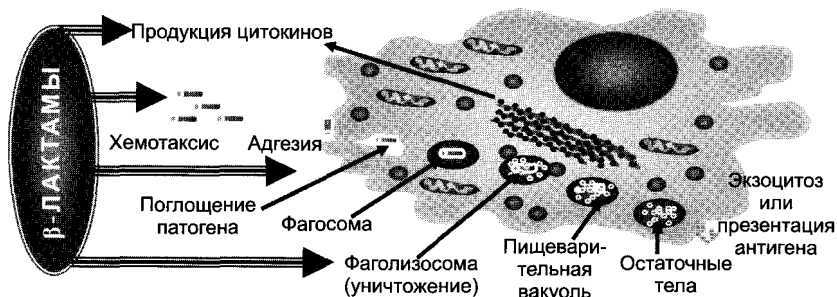


Рис. 11. Влияние  $\beta$ -лактамов на отдельные стадии фагоцитоза

тестинальной микрофлоры, в т. ч. ее антигенности, а также предотвращения действия вирулентных факторов микроорганизмов [54].

Для выяснения механизмов взаимодействия  $\beta$ -лактамовых антибиотиков с полиморфно-ядерными нейтрофилами использовались представители различных классов данных препаратов, в частности один из уреидопенициллинов (пиперациллин), а также имипенем, цiproфлоксацин. Предшествующая обработка *Escherichia coli* минимальными подавляющими концентрациями (МПК) препарата существенно увеличивала способность нейтрофилов к уничтожению бактерий. Примечательно, что даже в отсутствие формирования фагосом отмечено достоверное уничтожение обработанных пиперациллином бактерий, но этот эффект отсутствовал при применении имипенема или цiproфлоксацина, что свидетельствовало, во-первых, о том, что классический механизм уничтожения микробов необязателен, а во-вторых, что механизм уничтожения микробов антибиотиками даже одной группы различен. Эксперименты по опсонизации показали, что единое требование для уничтожения микроорганизмов — необходимость контакта между бактериями и нейтрофилами. На этом основании был сделан вывод, что предварительная обработка бактерий антибиотиками увеличивает восприимчи-

вость микроорганизмов к уничтожению их полиморфно-ядерными нейтрофилами человека, а гибель микроорганизма зависит только от специфического контакта между бактериями и интактным фагоцитом [21, 49, 61].

Как и антибиотики других видов,  $\beta$ -лактамы могут непосредственно изменять собственные иммунные реакции хозяина или действовать опосредованно [11, 65]. Доказано, что группа антибиотиков, у которых преимущественной точкой приложения при уничтожении микробов служит клеточная стенка (к ним относятся  $\beta$ -лактамы), может быть использована для лечения больных со сниженным иммунитетом или с резистентностью к микроорганизму. Выявлено, что благодаря комбинированному эффекту антибиотика — на микроб и на иммунную систему хозяина — усиливается лечебный эффект (рис. 12). Прямое действие  $\beta$ -лактамов на иммунную систему направлено на индукцию и модуляцию различных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, включающих усиление фагоцитарных функций, хемотаксис, пролиферацию лимфоцитов, продукцию специфических антител, цитокинов и активность НК-клеток, индукцию аллергических реакций и т. д. [7, 33, 53].

Одним из механизмов действия  $\beta$ -лактамов на иммунную систему счи-

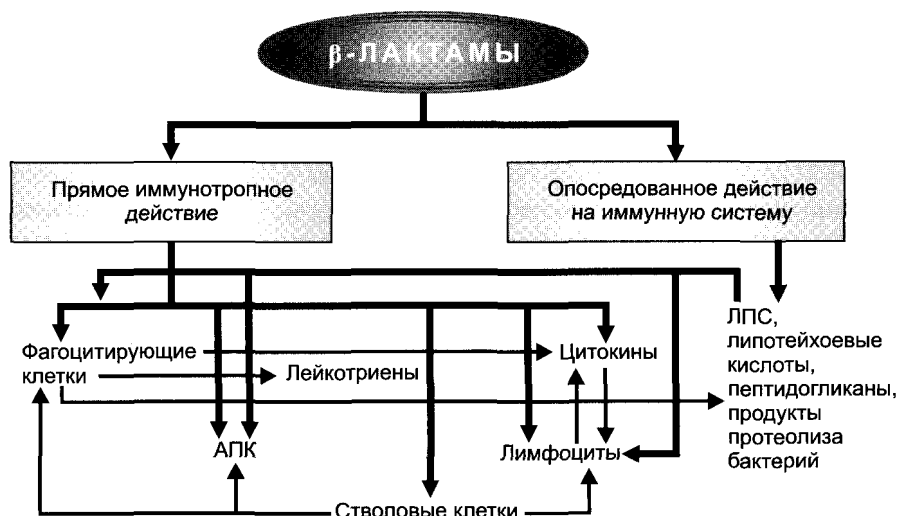


Рис. 12. Способы воздействия  $\beta$ -лактамов на иммунную систему

тается их опосредованный эффект путем высвобождения компонентов воспалительной реакции, таких как липотейхоевая кислота и пептидогликан, из клеточной стенки, например, *Staphylococcus aureus*. При экспозиции с имипенемом, флуклоксациллином и цефамандолом, а также эритромицином, клиндамицином и гентамицином после 24 ч инкубации эндотелиальная адгезия лейкоцитов, секреция ИЛ-8 и белка-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1) существенно увеличивались. Поскольку концентрация липотейхоевой кислоты и пептидогликана в средах с лактамами была намного выше, чем с другими антибиотиками, предполагают, что стимуляторный эффект  $\beta$ -лактамов служит результатом высвобождения различных фрагментов клеточной стенки, хотя присутствие других стимуляторных факторов не исключено. Высвобождение липотейхоевой кислоты после экспозиции с  $\beta$ -лактамами увеличивает развитие системной воспалительной реакции путем стимуляции таких факто-

ров, как адгезия гранулоцитов, увеличение ИЛ-8 и MCP-1 [8, 71]. Ранее другими исследователями было продемонстрировано, что липотейхоевая кислота *S. aureus* непосредственно активирует нейтрофильные гранулоциты [45].

Из других важных биологических воздействий  $\beta$ -лактамов на макроорганизм следует отметить способность некоторых антибиотиков этой группы повреждать ДНК и вызывать апоптоз различных опухолевых клеток. В частности, подобное влияние  $\beta$ -лактамы оказывают на клетки лейкоза, рака простаты, легкого, что создает реальные предпосылки для разработки этого класса препаратов как новых противораковых средств. В настоящее время активно развивается направление по получению N-метилтиолированных производных  $\beta$ -лактамов с противоопухолевой активностью [20, 26, 37]. Было установлено также, что  $\beta$ -лактамы дозозависимо снижали апоптоз зрелых лимфоцитов при дексаметазон-индуцированной иммуносупрессии [7].



### 2.3. Иммуотропные свойства пенициллинов

Рассматривая иммуотропные эффекты пенициллинов, необходимо отметить, что большинство из них вытекает непосредственно из свойств антибиотиков этой группы, а часть имеет опосредованную природу (рис. 13).

Оценка указанных на рис. 13 свойств пенициллинов показывает, что антибиотики данного ряда могут вмешиваться в иммунные процессы уже на ранних этапах дифференцировки стволовых клеток [67], хотя тонкие механизмы этого явления пока неясны. Тем не менее на моделях сублетально и летально облученных мышей доказано, что существует модуляция пролиферации и дифференцировки полипотентных гемопоэтических стволовых клеток при действии различных доз бензилпенициллина, при этом митогенные и митостатические эффекты были дозозависимыми [6].

Действие пенициллинов на фагоцитарные реакции к настоящему времени

изучено достаточно полно. Показано, в частности, что человеческие макрофаги после обработки пенициллином *S. pneumoniae* в лаг-фазе бактериального цикла в  $\frac{1}{8}$  МПК к 6-му часу после контакта с микробом увеличивали экспрессию ФНО- $\alpha$  мРНК (но не ФНО- $\alpha$  белка) по сравнению с интактными клетками. Синтез ИЛ- $1\beta$  мРНК и белка не изменялся. МПК-обработка в еще более ранней фазе бактериального цикла вызывала усиление и белка, и ИЛ- $1\beta$  мРНК [52].

Далее было установлено, что экспозиция *S. pneumoniae* с пенициллином увеличивает пролиферативную активность человеческих клеток через TLR2. Микроорганизмы были обработаны пенициллином в дозах МПК или близко к ней. Сигналы TLR2 реализовались как ИЛ-8-промоторная активация инфицированных клеток HeLa. Полученные данные показали, что экспозиция с пенициллином в фазе логарифмического роста пенициллин-чувствительных и пенициллин-резистентных бактерий вызывала ИЛ-8-промоторную активацию



Рис. 13. Свойства пенициллинов, определяющие их иммуотропные и аллергизирующие эффекты

на значительно более высоком уровне, чем при контакте с бактериями, не подвергшимися экспозиции с антибиотиком. Эти и другие данные позволяют предположить, что пенициллин-резистентные микроорганизмы реализуют подобный TLR2-провоспалительный эффект в той же мере, что и пенициллин-чувствительные бактерии. Однако при этом концентрация антибиотика должна быть не меньше критической. Это наблюдение имеет особое значение при возникновении осложнений антибиотикотерапии, т. к. установлено, что в последнем случае концентрация антибиотика в тканях бывает ниже критического уровня [51].

Выявленные изменения фагоцитарной активности макрофагов под действием пенициллинов были дозозависимыми. Пенициллин при однократном введении мышам в дозе от 0,5 до 500 000 ЕД/кг вызывал различные изменения в фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов мыши. Бактерицидные дозы этих антибиотиков подавляли активность макрофагов либо оставляли ее неизменной. Подпороговые бактерицидные дозы увеличивали фагоцитарную деятельность макрофагов [1].

Как уже отмечалось,  $\beta$ -лактамы содержат  $\beta$ -лактамное открытое кольцо, через карбонильную группу которого они могут соединяться с лизином и остатками гистидина [43, 57], участвующими в синтезе пептидогликана, т. е.  $\beta$ -лактамы служат ингибиторами синтеза клеточной стенки [18]. Однако неизвестно, с какими еще белками эти препараты могут взаимодействовать и есть ли какая-либо адресация по отношению к другим белкам, предпочтительна ли конъюгация одних белков по сравнению с другими и имеются ли у конъюгации функциональные последствия для белка.

В процессе изучения этих вопросов было показано, что  $\beta$ -лактамный антибиотик бензилпенициллин конъюгирует с интерферонами и уменьшает их активность. Это взаимодействие избирательно, поскольку указанный антибиотик не связывается с ИЛ-4. Далее было установлено, что есть и другие Th1- и Th2-клеточно-ассоциированные цитокины, связанные с воспалительным ответом, с которыми конъюгирует бензилпенициллин. К ним относятся ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13 и ФНО- $\alpha$ , но не ИЛ-10. Денситометрический анализ ведущих групп цитокинов методом иммуноблоттинга выявил, что ИФН- $\gamma$  всегда давал более интенсивные бензилпенициллин-позитивные полосы, чем любой другой проанализированный цитокин. *In vitro* бензилпенициллин ингибировал способность ИФН- $\gamma$  (но не ИЛ-1 $\beta$  или ФНО- $\alpha$ ) вызывать экспрессию CD54 на эпителиальных клетках, в то время как ингибирование ИЛ-4- или ИЛ-13-пролиферации тучных клеток он не затрагивал. В заключение можно отметить, что бензилпенициллин конъюгирует с некоторыми цитокинами, но не со всеми и этот процесс, скорее всего, не связан с первичной структурой белка. Описанный феномен представляется температурозависимым и происходит в присутствии сыворотки, а полученные результаты служат доказательством существования прямых лекарственно-цитокиновых взаимодействий. Подобные взаимодействия могут иметь терапевтическое значение, в частности, при лечении лихорадки на фоне нейтропении [16, 56, 70].

Таким образом, уже на ранних стадиях созревания клеток иммунной системы существует модуляция пролиферации и дифференцировки полипотентных гемопоэтических стволовых клеток при

действии различных доз бензилпенициллина. Развитие врожденного иммунного ответа также модулируется  $\beta$ -лактамами. Выявлены изменения фагоцитарной активности макрофагов при действии различных доз антибиотиков из группы пенициллинов. Существующие митогенные и митостатические эффекты были дозозависимы. Эффекты  $\beta$ -лактамов на иммунную систему зависели от доминирования популяции Т- или В-лимфоцитов в процессе их кооперирования.

## 2.4. Пенициллины и аллергические реакции

Известно, что особым ограничением для применения  $\beta$ -лактамов, особенно препаратов пенициллиновой группы, служит возникновение аллергических реакций и перекрестной аллергии, которые имеют различные клинические проявления, связанные с иммунопосредованной гиперчувствительностью. К ним относятся немедленные реакции, такие как сыпь, отек Квинке и анафилактический шок, а также реакции замедленной гиперчувствительности в виде угревой сыпи, аллергического контактного дерматита и кожных реакций других типов. Самые частые из них — кожные реакции на ампициллин, которые проявляются в виде уртикарной или экзематозной сыпи, хотя в настоящее время чувствительность кожных тестов расценивается как очень низкая [2, 14, 55].

$\beta$ -лактамы относятся к препаратам, часто связанным с IgE-опосредованной аллергией, механизм возникновения которой считается наиболее изученным. Показано, что IgE-антитела способны выявлять структуры, участвующие

в возникновении аллергических реакций. Наибольшая вариабельность химических структур отмечена у пенициллинов в позиции R. На основании этих данных был предложен метод клинического распознавания аллергии к  $\beta$ -лактамам, а предпосылкой для разработки этого метода стали эксперименты, указывающие на то, что Т- и В-клеточные эффекторные реакции вызываются конъюгатами, в состав которых входят белки и компоненты этих препаратов [15]. Действительно, в дальнейших исследованиях было установлено, что IgE-антитела к  $\beta$ -лактамам направлены против гаптена, вступающего в реакцию. Для бензилпенициллина детерминантой служит бензилпенициллоил (ВРО), а для амоксициллина — амоксициллоил (АХО). Из-за перекрестной реактивности IgE у некоторых больных реагируют с обоими гаптенами, что необходимо учитывать при постановке кожных тестов на гиперчувствительность к препаратам пенициллинового ряда [13, 63].

Интересно, что гаптены препаратов пенициллинового ряда могут быть представлены Т-лимфоцитам двумя путями. Они могут подвергаться обычному процессингу в АПК с участием в образовании комплекса с молекулой МНС II класса. Наряду с этим существует механизм прямого взаимодействия гаптена пенициллинов с комплексом МНС II-белок прямо на поверхности АПК без внутриклеточного процессинга, что значительно облегчает и ускоряет развитие аллергических реакций как немедленного (ГНТ), так и замедленного (ГЗТ) типа [30].

Что касается преимущественной индукции Th1- или Th2-клеток на гаптен пенициллинов, определяющей тип иммунного ответа (ГНТ или ГЗТ), то здесь важно следующее обстоятельство. В на-

стоящее время известно, что одним из ведущих факторов, ограничивающих Th2- и IgE-опосредованные реакции, служит ИФН- $\gamma$  [4, 10]. Этот цитокин секретируется Th1- и NK-клетками, обладает свойством регуляторных воздействий на моноциты, NK, эпителиальные клетки, T- и B-лимфоциты. В исследовании L.J. Moore и соавт. [51] с помощью метода вестерн-блоттинга показано, что взаимодействие бензилпенициллина с ИФН- $\gamma$  ингибирует последний, что подтверждено в соответствующих тестах по росту экспрессии молекул MHC на моноцитах с индукцией синтеза оксида азота (NO) под влиянием этого цитокина. Это сообщение было первое в целой серии работ, подтверждающих прямое взаимодействие «лекарство-цитокин» с расшифровкой механизма, с помощью которого пенициллин может нарушать ИФН- $\gamma$ -зависимые и другие цитокин-зависимые иммунные реакции, способствуя возникновению аллергии [16, 34, 41, 67].

Определена роль и других факторов возникновения пенициллин-зависимых аллергических реакций. С этой целью их развитие изучали в сравнении с другими стимуляторами: анатоксином столбняка, очищенным белковым дериватом, мембраносвязанными вирусными антигенами (вируса гриппа А, вируса Эпштейна—Барр) с использованием как прямого, так и непрямого флюоресцентного метода цитометрии. Была установлена причастность к изучаемым механизмам в основном клеток CD4 (> 90 %), в то время как число активированных клеток CD8 повышалось мало [42]. У больных с аллергией к пенициллину была обнаружена реакция T-клеточной пролиферации *in vitro* после стимуляции пенициллином G и другими  $\beta$ -лактамами [13, 55, 69].

Что касается ГЗТ к  $\beta$ -лактамам и ее модуляции, то она в значительно большей степени проявляла зависимость от примененного антибиотика группы пенициллинов.

## 2.5. Иммуотропные свойства отдельных пенициллинов

Обобщенная характеристика воздействия пенициллинов на компоненты иммунной системы, необходимая для анализа особенностей отдельных препаратов этой группы, представлена на рис. 14.

Иммуномодулирующее действие отдельных препаратов пенициллиновой группы изучено достаточно разносторонне; показано, что пенициллины несколько различаются по их способности модулировать иммунный процесс (см. рис. 14). Например, ампициллин обладает менее выраженной ингибиторной активностью по отношению к ИФН- $\gamma$ , чем пенициллин G, а пенициллин D не оказывал никакого действия на активность ИФН- $\gamma$  [16].

В экспериментах *in vitro* аминопенициллины усиливали активность факторов врожденного иммунитета (комплемента и бактерицидной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов). У амоксициллина преобладало влияние на факторы приобретенного иммунитета, установленное на модели *in vivo* по появлению специфических антител, которое совпадало с освобождением организма от микроба [19]. Пиперациллин оказывал иммуносупрессивное действие на способность рекомбинантного ИЛ-2 индуцировать LAK-клетки [59].

Непосредственное влияние пенициллинов на клетки иммунной системы вы-

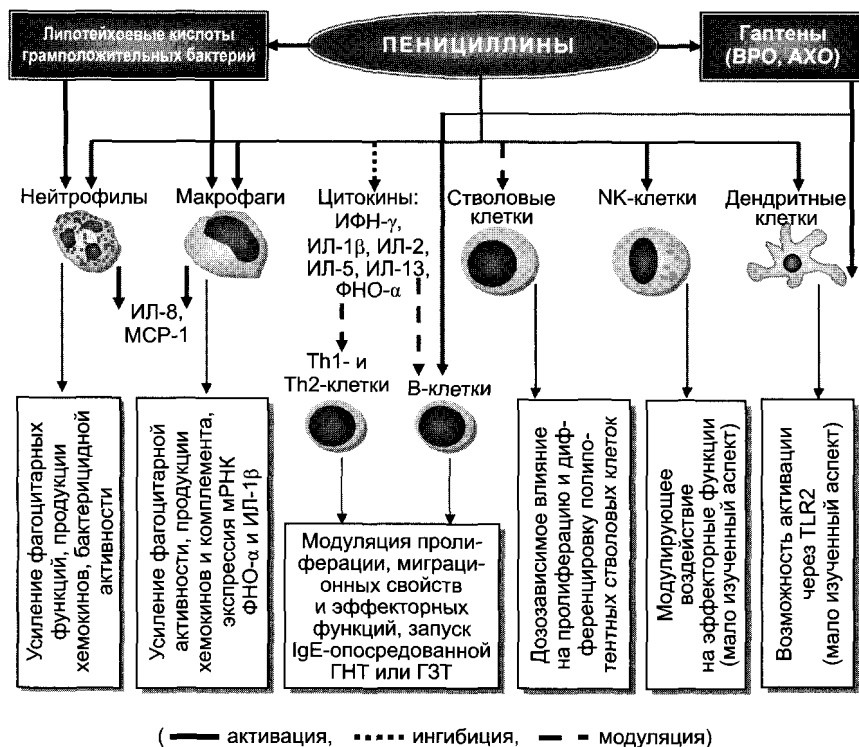


Рис. 14. Точки приложения действия пенициллинов в системе врожденного и приобретенного иммунитета

AXO — амоксициллоил; BPO — бензилпенициллоил.

явлено у бензилпенициллина, примененного для профилактики ревматизма. Этот препарат влиял на миграцию лимфоцитов у детей, длительно получавших его: поврежденных лимфоцитов с нарушением (ограничением или повышением) миграции было существенно больше, чем у детей в группе сопоставления [6, 24].

Изучение различных параметров системного и интестинального иммунитета у здоровых лиц в период проведения курса и после введения амоксициллина/клавуланата в терапевтических дозах 2 раза в сутки в течение 5 дней выявило незначительные изменения фагоцитоза, содержания клеток крови, продукции НК- и цитотоксическими Т-лимфоцитами внутриклеточного ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ , свидетельствующие о том, что препарат мало влиял на воспалительные реакции

[21]. Были отмечены некоторые отклонения в уровне секреторного IgA, лактоферрина, лизоцима и ТФР- $\beta$ 1 в фекалиях. В сыворотке содержание общего и секреторного IgA, лактоферрина, лизоцима не отличалось от контроля, в то время как концентрация IgG была слегка сниженной через 15 дней после окончания лечения. В слюне концентрация общего IgA повышалась, а уровень секреторного IgA не менялся. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что исследуемый препарат существенно не изменял показатели системного и местного иммунитета [23], что не согласуется с данными других исследователей [17, 41, 42].

Особое значение с позиций различий в иммуотропных эффектах антибиотиков из группы пенициллинов имеют, как

уже указывалось, реакции ГЗТ, которым посвящено немало исследований [33, 36, 55, 62, 72]. Так, в литературе есть доказательства того, что у больных с аллергией к пенициллину была обнаружена реакция Т-клеточной пролиферации *in vitro* после стимуляции лейкоцитов пенициллином G и другими  $\beta$ -лактамами [13, 34, 64, 69]. Определение чувствительности и специфичности реакции трансформации лимфоцитов в диагностическом тесте *in vitro* у больных с ГНТ и ГЗТ к пенициллину G и/или амоксициллину показало, что общая чувствительность у пациентов с аллергией равнялась 64,5 % в группе ГНТ и 57,9 % в группе ЗГТ. Специфичность реакции трансформации лимфоцитов была очень высокой и составила в целом 92,8 % [62]. Для уточнения механизма вовлечения Т-клеток в ГЗТ изучалась степень участия и взаимодействия с лекарственными средствами АПК/дендритных клеток в реакции к амоксициллину. Их способность вступать в иммунные реакции регулируется процессами, известными как созревание, с помощью которых они модулируют эффекторные иммунные реакции. В исследованиях изучали эндцитоз, пролиферацию и продукцию цитокинов. Выявлено, что амоксициллин изменял целый ряд реакций, происходящих при возникновении ГЗТ, связанных с фенотипическим и функциональным статусом, включая Т-клеточную пролиферацию [46].

Реакции ГЗТ, вызванные, в частности, пиперациллином, имели тенденцию сохраняться в организме после отмены антибиотика гораздо более длительный срок, чем это было отмечено для препаратов других групп [64].

Несмотря на некоторые особенности, следует подчеркнуть, что пенициллины, имея некоторые различия в химической

структуре, оказывают примерно однотипные воздействия на иммунный процесс, а вызываемые ими иммуотропные эффекты отличаются друг от друга скорее количественными, а не качественными характеристиками.

Таким образом,  $\beta$ -лактамы функционируют за счет ингибирования транспептидаз — ферментов, участвующих в формировании пептидогликанового слоя клеточной стенки прокариот. Большинство клинически значимых микроорганизмов, за исключением бактерий рода *Streptococcus*, обладает приобретенной устойчивостью к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, обусловленной их способностью продуцировать  $\beta$ -лактамазы, что учитывается при создании комбинированных (ингибиторзащищенных) препаратов этой группы, в состав которых входят ингибиторы  $\beta$ -лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. К  $\beta$ -лактамам принадлежат пенициллины — нетоксичные антибиотики бактерицидного действия с постантибиотическим эффектом. Пенициллины, как и другие  $\beta$ -лактамы, обладают иммуномодулирующими свойствами и могут вмешиваться в ранние этапы созревания гемопозитических клеток. Они обладают прямой и опосредованной способностью активировать клетки, обеспечивающие врожденный иммунитет (нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, НК, дендритные клетки), а также свойством формировать конъюгаты с цитокинами, что сопровождается ингибированием последних и модуляцией иммунного ответа. Пенициллины могут формировать аллергические реакции как немедленного (IgE-опосредованного), так и замедленного типа.

Пенициллины можно применять у пациентов с иммунодефицитными состоя-

ниями, особенно показано их использование у лиц с дефектами фагоцитарных реакций и системы комплемента. Следует избегать назначения пенициллинов при аллергических реакциях IgE-опосредованного, комплемент-зависимого (цитотоксического) и клеточно-опосредованного механизмов развития. Эти препараты не применяются при наличии в анамнезе аллергических реакций на любой препарат этой группы.

## Литература

1. *Априкян В.С., Михайлова А.А., Петров Р.В.* Изменения фагоцитарной активности макрофагов под действием различных доз антибиотиков. *ЖМЭИ* 1992; 9–10: 71–74.
2. *Васнева Ж.П.* Диагностическое значение теста на уровень экспрессии CD45 лимфоцитами при лекарственной аллергии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1999.
3. *Земсков В.М., Барсуков А.А., Безносенко С.А. и др.* Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородный метаболизм и подвижность клеток): Методические рекомендации. М., 1988.
4. *Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В.* Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: РГМУ, 2001.
5. *Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Вешкурцева И.М., Рожав М.В.* Ингибиторозащитные  $\beta$ -лактамы: место в нынешних схемах антибактериальной терапии. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7(4): 393–402.
6. *Редькин И.В., Степина Н.И., Лисникова В.Е.* Митостатическая активность бензилпенициллина и аспизола в эксперименте. *Экспер. и клин. фармакол.* 1994; 57(6): 44–48.
7. *Решетников С.И., Щигленко Н.И., Аляутдин Р.Н.* Биологическая эволюция действия  $\beta$ -лактамов антибиотиков на апоптоз лимфоидных клеток человека *in vitro*. *Экспер. и клин. фармакол.* 2001; 64(4): 68–72.
8. *Страчунский Л.С.*  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. *Клин. микробиол. и антимикроб. тер.* 2005; 7(1): 92–96.
9. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007: 69–76.
10. *Хаитов Р.М.* Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2005.
11. *Царев В.Н.* Антимикробная терапия в стоматологии: Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
12. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* Современная антимикробная терапия в таблицах. *Consilium Medicum* 2007; 9(1): 12–51.
13. *Antunez C., Fernandez T., Blanca-Lopez N. et al.* IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 3327–3333.
14. *Bianchi C., Schiuma A., Stringa O. et al.* Cutaneous reaction by ampicillin, do present themselves with a greater frequency than other penicillin derivatives and in general rule they are of the urticaria or exanthematous type. *Med. Cutan. Ibero Lat. Am.* 1983; 11: 113–116.
15. *Blanca M., Cornejo-Garcia J.A., Torres M.J., Mayorga C.* Specificities of B cell reactions to drugs. The penicillin model. *Toxicology* 2005; 209: 181–184.
16. *Brooks B.M., Hart C.A., Coleman J.W.* Differential effects of beta-lactams on human IFN-gamma activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 1122–1125.
17. *Brooks B.M., Flanagan B.F., Thomas A.L., Coleman J.W.* Penicillin conjugates to interferon-gamma and reduces its activity: a novel drug-cytokine interaction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 288: 1175–1181.
18. *Calvo J., Martinez-Martinez L.* Antimicrobial mechanisms of action. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; 27: 44–52.
19. *Casal J., Gimenez M.J., Aguilar L. et al.* Beta-lactam activity against resistant pneumococcal strains is enhanced by the immune

- system. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50: 83–86.
20. *Chen D., Falseffi S.C., Frezza M. et al.* Anti-tumor activity of N-thiolated beta-lactam antibiotics. *Cancer Lett.* 2008; 268: 63–69.
  21. *Cui W., Lei M.G., Silverstein R., Morrison D.C.* Differential modulation of the induction of inflammatory mediators by antibiotics in mouse macrophages in response to viable Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Endotoxin. Res.* 2003; 9: 225–236.
  22. *Dabrowski M.P., Stankiewicz W.* Desirable and undesirable immunotropic effects of antibiotics: immunomodulating properties of cefaclor. *J. Chemother.* 2001; 13: 615–620.
  23. *Dufour V., Millon L., Faucher J.F. et al.* Effects of a short-course of amoxicillin/clavulanic acid on systemic and mucosal immunity in healthy adult humans. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 917–928.
  24. *Dundaroz R., Ulucan H., Denli M. et al.* Evaluation of DNA damage using the comet assay in children on long-term benzathine penicillin for secondary prophylaxis of rheumatic fever. *Pediatr. Int.* 2001; 43: 276–280.
  25. *Fallon R.M., Kuti J.L., Doern G.V. et al.* Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. *Paediatr. Drugs* 2008; 10: 329–335.
  26. *Frezza M., Garay J., Chen D. et al.* Induction of tumor cell apoptosis by a novel class of N-thiolated beta-lactam antibiotics with structural modifications at N1 and C3 of the lactam ring. *Int. J. Mol. Med.* 2008; 21: 689–695.
  27. *Giwerecman B., Rasmussen T.W., Cionfu O.* Antibodies against chromosomal beta-lactamase. *Int. J. Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2306–2310.
  28. *Greer L.G., Roberts S.W., Sheffield J.S. et al.* Ampicillin resistance and outcome differences in acute antepartum pyelonephritis. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; CD 891426.
  29. *Gumbo T.* Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict outcomes in antibacterial therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2008; 11: 32–42.
  30. *Horton H., Weston S.D., Hewitt C.R.* Allergy to antibiotics: T-cell recognition of amoxicillin is HLA-DR restricted and does not require antigen processing. *Allergy* 1998; 53: 83–88.
  31. *Jacobs M.R.* Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001; 7: 589–596.
  32. *Jansisyanont P., Sessirisombat S., Sastravaha P., Bamroong P.* Antibiotic prophylaxis for orthognathic surgery: a prospective, comparative, randomized study between amoxicillin-clavulanic acid and penicillin. *J. Med. Assoc. Thai.* 2008; 91: 1726–1731.
  33. *Kadota J., Mizunoe S., Kishi K. et al.* Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 216–220.
  34. *Kerdine S., Pallardy M., Lamanetre S. et al.* Interleukin-10 and interleukin-4 have similar effects on hapten-specific primary antibody responses to penicillin in vivo. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 2890–2894.
  35. *Kim N., Park S.H., Seo G.S. et al.* Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter* 2008; 13: 542–549.
  36. *Koponen M., Pichler W.J., de Weck A.L.* T cell reactivity to penicillin: phenotypic analysis of in vitro activated cell subsets. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 645–652.
  37. *Kazi A., Hill R., Long T.E. et al.* Novel N-thiolated beta-lactam antibiotics selectively induce apoptosis in human tumor and transformed, but not normal or nontransformed. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67: 365–374.
  38. *Kenny M.T., Balistreri F.J., Torney H.L.* beta-Lactam antibiotic modulation of murine neutrophil cytokinesis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992; 14: 797–811.
  39. *Knapp T., Hare E., Feng L. et al.* Detection of beta-lactamase reporter gene expression by flow cytometry. *Cytometry A* 2003; 51: 68–78.
  40. *Labro M.T.* Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 615–650.



41. *Lebrec H., Bachot N., Gaspard I. et al.* Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol. Toxicol.* 1999; 15: 57–62.
42. *Lebrec H., Kerdine S., Gaspard I., Pallardy M.* Th(1)/Th(2) responses to drugs. *Toxicology* 2001; 158: 25–29.
43. *Lee M.R., Stahl S.S., Gellman S.H.* Synthesis of beta-lactams bearing functionalized side chains from a readily available precursor. *Org. Lett.* 2008; 10: 5317–5319.
44. *Limeres J., Sanroman J.F., Tomas I., Diz P.* Patients' perception of recovery after third molar surgery following postoperative treatment with moxifloxacin versus amoxicillin and clavulanic acid: a randomized, double-blind, controlled study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67: 286–291.
45. *Lotz S., Starke A., Ziemann C. et al.* Beta-lactam antibiotic-induced release of lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* leads to activation of neutrophil granulocytes. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2006; 27: 5–15.
46. *Luque I., Leyva L., Jose Torres M. et al.* In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001; 56: 611–618.
47. *MacGowan A.P., Bowker K.E.* Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35: 391–402.
48. *Mallmann P., Bruhl P., Dargosa E.E., Reeves A.* Effect of cefodizime on parameters of cell-mediated immunity in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 567–570.
49. *Mandell L.A., Afnan M.* Mechanisms of interaction among subinhibitory concentrations of antibiotics, human polymorphonuclear neutrophils, and gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 1291–1297.
50. *Melzer N., Meuth S.G., Torres-Salazar D. et al.* A beta-lactam antibiotic dampens excitotoxic inflammatory CNS damage in a mouse model of multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2008; 3: 3149.
51. *Moore L.J., Gilbey A.M., Dowson C.G. et al.* Proinflammatory activation of Toll-like receptor-2 during exposure of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59: 35–42.
52. *Moore L.J., Pridmore A.C., Lee M.E., Read R.C.* Induction of pro-inflammatory cytokine release by human macrophages during exposure of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin is influenced by minimum inhibitory concentration ratio. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 26: 188–196.
53. *Ortega E., de Pablo M.A., Gaforio J.J. et al.* Modification of acquired immunity in BALB/c mice by aztreonam. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 15: 193–199.
54. *Ortega E., de Pablo M.A., Gallego A.M. et al.* Modification of natural immunity in mice by imipenem/cilastatin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1997; 50: 502–508.
55. *Padial A., Antunez C., Blanca-Lopez N. et al.* Non-immediate reactions to beta-lactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38: 822–828.
56. *Padovan E., von Greyerz S., Pichler W.J., Weltzien H.U.* Links Antigen-dependent and -independent IFN-gamma modulation by penicillins. *J. Immunol.* 1999; 162: 1171–1177.
57. *Palomo C., Aizpurua J.M., Ganboa I., Oiarbide M.* From beta-lactams to alpha- and beta-amino acid derived peptides. *Amino Acids* 1999; 16: 321–343.
58. *Prescott W.A. Jr., Kusmierski K.A.* Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 137–142.
59. *Rahman M.U., Mazumder A.* The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30: 249–252.
60. *Roberts J.A., Roberts M.S., Robertson T.A. et al.* Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit. Care Med.* 2009; 37: 926–933.
61. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Mechanisms of action involved in the chemotactant activity of three beta-lactam-

- ic antibiotics upon human neutrophils. Biochem. Pharmacol. 1991; 41: 931–936.
62. *Rodriguez-Pena R., Lopez S., Mayorga C. et al.* Potential involvement of dendritic cells in delayed-type hypersensitivity reactions to beta-lactams. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 949–956.
63. *Romano A., Bousquet-Rouanet L., Viola M. et al.* Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009; 64: 249–253.
64. *Roszkowski W., Ko H.L., Roszkowski K. et al.* Antibiotics and immunomodulation: effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 173: 279–289.
65. *Rubin B.K., Tamaoki J. (eds.)* Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents. Basel: Birk Verlag, 2004.
66. *Schuster K.M., Wilson D., Schulman C.I. et al.* Continuous-Infusion Oxacillin for the Treatment of Burn Wound Cellulitis. *Surg. Infect. (Larchmt.)* 2009; 10: 41–45.
67. *Schutz P., Stinner B., Hattel M., Celikl.* Dependence of positive effects of granulocyte colony-stimulating factor on the antibiotic regimen: evaluation in rats with polymicrobial peritonitis. *World J. Surg.* 2004; 28: 834–844.
68. *Singh N., Yu V.L., Mieles L.A., Wagener M.M.* Beta-Lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: risk factors and implications for dosing in patients with liver disease. *Am J Med.* 1993; 94: 251–256.
69. *Taylor S.C., Shacks S.J., Qu Z., Bryant P.* Combined effects of in vitro penicillin and sickle cell disease sera on normal lymphocyte functions. *J. Natl. Med. Assoc.* 2002; 94: 678–685.
70. *Torfoss D., Hoiby E.A., Holte H., Kvaloy S.* Penicillin and aminoglycoside in febrile neutropenia. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2008; 128: 2738–2740.
71. *van Langevelde P., Ravensbergen E., Grashoff P. et al.* Antibiotic-induced cell wall fragments of *Staphylococcus aureus* increase endothelial chemokine secretion and adhesiveness for granulocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 2984–2989.
72. *Weltzien H.U., Padovan E.* Molecular features of penicillin allergy. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110: 203–206.
73. *Young M., Plosker G.L.* Piperacillin/tazobactam: a pharmaco-economic review of its use in moderate to severe bacterial infections. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1135–1175.

## Глава 3 Бета-лактамы: цефалоспорины

В.Н. Царев, И.П. Балмасова, О.Ф. Еремина

Цефалоспорины имеют  $\beta$ -лактамную структуру и представляют один из наиболее обширных классов антибиотиков. Благодаря высокой антимикробной активности и низкой токсичности они занимают одно из первых мест по частоте клинического применения. Цефалоспорины, имеющие черты структурного сходства с пенициллинами, обладают одинаковым механизмом антимикробного действия с последними и могут давать перекрестные аллергические реакции [6, 9, 24].

### 3.1. Фармакологическая характеристика

В настоящее время выделяют пять поколений цефалоспоринов (табл. 5).

Цефалоспорины разных поколений отличаются друг от друга не только спектром антимикробного действия,

но и чувствительностью к  $\beta$ -лактамазам, профилем токсичности, периодом полувыведения из сыворотки, способностью проникать в ЦНС и другими фармакокинетическими свойствами. Указанные варианты проявлений биологической активности связаны с различиями в структуре молекул цефалоспоринов, которые могут иметь четыре варианта боковых цепей: R1, R2, R3, R4 [20, 25].

Цефалоспорины I поколения наиболее активны в отношении грамположительных организмов, высокочувствительны к  $\beta$ -лактамазам грамотрицательных продуцентов, имеют короткий период полувыведения из сыворотки; они дешевле других цефалоспоринов. У препаратов II поколения спектр антимикробной активности расширен в связи с их устойчивостью к  $\beta$ -лактамазам, длиннее период полувыведения. Цефалоспорины III поколения наиболее активны в отношении семейств *Enterobacteriaceae* и *Pseudomo-*

Таблица 5. Классификация цефалоспоринов [6, 9, 14, 26]

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
Цефалотин	Цефуросим	Цефотаксим	Цефпиром	Цефтобипрола ме- докарил (Зефтера)
Цефалоридин	Цефокситин	Латамоксеф	Цефклидин	
Цефазолин	Цефамандол	Цефтизоксим	Цефозопран	
Цефапирин	Цефаклор	Цефменоксим	Цефхином	
Цефалексин	Цефоницид	Цефодизим (Модивид)	Цефлупренам	
Цефрадин	Цефоранид	Цефтиолен	Цефепим	
Цефадроксил	Цефотетан	Цефоперазон		
Цефтезол	Цефотиам	Цефпирамид		
Цефацетрил	Цефметазол	Цефподоксим		
Цефазедон	Цефроксадин	Цефетамет		
Цефазалфур	Цефминокс	Цефиксим		
Цефпрозил	Цефузонам	Цефтибутен		
	Цефтетрам	Цефдинир		
		Лоракарбеф		
		Цефтриаксон		
		Цефпимизол		
		Цефзулодин		
		Цефтазидим		

нас, обладают высокой стабильностью в присутствии ферментов бактерий с множественной лекарственной устойчивостью; благодаря удлинённому периоду полувыведения могут назначаться только 1 или 2 раза в сутки, однако они дороже своих предшественников. Хорошие перспективы создает комбинация этих антибиотиков с клавулановой кислотой, которая эффективно ингибирует активность  $\beta$ -лактамаз к цефалоспорином [21].

Наконец, у цефалоспоринов IV поколения все указанные положительные качества выражены в максимальной степени, но в отличие от других групп эти препараты предназначены исключительно для парентерального применения [5, 22]. Особенностью препаратов этой группы служит химическая структура цвиттериона — одновременное наличие в молекуле двух зарядов: положительного (четвертичный азот циклопентапиридиновой группы) и отрицательного (цефемовое ядро), что способствует более быстрому проникновению препарата через наружную мембрану грамотрицатель-

ных бактерий и эффективному связыванию с мишенью — ПСБ [8, 9, 25].

В марте 2009 г. на фармацевтическом рынке России зарегистрирован новый **антимикробный препарат** цефтобипрола медокарил (Зефтера®; компания Janssen Pharmaceutica N.V., Бельгия), служащий на настоящий момент единственным представителем V поколения цефалоспоринов и обладающий уникальной для  $\beta$ -лактамов активностью в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* [14, 26].

Цефалоспорины — высокоэффективные бактерицидные агенты с относительно низкой цитотоксичностью. Цефалоспорины I поколения, в частности цефазолин, наиболее активны в отношении чувствительных стафилококков и стрептококков как *in vitro*, так и в клинических условиях [7, 9, 24]. Большинство цефалоспоринов II и III поколений (за исключением цефокситина) активно против *Haemophilus influenzae*. Все цефалоспорины названных подгрупп (за исключением цефзулодина) активны против

*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, но только препараты III поколения проявляют активность против всех бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробных грамотрицательных бактерий рода *Bacteroides*, а III и IV поколений — еще против *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий [6, 9].

Цефтобипрола медокарил V поколения обладает бактерицидной активностью в отношении широкого спектра патогенов; к ним относятся грамположительные возбудители: *S. aureus* и коагулазаотрицательные стафилококки, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, включая штаммы, резистентные к традиционно применяемым антибиотикам; грамотрицательные патогены: *H. influenzae*, энтеробактерии (кроме штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия — БЛРС), некоторые штаммы *P. aeruginosa*. Расширение спектра активности в сравнении с цефалоспорины I–IV поколения достигается за счет значительного повышения аффинности молекулы

цефтобипрола к ПСБ, включая ПСБ-2а, характерный для метициллин-резистентных стафилококков [26].

В связи с представленным спектром антимикробной активности исследователи считают, что методология определения антимикробной экспозиции для цефепима и цефтазидима связана с использованием *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [6, 31]. Общим для всех цефалоспоринов служит отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, метициллин-резистентных стафилококков, листерий; коагулазаотрицательные стафилококки менее чувствительны к этим препаратам, чем *S. aureus*.

Различия в спектре антимикробного действия между цефалоспорины разных поколений представлены на рис. 15.

Основные фармакологические свойства и клиническое применение цефалоспоринов представлены в табл. 6.

Цефалоспорины обладают относительно низкой токсичностью по срав-

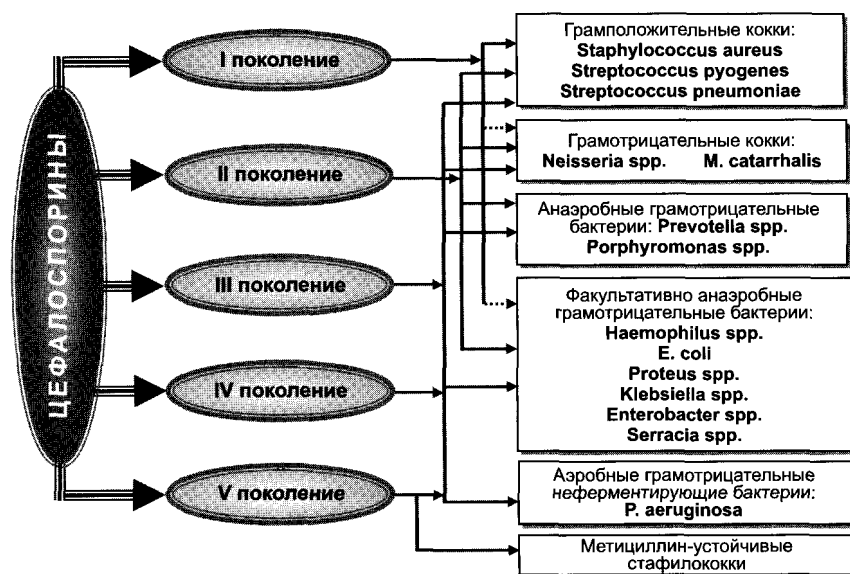


Рис. 15. Клинически значимый спектр антимикробного действия антибиотиков из группы цефалоспоринов

Таблица 6. Фармакологические свойства и клиническое применение цефалоспоринов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Цефалоспорины I поколения</b>		
Цефазолин	Применяется в/м, в/в; 0,5–1 г 2 раза в сутки; выводится почками — 66–74 %; связывание с белками — 73–87 % [9]	Инфекции кожи и мягких тканей стафилококковой этиологии различной локализации [7, 9]
Цефалексин	Применяется внутрь; 0,5–1 г 4 раза в сутки; выводится почками — 84 %; биодоступность — 90 %; связывание с белками — 50–60 % [3, 9]	Стрептококковый тонзиллит и фарингит; внебольничные инфекции кожи и мягких тканей; негнойные стафилококковые инфекции [3, 9, 48]
Цефадроксил	Применяется внутрь; 0,5–1 г 1–2 раза в сутки; выводится почками — 84 %; биодоступность — 90 %; связывание с белками — 20 % [9]	Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей [9, 48]
Цефаклор	Применяется внутрь; 0,25–0,5 г 3 раза в сутки; выводится почками — 82 %; биодоступность — 90 %; связывание с белками — 22–25 % [3, 9]	Внебольничные инфекции дыхательных путей, тонзиллит, отит; инфекции мочевых путей [9, 48]
<b>Цефалоспорины II поколения</b>		
Цефманидол	Применяется в/м, в/в; 0,5–2 г 4 раза в сутки; выводится почками — 65–80 %; связывание с белками — 56–78 % [9]	Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, профилактика послеоперационных осложнений; инфекции, вызванные оксидативно-чувствительными стафилококками [4, 6, 9, 22]
Цефокситим	Применяется в/в; 1 г в сутки; выводится почками — 80–90 %; связывание с белками — 65–79 % [9]	Инфекции кожи и мягких тканей, профилактика послеоперационных осложнений; инфекции, вызванные оксидативно-чувствительными стафилококками [6, 9]
Цефуросим	Применяется в/м, в/в; 0,75–1,5 г 3 раза в сутки; выводится почками — более 90 %; связывание с белками — 33–55 % [9]	Внебольничная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные оксидативно-чувствительными стафилококками; обострение хронического пиелонефрита; инфекции, вызванные <i>H. influenzae</i> ; инфекции мочевых путей [3, 9, 22]
Цефуросим асетат	Применяется в/м, в/в; 0,25–0,5 г 2 раза в сутки; выводится почками — 50 %; биодоступность — 50 %; связывание с белками — 50 % [9]	Внебольничная пневмония; инфекции верхних дыхательных путей; инфекции кожи и мягких тканей, обострение хронического бронхита [9]
<b>Цефалоспорины III поколения</b>		
Цефтриаксон	Применяется внутрь; 0,4 г 1–2 раза в сутки; выводится почками — 22–27 %; биодоступность — 50 %; связывание с белками — 65 % [9]	Внебольничные инфекции дыхательных и мочевых путей; обострение хронического синусита, сингеллез, сальмонеллез, дизентерия путешественников [9, 48]

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
Цефоперазон	Применяется в/м, в/в; 2 г 2–3 раза в сутки; выводится почками — 50 %, с желчью; связывание с белками — 82–93 % [5, 9]	Тяжелые внутрибольничные инфекции и инфекции на фоне нейтропении, вызванные синегнойной палочкой [3, 5, 6, 9, 21]
Цефоперазон/сульбактам	Применяется в/в; 2–8 г 2 раза в сутки; выводится почками и с желчью [5, 9]	Тяжелые внутрибольничные инфекции и инфекции на фоне нейтропении или иммунодефицитных состояний [3, 5, 6, 21, 28]
Цефотаксим	Применяется в/м, в/в; 3–8 г 3–4 раза в сутки или 2 г 6 раз в сутки [9]; выводится почками — 55–65 %; связывание с белками — 30–51 % [5, 9]	Внебольничные и внутрибольничные инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, стрептококками и пневмококками; тяжелые инфекции, вызванные <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. viridians</i> ; острая гонорея, инфекции мочевых путей [5, 9]
Цефтазидим	Применяется в/в; 2 г 3 раза в сутки; выводится почками — 89 %; связывание с белками — менее 10 % [9]	Менингит, вызванный <i>P. aeruginosa</i> ; искусственная вентиляция легких; инфекции, сопровождающиеся нейтропенией; пневмония у больных с муковисцидозом; инфекции, вызванные синегнойной палочкой [5, 9]
Цефтриаксон	Применяется в/в; 1–2 г 1 раз в сутки; выводится почками и с желчью — 54 %; связывание с белками — 85–95 % [5, 9, 25]	Внебольничные и внутрибольничные инфекции; тяжелые инфекции, вызванные <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. viridians</i> ; острая гонорея, осложненные инфекции мочевых путей [5, 9, 51]
Цефтибутен	Применяется внутрь; 0,4 г 1 раз в сутки; выводится почками — 78 %; биодоступность — 40–95 %; связывание с белками — 65–77 % [3, 6, 9, 16, 20]	Внебольничные и внутрибольничные инфекции мочевых путей; кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников [5, 9, 20]
<b>Цефалоспорины IV поколения</b>		
Цефепим	Применяется в/м, в/в; 2–4 г 2 раза в сутки; выводится почками — 75–90 %; связывание с белками — 20 % [5, 9]	Внебольничные и внутрибольничные инфекции; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> . Тяжелые внутрибольничные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний [5, 8, 9, 17, 47]
<b>Цефалоспорины V поколения</b>		
Цефтобипрола медокарил (Зефтера)	Применяется в/в; 0,5 г 2 раза в сутки в виде 60-минутной инфузии или 0,5 г каждые 8 ч в виде 120-минутной инфузии [3, 14]	Инфекции, вызванные <i>S. aureus</i> и коагулазоотрицательными стафилококками, <i>S. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> (включая полирезистентные штаммы), <i>H. influenzae</i> , энтеробактериями (кроме продуцирующих БЛРС), некоторыми штаммами <i>P. aeruginosa</i> [3, 14, 26]

нению с другими антимикробными агентами [22, 54] и имеют сходные фармакодинамические свойства с пенициллинами [36]. По фармакодинамике преимущество имеют новые цефалоспорины III и IV поколений, которые применяются 1 раз в сутки и создают высокую концентрацию в спинномозговой жидкости, однако они сопровождаются побочными явлениями, суперинфекциями и антибиотикостойчивостью; кроме того, эти цефалоспорины довольно дорого стоят [51]. В частности, оптимальной фармакодинамикой при лечении среднего отита у детей, вызванного *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, характеризуется цефподоксим (5 мг/кг каждые 12 ч) [18], а цефтазидим при приеме 1 раз в сутки довольно длительно способен поддерживать концентрацию в крови, превышающую МПК [36].

Клиническая эффективность препаратов зависит не только от степени и спектра антимикробной активности, на нее влияет период полувыведения, наиболее длительный у цефиксима и цефтибутена, а также масса тела пациента [25].

К побочным действиям препаратов группы цефалоспоринов относят аллергические реакции, реже гематологические сдвиги, в частности лейкопении, тромбоцитопении, при нарушении функции почек иногда бывают судороги, нарушения функций печени, диспептические расстройства, реакции в месте введения препарата [3, 54]. Интересный положительный побочный эффект установлен для таких препаратов группы цефалоспоринов, как цефтриаксон и цефотаксим: они препятствуют формированию морфийной зависимости [53].

## 3.2. Иммуотропные свойства

Поиск новых возможностей для повышения эффективности лечения инфекционных болезней привел к широкому изучению иммуотропных свойств цефалоспоринов. С этой точки зрения данная группа антибиотиков представляется, пожалуй, наиболее изученной, поскольку эти работы активно проводятся с конца 80-х годов прошлого столетия, хотя до сих пор остаются определенные проблемы. Дело в том, что большинство вопросов, связанных с механизмами воздействия цефалоспоринов на иммунную систему решены на уровне экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, в то время как проявление иммуномодулирующих свойств этих препаратов у человека в клинических условиях до настоящего времени остаются не до конца изученными [23].

Как и у всех  $\beta$ -лактамов, эффективность антимикробной терапии цефалоспоридами зависит в первую очередь от взаимодействия бактерий, антибиотиков и фагоцитов (рис. 16).

Усиление фагоцитарных функций нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов с участием цефалоспоринов отмечается многими исследователями [2, 7, 30, 52]. При этом еще в конце 1980-х годов подчеркивалось, что основной точкой приложения большинства цефалоспоринов на фагоцитоз служит процесс опсонизации бактерий фагоцитами [35]. Позднее было установлено влияние этих препаратов и на внутриклеточное уничтожение бактерий в ходе фагоцитоза с участием макрофагов [52].

В последние годы появились работы, подтверждающие возможность не только прямого, но и опосредованного влияния





**Рис. 16.** Механизмы влияния цефалоспоринов на фагоцитирующие клетки  
FMPL — формил-метионил-лейцил-фенилаланин.

цефалоспоринов на фагоцитирующие клетки через взаимодействие с ростовыми факторами фагоцитов, в частности Г-КСФ [10–12]. Кроме того, был установлен модулирующий эффект цефалоспоринов в отношении процессов хемотаксиса фагоцитов, дегрануляции и продукции кислородных радикалов гранулоцитами, вызванных FMLP — продуктом дегградации бактериальных белков со свойствами сильного хемоаттрактанта [27]. Столь же опосредованно действуют цефалоспорины на продукцию цитокинов самих фагоцитов; в частности, на модели клеточной культуры моноцитов было показано усиление секреции провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  под влиянием эндотоксина *E. coli*, высвобождающегося после контакта с цефалоспорином [50].

*In vitro* установлено, что цефалоспорины оказывают воздействие и на лимфоциты. Так, по данным В. Rouveix, F. Chau [44], они стимулировали продукцию лимфокинов, но при этом значительно подавляли митоген-стимулированную (конканавалином А или фитогемагглютинином) трансформа-

цию лимфоцитов. Авторы предположили, что подавление blastogenesis может быть обусловлено активностью клеточных супрессоров, что подтверждается следующими фактами: 1) существенно подавленная трансформация лимфоцитов частично восстанавливалась при использовании диализированного супернатанта от стимулированных цефалоспорином культивируемых лимфоцитов; 2) повышенный blastogenesis, обычно приписываемый снижению активности клеточных супрессоров, был уменьшен преинкубацией с цефалоспоринами. Нельзя исключить косвенное воздействие на реакцию blastotransformation лимфоцитов (РБТЛ) через секрецию прогестерона Е2 макрофагами. Именно этим можно объяснить меньший уровень поздних реакций гиперчувствительности, наблюдаемых при приеме цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами.

Цефалоспорины могут индуцировать аллергические реакции, причем у некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия и на пенициллины [6]. Аллергия на це-

фалоспорины возникает реже, чем на пенициллины, чаще имеет IgE-опосредованный характер, что подтверждают кожные пробы, тесты на высвобождение клетками гистамина [24]. Отмечена способность цефалоспоринов индуцировать ГЗТ [45].

### 3.3. Иммуотропные свойства отдельных цефалоспоринов

Иммуотропные эффекты цефалоспоринов, несмотря на наличие ряда общих признаков, характеризуются чрезвычайно разнообразием и зависимостью от структуры препарата. Учитывая тот факт, что область клинического применения этих препаратов тесно связана с их поколением, целесообразно рассмотреть особенности воздействия цефалоспоринов на иммунную систему в соответствии с их классификацией (рис. 17).

Среди цефалоспоринов I и II поколений наиболее изученным оказалось влияние на иммунные процессы цефалоридина и цефокситима, которое связано в первую очередь со способностью этих препаратов вступать во взаимодействие с ИФН- $\gamma$  и подавлять его биологическую активность. Вследствие этого у препаратов проявлялся и аллергизирующий эффект [13]. Кроме того, у цефметазола, как и у цефокситима, отмечены стимулирующие свойства при воздействии на фагоцитоз, «респираторный взрыв», антителозависимую цитотоксичность и способность к хемоаттракции у полиморфно-ядерных лейкоцитов [40–42], а цефаклор подавлял к тому же продукцию лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub>) у этих клеток [46].

Особое внимание исследователей в этом плане было обращено на наиболее

часто применяемые в современной медицине цефалоспорины III поколения, в частности цефозидим и цефтриаксон.

Было установлено, что цефалоспорины III поколения напрямую вступали в прямое взаимодействие с цитокинами, а также влияли на их продукцию. Во-первых, цефотаксим и цефтриаксон, комбинации цефалоспоринов с клавулановой кислотой оказывали воздействие на ИФН- $\gamma$  подобно тому, как это было описано выше для I и II поколений препаратов [13]. В то же время цефалоспорины уменьшали высвобождение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , т. е. обладали противовоспалительными функциями. Так, установлено, что резкое усиление эффекта цефалоспоринов происходит при комбинации их с колониестимулирующим фактором. Комбинация Г-КСФ с цефтриаксоном и метронидазолом была самой эффективной, т. к. наблюдалось повышение выживаемости зараженных животных, что сопровождалось умеренным ростом антибактериальной и миграционной активности нейтрофилов, выработки ими супероксида, наряду с нормализацией уровня системного ФНО- $\alpha$  и уменьшением экспрессии ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 в печени. Кроме того, в плазме и перитонеальной жидкости уменьшался уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, макрофагального воспалительного белка-2) [10–12].

Тезис о том, что иммуномодуляция может быть позитивной и негативной, в полной мере применим к группе цефалоспоринов. Так, цефозидим обладает выраженной положительной иммуномодулирующей активностью при воздействии на фагоцитарные функции благодаря наличию боковой цепи R3 [29, 32, 37, 38]. В то же время цефотаксим, в химической формуле которого отсутствует R3, ока-

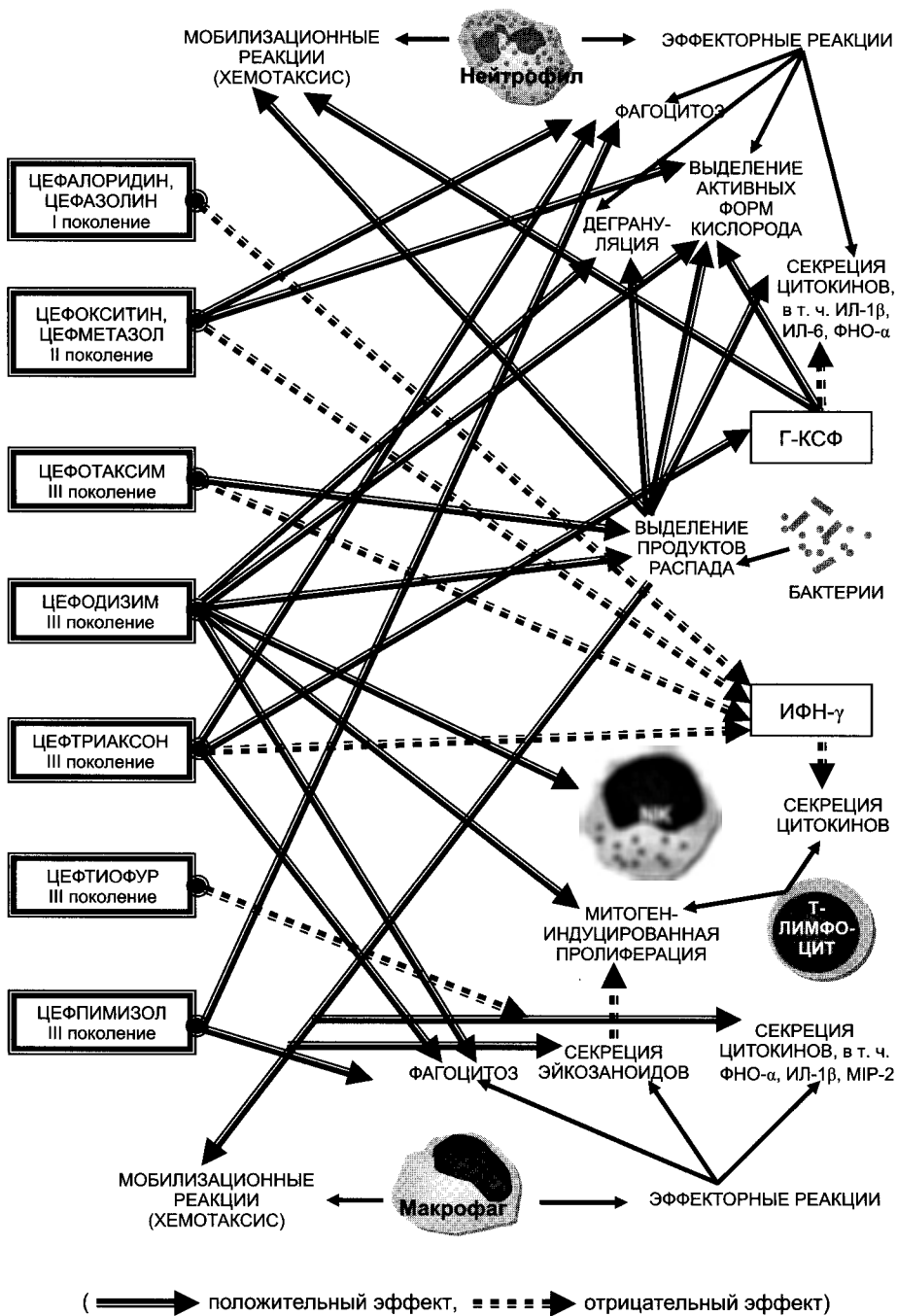


Рис. 17. Установленные к настоящему времени иммуотропные эффекты отдельных цефалоспоринов MIP — макрофагальный воспалительный белок.

зывает иммуносупрессивное влияние [31, 39, 43].

Увеличение бактерицидной активности человеческими нейтрофилами, выз-

ванное цефотаксимом и цефодизимом, зависит от их стимулирующего влияния на кислород-зависимые и независимые механизмы. Цефотаксим увеличивает оба

пути после опсонизации стимула (бактерии или опсонизированный зимозан для появления «респираторного взрыва»). Эти эффекты наблюдаются даже при отсутствии опсонизации или при использовании растворимого стимула. Цефодизим увеличивал уничтожение как опсонизированных, так и неопсонизированных бактерий, исключая случаи, при которых была проведена предварительная обработка фенолбутазоном, который блокирует респираторный метаболизм гранулоцитов. Эти данные предполагают, что усиление «респираторного взрыва», вызванное различными стимулами, зависело от действия нейтрофильных гранул, количество которых увеличивалось под действием препарата [31, 33].

У цефалоспоринов III поколения цефатамета также отмечена способность влиять на функции полиморфно-ядерных лейкоцитов: усиление фагоцитоза и бактерицидной активности, подавление продукции лейкотриенов (LTB<sub>4</sub>) [46].

Влияние цефалоспоринов III поколения на примере цефтриаболола и цефодизима (Модивид), используемых для парентерального применения, на жизне-

способность гранулоцитов крови и их люминол-опосредованную хемилюминесценцию (ХЛ) изучалось В.Н. Царевым [7].

Результаты сравнительного анализа влияния разных концентраций цефтриаболола или цефодизима на жизнеспособность гранулоцитов крови методом суправитальной окраски 0,1% раствором трипанового синего представлены в табл. 7.

Установлено, что в процессе выделения гранулоцитов из крови описанным методом жизнеспособность клеток по окраске трипановым синим составляла 96–98%, т. е. число погибших клеток не превышало 2–4%. После инкубации клеток в течение 60 мин при температуре 40 °С доля мертвых клеток в контрольных пробах составляла 1,5–5%, а в пробах с антибиотиками — 1,5–14% в зависимости от концентрации.

Как видно из представленных данных, минимальные концентрации обоих исследуемых препаратов (5 мкг/мл) статистически не отличались между собой и от значений, полученных без антибиотиков. Для цефтриаболола показатель погибших клеток составлял  $2,67 \pm 0,24\%$ , для цефодизима —  $1,75 \pm 0,15\%$  ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 7.** Влияние цефалоспоринов на жизнеспособность гранулоцитов после инкубации *in vitro* при температуре 40 °С

Препарат, концентрация в 1 мл	Число мертвых клеток ( $X \pm \Delta$ ), %	Число измерений
Контроль (без препарата)	$1,21 \pm 0,11$	20
Цефтриабол, 5 мкг	$2,67 \pm 0,24$	20
Цефодизим, 5 мкг	$1,75 \pm 0,15$	20
Цефтриабол, 10 мкг	$4,67 \pm 0,20^*$	20
Цефодизим, 10 мкг	$3,00 \pm 0,30^*$	20
Цефтриабол, 50 мкг	$11,58 \pm 0,64^{**}$	17
Цефодизим, 50 мкг	$6,33 \pm 0,22^{**}$	17

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

\*\* Различия статистически значимы по сравнению с контролем и между препаратами ( $p < 0,05$ ).

Аналогичная картина наблюдалась при использовании концентрации 10 мкг/мл, хотя в этом случае число погибших клеток под действием обоих антибиотиков было несколько выше и статистически значимо отличалось от значений, полученных при использовании концентрации 5 мкг/мл. Для цефтриабола показатель погибших клеток составлял  $4,67 \pm 0,2\%$ , а для цефодизима —  $3,0 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Увеличение дозы препаратов в 10 раз (50 мкг/мл) приводило к более значительному повреждению фагоцитирующих клеток по сравнению с контролем:  $11,58 \pm 0,64\%$  для цефтриабола и  $6,33 \pm 0,22\%$  для цефодизима ( $p < 0,025$ ). При этом токсическое действие цефтриабола на клетки было более выраженным, чем у цефодизима. Сопоставляя полученные результаты с данными литературы, можно заключить, что концентрация 50 мкг/мл для обоих препаратов пограничная с точки зрения допустимости по токсичности.

Действительно, более высокие концентрации исследуемых антибиотиков, которые в 50 и 100 раз превышали минимальную, оказывали выраженное токсическое действие на клетки. При использовании 100 и 500 мкг цефтриабола или

цефодизима количество погибших клеток составляло 30–40% ( $p < 0,025$ ). По этой причине данные концентрации препаратов не использовались в дальнейших экспериментах по изучению влияния цефтриабола и цефодизима на хемилюминесценцию (ХЛ) гранулоцитов. Это также оправдано и потому, что такие концентрации не создаются в плазме крови и тканях при парентеральном применении данных препаратов.

Таким образом, принципиальных различий в токсичности сравниваемых препаратов на гранулоциты крови при использовании их в терапевтических концентрациях 5–10 мкг/мл не отмечается. При применении 10-кратно увеличенных концентраций (50 мкг/мл) и более начинает проявляться токсическое действие антибиотиков, которое несколько выше у цефтриабола, чем у цефодизима.

Результаты определения люминолопосредованной ХЛ гранулоцитов представлены в табл. 8 и на рис. 18 [7].

При использовании исследуемых растворов цефалоспоринов наблюдали следующую картину. Цефодизим и цефтриаксон незначительно снижали спонтанную реакцию гранулоцитов, т. е. потенциальную готовность клеток к «респираторному взрыву», причем минимальное снижение

**Таблица 8.** Влияние цефалоспоринов на показатели хемилюминесценции гранулоцитов *in vitro* при температуре 40 °С, мВ

Препарат, концентрация в 1 мл	Спонтанная ХЛ	Индукцированная ХЛ	Индекс ХЛ
Контроль (без препарата)	$4,32 \pm 0,84$	$51,32 \pm 8,30$	$11,87 \pm 0,91$
Цефтриаксон, 5 мкг	$2,01 \pm 0,14^*$	$67,95 \pm 5,04^*$	$41,07 \pm 5,26^*$
Цефодизим, 5 мкг	$2,08 \pm 0,13^*$	$34,08 \pm 2,66^*$	$16,92 \pm 1,42^*$
Цефтриаксон, 10 мкг	$1,65 \pm 0,08^*$	$52,30 \pm 6,13$	$31,11 \pm 3,43^*$
Цефодизим, 10 мкг	$1,83 \pm 0,09^*$	$45,63 \pm 4,30^*$	$24,07 \pm 1,36^*$
Цефтриаксон, 50 мкг	$2,79 \pm 0,27^*$	$52,12 \pm 6,89$	$18,71 \pm 1,88^*$
Цефодизим, 50 мкг	$2,42 \pm 0,22^*$	$54,08 \pm 6,54$	$26,20 \pm 3,80^*$

\* Различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

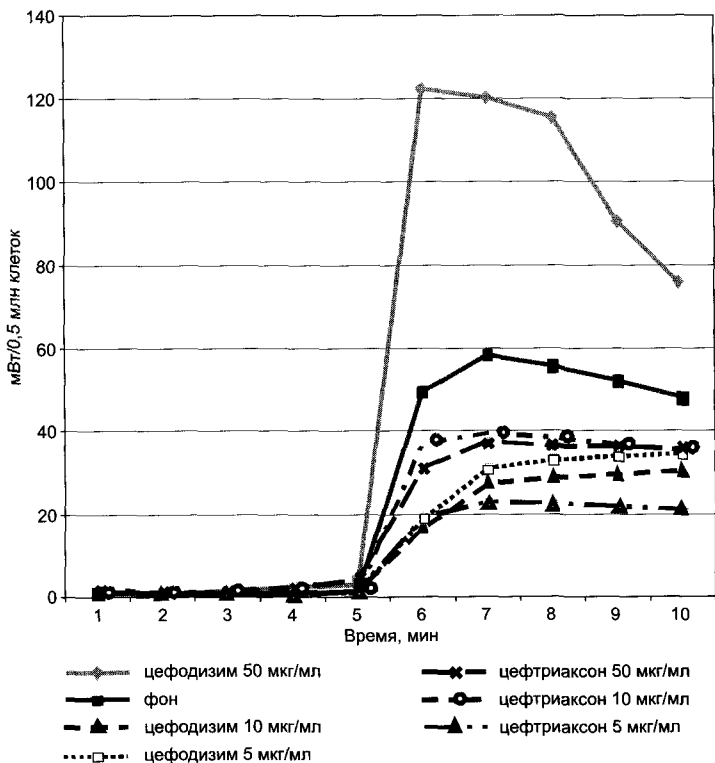


Рис. 18. Кривые хемилюминесценции гранулоцитов при добавлении в регистрирующую систему цефалоспоринов в разной концентрации

отмечено у цефодизима и цефтриаксона в концентрации 50 мкг/мл.

Индукцированная ХЛ (в процессе фагоцитоза зимозана) была более выражена при использовании цефтриаксона в концентрации 5 мкг/мл ( $67,95 \pm 5,04$  МВ). Максимальное увеличение активности гранулоцитов под действием цефодизима было существенно более низким и наблюдалось в концентрации 50 мкг/мл ( $54,08 \pm 6,54$  МВ;  $p < 0,05$ ). В то же время цефтриаксон давал аналогичные цифры во всех изученных концентрациях (20–40 МВ).

Описанное соотношение определяло существенный прирост индекса ХЛ фагоцитарной активности гранулоцитов под действием цефтриаксона в концентрации 10 и 5 мкг/мл (31,11 и 41,07 МВ соответственно) по сравнению с цефодизимом (максимальный — 26,2 МВ в концентрации 50 мкг/мл).

Таким образом, очевидно превосходство цефтриаксона в отношении стимуляции фагоцитарной активности гранулоцитов при его использовании в малых концентрациях (5–10 мкг/мл). Полученные данные позволяют обосновать целесообразность применения цефтриаксона как антибиотика, эффективно воздействующего на инфекционные агенты и одновременно оказывающего стимулирующее влияние на фагоцитарную способность лейкоцитов. Описанное действие у цефтриаксона в низких концентрациях (5–10 мкг/мл) выражено сильнее, чем у хорошо известного в этом плане препарата данной группы антибиотиков — цефодизима (Модивид).

По данным других авторов, цефтриаксон в концентрации  $1/2$  МПК вызывал *in vitro* значительное усиление фагоцитоза и уменьшал выживание внутриклеточ-

но расположенного *Staphylococcus aureus*. Цефтриаксон оказывал прямое положительное действие на макрофаги, возможно влияя на функции их клеточных мембран, а следовательно, повышая поглощение бактерий. Эксперименты *ex vivo* подтвердили эту гипотезу [52].

Цефодизим также способствовал фагоцитозу с участием не только гранулоцитов, но и макрофагов. В частности, был исследован фагоцитоз бараньих эритроцитов, покрытых анти-IgE-, IgG- и IgM-антителами, мышинными перитонеальными макрофагами, обработанными цефодизимом. Антибиотик дозозависимо усиливал поглощение анти-IgE- и анти-IgG-покрытых эритроцитов, но не влиял на фагоцитоз интактных эритроцитов или комплекса анти-IgM-эритроцитов. Иными словами, цефодизим способствовал процессу опсонизации в ходе фагоцитоза, а не собственно адгезии бактерий к поверхности фагоцита [19, 38]. Аналогичное действие на фагоцитарную активность макрофагов наблюдалось также в случае с цефпимизолом (АС-1370), но не с другими исследованными антибиотиками [38].

Изучению были подвергнуты эффекты цефалоспоринов III поколения, в частности цефодизима (1–250 мкг/мл), не только на фагоцитарную активность, но и на функциональную активность лимфоцитов и колониеобразующую способность предшественников гранулоцитарных моноцитов в тест-системах *in vitro*. Было выявлено заметное дозозависимое нарастание активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Цефодизим не влиял на антителозависимую цитотоксичность или НК-опосредованную цитотоксичность. На хемотаксическую активность нейтрофилов он также не воздействовал ( $p > 0,05$ ).

Цефодизим статистически значимо дозозависимо стимулировал колониеобразование предшественниками гранулоцитов/моноцитов ( $p < 0,01$ ). Эти результаты предполагают, что цефодизим оказывает стимулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, усиливая пролиферативную активность лимфоцитов, нейтрофильный фагоцитоз, колониеобразование предшественниками гранулоцитов и моноцитов [48, 49].

Влияние цефодизима на мембраносвязанные антигенные детерминанты лимфоцитов определяли в ингибции теста розеткообразования, а действие на пролиферативную активность лимфоцитов после стимуляции фитогемагглютинином, конканавалином А, митогеном локоноса — в реакции РБТЛ. Были получены результаты, несколько отличающиеся от данных предыдущих авторов. Цефодизим ингибировал розеткообразование дозозависимо. Прямого ингибирующего влияния на пролиферацию отмечено не было. В то же время стимуляция РБТЛ наблюдалась в конканавалин А-чувствительных клетках в концентрации более 100 мкг/л [38]. По данным других авторов, клетки селезенки мышей увеличивали ответ на ЛПС, но не на конканавалин А или фитогемагглютинин. Кроме того, цефодизим положительно влиял на В-лимфоцитарные функции; потенцировал функцию НК-клеток, способствовал проявлению активности ИЛ-1, стимулировал продукцию интерферонов, в т. ч. у животных со сниженным иммунитетом [34, 43].

Антибиотик III поколения цефтиофура ослаблял продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, но не изменял секрецию ИЛ-10. Что касается особых механизмов этого явления, то оказалось, что цефтиофура существенно ингибировал внеклеточную

киназу, р38 и c-jun NH(2)-терминальную киназу. Он также ингибировал транслокацию р65-NFκB в ядре. Кроме того, оказалось, что цефтиофур может ингибировать ЛПС-вызванную продукцию провоспалительных цитокинов путем блокады NFκB (ядерный фактор транскрипции каппа B) и MAPK (митоген-активированная протеинкиназа) сигнальных путей [15].

Вся совокупность зарегистрированных воздействий отдельных цефалоспоринов на иммунную систему проиллюстрирована на рис. 17.

### **3.4. Иммунологическое обоснование применения цефалоспоринов в стоматологии**

Анализ данных литературы позволил в свое время В.Н. Цареву [7] выбрать ряд антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов, которые можно рекомендовать для лечения хронического генерализованного пародонтита не только в качестве эффективных антибиотиков с противонаэробным действием, но и с точки зрения их иммунотропных свойств.

Для дальнейшего изучения проблемы иммунотропного действия цефалоспоринов, используемых в стоматологической практике, были проведены экспериментальные исследования гранулоцитов крови у пациентов, страдающих хроническим пародонтитом, используя стандартный метод люминол-зависимой ХЛ. Результаты этих исследований у больных в период обострения представлены рис. 19, на котором показаны отклонения соответствующих показателей от контроля.

Из рисунка очевидно, что гранулоциты крови у больных в фазе обострения характеризуют низкий ответ в спонтанной и индуцированной зимозаном ХЛ (контроль без препарата). Так, показатель спонтанной реакции составлял  $4,32 \pm 0,84$  мВ, а индуцированной —  $51,32 \pm 8,3$  мВ, что значительно ниже нормы ( $p < 0,05$ ). Соответственно, индекс ХЛ в контроле был минимален —  $11,87 \pm 0,91$  мВ. Испытуемые препараты (цефтриаксон и цефодизим) оказывали неоднозначное влияние на показатели ХЛ: снижение показателей спонтанной ХЛ, в то время как показатели индуцированной зимозаном ХЛ при большинстве исследуемых концентраций имели статистически значимую тенденцию к росту.

Далее определялись особенности влияния цефалоспоринов III поколения на респираторную активность гранулоцитов у пациентов с разным типом реактивности, определенной в процессе дополнительных иммунологических исследований (табл. 9 и рис. 20).

Как показывают иллюстрации, у пациентов с высоким уровнем иммунной реактивности тестируемые препараты цефалоспоринов подавляют как спонтанную, так и индуцированную ХЛ гранулоцитов, отражающую способность этих клеток к кислород-зависимому уничтожению микроорганизмов. У пациентов с выраженной способностью к иммунному ответу этот эффект не наблюдается и даже проявляется тенденцией к росту индуцированной ХЛ, особенно при высоких концентрациях препарата. Иными словами, цефалоспорины не только способны влиять на фагоцитарную активность гранулоцитов, но и проявляют иммуномодулирующие свойства в зависимости от состояния иммунной системы на момент воздействия препарата.



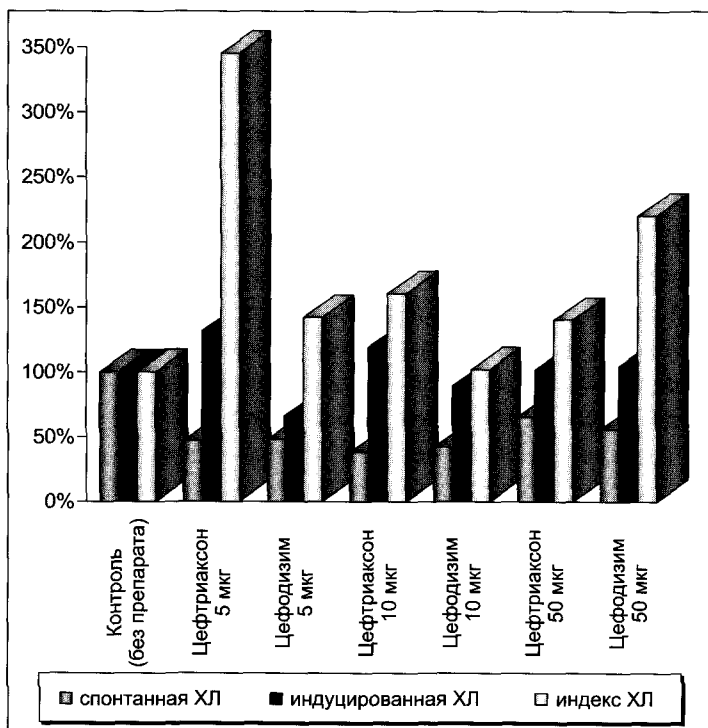


Рис. 19. Отклонение показателей хемилюминесценции гранулоцитов у больных хроническим пародонтитом под влиянием препаратов цефалоспоринового ряда в сравнении с контролем

Таблица 9. Влияние цефалоспоринов на показатели хемилюминесценции гранулоцитов у больных с разным типом иммунной реактивности, мВ

Препарат, концентрация в 1 мл	Спонтанная ХЛ	Индукцированная ХЛ	Индекс ХЛ
<b>Больные хроническим пародонтитом с высокой иммунной реактивностью</b>			
Контроль (без препарата)	6,63 ± 1,44	157,40 ± 16,90	31,68 ± 9,66
Цефтриаксон, 5 мкг	2,61 ± 0,58*	53,20 ± 6,08*	27,09 ± 7,42
Цефодизим, 5 мкг	2,27 ± 0,38*	40,40 ± 7,89*	17,73 ± 1,24*
Цефтриаксон, 10 мкг	1,84 ± 0,33*	30,20 ± 2,20*	19,14 ± 3,81*
Цефодизим, 10 мкг	2,29 ± 0,45*	46,90 ± 6,14*	24,91 ± 6,07
Цефтриаксон, 50 мкг	2,09 ± 0,37*	83,60 ± 22,31*	42,26 ± 12,33
Цефодизим, 50 мкг	1,83 ± 0,31*	40,90 ± 3,63*	26,39 ± 5,64
<b>Больные хроническим пародонтитом с низкой иммунной реактивностью</b>			
Контроль (без препарата)	4,32 ± 1,76	51,32 ± 17,42	11,87 ± 1,91
Цефтриаксон, 5 мкг	2,42 ± 0,47	54,08 ± 13,74	26,20 ± 7,98*
Цефодизим, 5 мкг	1,83 ± 0,19*	45,63 ± 9,03	24,07 ± 2,86*
Цефтриаксон, 10 мкг	2,08 ± 0,28*	34,08 ± 5,59	16,92 ± 2,98*
Цефодизим, 10 мкг	2,79 ± 0,56	52,12 ± 14,47	16,71 ± 3,95*
Цефтриаксон, 50 мкг	1,65 ± 0,17*	52,30 ± 12,87	31,11 ± 7,19*
Цефодизим, 50 мкг	2,01 ± 0,30*	67,95 ± 10,58	41,07 ± 11,05*

\* Различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

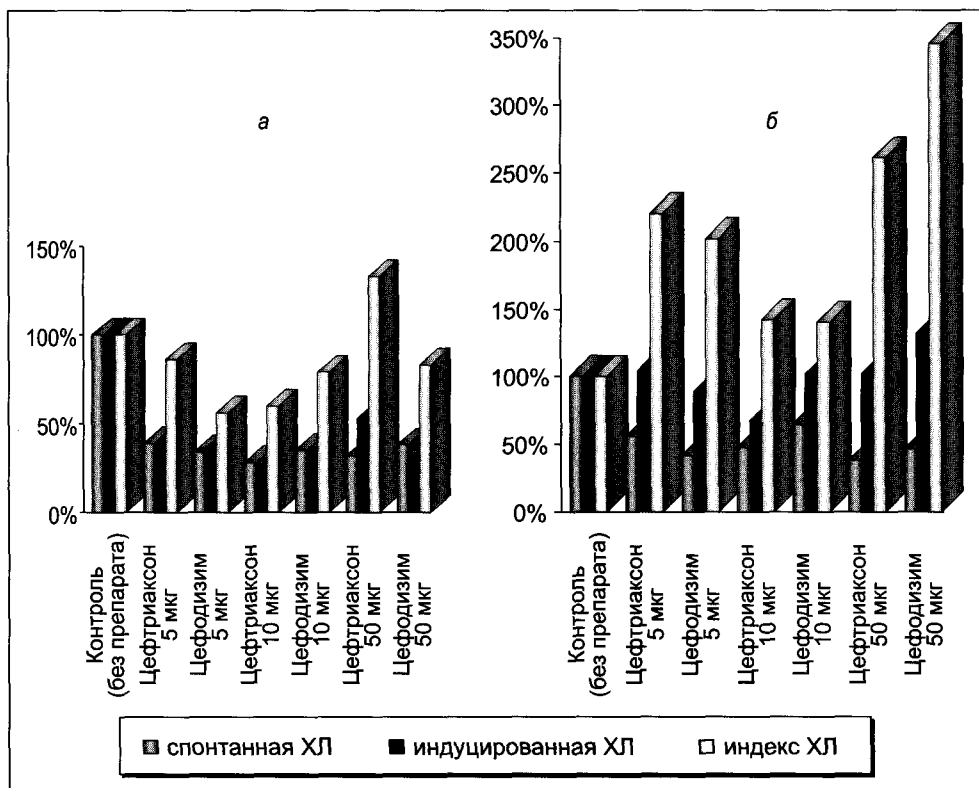


Рис. 20. Отклонение показателей хемилуминесценции гранулоцитов у больных хроническим пародонтитом с (а) высокой и (б) низкой реактивностью под влиянием препаратов цефалоспоринового ряда в сравнении с контролем

Полученные данные определили возможность не только лечебного, но и профилактического использования препаратов группы цефалоспоринов, потребность которого в стоматологии особенно актуальна для снижения риска осложнений при дентальной трансплантации [1, 7].

Результаты исследования иммунного статуса пациентов до и после применения цефтриаксона представлены в табл. 10.

Пациенты, отнесенные к группе высокой иммунной реактивности, отличались значениями CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-цитотоксические), CD21 (В-лимфоциты) на уровне верхней границы нормы при большинстве нормальных прочих показателей им-

мунограмм. Поэтому среднее количество Т-лимфоцитов по группе достигало почти 70%, а Т-хелперов — 40%. Средние показатели Т-цитотоксических, NK- и В-лимфоцитов статистически значимо не отличались от таковых у здоровых лиц (контроль), а иммунорегуляторный индекс соответствовал норме ( $1,33 \pm 0,22$  %). Уровень IgG, IgM и IgA также не отличался от такового у здоровых лиц контрольной группы.

У пациентов с высокой реактивностью была статистически значимо повышена по сравнению с контролем экспрессия рецепторов CD11b на моноцитах ( $94,45 \pm 3,02$  vs  $86,8 \pm 3,08$  % в контроле), рецепторов ИЛ-2 на лимфоцитах ( $4,37 \pm 1,17$  vs  $2,88 \pm 1,07$  % в контроле). Кроме того, отме-

Таблица 10. Параметры иммунного статуса у пациентов с высокой и низкой иммунореактивностью (%) в сравнении со здоровыми лицами

Показатели иммунного статуса	Контрольная группа — спортсмены	Пациенты, леченные цефтриаксоном	
		До лечения	После лечения
<b>Исследования у лиц с высокой иммунореактивностью</b>			
CD3 (Т-лимфоциты)	44,40 ± 4,20	49,94 ± 2,56	74,22 ± 4,94
CD4 (Т-хелперы/индукторы)	32,10 ± 2,40	39,49 ± 3,53	43,10 ± 4,29
CD8 (Т-цитотоксические/супрессоры)	30,40 ± 1,20	32,95 ± 1,30	30,95 ± 3,04
CD4/CD8	1,33 ± 0,22	1,33 ± 0,22	1,46 ± 0,22
CD21 (зрелые В-лимфоциты)	9,80 ± 1,30	11,59 ± 2,21	9,43 ± 1,59
CD14 (НК-клетки)	23,00 ± 3,10	17,81 ± 3,88	14,35 ± 3,92
CD14 (Fc-рецепторы) на нейтрофилтах	84,30 ± 1,20	97,10 ± 1,35	93,42 ± 3,50
CD14 (Fc-рецепторы) на моноцитах	14,80 ± 4,10	13,41 ± 4,10	10,05 ± 2,22
CD11b (интегрин Mac-1) на лимфоцитах	19,90 ± 5,40	18,49 ± 6,16	12,20 ± 3,93
CD11b (интегрин Mac-1) на моноцитах	84,80 ± 3,08	94,45 ± 3,02	32,38 ± 4,33
CD25 (рецептор ИЛ-2) на лимфоцитах	2,80 ± 1,07	4,37 ± 1,17	3,70 ± 1,57
CD25 (рецептор ИЛ-2) на моноцитах	1,80 ± 1,10	1,89 ± 1,21	1,85 ± 0,51
CD50 (ICAM-3-лиганд интегрина LFA-1) на лимфоцитах	79,90 ± 1,50	75,90 ± 3,57	80,13 ± 0,81
CD50 (ICAM-3-лиганд интегрина LFA-1) на нейтрофилтах	90,30 ± 4,50	82,85 ± 3,53	83,78 ± 1,00
CD71 (рецептор трансферрина) на лимфоцитах	5,40 ± 1,74	8,56 ± 2,40	2,38 ± 0,83
CD71 (рецептор трансферрина) на моноцитах	25,00 ± 4,50	7,87 ± 4,15	23,52 ± 1,94
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на лимфоцитах	22,40 ± 4,30	39,48 ± 5,73	32,05 ± 4,15
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на нейтрофилтах	9,30 ± 2,30	13,18 ± 8,73	5,63 ± 2,37
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на моноцитах	5,40 ± 1,40	4,31 ± 2,54	23,75 ± 10,96
CD3/HLA-DR (антиген MHC II класса)	2,41 ± 0,90	3,19 ± 0,82	4,50 ± 1,45
HLA-DR (на моноцитах)	71,10 ± 2,40	76,21 ± 5,24	69,00 ± 10,80
HLA-DR (на лимфоцитах)	14,13 ± 1,58	14,13 ± 1,58	10,17 ± 2,23
IgG	12,40 ± 4,90	18,40 ± 4,19	19,99 ± 2,38
IgA	1,34 ± 0,50	1,70 ± 0,25	1,53 ± 0,07
IgM	1,80 ± 0,30	1,42 ± 0,30	1,40 ± 0,30

Показатели иммунного статуса	Контрольная группа — спортсмены	Пациенты, леченные цефтриаксоном	
		До лечения	После лечения
<b>Исследования у лиц с низкой иммунореактивностью</b>			
CD3 (Т-лимфоциты)	66,60 ± 4,20	50,61 ± 5,04	66,10 ± 5,10
CD4 (Т-хелперы/индукторы)	32,10 ± 2,60	22,43 ± 2,60	37,10 ± 4,90
CD8 (Т-цитотоксические/супрессоры)	30,60 ± 1,20	31,66 ± 5,26	28,73 ± 3,40
CD4/CD8	1,33 ± 0,22	1,13 ± 0,29	1,46 ± 0,38
CD21 (зрелые В-лимфоциты)	9,80 ± 1,30	10,90 ± 2,35	12,60 ± 2,26
CD16 (NK-клетки)	23,00 ± 3,10	30,84 ± 4,60	26,98 ± 4,90
CD16 (Fc-рецепторы) на нейтрофилах	84,50 ± 1,20	94,87 ± 1,63	94,85 ± 0,50
CD16 (Fc-рецепторы) на моноцитах	16,80 ± 4,10	13,69 ± 5,53	14,03 ± 3,40
CD11b (интегрин Mac-1) на лимфоцитах	19,90 ± 5,60	21,97 ± 4,06	15,85 ± 4,26
CD11b (интегрин Mac-1) на моноцитах	86,80 ± 3,08	90,16 ± 5,70	89,47 ± 6,11
CD25 (рецептор ИЛ-2) на лимфоцитах	2,80 ± 1,07	5,20 ± 1,04	3,50 ± 1,86
CD25 (рецептор ИЛ-2) на моноцитах	1,80 ± 1,10	2,76 ± 1,40	3,83 ± 1,47
CD50 (ICAM-3-лиганд интегрина LFA-1) на лимфоцитах	79,90 ± 1,50	78,90 ± 0,42	80,10 ± 0,76
CD50 (ICAM-3-лиганд интегрина LFA-1) на нейтрофилах	90,30 ± 4,50	81,71 ± 0,78	84,13 ± 1,21
CD71 (рецептор трансферрина) на лимфоцитах	5,60 ± 1,74	2,90 ± 1,27	6,23 ± 1,41
CD71 (рецептор трансферрина) на моноцитах	25,00 ± 4,50	11,03 ± 3,82	18,12 ± 1,90
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на лимфоцитах	22,60 ± 4,30	29,49 ± 6,93	26,73 ± 4,64
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на нейтрофилах	9,30 ± 2,30	2,73 ± 0,61	2,98 ± 0,54
CD95 (антиген апоптоза APO-1/Fas) на моноцитах	5,60 ± 1,60	10,70 ± 4,40	26,87 ± 4,64
CD3/HLA-DR (антиген MHC II класса)	2,41 ± 0,90	3,29 ± 0,88	2,83 ± 1,03
HLA-DR (на моноцитах)	71,10 ± 2,40	68,86 ± 9,26	83,00 ± 4,52
HLA-DR (на лимфоцитах)	14,13 ± 1,58	12,43 ± 2,83	16,50 ± 2,88
IgG	12,60 ± 4,90	19,61 ± 4,17	16,62 ± 3,48
IgA	1,34 ± 0,50	2,24 ± 0,53	2,04 ± 0,08
IgM	1,80 ± 0,30	1,90 ± 0,46	1,90 ± 0,46

чалось существенное повышение экспрессии маркера CD95, ответственного за способность клеток к апоптозу и позднюю активацию лимфоцитов ( $39,68 \pm 5,73$  vs  $22 \pm 4,38\%$  в контроле).

В то же время основные показатели крови не отличались в основной и контрольной группах и соответствовали общепринятой норме. Количество лейкоцитов в основной группе составляло  $6,5 \pm 0,43 \times 10^9$ /л, формула крови: нейтрофилы — 65,8%, лимфоциты — 27,5%, моноциты — 3,2%. Отклонений от аналогичных показателей в контрольной группе не наблюдалось.

Все пациенты, отнесенные в группу с высокой реактивностью, получали цефтриабол 2 г в/м за 30 мин до операции с целью антибактериальной периперационной профилактики. В послеоперационный период продолжали инъекции препарата 1 г в сутки в течение 3 дней. На 10–14-й день послеоперационного периода проводили повторное исследование иммунного статуса пациента.

Статистически значимых различий в показателях основных субпопуляций лимфоцитов не выявлено. Отмечалась некоторая тенденция к снижению числа цитотоксических CD8- и NK-лимфоцитов.

Некоторые статистически значимые различия между пациентами до и после применения цефтриаболола выявлены при анализе экспрессии отдельных активационных маркеров лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Так, число моноцитов, на мембране которых выявляли маркеры CD11b (интегрины MAC-1), которое было повышено у пациентов данной группы до лечения, статистически значимо снижалось (приблизительно в 2,6 раза) и оказалось ниже нормы ( $32,38 \pm 4,33$  vs  $86,8 \pm 3,8\%$  в контроле;  $p < 0,05$ ). Экспрессия рецепторов лимфоцитов трансфер-

рина, исходно повышенная у пациентов данной группы, после применения цефтриаболола снижалась в 3,5 раза. Напротив, исходная статистически значимо сниженная экспрессия рецепторов трансферрина на моноцитах увеличивалась после применения цефтриаболола в 3 раза, а следовательно, нормализовалась.

Существенные отличия отмечены в уровне экспрессии рецептора CD95. Так, после применения цефтриаболола активационная способность нейтрофилов уменьшалась, а моноцитов, напротив, резко увеличивалась — примерно в 3,5 раза. Изменений других параметров клеточного иммунитета как по относительным, так и абсолютным значениям не выявлено. Практически не менялся на фоне применения цефтриаболола и уровень иммуноглобулинов у пациентов с высокой реактивностью.

К группе пациентов с низкой реактивностью отнесены обследуемые, у которых параметры CD3, CD4, CD25, CD71 были на уровне нижней границе нормы или ниже. Поэтому в данной группе среднее содержание Т-лимфоцитов составляло  $50,61 \pm 5,04\%$ , а Т-хелперов —  $22,43 \pm 2,6\%$ , что можно трактовать как дефицит Т-системы иммунитета.

На этом фоне мы наблюдали статистически значимое увеличение популяции NK-клеток, экспрессии Fc-рецепторов иммуноглобулинов на нейтрофилах, рецепторов ИЛ-2 и трансферрина на лимфоцитах. Отмечено также снижение экспрессии активационного маркера CD95 на нейтрофилах (приблизительно в 3 раза по сравнению с контролем) и одновременное увеличение его экспрессии в 2 раза на моноцитах.

Все пациенты группы с низкой реактивностью получали цефтриабол 2 г в/м за 30 мин до операции с целью антибак-

териальной периоперационной профилактики. В послеоперационный период продолжали инъекции препарата 1 г в сутки в течение 3–5 дней, рассчитывая не только на антибактериальное, но и на иммуностимулирующее действие препарата. На 10–14-й день послеоперационного периода проводили повторное исследование иммунного статуса пациента.

В отличие от предыдущей группы у пациентов с низкой реактивностью выявлены существенные изменения основных субпопуляций лимфоцитов в сторону их нормализации на фоне применения цефтриабола. Так, число Т-лимфоцитов, исходно сниженное, после лечения составило  $66,1 \pm 5,1\%$ , т. е. достигло уровня контрольной группы ( $66,6 \pm 4,2\%$ ;  $p < 0,05$ ). Число Т-хелперов, исходно сниженное, также полностью восстановилось ( $37,1 \pm 4,9\%$ ). Наблюдалась и тенденция к уменьшению количества НК-лимфоцитов.

Существенная динамика отмечена нами на фоне применения цефтриабола также в отношении экспрессии ряда важных рецепторов активации иммунокомпетентных клеток. В частности, мы наблюдали восстановление числа лимфоцитов и моноцитов, экспрессирующих рецептор трансферрина CD71, которое было исходно сниженным до лечения.

После применения цефтриабола почти в 2,5 раза увеличивалась экспрессия рецептора поздней активации CD95, а также нарастала субпопуляция активных HLA-DR-моноцитов, что, по-видимому, свидетельствует о восстановлении механизмов защиты от инфекции.

Таким образом, у пациентов с низкой реактивностью применение цефтриабола позволяло устранить признаки дефицита Т-системы и явления дисбаланса в экспрессии активационных маркеров, что

объясняло быстрое и благоприятное течение послеоперационного периода при проведении дентальной имплантации.

Данные, полученные нами при применении цефтриабола у пациентов с высокой и низкой реактивностью, позволяют сделать заключение, что препарат обладает свойствами иммуномодулятора, которые касаются влияния на количество клеток Т-системы, созревание моноцитов и экспрессию рецепторов ранней и поздней активации фагоцитирующих и лимфоидных клеток. Воздействие препарата на параметры иммунного статуса у пациентов с высокой реактивностью можно считать незначительным, во всяком случае, наблюдаемые нами изменения не меняли направленности основных показателей и тенденций иммунного ответа. При низкой реактивности, напротив, цефтриабол выступал как активный иммуностимулятор, способствующий повышению уровня иммунной защиты.

Таким образом, цефалоспорины — высокоэффективные бактерицидные препараты с относительно низкой цитотоксичностью, благодаря чему они занимают одно из первых мест по частоте клинического применения. Цефалоспорины I поколения наиболее активны в отношении чувствительных стафилококков и стрептококков. Большинство цефалоспоринов II и III поколений активны против *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, но препараты III поколения проявляют также активность против всех бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, анаэробных грамотрицательных бактерий родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, актиномицетов, а III и IV поколений — против *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий. Цефалоспорин V поколения обладает бактерицидной активностью

в отношении широкого спектра патогенов — грамположительных возбудителей: *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, включая штаммы, резистентные к традиционно применяемым антибиотикам; грамотрицательных патогенов: *H. influenzae*, энтеробактерий (кроме штаммов, продуцирующих БЛРС), некоторых штаммов *P. aeruginosa*. Расширение спектра активности у цефалоспоринов V поколения достигается за счет метициллин-резистентных стафилококков. Цефалоспорины разных поколений отличаются друг от друга не только спектром антимикробного действия, но и структурой боковых цепей, чувствительностью к  $\beta$ -лактамазам, профилем токсичности, способностью проникать в ЦНС и другими фармакокинетическими свойствами.

Цефалоспорины обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами и в процессе их лечебного применения могут корректировать состояние низкой иммунореактивности. Антибиотики этой группы характеризуются прямой и опосредованной способностью активировать клетки, обеспечивающие как врожденный (нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, НК, дендритные клетки), так и приобретенный иммунитет (лимфоциты), а также свойством формировать конъюгаты с цитокинами, что сопровождается модуляцией иммунного ответа. Цефалоспорины могут вызывать аллергические реакции, как правило, немедленного типа.

Цефалоспорины можно применять у пациентов с иммунодефицитными состояниями, особенно показано их использование у лиц с дефектами фагоцитарных реакций, а также на фоне нейтропений. Следует избегать применения цефалоспоринов при имеющихся IgE-опосредо-

ванных аллергических реакциях и наличии в анамнезе аллергических реакций на любой препарат этой группы.

## Литература

1. Ласточкин А.А. Оптимизация химиопрофилактики и химиотерапии воспалительных осложнений при использовании дентальных имплантатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
2. Самсыгина Г.А. Цефалоспорины в педиатрии. В мире лекарств 2000; 1: 18–21.
3. Сидоренко С.В. Резистентные стафилококки: проблемы антибиотикотерапии. Consilium Medicum 2008; 10(1).
4. Симбирцев А.С., Конусова В.Г., Варюшина Е.А. и др. Влияние антибактериальных препаратов на функциональную активность нейтрофилов. Клин. микробиол. и антимикроб. тер. 2006; 8(2): 38–39.
5. Страчунский Л.С. В-лактамазы расширенного спектра. Клин. микробиол. и антимикроб. тер. 2005; 7: 233–236.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007: 77–83.
7. Царев В.Н. Антимикробная терапия в стоматологии: Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
8. Яковлев В.П. Настоящее и будущее цефалоспоринов IV поколения цефепима. Антибиот. и химиотер. 2003; 48(7): 5–11.
9. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Цефалоспорины. Consilium Medicum 2007; 9(1): 20–28.
10. Bauhofer A., Celik I., Plaul U. et al. Effects of G-CSF and antibiotic prophylaxis in a 2x2 factorial design on outcome in septic rats. Inflamm. Res. 2004; 53: 126–129.
11. Bauhofer A., Huttel M., Lorenz W. et al. Differential effects of antibiotics in combination with G-CSF on survival and polymorphonuclear granulocyte cell functions in septic rats. BMC Infect. Dis. 2008; 8: 55.
12. Bauhofer A., Torossian A., Lorenz W. et al. Dependence of positive effects of granulocyte colony-stimulating factor on the anti-

- biotic regimen: evaluation in rats with polymicrobial peritonitis. *World J. Surg.* 2004; 28: 834–844.
13. *Brooks B.M., Hart C.A., Coleman J.W.* Differential effects of beta-lactams on human IFN-gamma activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 1122–1125.
  14. *Bush K., Heep M., Macielag M.J., Noel G.J.* Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2007; 16:419–429.
  15. *Ci X., Song Y., Zeng F. et al.* Ceftiofur impairs pro-inflammatory cytokine secretion through the inhibition of the activation of NF-kappaB and MAPK. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 372: 73–77.
  16. *Craig W.A.* Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2003; 17: 479–501.
  17. *Endimiani A., Perez F., Bonomo R.A.* Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Exp. Rev. AntiInfect. Ther.* 2008; 6: 805–824.
  18. *Fallon R.M., Kuti J.L., Doern G.V. et al.* Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. *Paediatr. Drugs* 2008; 10: 329–335.
  19. *Fietta A., Bersani C., Bertoletti R. et al.* In vitro and ex vivo enhancement of nonspecific phagocytosis by cefodizime. *Chemotherapy* 1988; 34: 430–436.
  20. *Forti I.N.* Review of oral cephalosporins. Basis for a rational choice. *Medicina (B Aires)* 1994; 54: 439–458.
  21. *Giske C.G., Sundsfjord A.S., Kahlmeter G. et al.* Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63: 1–4.
  22. *Gustafsson C.A., Steckelberg J.M.* Cephalosporin antimicrobial agents and related compounds. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 1064–1073.
  23. *Hamilton-Miller J.M.* Immunopharmacology of antibiotics: direct and indirect immunomodulation of defence mechanisms. *J. Chemother.* 2001; 13: 107–111.
  24. *Igea J.M., Fraj J., Davila I. et al.* Allergy to cefazolin: study of *in vivo* cross reactivity with other betalactams. *Ann. Allergy.* 1992; 68: 515–519.
  25. *Ikawa K., Nomura K., Morikawa N. et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of ceftazopran in Japanese adult patients. *J. Infect. Chemother.* 2008; 14: 130–136.
  26. *Jones M.E.* In vitro profile of a new beta-lactam, ceftobiprole, with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 17–24.
  27. *Kenny M.T., Balistreri F.J., Torney H.L.* beta-Lactam antibiotic modulation of murine neutrophil cytokinesis. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1992; 14: 797–811.
  28. *Koomanachai P., Crandon J.L., Kuti J.L., Nicolaou D.P.* Comparative pharmacodynamics for intravenous antibiotics against Gram-negative bacteria in Europe between 2002 and 2006: a report from the OPTAMA program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 33: 348–353.
  29. *Labro M.T.* Immunological evaluation of cefodizime: a unique molecule among cephalosporins. *Infection* 1992; 20: 45–47.
  30. *Labro M.T.* Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 615–650.
  31. *Labro M.T., Amit N., Babin-Chevaye C., Hakim J.* Cefodizime (HR 221) potentiation of human neutrophil oxygen-independent bactericidal activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 19: 331–341.
  32. *Labro M.T., Babin-Chevaye C., Hakim J.* Effects of cefotaxime and cefodizime on human granulocyte functions in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 1986; 18: 233–236.
  33. *Lebrech H., Kerdine S., Gaspard I., Pallardy M.* Th(1)/Th(2) responses to drugs. *Toxicology* 2001; 158: 25–29.
  34. *Limbert M.* Effect of cefodizime on the immune system: in vitro studies. *Immun. Infekt.* 1986; 14: 28–29.
  35. *Lingaas E., Midtvedt T.* The influence of ceftazopran, cefotaxime, ceftazidime and az-



- treonam on phagocytosis by human neutrophils in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 701–710.
36. *MacGowan A.P., Bowker K.E.* Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35: 391–402.
  37. *Mallmann P., Bruhl P., Dagrosa E.E., Reeves A.* Effect of cefodizime on parameters of cell-mediated immunity in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 567–570.
  38. *Oishi K., Matsumoto K., Yamamoto M. et al.* Stimulatory effect of cefodizime on macrophage-mediated phagocytosis. *J. Antibiot. (Tokyo)* 1989; 42: 989–992.
  39. *Parnham M.J.* Antibiotics, inflammation and its resolution: an overview. In: *Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents.* Ed. by B.K. Rubin, J. Tamaoki. Basel: Birk Verlag, 2004: 27–48.
  40. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Stimulation of phagocytic processes and antibody-dependent cellular cytotoxicity of human neutrophils by cefmetazole. *Microbiol. Immunol.* 1991; 35: 545–556.
  41. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Mechanisms of action involved in the chemoattractant activity of three  $\beta$ -lactamic antibiotics upon human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41: 931–936.
  42. *Rodriguez A.B., Hernanz A., De la Fuente M.* Effect of three  $\beta$ -lactam antibiotics on ascorbate content, phagocytic activity and superoxide anion production in human neutrophils. *Cell Physiol. Biochem.* 1991; 1: 170–176.
  43. *Roszkowski W., Ko H.L., Roszkowski K. et al.* Antibiotics and immunomodulation: effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 173: 279–289.
  44. *Rouveix B., Chau F.* Action of cephalosporins on T lymphocytes: the role of mediators. *Pathol. Biol. (Paris)* 1987; 35: 1450–1453.
  45. *Saeed S.A., Bazza M., Zaman M., Ryaff K.S.* Cefuroxime induced lymphomatoid hypersensitivity reaction. *Postgrad. Med J.* 2000; 76: 577–579.
  46. *Scheffer J., Koller J., Cullmann W., Konig W.* Effects of cefaclor, cefetamet and RO 40-6890 on inflammatory response of human granulocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30: 57–66.
  47. *Schmidt-Ioanas M., de Roux A., Lode H.* New antibiotics for the treatment of severe staphylococcal infection in the critically ill patient. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005; 11: 481–486.
  48. *Sevillano D., Aguilar L., Alou L. et al.* Beta-lactam effects on mixed cultures of common respiratory isolates as an approach to treatment effects on nasopharyngeal bacterial population dynamics. *PLoS ONE.* 2008; 3: e3846.
  49. *Shin W.S., Min C.K., Kim Y.R. et al.* In vitro effects of cefodizime on leukocyte functions and colony formation from granulocyte-monocyte progenitors. In-vitro effects of cefodizime on leukocyte functions and colony formation from granulocyte-monocyte progenitors. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37: 93–103.
  50. *Simon D.M., Koenig G., Trenholme G.M.* Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 800–802.
  51. *Thompson R.L.* Cephalosporin, carbapenem, and monobactam antibiotics. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 821–834.
  52. *Tullio V., Cuffini A.M., Cavallo R. et al.* Effect of ceftriaxone on the phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human macrophages. *J. Chemother.* 1994; 6: 177–183.
  53. *Wang M., Dong H.J., Gong Z.H.* Effects of beta-lactam antibiotics on development of tolerance and dependence to morphine. *Yao Xue Xue Bao.* 2008; 43: 1094–1098.
  54. *Whitman C.B., Joseph J.M., Sjoholm L.O.* Cephalosporin-induced leukopenia following rechallenge with cefoxitin. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1327–1332.

## Глава 4 Бета-лактамы: карбапенемы и монобактамы

И.П. Балмасова, О.Ф. Еремина

По всеобщему признанию среди  $\beta$ -лактамов самым перспективным классом антибиотиков с наиболее широким спектром антибактериального действия считаются карбапенемы. Обладая бактерицидным свойством, они уничтожают грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. При этом важным для клинической практики свойством карбапенемов служит их устойчивость к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, что дает возможность применять их при лечении инфекций, вызванных продуцирующими  $\beta$ -лактамазы патогенными бактериями. Эти антибиотики используют при угрожающих жизни инфекциях, их рассматривают как последнюю возможность у пациентов с резистентными внутрибольничными инфекциями [31, 35, 52].

### 4.1. Фармакологическая характеристика

Первым представителем класса карбапенемов был тиенамицин, широкое внедрение которого в клиническую практику не состоялось, поскольку он обладал выраженной нестабильностью в растворенном состоянии. Тем не менее этот природный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces cattleya*, послужил основой для синтеза его амидин-производного, нашедшего широкое применение в современной медицине, — имипенема [8, 24, 27]. В настоящее время число карбапенемов постоянно растет, поскольку они занимают одно из ведущих мест в качестве антибиотиков резерва и препаратов для эмпирической терапии внутрибольничных инфекций, а также высококонтагиозных инфекций.

Клиническое значение, по данным последних лет, имеют четыре карбапенема: имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем (табл. 11). Только три из них (имипенем, меропенем, эртапенем) применяются в России и лицензированы в Евросоюзе; дорипенем находится на стадии внедрения в США и Японии; кроме того, в Японии и Южной Корее используют панипенем и биапенем [22, 26, 52], а в США — фаропенем [13].

**Таблица 11.** Современные карбапенемы и монобактамы

Карбапенемы	Монобактамы
Имипенем/циластатин	Азтреонам
Меропенем	
Эртапенем	
Дорипенем	
Панипенем	
Биапенем	
Фаропенем	

Имипенем — первый внедренный представитель класса карбапенемов. Этот антибиотик разрушается дегидропептидазой-1, локализованной в почечных канальцах. В связи с этим имипенем часто применяют в сочетании с ингибитором дегидропептидазы-1 циластином. Более поздние карбапенемы, такие как меропенем, эртапенем, дорипенем, устойчивы к действию дегидропептидазы-1, что позволяет не комбинировать их с ингибитором этого фермента [22, 60, 61].

Из монобактамов, или моноциклических  $\beta$ -лактамов, в клинической практике применяется только один антибиотик — азтреонам (см. табл. 11). Азтреонам изначально создавался как альтернатива аминогликозидам и предназначался для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями [2, 23].

Методология изучения антимикробных свойств карбапенемов связана с ис-

пользованием *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* при ведущем значении *Klebsiella pneumoniae* [29].

Подобно другим  $\beta$ -лактамам, карбапенемы нарушают синтез клеточной стенки бактерий путем взаимодействия и инактивации ПСБ. Спектр антимикробной активности карбапенемов (имипенема, меропенема, дорипенема) включает грамположительные и грамотрицательные бактерии как с аэробным, так и анаэробным типом дыхания [40], при этом карбапенемы способны быстрее других  $\beta$ -лактамов проникать через наружный мембраноподобный слой клеточной стенки грамотрицательных бактерий и оказывать выраженное постантибиотическое влияние [2, 9].

Отличительная особенность карбапенемов, как уже отмечалось, заключается в их устойчивости к действию  $\beta$ -лактамаз. Дело в том, что бактерии, продуцирующие БЛРС, устойчивы к пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам. Карбапенемы эффективны против таких бактерий, а также против бактерий, выделяющих AmpC- $\beta$ -лактамазы [40, 61].

Устойчивость к карбапенемам у бактерий развивается только в тех случаях, когда происходят структурные изменения их ПСБ или вырабатываются металло- $\beta$ -лактамазы, способные быстро разрушать карбапенемы, или когда происходят изменения бактериальных мембран вследствие нарушения выхода мембранных поринов [61]. При изучении механизмов устойчивости бактерий к карбапенемам на модели *Acinetobacter baumannii* была установлена возможность продукции ОХА-карбапенемаз [21].

Что касается особенностей антимикробного действия отдельных карбапе-

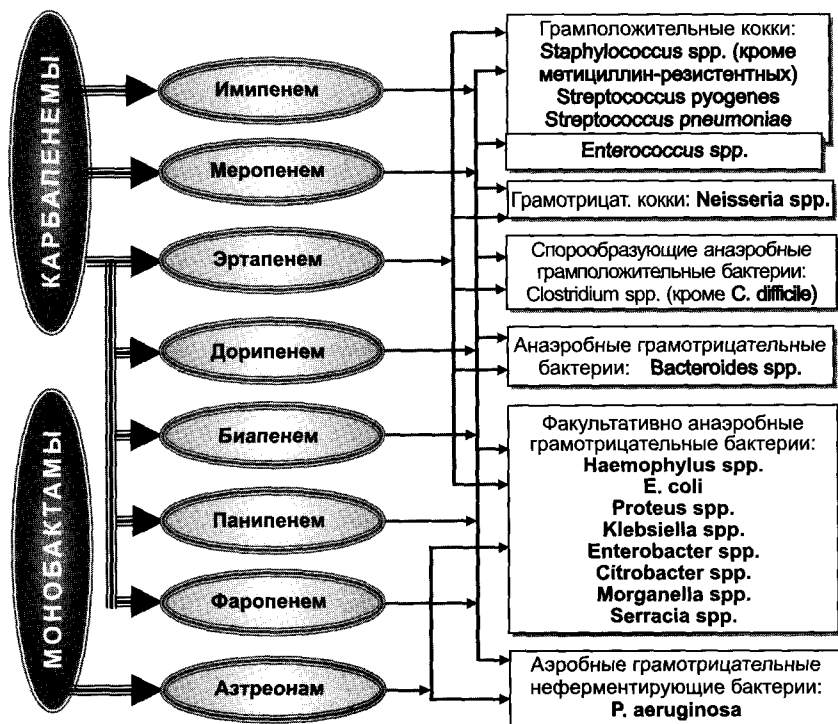


Рис. 21. Клинически значимый спектр antimicrobного действия антибиотиков из группы карбапенемов и монобактамов

немов (рис. 21), то имипенем и меропенем активны в отношении стрептококков, стафилококков (кроме метициллин-резистентных), *Neisseria*, *Haemophilus*, анаэробов, а также аэробных грамотрицательных госпитальных патогенов, включая *Pseudomonas* [22, 23].

Устойчивость к имипенему и меропенему установлена при лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентными микроорганизмами: *Streptococcus faecium*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa* [22, 33]. Подобно пенициллинам, карбапенемы способны подавлять энтерококки. В целом эффективность воздействия имипенема на аэробные грамположительные кокки выше, чем у меропенема, а у последнего выше активность в отношении аэробных грамотрицательных бактерий [22, 23, 40]. Отмечено постоянное нараста-

ние устойчивости к имипенему среди неферментирующих грамотрицательных бактерий [40].

Эртапенем структурно сходен с меропенемом и имеет перед последним преимущества в фармакодинамике [59]. Эртапенем, подобно имипенему и меропенему, демонстрирует широкий спектр антибактериальной активности против грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, устойчивых к  $\beta$ -лактамазам, в т. ч. БЛРС и AmpC. Однако он отличается от имипенема и меропенема ограничением активности в отношении *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, вызывающих внутрибольничные инфекции [15, 40, 60, 61].

Дорипенем — многообещающий новый карбапенем, но пока еще недоста-

точно изученный, сходен по свойствам с меропенемом, но более эффективно воздействует на *Pseudomonas aeruginosa* [1, 40, 61]. Кроме того, дорипенем формирует минимальную среди всех карбапенемов антибиотикоустойчивость у микроорганизмов [40].

Биапенем экспериментально сопоставим по антимикробному эффекту с имипенемом и, подобно дорипенему, наиболее активен против *Pseudomonas aeruginosa* [11, 36]. Панипенем, как и другие карбапенемы, обладает широким спектром антибактериальной активности, включая *Streptococcus pneumoniae* и штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы [18].

Относительно недавно был получен новый препарат из группы карбапенемов — фаропенем, преимуществом которого перед остальными препаратами этого ряда заключается в его пероральной форме. Этот антибиотик эффективен в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также анаэробов. Особенно подчеркивается его активность, направленная против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [5, 13, 17, 55].

Благодаря всем описанным свойствам роль карбапенемов наиболее высока в химиотерапии тяжелых инфекций различной локализации, а имипенем и меропенем — при внутрибольничных инфекциях [40, 56]. Чаще они используются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии, назначаемой до определения причинного микроорганизма [3, 7].

Азтреонам, будучи  $\beta$ -лактамом, обладает бактерицидным свойством, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий [2]. Это пер-

вый внедренный в клиническую практику монобактам, получаемый синтетическим путем. Если карбапенемы активны против всех основных патогенных микроорганизмов, то в спектр антибактериального действия азтреонама как монобактама входят только аэробные грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa* [14, 22, 23, 57]. Своеобразие антимикробного действия азтреонама частично обусловлено тем, что он устойчив ко многим  $\beta$ -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается  $\beta$ -лактамазами стафилококков, бактериоидов и БЛРС [2, 4].

Наряду с антимикробными свойствами фармакодинамика карбапенемов, обеспечивающая быстрое достижение ими концентрации в плазме крови, значительно превышающей МПК для бактерий, создает карбапенемам значительное преимущество перед другими  $\beta$ -лактамами [61]. Эффективность карбапенемов при продолжительном (получасовом) в/в введении возрастает и наиболее высока у пациентов в критическом состоянии и у пациентов с антибиотикоустойчивыми патогенами [39].

Основные фармакологические свойства и области применения различных карбапенемов и монобактамов представлены в табл. 12.

Большинство побочных эффектов карбапенемов связано с местами локализации препаратов и желудочно-кишечным дистрессом [40], в их число чаще всего входят тошнота и рвота [23].

Имипенем обладает нейротоксичностью, поэтому спектр его побочных эффектов более широк [2] и включает тошноту, рвоту, иногда головокружения и судороги, которые развиваются у 1–3% пациентов, особенно в случаях почечных

Таблица 12. Фармакологические свойства и клиническое применение карбапенемов и монобактамов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Карбапенемы</b>		
Имипенем	Применяется в/в; 0,5–1 г 4 раза в сутки; выводится почками — 76%; связывание с белками — 15–20% [5, 35]	Тяжелые внутрибольничные инфекции; смешанные анаэробные и аэробные инфекции; инфекции, вызванные <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ; инфекции на фоне нейтропении [2, 5, 8, 9, 22, 23]; профилактика тяжелого панкреатита [6, 37, 40, 51]
Меропенем	Применяется в/в; 0,5 г 3–4 раза в сутки; выводится почками — 75%; связывание с белками — 15–20% [2, 5, 38]	Тяжелые внутрибольничные инфекции; смешанные аэробные и анаэробные инфекции; инфекции, вызванные <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> [22, 23, 40]; бактериальные менингиты [7, 61]; легочные заболевания, тяжелый сепсис неустановленной этиологии; инфекции на фоне нейтропении [3, 8, 11, 16, 28, 32, 56]; осложнения цистозифроза, вентилятор-ассоциированных пневмоний [7, 28, 32]
Эртапенем	Применяется в/в; 1 г 1 раз в сутки; выводится почками — 80%; связывание с белками — 85–95% [2–5, 38, 60, 61]	Инфекции, вызванные <i>Enterobacteriaceae</i> ; внутрибрюшинные инфекции и женской половой системы, мочевых путей, кожи и мягких тканей [15, 40, 60, 61], высококонтагиозные инфекции [60]
Дорипенем (Дорипрекс)	Применяется в/в; 0,5 г 3 раза в сутки в течение 1 ч; выводится почками — 70%; связывание с белками — 8% [1]	Внутрибрюшинные инфекции; инфекции нижнего респираторного тракта (включая внутрибольничную пневмонию); смешанные инфекции мочевых путей, кожи и мягких тканей, женской половой системы; тяжелые инфекции уха, горла, носа; сепсис и эндокардит; инфекции ротовой полости, глаз, вызванные грамположительными и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями [40, 61]; пиелонефриты, внутрибольничные (вентилятор-ассоциированные) пневмонии [26]
Биапенем	Применяется в/в; 0,05–0,1 г/кг в сутки в течение 30 мин [58]	Тяжелые внутрибольничные инфекции; смешанные аэробные и анаэробные инфекции; инфекции, вызванные <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ; инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> , устойчивой к другим $\beta$ -лактамам; менингиты, пневмококковая пневмония [10, 11, 25, 36, 58]
Панипенем (Бетамипрон)	Применяется в/в; 0,5 г 1 раз в сутки в течение 1 ч [41]	Инфекции дыхательных и мочеполовых путей, вызванные <i>S. pneumoniae</i> и штаммами, продуцирующими $\beta$ -лактамазы [18, 41]
Фаропенем	Применяется внутрь; 0,3 г 2 раза в сутки [53]	Острый бактериальный синусит, острый отит, пневмония, хронический бронхит, инфекции кожи [5, 13, 53, 55]
<b>Монобактамы</b>		
Азтреонам	Применяется в/м, в/в; 1–2 г 2–3 раза в сутки; выводится почками — 70–80%; связывание с белками — 55–60% [4, 5, 22, 33]	Внутрибрюшинные инфекции и инфекции женской половой системы, мочевых путей, кожи и мягких тканей; септицемия. Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями [2, 22, 23]

нарушений или при болезнях ЦНС [22]. Аллергические реакции перекрестны ко всем карбапенемам, а в 50 % случаев возможна перекрестная аллергия с пенициллинами [2].

Азтреонам не обладает нефротоксичностью, слабо иммуногенен, реже других  $\beta$ -лактамов дает аллергические реакции, но не может использоваться при нарушениях свертываемости крови [23]. Описаны случаи супрессии клеток костного мозга вследствие длительного применения азтреонама, что сопровождалось нейтропенией, нормохромной анемией, тромбоцитопенией. После отмены азтреонама миелосупрессия проходила спонтанно [14].

## 4.2. Иммунотропные свойства

Сведений об иммунотропных эффектах карбапенемов в современной литературе немного, и касаются они преимущественно вопросов влияния этих препаратов на врожденный иммунитет (см. рис. 20).

У имипенема отмечены стимулирующие свойства в отношении полиморфно-ядерных лейкоцитов, в т. ч. влияние на фагоцитоз, бактерицидную активность, развитие «респираторного взрыва», антителозависимую цитотоксичность и способность к хемоаттракции [45–47, 50]. Кроме того, этот карбапенем подавлял продукцию лейкотриенов ( $LTB_4$ ) у полиморфно-ядерных лейкоцитов [50]. Имипенем оказывал воздействие и на функции макрофагов: способствовал быстрому уничтожению бактерий культурой зрелых моноцитов при низком уровне продукции ФНО [54]. Отмеченные эффекты карбапенемов были дозозависимыми.

Имипенем/циластатин, как и меропенем, в высоких концентрациях могут подавлять у человека некоторые антимикробные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов, в частности хемотаксис и фагоцитоз *Candida albicans*, а также уменьшать продукцию супероксидных радикалов у этих клеток. Меропенем в обычных дозировках потенцирует фагоцитоз и бактериальное уничтожение не только у нейтрофилов, но и у макрофальных клеток [9, 12, 34].

При анализе влияния феропенема на фагоцитоз у нейтрофилов K. Sato и соавт. [49] предположили, что в основе этих эффектов лежит способность препарата регулировать кальций-зависимую активность НАДФ-оксидазы.

M.U. Rahman, A. Mazumder [44] изучали влияние ряда антибиотиков на способность рекомбинантного ИЛ-2 индуцировать LAK-клетки и установили иммуносупрессивный эффект имипенема. В то же время карбапенемы не влияли на противоопухолевую активность НК-клеток [12].

Довольно подробно изучено влияние азтреонама на компоненты иммунной системы (рис. 22). Так, исследовалось влияние азтреонама на фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение *Staphylococcus aureus* в человеческих альвеолярных макрофагах. Азтреонам дозозависимо индуцировал фагоцитоз бактерий, которые не были чувствительны к этому антибактериальному агенту [59].

По данным J. Gutierrez Fernandez и соавт. [20], азтреонам индуцировал рост фагоцитоза у нейтрофилов в отношении *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, при этом действовал не прямо на нейтрофилы, а усиливал опсонизацию бактерий и их поглощение. Есть и альтернатив-

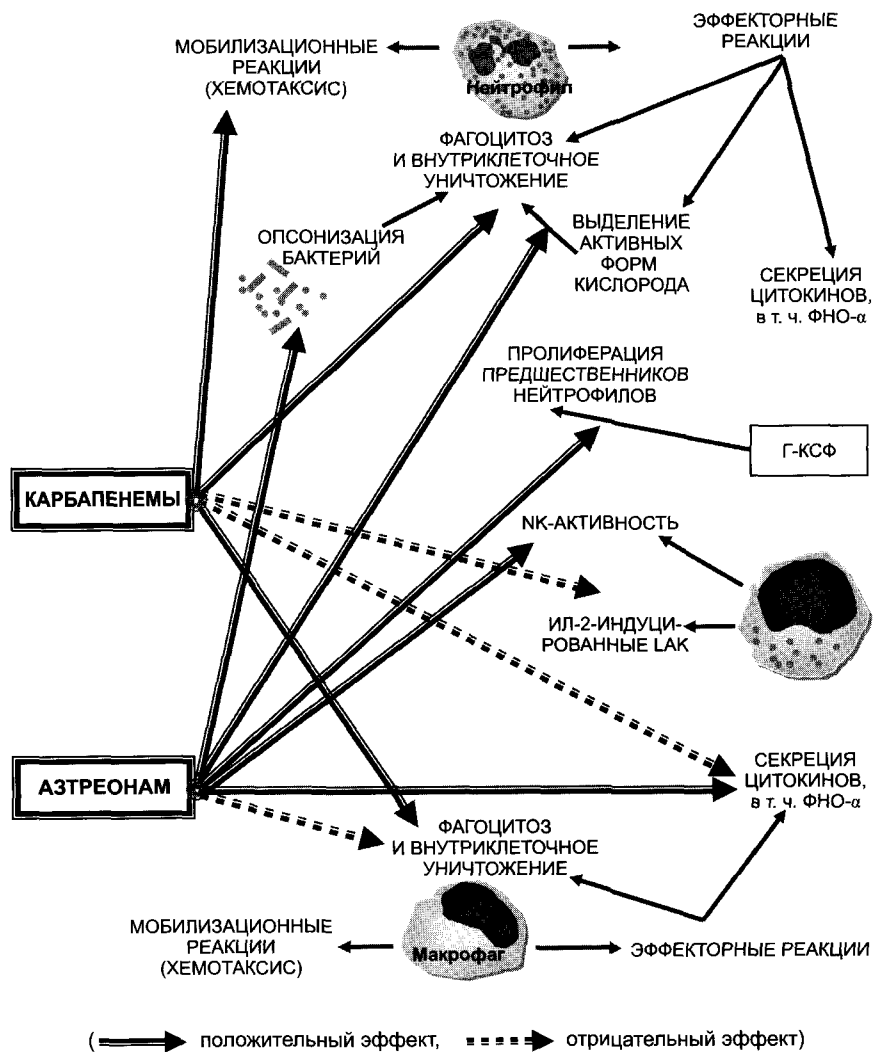


Рис. 22. Установленные к настоящему времени иммунотропные эффекты карбапенемов и монобактамов

ные данные, но они касались макрофагальных функций: азтреонам замедлял уничтожение кишечной палочки и способствовал значительному усилению продукции ФНО моноцитами [54].

Действие азтреонама на фагоцитоз было дозозависимым. Азтреонам не модифицировал хемотаксис в низких дозах, но при высоких дозировках существенно увеличивал поглощение и переваривание *Candida albicans* нейтрофилами [48].

Делались попытки изучить механизм действия монобактама на фагоцитоз. С одной стороны, инкубация *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* с азтреонамом усиливает чувствительность бактерий к внутриклеточному уничтожению полиморфно-ядерными лейкоцитами. Это происходит вследствие модификации бактериальных поверхностных структур путем повышения их гидрофобности, которая способствует ассоциации бактерий



с мембраной лейкоцита с последующим фагоцитозом и внутриклеточным уничтожением [43]. С другой стороны, преинкубация нейтрофилов с азтреонамом стимулирует фагоцитоз *E. coli*, не опсонизированных сывороточным IgG. IgG-опсонизация бактерий или добавление антибиотика во время фагоцитоза такого эффекта не давали [30]. Оказалось также, что азтреонам усиливает внутриклеточную антибактериальную активность перитонеальных макрофагов мышей против *E. coli* путем положительной кооперации антибиотика с кислород-независимыми микробицидными системами макрофагов [6].

При экспериментальном сепсисе у крыс, вызванном грамотрицательными бактериями, комбинация Г-КСФ и азтреонама вызывала выраженный лечебный эффект, который сопровождался ростом колониеобразующих функций нейтрофилов и одновременной супрессией хемотаксиса и депрессией продукции активных кислородных радикалов, при этом азтреонам сам по себе указанные эффекты не создавал, но усиливал действие Г-КСФ [19].

Установлено дозозависимое увеличение НК-активности спленоцитов и других иммунологических параметров под действием азтреонама, вследствие чего E. Ortega и соавт. [42] делают вывод о том, что азтреонам может использоваться для лечения пациентов с иммуносупрессией.

Таким образом, карбапенемы — наиболее перспективный класс антибиотиков среди  $\beta$ -лактамов и обладают наиболее широким спектром бактерицидного действия. Они устойчивы к действию большинства  $\beta$ -лактамаз, что дает возможность применять их при лечении инфекций, вызванных продуцирующими  $\beta$ -лактамазы грамположительными

и грамотрицательными патогенными бактериями. Роль карбапенемов наиболее высока в химиотерапии тяжелых инфекций различной локализации, а имипенема и меропенема — при внутрибольничных инфекциях. Чаще они используются как препараты резерва, но при угрожающих жизни инфекциях могут быть рассмотрены в качестве первоочередной эмпирической терапии, назначаемой до определения причинного микроорганизма.

Из монобактамов в клинической практике применяется только азтреонам, который служит альтернативой аминокликозидам и предназначается для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями.

Влияние карбапенемов и монобактамов на показатели врожденного иммунитета дозозависимо. Карбапенемы в обычных концентрациях усиливают фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение у макрофагов и нейтрофилов, способствуют образованию супероксидных радикалов НАДФ-зависимым путем. В высоких концентрациях эти антибиотики подавляют фагоцитарные функции. Карбапенемы снижают уровень продукции провоспалительного цитокина ФНО, а также подавляют ИЛ-2-индуцированное формирование LAK-клеток.

Азтреонам усиливает процессы опсонизации бактерий и внутриклеточное уничтожение у нейтрофилов, ослабляет внутриклеточное уничтожение у макрофагов, повышая продукцию ими ФНО, стимулирует биологические эффекты Г-КСФ, усиливает цитотоксическую активность НК-клеток.

Карбапенемы и азтреонам следует с осторожностью применять у пациентов со сниженным иммунитетом, строго регулируя дозу препарата.

# Литература

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Дорипенем — новый карбапенем на фармацевтическом рынке России. *Фраматека* 2008; 20: 39–45.
2. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000.
3. Белобородов В.Б. Клиническое значение оптимизации фармакокинетики и фармакодинамики меропенема. *Рос. мед. журн.* 2006; 14(4): 311–317.
4. Страчунский Л.С.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра. *Клин. микробиол. и антимикроб. тер.* 2005; 7: 233–236.
5. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов. *Инфек. и антимикроб. тер.* 2002; 4(2): 46–47.
6. Adinolfi L.E., Utili R., Dilillo M. et al. Intracellular activity of cefamandole and aztreonam against phagocytosed *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 24: 927–935.
7. Baldwin C.M., Lyseng-Williamson K.A., Keam S.J. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 803–838.
8. Birnbaum J., Kahan F.M., Kropp H., MacDonald J.S. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am. J. Med.* 1985; 78: 3–21.
9. Bustamente C.I., Drusano G.L., Tatem B.A., Standiford H.C. Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 26: 678–682.
10. Carlone N.A., Cuffini A.M., Tullio V., Cavallo G. Carbapenems and potential immunomodulating properties. In: *Immunotherapy of infections*. Ed. by K.N. Masihi. New York: Marcel Dekker, 1994: 167–176.
11. Chen H.Y., Livermore D.M. In vitro activity of biapenem, compared with imipenem and meropenem, against *Pseudomonas aeruginosa* strains and mutants with known resistance mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 33: 949–958.
12. Cornacchione P., Scaringi L., Capodicasa E. et al. In vitro effects of meropenem and imipenem/cilastatin on some functions of human natural effector cells. *Chemotherapy* 2000; 46: 135–142.
13. Critchley I.A., Karlowsky J.A., Draghi D.C. et al. Activities of Faropenem, an Oral  $\beta$ -Lactam, against Recent U.S. Isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 550–555.
14. Dallal M.M., Czachor J.S. Aztreonam-induced myelosuppression during treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *DICP* 1991; 25: 594–597.
15. DeRyke C.A., Banevicius M.A., Fan H.W., Nicolau D.P. Evaluation of the bactericidal activity of meropenem and ertapenem against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a neutropenic mouse thigh model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 1481–1486.
16. Drusano G.L., Sorgel F., Ma L. et al. Pharmacokinetics (PK) and penetration of meropenem (M) into epithelial lining fluid (ELF) in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2004. Abstract A-15.
17. Gettig J.P., Crank C.W., Philbrick A.H. Faropenem Medoxomil. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 80–90.
18. Goa K.L., Noble S. Panipenem/Betamipron. *Drugs* 2003; 63: 913–925.
19. Goya T., Torisu M., Doi F., Yoshida T. Effects of granulocyte colony stimulating factor and monobactam antibiotics (Aztreonam) on neutrophil functions in sepsis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 278–284.
20. Gutierrez Fernandez J., Alados Arboledas J.C., Castillo Perez A.M. et al. Changes in phagocytosis of aerobic bacteria by neutrophils after exposure to subinhibitory concentrations of aztreonam and ciprofloxacin. *An. Med. Intern.* 1990; 7: 63–66.

21. Gur D., Korten V., Unal S. et al. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program sites. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57: 1529–1532.
22. Hellinger W.C., Brewer N.S. Imipenem. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 1074–1081.
23. Hellinger W.C., Brewer N.S. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 420–434.
24. Kahan F.M., Kropp H., Sundelof J.G., Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983; 12: 1–35.
25. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008; 33: 203–210.
26. Keam S.J. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021–2057.
27. Kropp H., Gerckens L., Sundelof J.G., Kahan F.M. Antibacterial activity of imipenem: the first thienamycin antibiotic. *Rev. Infect. Dis.* 1985; 7: 389–410.
28. Kuti J.L., Nightingale C.H., Knauff R.F., Nicolau D.P. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin. Ther.* 2004; 26: 493–501.
29. Koomanachai P., Crandon J.L., Kuti J.L., Nicolau D.P. Comparative pharmacodynamics for intravenous antibiotics against Gram-negative bacteria in Europe between 2002 and 2006: a report from the OPTAMA program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009; 33: 348–353.
30. Lingaas E., Midtvedt T. The influence of cefoperazone, cefotaxime, ceftazidime and aztreonam on phagocytosis by human neutrophils in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 701–710.
31. Lister P.D. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Exp. Rev. AntiInfect. Ther.* 2007; 5: 793–809.
32. Lorente L., Lorenzo L., Martin M.M. et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 219–223.
33. Lyon J.A. Imipenem/cilastatin: the first carbapenem antibiotic. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1985; 19: 895–899.
34. Mafra G., Berlinghieri M.C., Foca A. Meropenem: effects on human leukocyte function and interleukin release. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1995; 5: 129–133.
35. Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin. Ther.* 2004; 26: 1187–1198.
36. Muto Y., Mikami Y., Sakakibara S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biapenem, a carbapenem antibiotic, in rat experimental model of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 125–132.
37. Naruse S., Wang Y., Kitagawa M. et al. Long-term effects of nafamostat and imipenem on experimental acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2000; 21: 290–295.
38. Nicolau D.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 15: 32–40.
39. Nicolau D.P. Pharmacodynamic optimization of  $\beta$ -lactams in the patient care setting. *Crit. Care* 2008; 12: 2.
40. Nicolau D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 23–37.
41. Ohashi N., Uematsu T., Nagashima S. et al. Pharmacokinetics of panipenem/betamipron in patients with end-stage renal disease. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 24–31.
42. Ortega E., de Pablo M.A., Gallego A.M. et al. Effects of aztreonam on natural immunity in mice. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 13: 41–46.
43. Pruell H., Lewis G., McDonald P.J. Enhanced susceptibility of gram-negative bacteria to phagocytic killing by human polymorphonuclear leucocytes after brief exposure to aztreonam. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988; 22: 675–686.
44. Rahman M.U., Mazumder A. The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30: 249–252.

45. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Stimulation of phagocytic processes and antibody-dependent cellular cytotoxicity of human neutrophils by cefmetazole. *Microbiol. Immunol.* 1991; 35: 545–556.
46. *Rodriguez A.B., Barriga C., De la Fuente M.* Mechanisms of action involved in the chemoattractant activity of three  $\beta$ -lactamic antibiotics upon human neutrophils. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41: 931–936.
47. *Rodriguez A.B., Hernanz A., De la Fuente M.* Effect of three  $\beta$ -lactam antibiotics on ascorbate content, phagocytic activity and superoxide anion production in human neutrophils. *Cell Physiol. Biochem.* 1991; 1: 170–176.
48. *Rodriguez A.B., Sanchez C., Barriga C.* Effect of aztreonam upon human polymorphonuclear leukocyte functions. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1992; 15: 131–136.
49. *Sato K., Sato N., Shimizu H. et al.* Faropenem enhances superoxide anion production by human neutrophils *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 337–341.
50. *Scheffer J., Koller J., Cullmann W., Konig W.* Effects of cefaclor, cefetamet and RO 40-6890 on inflammatory response of human granulocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30: 57–66.
51. *Schwarz M., Poch B., Isenmann R. et al.* Effect of early and late antibiotic treatment in experimental acute pancreatitis in rats. *Langenbecks Arch. Surg.* 2007; 392: 365–730.
52. *Shah P.M.* Parenteral carbapenems. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14: 175–180.
53. *Siegert R., Berg O., Gebanno P. et al.* Comparison of the efficacy and safety of faropenem daloxate and cefuroxime axetil for the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis in adults. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2003; 260: 186–194.
54. *Simon D.M., Koenig G., Trenholme G.M.* Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 800–802.
55. *Stone K.C., Dagan R., Arguedas A. et al.* Activity of Faropenem against Middle Ear Fluid Pathogens from Children with Acute Otitis Media in Costa Rica and Israel. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 2230–2235.
56. *Thalhammer F., Traunmuller F., El Menyawi I. et al.* Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43: 523–527.
57. *Thompson R.L.* Cephalosporin, carbapenem, and monobactam antibiotics. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 821–834.
58. *Toynaga Y., Ishihara T., Tezuka T. et al.* Pharmacokinetic and clinical studies on biapenem (L-627) in the pediatric field. *Japan. J. Antibiot.* 1995; 47: 1691–1705.
59. *Velluti G., Garuti G.C., Bonucchi M.E. et al.* Activity of aztreonam in pneumology, Part 2: Influence on phagocytosis and intracellular killing of human alveolar macrophages. *J. Chemother.* 1994; 6: 44–49.
60. *Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M. et al.* Ertapenem: review of a new carbapenem. *Exp. Rev. AntiInfect. Ther.* 2005; 3: 23–39.
61. *Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L. et al.* Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67: 1027–1052.

## Глава 5 Гликопептиды и липопептиды

И.П. Балмасова, М.Н. Зайцева

В последнее десятилетие отмечается резкое увеличение частоты стафилококковых и стрептококковых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, устойчивыми ко всем  $\beta$ -лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам и карбапенемам), а также макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и другим антибактериальным препаратам. Такой полирезистентностью характеризуются так называемые метициллин-резистентные (или оксациллин-резистентные) стафилококки — *Staphylococcus aureus* и коагулазаотрицательные *Staphylococcus epidermidis*, пенициллин-резистентные стрептококки *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, полирезистентные энтерококки *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. В клинической практике это означает, что целый ряд известных заболеваний, вызванных такими возбудителями, не поддается традиционным схемам лечения. В связи с этим резко возросла

потребность в антибиотиках, относящихся к группам гликопептидов и липопептидов, высокоактивных в отношении названных микроорганизмов [51].

### 5.1. Фармакологическая характеристика

Гликопептиды и липопептиды — антибиотики узкого спектра действия, общепризнанные препараты выбора для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками: стафилококками, стрептококками и энтерококками. Механизм действия гликопептидов отличен от такового других антибиотиков и представляет собой блокирование синтеза пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий путем необратимого связывания с концевым участком аминокислотного мостика, участвующего в образовании поперечных сшивок меж-

ду полисахаридными цепями D-Ala-D-Ala. Основной механизм действия липопептидов связан с нарушением функции бактериальных мембран. Благодаря указанным механизмам такие антибиотики

вызывают выраженный бактерицидный эффект [3, 37, 51].

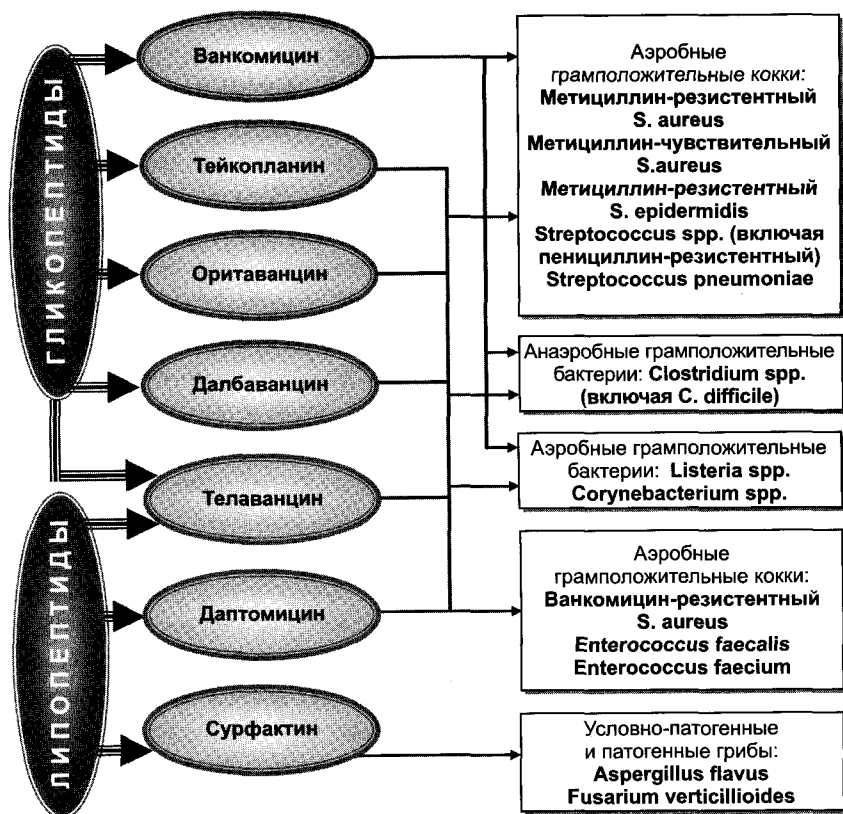
Современная классификация гликопептидов и липопептидов представлена в табл. 13.

**Таблица 13.** Классификация гликопептидов и липопептидов [2, 3]

Гликопептиды		Липопептиды	Липогликопептиды
Природные	Полусинтетические и синтетические	Даптомидин	Телавандин
Ванкомицин Тейкопланин	Оривандин Далбавандин	Сурфактин	

Природные гликопептиды влияют на стафилококки (включая золотистый, эпидермальный, метициллин-резистентный), стрептококки (включая *S. pyogenes*, *S. agalacticae*, *S. bovis*, *S. equinis*, *S. viridans*), энтерококки (включая *E. fae-*

*calis* и *E. faecium*), пневмококки (включая пенициллин-резистентные), а также на коринебактерии и клостридии (включая *C. difficile*). Ванкомицин дополнительно воздействует на актиномицеты (рис. 23) [64, 65].



**Рис. 23.** Клинически значимый спектр antimicrobного действия антибиотиков из группы гликопептидов и липопептидов

Ванкомицин, введенный в медицинскую практику полвека назад как препарат для лечения инфекций, вызванных продуцирующим  $\beta$ -лактамазы *Staphylococcus aureus*, на протяжении почти 30 лет оставался единственным представителем антибиотиков из группы гликопептидов [65]. В прошлом ванкомицин использовался как альтернативный препарат при лечении стафилококковых и стрептококковых инфекций у пациентов с аллергией к пенициллинам или при инфекционных осложнениях гемодиализа [55]. В США и, в значительно меньшей степени, в других регионах ванкомицин назначали для приема внутрь при диарее, вызванной *Clostridium difficile*, и колите [5, 31]. Рост использования ванкомицина сопровождался в США ростом резистентности к энтерококкам [31, 46]. Это послужило основанием для введения ограничений на применение гликопептидов с целью поддержать их активность при инфекциях, возбудители которых устойчивы к другим антибиотикам [15].

На метициллин-чувствительные стафилококки ванкомицин воздействует слабее, чем пенициллины из группы производных изоксазола. В связи с этим назначения ванкомицина при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными штаммами стафилококков, следует избегать, особенно в опасных для жизни ситуациях, например при эндокардите. При тяжелых инфекциях основными показаниями к применению ванкомицина служат инфекции, вызванные метициллин-резистентными стафилококками; серьезные дифтероидные инфекции, вызванные пенициллин-резистентными штаммами, или у пациентов с аллергией к  $\beta$ -лактамам антибиотикам; инфекции ЦНС, вызванные пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae* (в ком-

бинации с цефотаксимом или цефтриаксоном); антибиотик-ассоциированный колит, угрожающий жизни или не отвечающий на лечение метронидазолом. В последнем случае ванкомицин назначается исключительно внутрь [2, 64].

Учитывая противостафилококковые эффекты ванкомицина, этот препарат используют для импрегнации цемента в стоматологии [45], для предварительной обработки костных и сосудистых трансплантатов [12, 36].

В середине 1980-х годов на фармацевтическом рынке появился тейкопланин. Тейкопланин назначается по тем же показаниям, что и ванкомицин, кроме инфекций ЦНС. При колите опыт применения тейкопланина значительно меньше, чем ванкомицина. К преимуществам тейкопланина перед ванкомицином относятся особенности его фармакокинетики, а также высокая эффективность этого препарата в комбинации с гентамицином при энтерококковом эндокардите [66]. В то же время к тейкопланину отмечается более выраженная резистентность стафилококков; оптимальные режимы дозирования препарата при некоторых инфекциях не уточнены [2, 3].

Существенным недостатком природных гликопептидов считается постоянное нарастание распространенности резистентных к ним штаммов возбудителей [51]. Так, устойчивость энтерококков к ванкомицину представляется серьезной проблемой и связана, как правило, с изменениями структуры концевых участков аминокислотных мостиков при формировании пептидогликана клеточной стенки бактерий с участием металлопептидаз, что в 1000 раз уменьшает способность клеточной стенки к присоединению гликопептида [37]. Развитие устойчивости метициллин-резистен-

тных стафилококков к ванкомицину связано с мутациями гена, отвечающего за синтез транспортера АТФ-присоединяющего комплекса [41]. Попытка решить эту проблему привела к необходимости создания полусинтетических и синтетических аналогов гликопептидов.

Среди синтезированных соединений гликопептидного строения требованиям «идеального» гликопептида в наибольшей степени отвечает оритаванцин и далбаванцин [2].

Оритаванцин (LY333328) был создан компанией Eli Lilly [65]. Активность препарата в отношении стафилококков аналогична таковой ванкомицина. В случае энтерококков оритаванцин превосходит ванкомицин и тейкопланин (МПК < 1 мг/л), проявляя одинаковую эффективность при гликопептид-чувствительных и гликопептид-резистентных штаммах. Оритаванцин также оказывает мощное действие на пенициллин-чувствительные и пенициллин-резистентные пневмококки. Он высокоактивен и в отношении других грамположительных микроорганизмов, включая другие стрептококки, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.* и коринебактерии [9]. На грамотрицательные бактерии, в т. ч. *Haemophilus influenzae*, препарат не действует.

Механизм действия оритаванцина отличается от такового ванкомицина и тейкопланина. Наряду с угнетением синтеза клеточной стенки на этапе трансгликозирования в процессе биосинтеза пептидогликанов препарат, подвергаясь димеризации, может также связываться с цитоплазматической мембраной, изменяя ее свойства [4]. Показано наличие у оритаванцина постантибиотического эффекта в отношении ванкомицин-устойчивых энтерококков и метициллин-резистентных стафилококков [4]. При

одновременном применении оритаванцина с аминогликозидами проявляется синергичный эффект [42, 70]. Ампициллин усиливает бактерицидную активность оритаванцина, не вступая с ним в истинно синергическое взаимодействие, и удлиняет постантибиотический эффект гликопептида [6].

Оритаванцин был изучен на моделях трудно поддающихся лечению инфекций. При экспериментальном эндокардите у кроликов при однократном введении в сутки он проявлял равную с ванкомицином активность [27]. В экспериментах на животных оритаванцин оказывал бактерицидное действие при пневмококковом менингите, хотя его концентрация в ЦНС достигала лишь 5% от концентрации в сыворотке [18]. Препарат проявлял активность при эндокардитах, вызванных гликопептид-резистентными энтерококками [56]. Клиническая эффективность оритаванцина нуждается в дальнейшем уточнении.

Далбаванцин (B1397) — полусинтетическое производное естественного гликопептида A40926. По активности в отношении стафилококков далбаванцин превосходит ванкомицин, тейкопланин и, до некоторой степени, оритаванцин. Далбаванцин эффективнее, чем другие гликопептиды, воздействует на *Streptococcus pyogenes* [14, 22, 26, 38]. Высокая активность далбаванцина в отношении ванкомицин-чувствительных *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, а также пенициллин-резистентных пневмококков и оксациллин-резистентных *Staphylococcus aureus* была подтверждена в исследовании большого числа клинических образцов, полученных в Европе и США [25, 61]. Подобно оритаванцину, далбаванцин оказывает бактерицидное действие и проявляет синергизм с ампициллином [64].



Эффективность и безопасность далбаванцина находятся в стадии клинического изучения у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными грамположительными микроорганизмами, и при других внутрибольничных инфекциях [58, 64]. В исследовании инфекций кожи и мягких тканей, возбудителями которых были метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus*, далбаванцин не уступал по эффективности препаратам сравнения (клиндамицин, цефтриаксон, ванкомицин или цефазолин) [58].

В США имеется интересный опыт использования далбаванцина в сочетании с сибиреязвенной вакциной для экстренной профилактики сибирской язвы при однократном введении в течение ближайших дней после заражения [32].

Даптомицин — первый представитель нового класса антибиотиков, циклических липопептидов. В силу особенностей структуры механизм действия даптомицина отличается от такового у всех известных в настоящее время антибиотиков. Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющих гидрофильное ядро и гидрофобный хвост. Гидрофобный хвост посредством кальций-зависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грамположительных бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме. В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки. Препарат характеризуется быстро проявляющимся бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных

возбудителей, включая метициллин-резистентные стафилококки, ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентные энтерококки. Он оказывает сильное влияние на бактерии как в стадии роста, так и в стационарной фазе. В клинических испытаниях даптомицин продемонстрировал хороший профиль безопасности и эффективности, сопоставимый со стандартной терапией осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Вероятность формирования резистентности среди бактерий низка из-за уникальности механизма действия препарата. Даптомицин применяется в клинической практике с 2003 г. в США и с 2006 г. в Европе [3, 51]. В других исследованиях было показано, что активность даптомицина против метициллин-резистентного стафилококка, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* была либо сопоставима с ванкомицином и тейкопланином, либо выше, чем у ванкомицина [13, 39].

Помимо даптомицина к группе липопептидов принадлежит сурфактин. Сурфактин — природный антибиотик, полученный из спорообразующих бактерий *Bacillus subtilis* [63], и, подобно даптомицину, обладает способностью к взаимодействию с клеточными мембранами [19]. Сурфактин характеризуется широким спектром биологической активности, что создает определенные проблемы его клинического внедрения; в то же время ему присущи уникальные антимикробные свойства, например противогрибковое действие в отношении афлатоксин-продуцирующих грибов *Aspergillus flavus* [43] и патогенных грибов *Fusarium verticillioides* [59]. В связи с этим рассматриваются перспективы возможного использования сурфактина как препарата противогрибкового действия.

В последние годы на стадии разработки находится еще один новый антибиотический препарат, но уже из группы липогликопептидов — телаванцин. Установлено, что телаванцин проявляет зависящую от времени и концентрации активность в отношении вне- и внутриклеточных *Staphylococcus aureus* с различными типами резистентности (метициллин-устойчивые, метициллин-чувствительные, ванкомицин-устойчивые, ванкомицин-чувствительные) [7]. Более того, было обнаружено, что телаванцин действует на стафилококки даже при условии формирования ими биопленок — фактора колонизации этим высокопатогенным микроорганизмом органов и тканей. Телаванцин был более эффективен, чем ванкомицин и тейкопланин, и приводил к большому сокращению бактерий в биопленках, особенно в отношении штаммов *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к гликопептидам [17].

В табл. 14 отражены фармакологические свойства и клиническое применение гликопептидов и липопептидов.

Наиболее распространенные побочные эффекты гликопептидов — флебит в месте введения, а также нефро- и ототоксичность [65]. Последняя вызывает особое беспокойство, т. к. может носить необратимый характер. Метаанализ 11 клинических исследований показал, что тейкопланин статистически значимо реже (21,9 vs 13,9%), чем ванкомицин, вызывает тяжелые побочные эффекты, прежде всего нефротоксические реакции и синдром «красной шеи» [68]. Синдром «красной шеи» обычно сопровождается приливом крови к шеи, лицу, болью и мышечным спазмом в груди и спине; появляется зуд, крапивница, резко снижается АД. Это псевдоаллергическая реакция, возникающая при быстром введе-

нии препаратов, при этом частота этого синдрома определяется степенью очистки инъекционных лекарственных форм [2]. Риск нефро- и ототоксичности гликопептидов значительно повышается при сочетанном применении с аминогликозидами и другими препаратами, вызывающими нарушения слуха и функции почек [16]. К числу редких токсических проявлений гликопептидов относятся нейтропения, тромбоцитопения, лихорадка, буллезный дерматоз, некротизирующий кожный васкулит и токсический эпидермальный некролиз [30, 40, 52, 57].

## 5.2. Прочие биологические свойства

Среди гликопептидов есть не только антибиотики с выраженным антибактериальным действием, но и противоопухолевые препараты, к числу которых принадлежит блеомицин. Блеомицин представляет собой смесь цитотоксических гликопептидов, взаимодействующих одновременно с двухвалентным железом и ДНК. Он вызывает разрывы одной или обеих цепей ДНК посредством образования свободных радикалов кислорода. Цитотоксическое действие блеомицина проявляется главным образом в период  $G_2$  и в митозе. Применяют блеомицин в основном при плоскоклеточном раке слизистых оболочек полости рта, носоглотки, гортани, пищевода, легкого, щитовидной железы, шейки матки, а также при раке полового члена, тератобластоме, раке толстой кишки [1, 11, 71].

Поскольку в основе противоопухолевого действия блеомицина лежит индукция клеточного апоптоза с участием активных кислородных радикалов, цитотоксические эффекты этого антибиотика

Таблица 14. Фармакологические свойства и клиническое применение гликопептидов и липопептидов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природные гликопептиды</b>		
Ванкомицин	Применяется внутрь; 0,25 г 4 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки; выводится почками; связывание с белками — 55 % [3]	Стафилококковые и стрептококковые инфекции у пациентов с аллергией и при инфекционных осложнениях гемодиализа [54]; диарея, вызванная <i>Clostridium difficile</i> , колит [5, 31]; инфекции любой локализации, вызванные стафилококками (в т. ч. метициллин-резистентными), <i>E. faecium</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. bovis</i> , <i>C. difficile</i> (инфекционный эндокардит, псевдомембранозный колит, фебрильная нейтропения) [5, 6, 13, 14, 25, 26, 32]
Тейкопланин	Применяется в/м, в/в; 0,2–0,4 г 1 раз в сутки или 6 мг/кг 1 раз в сутки; выводится почками — 40–50%; связывание с белками — 90 % [3]	Инфекции, вызванные преимущественно грамположительными микроорганизмами [2, 3, 4, 66]
<b>Полусинтетические и синтетические гликопептиды</b>		
Оритаванцин	Применяется внутрь; 1,5–3 мг/кг в сутки [67]; выводится почками; связывание с белками — 87 % [47]	Эндокардит [27, 56], пневмококковый менингит [18]
Далбаванцин	Применяется в/в; 0,5–1 г 1 раз в неделю; выводится почками [25, 58]	Инфекции кожи и мягких тканей [58]; экстренная профилактика сибирской язвы [32]
<b>Липопептиды</b>		
Даптомицин	Применяется в/в; 4–8 мг/кг однократно; выделяется с мочой — 78 %, с калом — 6%; связывание с белками — 92 % [21, 35, 51]	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей [67]
<b>Липогликопептиды</b>		
Телаванцин	Применяется в/в; 7,5–15 мг/кг 1 раз в сутки; выводится почками; связывание с белками — 93 % [47]	Инфекции, вызванные вне- и внутриклеточными <i>Staphylococcus aureus</i> с различными типами резистентности (в т. ч. метициллин-устойчивые, ванкомицин-устойчивые) [7, 17]

выходят за рамки только противоопухолевых свойств и развивается индукция фиброза и патологических процессов аутоиммунной природы [23, 24, 29, 69].

### 5.3. Иммуотропные свойства

Как и многие другие антибиотики, гликопептиды оказывают влияние на фагоцитарные функции (рис. 24).

Тейкопланин в любой концентрации усиливал фагоцитоз не только макрофагов, но и нейтрофилов, а ванкомицин давал такой эффект только в высоких концентрациях [50]. Внутриклеточное уничтожение у нейтрофилов усиливалось после инкубации с тейкопланином и ванкомицином, при этом уменьшалось количество внутриклеточно распо-

ложенного *Staphylococcus aureus* [49]. Однако последнюю модель вряд ли можно считать корректной, поскольку стафилококк проявляет чувствительность к гликопептидам.

С этой точки зрения более оправданы модели с использованием *Candida albicans*, которая проявляет природную устойчивость к тейкопланину и ванкомицину. На этой модели изучались фагоцитарные функции нейтрофилов с учетом временного фактора и концентрации антибиотиков.

Так, было установлено, что тейкопланин и ванкомицин увеличивают субстратную адгезию и хемотаксис перитонеальных макрофагов. Прилипание к поверхности перитонеальных макрофагов *Candida albicans* происходило только под влиянием ванкомицина. Оба антибиотика усиливали восстановление

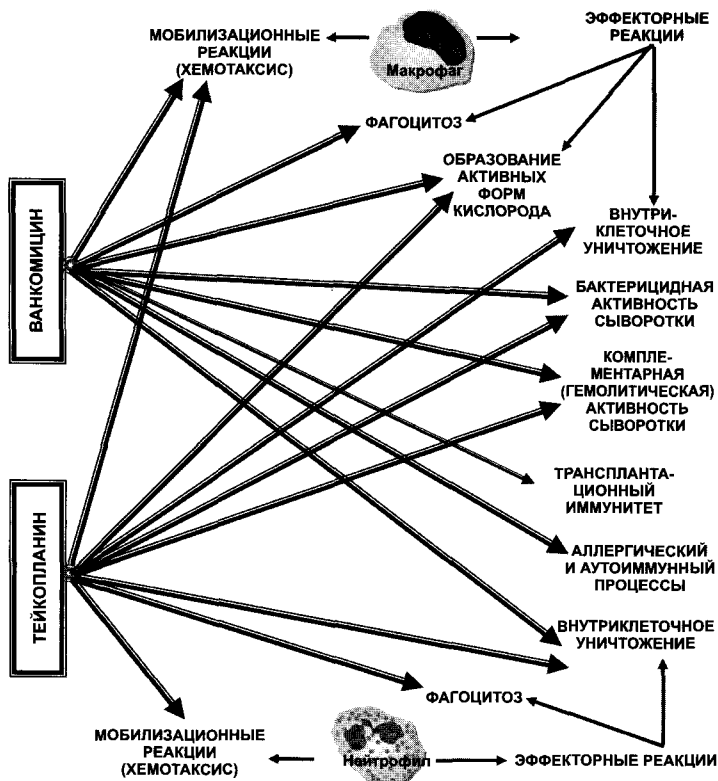


Рис. 24. Установленные к настоящему времени иммуотропные эффекты гликопептидов

нитросинего тетразолия в НСТ-тесте. Внутриклеточное переваривание *Candida albicans* увеличивалось только на фоне тейкопланина [8].

В исследованиях оценивали прежде всего способность гликопептидов проникать в клетки, поскольку попадание антибиотиков в фагоциты необходимо для проявления их активности в отношении внутриклеточных микроорганизмов. Оказалось, что тейкопланин способен проникать в человеческие полиморфно-ядерные лейкоциты в присутствии *Candida albicans* уже через 1 мин от начала инкубирования. Помимо этого тейкопланин повышал процент гибели предварительно поглощенных *Candida albicans*, который зависел от времени инкубации с антибиотиком [53].

Процесс прилипания клеток микроорганизма к поверхности полиморфно-ядерных лейкоцитов усиливался тейкопланином независимо от концентрации, а ванкомицин слабо влиял на этот процесс. Увеличение подвижности фагоцитов развивалось через 30 мин под влиянием обоих антибиотиков, но статистически значимым оно было лишь под действием тейкопланина. Хемотаксис статистически значимо повышал только ванкомицин в концентрации 50 мг/л. Поглощение *Candida albicans* и кандидацидное действие усиливались тейкопланином [44].

Оба антибиотика влияли и на бактерицидные свойства сыворотки. Так, тейкопланин и ванкомицин увеличивали гемолитическую активность сыворотки и уменьшали количество колоний *Staphylococcus aureus* в присутствии сыворотки, обработанной и тем, и другим антибиотиком [54]. На экспериментальной модели энтерококкового эндокардита крыс бактерицидные свойства сыворотки преимущественно возрастали под влиянием

ванкомицина [20]. При этом необходимо учитывать тот факт, что в системе *in vivo* на проявление этих эффектов влияло еще одно обстоятельство. Было показано, что гибель микроорганизмов под действием гликопептидов приводит к высвобождению D-фрагментов пептидогликана, которые вступают во взаимодействие с антибиотиками и ослабляют их влияние на факторы иммунного ответа [33].

На уровне целостного организма экспериментальное введение ванкомицина, тейкопланина, даптомицина в течение 7 дней не влияло на число полиморфно-ядерных лейкоцитов или массу селезенки. Не изменялись значимо и функции этих клеток под действием всех трех антибиотиков. Не отмечено их влияния на число гемолитических бляшек в тесте Эрне и на развитие ГЗТ в ответ на эритроциты барана как признаков гуморального и клеточного иммунных ответов [62].

Несмотря на эти данные, полученные в отсутствие патологических процессов, следует признать, что гликопептидам свойственно преобладание стимулирующих эффектов на иммунную систему. Отмечено замедление приживления аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, вызванное ванкомицином, что служит косвенным признаком роста активности клеточных факторов иммунного ответа [28]. Есть свидетельства индукции гуморальных иммунопатологических процессов: описано несколько случаев IgA-обусловленного буллезного дерматоза, обычно имеющего аутоиммунную природу и служащего проявлением лекарственной аллергии, вызванной ванкомицином [10]; установлена аллергическая природа полиморфной эритемы, индуцированной ванкомицином [48].

Таким образом, гликопептиды и липопептиды — антибиотики узкого спектра действия, считаются общепризнанными препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками: стафилококками, стрептококками и энтерококками.

Липопротеид даптомицин характеризуется быстро проявляющимся бактерицидным действием на широкий спектр грамположительных возбудителей, включая метициллин-резистентные стафилококки, ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентные энтерококки; липопротеид сурфактин обладает противогрибковыми свойствами, а липогликопротеид телаванцин проявляет зависящую от времени и концентрации активность в отношении вне- и внутриклеточных *S. aureus* с различными типами резистентности.

Среди гликопептидов есть не только антибиотики с выраженным антибактериальным действием, но и противоопухолевые препараты.

Гликопептиды оказывают влияние на фагоцитарные функции нейтрофилов и макрофагов: стимулируют мобилизационные реакции, поглотительную способность, внутриклеточное уничтожение. Эти препараты повышают бактерицидную и комплементарную активность сыворотки.

Иммунодефицитные состояния не считаются противопоказанием для применения гликопептидов, в то же время их следует с осторожностью назначать лицам с аллергическими реакциями в анамнезе и признаками аутоиммунных процессов.

## Литература

1. **Вошинников Е.И.** Цитотоксическое действие конъюгатов блеомицина с инсулином и пептидами, содержащими последовательность RGD: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2004.
2. **Ушкалова Е.А.** Новые антибиотики группы гликопептидов. Фарматека 2005; 100(4-5): 44-49.
3. **Яковлев В.П., Яковлев С.В.** Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов. Инфек. и антимикроб. тер. 2002; 4(2): 46-47.
4. **Allen N.E., Nicas T.I.** Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. FEMS Microb. Rev. 2003; 26: 511-532.
5. **Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M.** Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect. Dis. 2005; 5: 549-557.
6. **Baltch A.L., Smith R.P., Ritz W. et al.** Comparison of Inhibitory and Bactericidal Activities and Postantibiotic Effects of LY333328 and Ampicillin Used Singly and in Combination against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 2564-2568.
7. **Barcia-Macay M., Lemaire S., Mingeot-Leclercq M.P. et al.** Evaluation of the extracellular and intracellular activities (human THP-1 macrophages) of telavancin versus vancomycin against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 58: 1177-1184.
8. **Barriga C., Pedrera I., Rodriguez A.B.** Comparative study of the effect of teicoplanin and vancomycin upon the phagocytic process of peritoneal macrophages. Rev. Esp. Fisiol. 1996; 52: 215-222.
9. **Biavasco F., Vignaroli C., Lupidi R. et al.** In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 2165-2172.
10. **Billet S.E., Kortuem K.R., Gibson L.E., El-Azhary R.** A morbilliform variant of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. Arch. Dermatol. 2008; 144: 774-778.
11. Bleomycin: current status and new developments. Ed. by S.K. Carter. New York, 1978.
12. **Buffaro M.A., Pusso R., Piccaluga F.** Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-

- stage revision results. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87: 314–319.
13. *Caillon J., Juvin M.E., Pirault J.L., Drugeon H.B.* Bactericidal effect of daptomycin (LY 146032) compared with vancomycin and teicoplanin against gram-positive bacteria. *Pathol. Biol. (Paris)* 1989; 37: 540–548.
  14. *Candiani G., Abbondi M., Borgonovi M. et al.* In vitro and in vivo antibacterial activity of BI-397, a new semi-synthetic glycopeptide antibiotic. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 179–192.
  15. *Centers for Disease Control.* Nosocomial enterococci resistant to vancomycin. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 1993; 45: 597–599.
  16. *Elting L.S., Rubinstein E.B., Kurtin D. et al.* Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998; 83: 2597–2607.
  17. *Gander S., Kinnaird A., Finch R.* Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 337–343.
  18. *Gerber J., Smirnov A., Wellner A. et al.* Activity of LY333328 in experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* strain susceptible to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2169–2172.
  19. *Giuliani A., Pirri G., Bozzi A. et al.* Antimicrobial peptides: natural templates for synthetic membrane-active compounds. *Cell Mol. Life Sci.* 2008; 65: 2450–2460.
  20. *Gold M.J., Calmon J., Wendeler M. et al.* Synergistic bactericidal activity of rat serum with vancomycin against enterococci. *J. Infect. Dis.* 1991; 163: 1358–1361.
  21. *Gonzalez-Ruiz A., Richardson J.* Are glycopeptides still appropriate and convenient for empiric use? *J. Chemother.* 2008; 20: 531–541.
  22. *Hackbarth C.J., Lopez S., Trias J. et al.* In vitro activity of the glycopeptide B1397 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* [abstract no 1283]. 39th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San-Francisco, 1999.
  23. *Ishikawa H., Ito S., Nishio N. et al.* Injection of bleomycin in newborn mice induces autoimmune sialitis that is transferred by CD4 T cells. *Immunol. Cell Biol.* 2009; 87: 351–358.
  24. *Ishikawa H., Takeda K., Okamoto A. et al.* Induction of autoimmunity in a bleomycin-induced murine model of experimental systemic sclerosis: an important role for CD4+ T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129: 1688–1695.
  25. *Jauregui L.E., Babazadeh S., Seltzer E. et al.* Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin. Infect Dis.* 2005; 41: 1407–1415.
  26. *Jones R.N., Biedenbach D.J., Johnson D.M. et al.* In vitro evaluation of BI-397, a novel glycopeptide antimicrobial agent. *J. Chemother.* 2001; 13: 244–254.
  27. *Kaatz G.W., Seo S.M., Aeschlimann J.R. et al.* Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 981–983.
  28. *Kamble R.T., Hamadani M., Selby G.B.* Delayed myeloid engraftment due to vancomycin in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 795–796.
  29. *Kasper M., Barth K.* Bleomycin and its role in inducing apoptosis and senescence in lung cells — modulating effects of caveolin-1. *Curr. Cancer Drug Targets* 2009; 9: 341–353.
  30. *Kenney B., Tormey C.A.* Acute vancomycin-dependent immune thrombocytopenia as an anamnestic response. *Platelets* 2008; 19: 379–383.
  31. *Kirst H.A., Thompson D.G., Nicas T.I.* Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 1303–1304.
  32. *Klinman D.M., Tross D.* A single-dose combination therapy that both prevents and treats anthrax infection. *Vaccine* 2009; 27: 1811–1815.
  33. *Kodama N., Yamada M., Nanba H.* Addition of Maitake D-fraction reduces the effective dosage of vancomycin for the treatment of *Listeria*-infected mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001; 87: 327–332.
  34. *Lacy M.K., Tessier P.R., Nicolau D.P. et al.* Comparison of vancomycin pharmacodynamics (1 g every 12 or 24 h) against methicillin-resistant staphylococci. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000; 15: 25–30.

35. *Lamp K.C., Rybak M.J., Bailey E.M., Kaatz G.W.* In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 2709–2714.
36. *Leblebicioglu H., Sencan I., Gunaydin M. et al.* Elution of vancomycin and tobramycin bonded to vascular grafts. *J. Chemother.* 1999; 11: 46–49.
37. *Lessard I.A., Pratt S.D., McCafferty D.G. et al.* Homologs of the vancomycin resistance D-Ala-D-Ala dipeptidase VanX in *Streptomyces toyocaensis*, *Escherichia coli* and *Synechocystis*: attributes of catalytic efficiency, stereoselectivity and regulation with implications for function. *Chem. Biol.* 1998; 5: 489–504.
38. *Lin G., Credito K., Ednie L.M. et al.* Antistaphylococcal Activity of Dalbavancin, an Experimental Glycopeptide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 770–772.
39. *Machka K., Braveny I.* Comparative in vitro activity of LY146032 (daptomycin) against gram-positive cocci. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987; 6: 96–99.
40. *Marruffa J., Guharoy R., Duggan D. et al.* Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1195–1198.
41. *Meehl M., Herbert S., Gotz F., Cheung A.* Interaction of the GraRS two-component system with the VraFG ABC transporter to support vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 2679–2689.
42. *Mercier R.C., Houlihan H.H., Rybak M.J.* Pharmacodynamic evaluation of a new glycopeptide LY333328 and in vitro activity against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 1307–1312.
43. *Mohammadipour M., Mousivand M., Salehi Jouzani G., Abbasalizadeh S.* Molecular and biochemical characterization of Iranian surfactin-producing *Bacillus subtilis* isolates and evaluation of their biocontrol potential against *Aspergillus flavus* and *Colletotrichum gloeosporioides*. *Can. J. Microbiol.* 2009; 55: 395–404.
44. *Moran F.J., Puente L.F., Perez-Giraldo C. et al.* Activity of vancomycin and teicoplanin against human polymorphonuclear leukocytes: a comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28: 415–418.
45. *Morimoto Y., Tatebayashi S., Imai Y., Kirita T.* Efficacy of vancomycin-impregnated cement beads for the treatment of MRSA infection of failed graft tissue at the mandible. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 1234–1238.
46. *Mylonakis E., Ryan E.T., Calderwood S.B.* *Clostridium difficile*—Associated diarrhea: A review. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 525–533.
47. *Neuner E.A., Ritchie D.J., Micek S.T.* New antibiotics for healthcare-associated pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 92–101.
48. *Padial M.A., Barranco P., Lopez-Serrano C.* Erythema multiforme to vancomycin. *Allergy* 2000; 55: 1201.
49. *Pedraza M.I., Barriga C., Rodriguez A.B.* Intracellular activity of both teicoplanin and vancomycin against *Staphylococcus aureus* in human neutrophils. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 18: 123–128.
50. *Pedraza M.I., Perez F., Rodriguez A.B., Barriga C.* Stimulation of phagocytosis against *Staphylococcus aureus* by teicoplanin and vancomycin. *Rev. Esp. Fisiol.* 1993; 49: 231–234.
51. *Raybak M.I.* The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 24–32.
52. *Rocha J.L., Kondo W., Baptista M.I. et al.* Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz. J. Infect. Dis.* 2002; 6: 196–200.
53. *Rodriguez A.B., Ortega E., Barriga C.* Uptake and intraphagocytic activity of teicoplanin in human neutrophils. *Rev. Esp. Fisiol.* 1993; 49: 163–167.
54. *Rodriguez A.B., Pedraza M.I., Barriga C.* In vivo effect of teicoplanin and vancomycin upon haemolytic and bactericidal activity of serum against *Staphylococcus aureus*. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 19: 283–288.
55. *Rotschafer J.C., Garrison M.W., Rodvold K.A.* Therapeutic update on glycopeptide and lipopeptide antibiotics. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 211–219.



56. *Saleh-Mghir A., Lefort A., Petegnief Y. et al.* Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 115–120.
57. *Segarra-Newnham M., Tagoff S.S.* Probable vancomycin-induced neutropenia. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1855–1859.
58. *Seltzer E., Dorr M.B., Goldstein B.P. et al.* Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1298–1303.
59. *Snook M.E., Mitchell T., Hinton D.M., Bacon C.W.* Isolation and Characterization of Leu(7)-Surfactin from the Endophytic Bacterium *Bacillus mojavensis* RRC 101, a Biocontrol Agent for *Fusarium verticillioides*. *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57: 4287–4292.
60. *Stanley D., McGrath B.J., Lamp K.C., Rybak M.J.* Effect of human serum on killing activity of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 35–39.
61. *Streit J.M., Fritsche T.R., Sader H.S. et al.* Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 48: 137–143.
62. *Tawfik A.F.* Effects of vancomycin, teicoplanin, daptomycin and coumermycin on normal immune capabilities. *J. Chemother.* 1991; 3: 226–231.
63. *Tsan P., Volpon L., Besson F., Lancelin J.M.* Structure and dynamics of surfactin studied by NMR in micellar media. *J. Am. Chem. Soc.* 2007; 129: 1968–1977.
64. *Van Bambeke F.* Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004; 4: 471–478.
65. *Van Bambeke F., Van Laethem Y., Courvalin P. et al.* Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 2004; 64: 913–936.
66. *Venditti M., Tarasi A., Capone A. et al.* Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 40: 449–452.
67. *Wasilewski M.M., Disch D.P., McGill J.M. et al.* Equivalence of shorter course therapy with oritavancin vs vancomycin/cephalexin in complicated skin/skin structure infections [abstract no UL-18]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago (IL), 2001.
68. *Wood M.J.* The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37: 209–222.
69. *Yamamoto T., Yokozeki H., Nishioka K.* Fas and FasL-deficient mice are resistant to the induction of bleomycin-induced scleroderma. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 298: 465–468.
70. *Zelenitsky S., Booker B., Karlowsky J. et al.* Synergistic activity of an investigational [sic] glycopeptide, LY333328, and once-daily gentamicin against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) in a multiple dose in vitro pharmacodynamic model. In Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington DC, 1997. Abstract F-9.
71. *Zheng M.H., Feng B., Li J.W. et al.* Effects and possible anti-tumor immunity of electrochemotherapy with bleomycin on human colon cancer xenografts in nude mice. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 2426–2430.

## Глава 6 Полимиксины и грамицидины

В.Н. Царев, И.П. Балмасова

Полимиксины и грамицидин С — малые катионные циклические пептиды, действуют как антибиотики против грамположительных и грамотрицательных бактерий путем присоединения и нарушения функций бактериальных мембран [44]. В силу своего механизма действия эти антибиотики чрезвычайно токсичны, тем не менее названные группы антимикробных препаратов до сих пор не потеряли своего значения.

Дело в том, что *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, продуцирующие карбапенемазу штаммы *Enterobacteriaceae* могут обладать множественной устойчивостью ко всем  $\beta$ -лактамам, фторхинолонам, аминогликозидам, что возвращает интерес к катионным циклическим пептидным антибиотикам как терапевтическим агентам. Если бы удалось устранить их токсичность и оптимизировать структуру, то эти препараты могли бы стать важным средством химиотера-

пии в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами, поскольку к названным антибиотикам микроорганизмы трудно приобретают устойчивость или, как в случае грамицидина С, не приобретают ее вовсе [6, 33, 44].

### 6.1. Фармакологическая характеристика

Антимикробные свойства полимиксинов были установлены в 1940 г. [13, 52]. Колистин был открыт в 1950 г. [31] и позднее был идентифицирован как полимиксин Е. Это циклический пептидный антибиотик, продуцируемый *Vacillus polymyxa*. Из пяти полимиксинов (от А до Е) только два используются в клинической практике, при этом полимиксин В отличается от полимиксина Е (колистина) одним аминокислотным остатком. Особый интерес представляют производные колистина.

Препараты колистина сульфата состоят из колистина А и В, которые различаются остатками жирной кислоты. Будучи токсичным, колистина сульфат используется только для наружного применения. Колистиметат натрия (известный также как колистина метаносульфат) менее токсичен и может использоваться парентерально. Он также состоит из колистиметата А и В, различающихся остатками жирной кислоты [37]. Коммерческое название парентерального препарата — Колимицин М. В России препарат этой группы под названием Полимиксин М использовался для приема внутрь при кишечных инфекциях, но в настоящее время в этом качестве не применяется из-за низкой эффективности; этот антибиотик входит в состав некоторых комбинированных препаратов для местного применения [1].

Полимиксин В используется в качестве сульфата, служащего смесью полимиксина В1 и В2, и предназначен для парентерального введения [33].

Грамицидин С («советский») отсчитывает свою историю с 1943 г., когда отечественные ученые Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражникова сообщили об открытии вещества природного происхождения, обладающего мощным ингибирующим действием в отношении большинства патогенных бактерий. Незамедлительно было налажено массовое производство препарата, и уже в годы Великой Отечественной войны грамицидин С начал применяться в военно-полевой хирургии в качестве средства предотвращения раневых инфекций [6].

Грамицидин С — единственный препарат из группы грамицидинов, внедренный в клиническую практику, продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis* var. G-V. [2]. Препараты этого антибиоти-

ка, в силу их выраженной токсичности, используются в настоящее время только местно, а отсутствие в природе устойчивых к грамицидину С микроорганизмов и трудность формирования таких штаммов обеспечивают ему неоспоримое преимущество перед другими антибиотиками для местного применения [6, 8]. Более того, как показывает анализ литературных данных, возможности этого антибиотика еще не исчерпаны. На примере карбамоил-грамицидина (Граммидин) показана принципиальная перспектива улучшения терапевтических свойств антибиотика: это производное грамицидина С сохраняет заметную антимикробную активность, при этом его максимальная переносимая доза для белых мышей в 30 раз больше токсичной дозы исходного препарата [5].

Полимиксины — катионные агенты, которые присоединяются к анионному наружному мембраноподобному слою клеточной стенки грамотрицательных бактерий и нарушают его функции. В частности, полимиксины демонстрируют высокое сродство к ЛПС и вытесняют из них ионы магния и кальция [25]. Помимо этого полимиксины оказывают нейтрализующее влияние на биологические свойства эндотоксинов [48, 54], поскольку нарушают их взаимодействие с различными лигандами. В результате этих эффектов грамотрицательные бактерии после контакта с полимиксинами усиливают чувствительность к гидрофобным антимикробным агентам (например, эритромицину) [15, 23, 49].

Оба полимиксина — полимиксин В и колистин — обладают широким спектром активности в отношении грамотрицательных бактерий (рис. 25) [32], в который входят *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

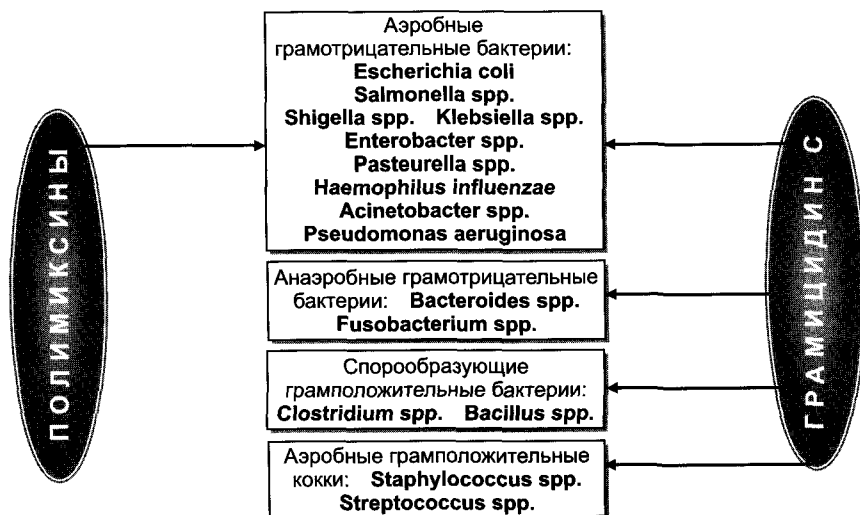


Рис. 25. Клинически значимый спектр антимикробного действия катионных циклических пептидов (полимиксинов и грамицидина С)

*sa*, *Acinetobacter spp.*, т. е. все основные возбудители внутрибольничных инфекций. Кроме того, отмечено действие против *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pasteurella spp.* и *Haemophilus spp.* Природной устойчивостью к этим антибиотикам обладают *Profeus spp.*, *Providencia spp.*, большинство штаммов *Serratia spp.*, *Brucella spp.*, *Neisseria spp.*, *Chromobacterium spp.*, *Burkholderia spp.* [33].

Формирование устойчивости бактерий к полимиксинам происходит нечасто, как правило, вследствие изменения структуры компонентов наружного мембраноподобного слоя [22], включая переход кислых фосфолипидов в нейтральные [14], повреждения липидов, белков карбогидратов [15, 23], в т. ч. основного компонента эндотоксина — липида А [19, 28, 51].

По данным зарубежных исследователей, начиная с 60-х годов прошлого века колистиметат использовался в лечении самых различных инфекций, но с наибольшим успехом при заболеваниях мочевых путей [18]. Позднее (1990-е годы)

колистиметат применялся почти исключительно для лечения респираторных осложнений цистозифброза, а также других бронхолегочных заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* [16, 17, 34]. В последние годы интерес к этому препарату, особенно в составе комплексной терапии, а также полимиксину В возвращается в связи с распространением множественно лекарственно-устойчивых *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [10, 33, 36, 46], тем более что полимиксин В способен усиливать чувствительность микрофлоры к другим антимикробным препаратам [15, 23, 49].

Грамицидин С оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие за счет дезорганизации фосфолипидного слоя цитоплазматической мембраны и формирования неконтролируемых клеткой ионных каналов. Под воздействием препарата в липидных структурах мембраны формируется сеть каналов, способствующих повышению проницаемости мембраны для неорганических

катионов, что приводит к осмотической неустойчивости клетки, нарушению ее проницаемости и выходу из клетки внутриклеточного содержимого. Повреждения, вызываемые грамицидином С в цитоплазматической мембране, настолько серьезны, что нарушают функционирование локализованных на ней ферментов энергетического обмена [5].

Грамицидин С обладает широким спектром антибактериального действия (см. рис. 25). Он активен в отношении стафилококков, стрептококков, спорообразующих грамположительных бактерий (бацилл и клостридий), многих грамотри-

цательных аэробных и неспорообразующих анаэробных бактерий [8]. Препарат обладает также некоторой фунгистатической и противовирусной активностью [2, 7]. Как уже указывалось, устойчивости бактерий к грамицидину С не возникает, а для лечения инфекционных заболеваний горла и полости рта препарат успешно применяется местно уже не одно десятилетие, причем не только у взрослых, но и у детей с 4-летнего возраста [6].

Основные фармакологические свойства и области клинического применения обсуждаемых катионных циклических пептидов представлены в табл. 15.

**Таблица 15.** Фармакологические свойства и клиническое применение полимиксинов и грамицидина С

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
Полимиксин М (полимиксин Е, колистин, колистиметат)	Применяется местно, в/м; 2–4 мг/кг 2 раза в сутки или 1 мг/кг 4 раза в сутки; выводится почками [1, 3, 24, 38, 40, 47]	Инфекции любой локализации, вызванные метициллин-резистентными стафилококками, <i>E. faecium</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. bovis</i> , <i>S. difficile</i> (инфекционный эндокардит, псевдомембранозный колит, фебрильная нейтропения) [5, 6, 13, 14, 25, 26, 32]; инфекции мочевых путей; осложненный цистифиброз [16–18, 34]
Полимиксин В	Применяется в/м, в/в; 0,4–0,5 мг/кг 3–4 раза в сутки; местно в составе комбинированных лекарственных форм; выводится почками [1, 33]	Инфекции, вызванные лекарственно-устойчивыми <i>P. aeruginosa</i> и <i>A. baumannii</i> [10, 33, 36, 46]
Грамицидин С	Применяется местно (таблетки для рассасывания с 1,5 мг активного вещества); выводится почками [3, 6, 8]	Фарингиты, гингивиты, ангины, инфекции полости рта [8]

Полимиксины не всасываются в ЖКТ, а также при местном применении. Они не проникают в желчь и воспалительные экссудаты, не преодолевают гематоэнцефалический барьер, не метаболизируются и выводятся почками в неизменном виде [1].

Полимиксины относятся к токсичным препаратам. Примерно в 2% случаев при их применении наблюдаются лихорадка,

эозинофилия, кожные высыпания [34]; более серьезные нарушения бывают в связи с выраженным нейротоксическим и нефротоксическим действием препаратов [33, 55]. Полимиксины дают нежелательные эффекты и в связи с их способностью вызывать высвобождение из клеток организма гистамина и серотонина [1], которому нередко сопутствует бронхоспазм [11, 20], что считается особо

неблагоприятным побочным действием у пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы, при которых эти препараты и применяются преимущественно в последние годы.

Грамицидин С действует в крайне низкой концентрации как на размножающиеся, так и на находящиеся в покое микробные клетки. В начале 1990-х годов было показано, что МПК грамицидина С для большинства пародонтопатогенных бактерий находится в пределах от 0,05 до 8 мкг/мл [4, 8]. В то же время этот антибиотик в силу особенностей действия на мембранные структуры высокотоксичен.

В 2004 г. фармацевтическая компания «Отечественные лекарства» — эксклюзивный производитель субстанции и лекарственных препаратов (2% спиртовой раствор, паста для местного применения) грамицидина С на территории СНГ — разработала новую лекарственную форму — таблетки для рассасывания, содержащие 1,5 мг активного вещества и специально предназначенные для лечения острых фарингитов, афтозных поражений слизистой оболочки рта, стоматитов, гингивитов, ангин. Препарат получил торговое название Грамидин™ и был разрешен для безрецептурного отпуска. Основанием для этого послужила крайне низкая всасываемость грамицидина С в ЖКТ и практически полное отсутствие системных эффектов [6].

Введение данного антибактериального препарата в состав депонирующих комплексов с  $\beta$ -циклодекстрином, реоплиглокином и поливинилпирролидоном дает возможность создать эффективные лекарственные формы для местного применения грамицидина С в стоматологии, т. к. это препятствует его вымыванию из гнойной раны или пародонтального кармана и, таким образом, обеспечивает пролон-

гированное действие препарата [9]. Пленка «Диплен-Дента» с грамицидином С в настоящее время прошла экспериментальные и клинические испытания [3].

## 6.2. Иммунотропные свойства

Накопленные к настоящему времени данные об иммунотропных эффектах полимиксинов неоспоримо свидетельствуют об опосредованном действии этих антибиотиков на иммунный процесс (рис. 26).

Катионные антимикробные пептиды продуцируются всеми живыми организмами — от микроорганизмов, растений и насекомых до человека, а мишенью этих антибиотиков служат бактериальные ЛПС и липотейхоевые кислоты [27]. Полимиксины, как уже указывалось, взаимодействуют с ЛПС, инкорпорированными в мембрану (додецилфосфохолиновые мицеллы) микроорганизма [39].

Однако структура ЛПС подвержена бактерицидному действию не только таких катионных пептидов, как полимиксин В, но и содержащихся в нормальной сыворотке человека (дефенсины, кателицины). Было установлено, что обе категории повреждающих факторов имели разные точки приложения: для полимиксина В это преимущественно химические группировки липида А, для бактерицидных факторов нормальной сыворотки — ацетилглюкозамин [12, 26].

В то же время в некоторых случаях бактерицидные факторы эндогенной и экзогенной природы дополняют друг друга. Так, например, полимиксины (колистин) повышают чувствительность грамотрицательных бактерий к комплексу [21].

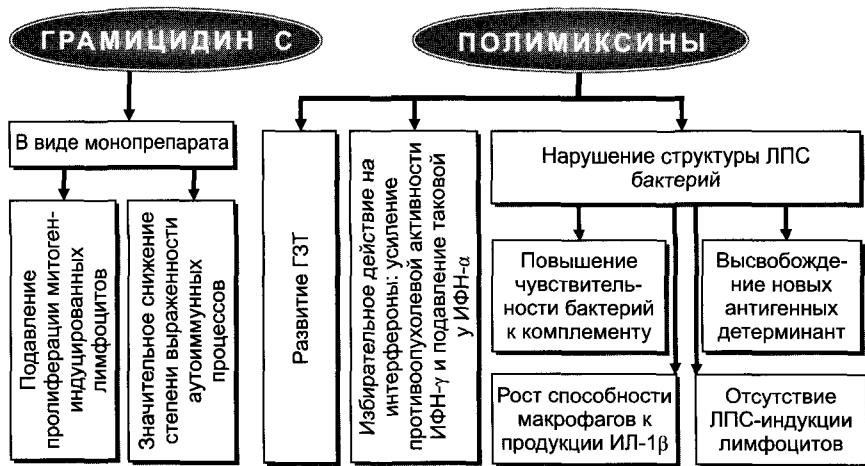


Рис. 26. Установленные к настоящему времени иммунотропные эффекты полимиксинов и грамицидина С

Взаимодействуя с ЛПС, катионные антимикробные пептиды, модулируют иммунный ответ, о чем свидетельствуют следующие факты. В эксперименте установлено, что полимиксин В, воздействуя на микрофлору кишечника, способствует высвобождению активных фракций, которые могут индуцировать иммуномодулирующий эффект [35]. Полимиксин В при взаимодействии с ЛПС некоторых бактерий не подавляет действия ЛПС на макрофаги в виде индукции секреции ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, но повышает способность ЛПС индуцировать у макрофагов продукцию ИЛ-1 $\beta$  [50]. Полимиксин В может ингибировать ЛПС-индуцированную пролиферацию лимфоцитов [56].

Определена способность полимиксинов и к прямому взаимодействию, в частности, с некоторыми цитокинами. Так, полимиксин В модулирует цитокидное действие ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  на клетки миелобластного лейкоза в соответствии с видом цитокина: усиливает противоопухолевую активность природного или рекомбинантного ИФН- $\gamma$ , но ингибирует природный или рекомбинантный ИФН- $\alpha$  [53].

Вероятность прямого контакта полимиксинов с клетками иммунной системы косвенно подтверждается фактом развития контактного дерматита как проявления реакции ГЗТ на полимиксины [29].

Высокое сродство полимиксинов к ЛПС, а также возможность взаимодействия с медиаторами крови нашли практическое применение в медицине. Например, полимиксин В, иммобилизованный в колонках, способствует адсорбции эндотоксинов из крови при угрозе ЛПС-индуцированного септического шока; в этих же колонках сорбируются моноциты [45]. Другой пример — полимиксин В, иммобилизованный на волокнах, снижает уровень провоспалительных медиаторов при септическом шоке, вызванном грамотрицательными бактериями [30].

Что касается иммунотропного действия грамицидина С, то у него преобладают иммуносупрессивные эффекты, проявляющиеся подавлением в эксперименте аутоиммунных процессов и негативного влияния на пролиферацию митоген-стимулированных лимфоцитов [41–43].

При местном действии грамицидина С и в условиях применения пролонгированных форм антибиотика (в сочетании с полимерами) зарегистрировано выраженное детоксицирующее, а также иммуномодулирующее действие — стимуляция респираторного метаболизма и фагоцитарной активности гранулоцитов, нормализация соотношения лимфоцитов CD4 и CD8 и РБТЛ, синтеза иммуноглобулинов. При местном применении пролонгированных препаратов грамицидина С для послеоперационного лечения одонтогенных флегмон наблюдается статистически значимое увеличение уровня общего IgG и IgM, а также антител к возбудителям *P. melaninogenica*, *F. necroforum*, *A. naeslundii*, *S. intermedius*, *S. sanguis*, *S. aureus* [8]. Сочетание иммуотропного и антимикробного действия грамицидина С, модулированного комбинацией с полимерами, создает условия для применения этого антибиотика в составе пленки с дипленом в стоматологии.

### **6.3. Грамицидин С и перспективы его применения в стоматологии**

Экспериментальные данные по возможности использования грамицидина С в комплексе с дипленом с позиций действия препарата на фагоцитарные реакции, определяющие течение инфекционно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области, получены В.Н. Царевым и представлены ниже.

При использовании в комплексе с дипленом грамицидина С (100 мкг/мл) или его разведений (1/2, 1/10, 1/50, 1/100 и 1/200, что соответствовало концентрации

50, 10, 2, 1 и 0,5 мкг/мл) наблюдали статистически значимое влияние на интенсивность спонтанной ХЛ нейтрофильных гранулоцитов, которое выражалось в нормализации показателя спонтанной реакции в пределах 11–13 мВ в зависимости от концентрации грамицидина С (рис. 27).

Индукцированная реакция практически не менялась, за исключением незначительного подъема пика индуцированной зимозаном ХЛ (на 18–20% при использовании минимальной концентрации 0,5 мкг) (рис. 28). Вместе с тем при применении препарата в любой концентрации наблюдалась нормализация значений индекса ХЛ, которые резко снижались под действием чистого диплена (табл. 16).

Было показано, что в процессе выделения жизнеспособность клеток при окраске трипановым синим составляла 95–97% (табл. 17). После инкубации клеток в течение 60 мин при температуре 37 или 40 °С доля мертвых клеток в контрольных пробах составляла 0–7%, в пробах с дипленом — 0–4%, с грамицидином С исходной концентрации — до 40%. При 10- и 100-кратном разведении антибиотика число мертвых клеток было незначительным (2–4%).

После инкубации *in vitro* снизились все абсолютные показатели ХЛ как в контрольных, так и опытных пробах. Тем не менее диплен оказывал значительное стимулирующее влияние (в 1,8 раза) на спонтанную ХЛ, но практически не влиял на индуцированную зимозаном ХЛ, поэтому ингибирующее влияние на индекс фагоцитоза было меньшим, чем в первой серии экспериментов.

Поскольку в максимальной концентрации грамицидин С оказывал сильное токсическое действие на лейкоциты, мы взяли только дозу 0,5 мкг/мл. При



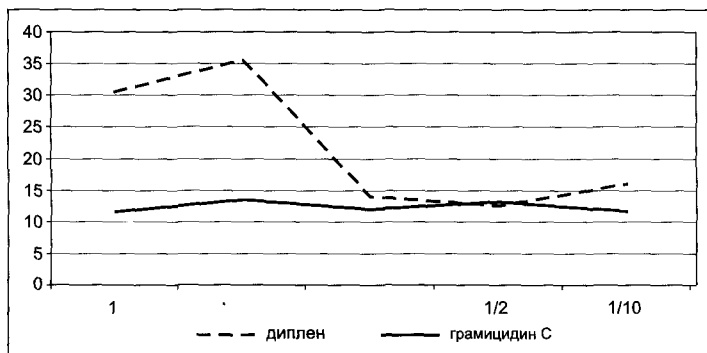


Рис. 27. Зависимость спонтанной хемилюминесценции гранулоцитов от степени разведения диплена и грамицидина С

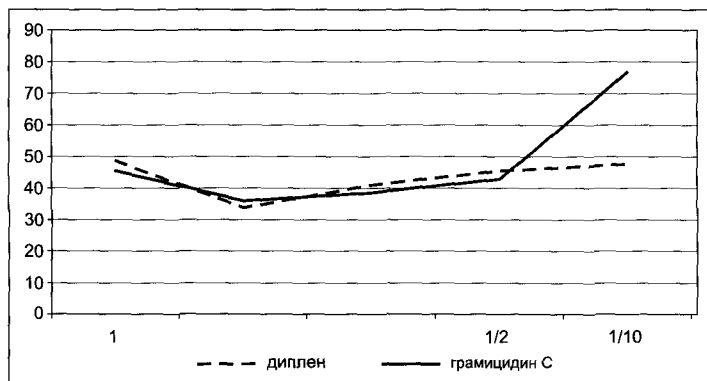


Рис. 28. Зависимость индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов от степени разведения диплена и грамицидина С

Таблица 16. Влияние антибиотиков на показатели респираторного метаболизма гранулоцитов *in vitro*

Препарат	ХЛ гранулоцитов ( $\bar{X} \pm \Delta$ ), мВ			Число измерений
	Спонтанная	Индукцированная	Индекс фагоцитоза	
Фон	12,10 ± 1,96	68,19 ± 11,82	5,21 ± 1,05	10
Диплен	30,60 ± 3,72*	48,03 ± 8,76*	1,38 ± 0,19*	10
Грамицидин С 100 мкг	11,21 ± 4,90**	44,88 ± 8,70	6,01 ± 1,35**	5
Грамицидин С 50 мкг	13,36 ± 9,50**	35,76 ± 10,27	5,31 ± 1,86**	9
Грамицидин С 10 мкг	11,38 ± 7,03**	38,66 ± 6,80	5,90 ± 2,08**	8
Грамицидин С 2 мкг	11,37 ± 6,47**	38,00 ± 6,28	5,06 ± 2,12**	8
Грамицидин С 1 мкг	12,53 ± 5,32**	42,95 ± 1,53	5,04 ± 2,28**	9
Грамицидин С 0,5 мкг	11,09 ± 5,76**	56,94 ± 13,64**	4,35 ± 1,20**	10

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от фона ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистически значимые отличия от диплена ( $p < 0,05$ ).

этом было показано, что она не влияла на спонтанную ХЛ, но ингибировала в 1,5 раза как индуцированную ХЛ, так и индекс фагоцитоза.

При исследовании влияния изучаемых препаратов на бесклеточную фо-

тогенерирующую систему, включающую люминол и 0,033% перекись водорода (обычно выявляемую в таких количествах в сыворотке), было подтверждено, что ни диплен, ни грамицидин С не снижали интенсивности вспышки,

**Таблица 17.** Влияние антибиотиков на жизнеспособность гранулоцитов после инкубации *in vitro* при температуре 40 °С

Препарат	Число мертвых клеток ( $X \pm \Delta$ ), %	Число измерений
Контроль (без препарата)	3,13 ± 2,08	10
Диплен	2,26 ± 1,16	10
Грамицидин С 50 мкг	99,60 ± 0,88*	6
Грамицидин С 0,05 мкг	4,61 ± 2,49	7

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от контроля ( $p < 0,05$ ).

обусловленной добавлением в бесклеточную систему 0,033% перекиси водорода. Следовательно, ни один из препаратов не проявлял свойств перехватчиков активных форм кислорода.

Таким образом, можно заключить, что все исследованные препараты можно использовать в качестве противовоспалительных средств, причем грамицидин С в минимальных дозах, не оказывающих явного цитотоксического действия на лейкоциты крови человека.

В заключение отметим, что полимиксины и грамицидин С — малые катионные циклические пептиды, действуют как антибиотики против грамположительных и грамотрицательных бактерий, обладают токсичностью, но сохраняют клиническое значение, поскольку микроорганизмы трудно приобретают устойчивость к полимиксинам, а к грамицидину С не приобретают ее вовсе.

Полимиксины обладают активностью в отношении грамотрицательных бактерий и применяются парентерально для лечения внутрибольничных инфекций респираторного тракта, вызванных преимущественно *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, с множественной лекарственной устойчивостью, а также местно. Грамицидин С обладает широким антибактериальным спектром действия против аэробных и анаэробных

бактерий и применяется местно, в основном при лечении заболеваний глотки и ротовой полости, чаще в составе комплексных препаратов, однако в комбинации с полимерами обладает иммуномодулирующим свойством.

У полимиксинов преобладают опосредованные иммуотропные эффекты через взаимодействие с ЛПС бактерий. Кроме того, установлено их избирательное действие на систему интерферонов. Спиртовой раствор грамицидина С характеризуется иммуносупрессивным действием.

Применение грамицидина С в составе пленок с дипленом позволяет добиться снижения цитотоксического действия антибиотика в отношении фагоцитирующих клеток.

## Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000.
2. Гаузе Г.Ф. Грамицидин С и его применение. М., 1952.
3. Ломкина Н.А. Использование лекарственных форм пролонгированного действия на биополимерной пленке в комплексном лечении воспалительных поражений пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.

4. *Олейник И.И., Пономарева А.Г., Царев В.Н., Кузакин А.В.* Видовой состав возбудителей одонтогенной инфекции и перспективы ее антибиотикотерапии. Военно-мед. журн. 1992; 10: 50–52.
5. *Полин А.Н., Егоров Н.С.* Структурно-функциональные особенности грамицидина С в связи с его антибиотической активностью. Антибиот. и химиотер. 2003; 48(12): 29–32.
6. *Полонский В.М.* Граммидин — новый отечественный препарат грамицидина С для лечения заболеваний горла и полости рта. Фарматека 2005; 4/5: 52–53.
7. *Химия антибиотиков.* Под ред. М.М. Шемьякина, А.С. Хохлова, М.Н. Колосова и др. Т. 2. М., 1961: 1061–1071.
8. *Царев В.Н.* Разработка принципов комплексной иммуно-бактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
9. *Царев В.Н.* Антимикробная терапия в стоматологии: Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
10. *Aoki N., Tateda K., Kikuchi Y. et al.* Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 2009; 63: 534–542.
11. *Alothman G.A., Ho B., Alsaadi M.M. et al.* Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. Chest 2005; 127: 522–529.
12. *Anisimov A.P., Dentovskaya S.V., Titareva G.M. et al.* Intraspecies and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. Infect. Immun. 2005; 73(11): 7324–7331.
13. *Benedict R.G., Langlykke A.F.* Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa*. J. Bacteriol. 1947; 54: 24–25.
14. *Champlin F.R., Gilleland H.E., Conrad R.S.* Conversion of phospholipids to free fatty acids in response to acquisition of polymyxin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 1983; 24: 5–9.
15. *Conrad R.S., Galanos C.* Fatty acid alterations and polymyxin B binding by lipopolysaccharides from *Pseudomonas aeruginosa* adapted to polymyxin resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33: 1724–1728.
16. *Conway S.P., Etherington C., Munday J. et al.* Safety and tolerability of bolus intravenous colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. Ann. Pharmacother. 2000; 34: 1238–1242.
17. *Conway S.P., Pond M.N., Watson A. et al.* Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax 1997; 52: 987–993.
18. *Cox C.E., Harrison L.H.* Intravenous sodium colistimethate therapy of urinary tract infections: pharmacological and bacteriological studies. Antimicrob. Agents Chemother. 1970; 1970: 296–302.
19. *Cox A.D., Wilkinson S.G.* Ionizing groups in lipopolysaccharides of *Pseudomonas cepacia* in relation to antibiotic resistance. Mol. Microbiol. 1991; 5: 641–646.
20. *Cunningham S., Prasad A., Collyer L. et al.* Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. Arch. Dis. Child 2001; 84: 432–433.
21. *Doroszkiewicz W., Cisowska A., Jankowski S. et al.* The susceptibility of gram-negative rods and their adaptive forms resistant to colistine to the bactericidal action of sera. Acta Microbiol. Pol. 1998; 47: 275–281.
22. *Gilleland H.E., Farley L.B.* Adaptive resistance to polymyxin in *Pseudomonas aeruginosa* due to an outer membrane impermeability mechanism. Can. J. Microbiol. 1982; 28: 830–840.
23. *Gilleland H.E., Lyle R.D.* Chemical alterations in cell envelopes of polymyxin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. J. Bacteriol. 1979; 138: 839–845.
24. *Goodwin N.J., Friedman E.A.* The effects of renal impairment, peritoneal dialysis, and hemodialysis on serum sodium colistimethate levels. Ann. Intern. Med. 1968; 68: 984–994.
25. *Groisman E.A., Kayser J., Soncini F.C.* Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg<sup>2+</sup> environments. J. Bacteriol. 1997; 179: 7040–7045.

26. *Gutsmann T., Hagge S.O., David A. et al.* Lipid-mediated resistance of Gram-negative bacteria against various pore-forming antimicrobial peptides. *J. Endotoxin Res.* 2005; 11: 167–173.
27. *Hancock R.E.* Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect. Dis.* 2001; 1: 156–164.
28. *Hase S., Rietschel E.T.* The chemical structure of the lipid A component of lipopolysaccharides from *Chromobacterium violaceum* NCTC 9694. *Eur. J. Biochem.* 1977; 75: 23–34.
29. *Jiaravuthisan M.M., DeKoven J.G.* Contact dermatitis to polymyxin B. *Contact. Dermatit.* 2008; 59: 314–316.
30. *Kanesaka S., Sasaki J., Kuzume M. et al.* Effect of direct hemoperfusion using polymyxin B immobilized fiber on inflammatory mediators in patients with severe sepsis and septic shock. *Int. J. Artif. Organs* 2008; 31: 891–897.
31. *Koyama Y., Kurosasa A., Tsuchiya A., Takakuta K.* A new antibiotic colistin produced by spore-forming soil bacteria. *J. Antibiot.* 1950; 3: 457–458.
32. *Kucers A., Crowe S., Grayson M.L., Hoy J. (eds.)* The use of antibiotics, 5th edn. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997: 667–675.
33. *Landman D., Georgescu C., Martin D.A., Quale J.* Polymyxins Revisited. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21: 449–465.
34. *Ledson M.J., Gallagher M.J., Cowperthwaite C. et al.* Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 592–594.
35. *Leiva M., Moreno E., Ruiz-Bravo A., Jimenez-Valera M.* Immunomodulation by non-absorbable antibiotics given by the intragastric route. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 252–255.
36. *Levin A.S., Barone A.A., Penco J. et al.* Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 1008–1011.
37. *Li J., Nation R.L., Turnidge J.D. et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 589–601.
38. *MacKay D.N., Kaye D.* Serum concentrations of colistin in patients with normal and impaired renal function. *N. Engl. J. Med.* 1964; 270: 394–397.
39. *Mares J., Kumaran S., Gobbo M., Zerbe O.* Interactions of lipopolysaccharide and polymyxin studied by NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 11498–11506.
40. *Markou N., Apostolakis H., Koumoudiou C. et al.* Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit. Care* 2003; 7: 78–83.
41. *Matsushima S., Shichi H.* Possible mechanism of immunosuppression by gramicidin S of S antigen-induced experimental autoimmune uveoretinitis. *J. Ocul. Pharmacol.* 1989; 5: 261–269.
42. *Matsushima S., Yoshitoshi T., Mahalak S.M., Shichi H.* Immunosuppressive effect of gramicidin S on experimental ocular neuritis and allergic encephalomyelitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1990; 34(3): 306–313.
43. *Matsushima S., Yoshitoshi T., Shichi H.* Immunosuppression by gramicidin S of experimental autoimmune uveoretinitis, pinealitis and autoimmune encephalomyelitis. *J. Ocul. Pharmacol.* 1990; 6: 219–226.
44. *Mogi T., Kita K.* Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol. Life Sci.* 2009; 66: 3821–3826.
45. *Nishibori M., Takahashi H.K., Katayama H. et al.* Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta Med. Okayama* 2009; 63: 65–69.
46. *Pankey G.A., Ashcraft D.S.* The detection of synergy between meropenem and polymyxin B against meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using Etest and time-kill assay. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 63: 228–232.
47. *Reed M.D., Stern R.C., O'Riordan M.A., Blumer J.L.* The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 645–654.
48. *Rifkind D.* Prevention by polymyxin B of endotoxin lethality in mice. *J. Bacteriol.* 1967; 93: 1463–1464.

49. *Shand G.H., Anwar H., Brown M.R.W.* Outer membrane proteins of polymyxin resistant *Pseudomonas aeruginosa*: effect of magnesium depletion. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988; 22: 811–821.
50. *Shimomura H., Matsuura M., Saito S. et al.* Unusual interaction of a lipopolysaccharide isolated from *Burkholderia cepacia* with polymyxin B. *Infect. Immun.* 2003; 71: 5225–5230.
51. *Sidorczyk Z., Zahringer U., Rietschel E.T.* Chemical structure of the lipid A component of the lipopolysaccharide from a *Proteus mirabilis* Re-mutant. *Eur. J. Microbiol.* 1983; 13: 715–722.
52. *Stansly P.G., Shepherd R.G., White H.J.* Polymyxin: a new chemotherapeutic agent. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 1947; 81: 43–54.
53. *Tamura M., Nagano Y.* Modulation by polymyxin B of the effects of interferon on human myelogenous leukemia cells. *Microbiol. Immunol.* 1994; 38: 407–411.
54. *Warren H.S., Kania S.A., Siber G.R.* Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 28: 107–112.
55. *Wolinsky E., Hines J.D.* Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin in patients with renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 266: 759–762.
56. *Yeh T.M., Chao S.C., Chang H.C.* Lipopolysaccharide binding and antibacterial activities of a synthetic peptide representing amino acids 90–101 of bactericidal/permeability-increasing protein. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi.* 1994; 27: 120–132.

# Глава 7 Полиены

И.П. Балмасова, Е.С. Малова

В 1954 г. была обнаружена противогрибковая активность у известного с конца 40-х годов XX в. полиенового антибиотика нистатина, в связи с чем нистатин стал широко применяться для лечения кандидоза. Для лечения глубоких (висцеральных) микозов начали использовать другой полиеновый антибиотик — амфотерицин В (был получен в очищенном виде в 1956 г.). Противогрибковые средства последнего поколения — новые лекарственные средства, уже зарегистрированные в России или находящиеся в стадии клинических испытаний, — липосомные формы полиеновых антибиотиков (амфотерицина В и нистатина).

## 7.1. Фармакологическая характеристика

Полиеновые антибиотики — противогрибковые препараты природного происхождения, продуцируемые акти-

номицетами *Streptomyces nodosum* (амфотерицин В), *Actinomyces levoris* Krass (леворин), *Streptoverticillium mycohepticum* (микогептин), *Streptomyces noursei* (нистатин). В настоящее время в медицинской практике применяются как природные полиены, так и полусинтетический амфоглюкамин (табл. 18). Полиены входят в состав многих комбинированных препаратов.

Таблица 18. Классификация полиенов

Природные	Полусинтетические
Амфотерицин В	Амфоглюкамин
Нистатин	
Леворин	
Натамицин	
Микогептин	
Фумагиллин	

Механизм действия полиеновых антибиотиков достаточно изучен. Эти антибиотики прочно связываются с эргостеролом клеточной мембраны грибов, нарушают ее целостность, что приводит к потере кле-

точных макромолекул и ионов и, как правило, к лизису клетки. При взаимодействии с клеточными мембранами полиены модулируют рецепторы, ионные каналы и транспорт различных веществ, в т. ч. и лекарственных, стимулируя активность некоторых мембранных ферментов или клеточный метаболизм [6, 11, 18]. Действию полиенов подвержены не только патогенные грибы, но и простейшие, а также клетки млекопитающих. При этом существуют отличия, определяющие селективность противогрибкового действия этих антибиотиков: мембраны грибов содержат эргостерол, с которым полиены взаимодействуют особенно интенсивно, а мембраны клеток млекопитающих — холестерол [11]. Необходимо отметить также способность полиенов к взаимодействию не только с клеточными, но и внутриклеточными мембранами [17], что позволяет этим антибиотикам значительно изменять функции пораженной клетки и объясняет не только антимикробные, но и многие побочные эффекты.

Полиены имеют самый широкий спектр противогрибковой активности *in vitro* среди противогрибковых препаратов, они проявляют как фунгистатический, так и фунгицидный, а также антипротозойный эффекты (рис. 29). Амфотерицин В, амфоглюкамин, микогептин активны в отношении большинства возбудителей висцеральных микозов — дрожжеподобных, мицелиальных и диморфных грибов. Малочувствительны к амфотерицину В возбудители зигомикоза (мукороза). При местном применении полиены (нистатин, натамицин, леворин) действуют преимущественно на *Candida spp.* Полиены действуют против некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амев (амфотерицин В, фумагиллин). Ко всем полиенам устойчивы дерматомицеты (рода *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*), *Pseudoallescheria boydi* и др. [1, 2, 4, 5].

В табл. 19 приведены основные фармакологические свойства и области клинического применения полиенов.

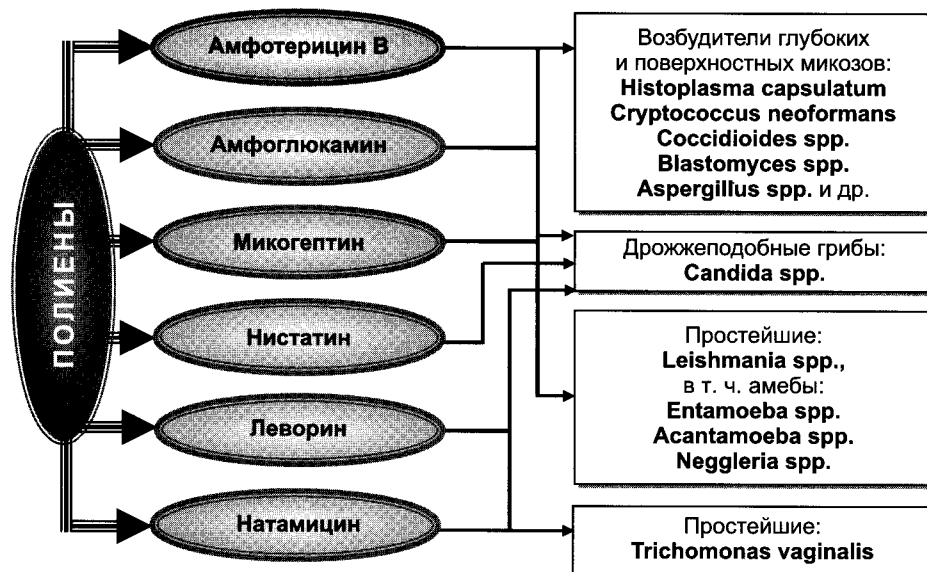


Рис. 29. Клинически значимый спектр антимикробного действия полиенов

Таблица 19. Фармакологические свойства и клиническое применение полиенов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природные полиены</b>		
Амфотерицин В	Применяется местно в виде мази, ингаляций 1–2 раза в сутки или в/в; 0,3–1,5 мг/кг/сут [4, 5, 7, 28]	Тяжелые системные микозы, криптококкоз, зигомикоз, трихоспороноз, феогифомикозы, бластомикоз, гистоплазмоз, пенициллиоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек. Протозойные инфекции: лейшманиоз, амебиазы, трихомониаз, фузариоз, амебный менингоэнцефалит, вызванный <i>N. fowleri</i> [1, 4, 5, 7, 24, 28]
Нистатин	Применяется внутрь 500 000 ЕД 3–4 раза или 250 000 ЕД 6–8 раз в сутки; местно в виде крема, свечей вагинальных и ректальных, в липосомах [3, 7]	Кандидоз кожи, ЖКТ и мочеполового тракта [1, 3]
Леворин	Применяется местно в виде таблеток, мази и гранул внутрь; 500 000 ЕД 3 раза в сутки [1, 3]	Кандидоз полости рта и глотки, кожи, вагинальный трихомониаз [1, 3]
Натамицин	Применяется местно в виде крема, вагинальных и ректальных свечей; внутрь в таблетках по 0,1 г 4 раза в сутки [3]	Кандидоз полости рта и глотки, кожи, слизистой оболочки ЖКТ, мочеполовой системы, вагинальный трихомониаз [3]
Микогептин	Применяется внутрь; 0,4–0,6 г (200 000–300 000 ЕД) 2 раза в сутки [1, 2]	Висцеральные микозы: кокцидиоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, бластомикоз, споротрихоз, фикомикоз, хромомикоз [1, 2]
Фумагиллин	Применяется внутрь в капсулах [1, 3]	Амебная дизентерия [1, 3]
<b>Полусинтетические полиены</b>		
Амфоглюкамин	Применяется внутрь; 200 000–500 000 ЕД 2 раза в сутки [4, 5]	Тяжелые системные микозы, криптококкоз, зигомикоз, трихоспороноз, феогифомикозы, бластомикоз, гистоплазмоз, пенициллиоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек. Протозойные инфекции: лейшманиоз, амебиазы, трихомониаз, фузариоз, амебный менингоэнцефалит, вызванный <i>N. fowleri</i> . Кандидозные поражения ЖКТ [4, 5]

Амфотерицин В при введении практически не всасывается в ЖКТ, а при в/в введении препарат эффективен, но токсичен [4, 5]. К побочным эффектам амфотерицина В относятся лихорадка, нарушения дыхания, бронхоспазм, кровоточивость, гипоксемия и др. [22, 31]. Для преодоления проблем, связанных с токсичностью препарата, в настоящее время разрабатываются новые лекарствен-

ные формы препарата [9, 10], в частности, использование липидной основы для лекарственных форм открывает новые перспективы. Так, испытанию подвергался амфотерицин В на липидной основе, липидный комплекс с амфотерицином В (ABLС; Abelcet), амфотерицин В в коллоидной форме (ABCD; Amphotec или Amphocil), липосомный амфотерицин В (AmBisome). Исследования показали, что



во всех формах противогрибковая активность возрастает, а токсичность падает. Липосомный амфотерицин В (Амбизом), будучи встроенным в мембраны липосом, интактен по отношению к нормальным тканям и высвобождается в активной форме только при контакте липосомы с грибковой клеткой. Поэтому главным преимуществом липосомного амфотерицина В считается его улучшенная переносимость [7, 28]. Были попытки лечить экспериментальный лейшманиоз путем включения амфотерицина В в состав микросфер из бычьего сывороточного альбумина [24]. Получен и испытывается водорастворимый конъюгат амфотерицина В — арабиногалактан [12].

## 7.2. Иммуотропные свойства

Хорошо известно, что пациенты со сниженным иммунитетом чаще подвергаются инвазивным грибковым инфекциям, которые обычно трудно диагностируются и в большом числе случаев заканчиваются летально [7]. В связи с этим полиены применяются, как правило, в условиях иммуносупрессии, отсюда высокий интерес к их взаимодействиям с иммунной системой.

В 1970-е годы произошел прорыв в понимании механизма действия амфотерицина В и нистатина: образование трансмембранных пор при взаимодействии с мембранными стеролами. Благодаря такому эффекту полиены действуют синергично с другими противогрибковыми и противоопухолевыми препаратами, способствуя проникновению препарата в клетку. К сожалению, образование пор лежит в основе не только фунгицидного эффекта, но и токсичности полиенов. В

то же время мембраны млекопитающих, как уже отмечалось, подвергаются действию полиенов не в такой степени, как патогенов-эукариот, из-за преобладания в их составе не эргостерола, а холестерина. Оказалось, что мембраны клеток млекопитающих могут перфорироваться полиенами только в состоянии геля, даже если не содержат стеролов, и этот процесс зависит от соотношения антибиотик/липиды, времени взаимодействия и способа введения антибиотика. Ведущую роль в токсичности играет пероксидация мембранных липидов, которая и дает коллоидный осмотический эффект. В то же время в сублетальных концентрациях полиены стимулируют активность некоторых мембранных ферментов или клеточный метаболизм. Именно этот механизм лежит в основе феномена стимуляции полиенами клеток иммунной системы [11].

Следует еще раз подчеркнуть, что в отличие от многих других антибиотиков полиены характеризуются иммуностимулирующим эффектом, который по-разному реализуется у различных клеток, участвующих во врожденном и приобретенном иммунном ответе (рис. 30).

Полиены активно влияют на функции фагоцитирующих клеток, что детально изучено на примере амфотерицина В и его производных. Особенно выражены эти влияния на цитокинпродуцирующую функцию макрофагов и микрофагов. Это связано с тем, что амфотерицин В распознается TLR2 и CD14 на поверхности макрофагов и через мессенджеры MyD88 и NF $\kappa$ B индуцирует экспрессию генов цитокинов [26]. Большинство источников свидетельствует об усилении высвобождения ФНО- $\alpha$  под влиянием амфотерицина В и его производных

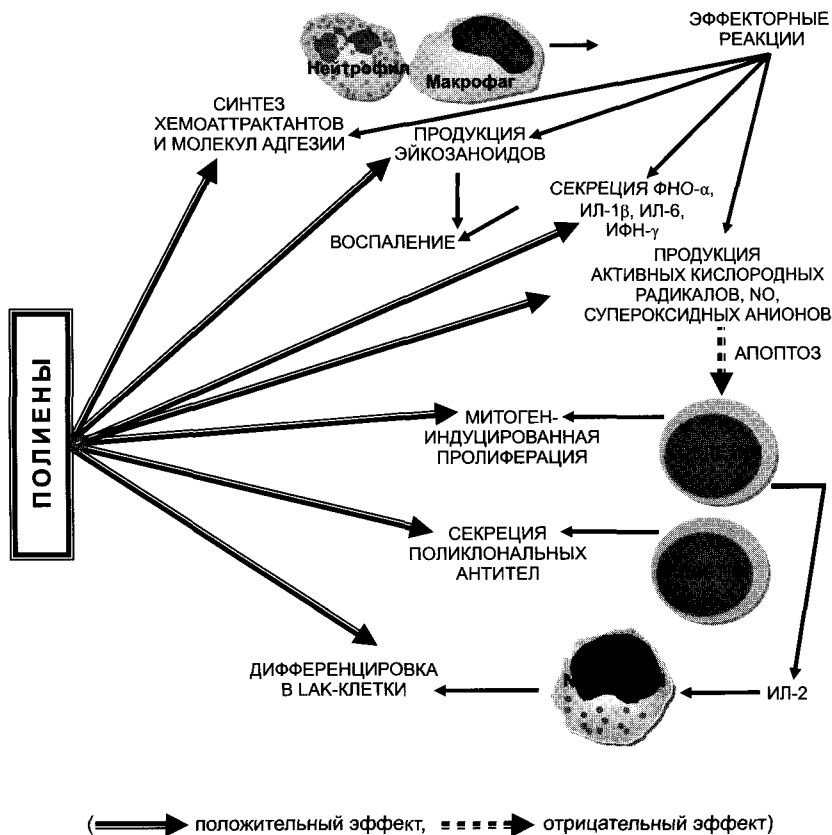


Рис. 30. Установленные к настоящему времени иммунетропные эффекты полиенов

[13, 27, 30, 33] как в условиях эксперимента [12, 22], так и в процессе клинических исследований [31]. Помимо ФНО полиены способствуют высвобождению из макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов других провоспалительных медиаторов и цитокинов: ИФН- $\gamma$  [12, 24], ИЛ-6 [8], простагландина E2 [22], NO и супероксидных анионов [12, 22]. Особо следует остановиться на стимуляции синтеза ИЛ-1 $\beta$  этими клетками [13, 22, 31], поскольку полиены не только способствуют его высвобождению, но и способны ингибировать образование антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  [8, 31], а также продукцию противовоспалительного цитокина ТФР- $\beta$  [24]. Полиены положительно влияют и на другие функции макрофагов — хемотаксис через продукцию MCP-1, а также способ-

ность этих клеток к адгезии через синтез адгезивных молекул [22].

Изучалось влияние антибиотиков полиеновой группы на способность рекомбинантного ИЛ-2 индуцировать НК-клетки к образованию LAK-клеток. Амфотерицин В оказывал иммуностимулирующее действие [23].

Изучение влияния полиенов на лимфоциты началось с исследования механизмов запуска процесса активации этих клеток, поскольку известно, что изменение концентрации свободного кальция в цитоплазме и заряд мембраны служат важными триггерными событиями в активации лимфоцитов. Было установлено, что полиеновые антибиотики параллельно с деполаризацией мембраны усиливают ее проницаемость для ионов натрия

независимо от уровня кальция, т. е. не вызывают изменений внутриклеточного кальция при деполяризации мембран. Эти молекулы реализуют свое стимулирующее действие через ранние ионные сигналы аналогично классическим активаторам (ЛПС) [15, 16]. Более того, в зависимости от структуры полиены по-разному действуют на наружные и внутриклеточные мембраны клеток; например, амфотерицин В взаимодействует преимущественно с наружными мембранами, а его производные в большей степени аккумулируются на мембранах внутри клетки [17].

Поиск мишени иммуотропного действия полиенов показал следующее. Взаимодействие этих молекул с тимоцитами как чувствительными клетками не носит токсического характера: мембрана этих клеток подвергается токсическому действию только в жидком состоянии [16]. Препараты не нарушают Т-клеточный ответ на конканавалин А, но ингибируют стимуляцию ЛПС В-лимфоцитов, поскольку полиены и ЛПС реализуют одинаковый механизм воздействия [12]. По другим данным, амфотерицин В дополняет влияние ЛПС на В-клетки [25].

Таким образом, было установлено, что основной мишенью полиенов среди лимфоцитов служат В-клетки, в отношении которых полиены осуществляют активирующее действие, а неоднозначность полученных данных нашла свое объяснение в процессе исследования этого феномена в экспериментах на животных линиях. Выяснилось, что у инбредных линий с высокой концентрацией холестерина, а также липопротеидов низкой и высокой плотности в крови не реализовывался эффект В-клеточной активации амфотерицином В и его производными, что вполне понятно, учитывая способность поли-

енов к взаимодействию со стеролами и возможность их своеобразной нейтрализации этими веществами в крови [20, 21].

Более того, оказалось, что все полиены могут выполнять функции суперантигенов для В-лимфоцитов, осуществляя их поликлональную активацию, индукцию В-клеточной пролиферации и дифференцировку в клетки, секретирующие иммуноглобулины, в отсутствие других сигналов [14–16, 20].

В последующем выяснилось, что некоторые производные амфотерицина В могут служить митогенами не только для В-, но и для Т-лимфоцитов крови [14]. Сам амфотерицин В оказывал в отношении Т-клеточной пролиферации как ингибирующее, так и активирующее действие. При этом было установлено, что ингибирующее влияние на Т-клетки реализуется полиенами только в присутствии макрофагов. Антибиотики в соответствии с фенотипом мышей индуцировали у макрофагов «респираторный взрыв» и делали их источником циклооксигеназы и перекиси водорода, которые, в свою очередь, и ингибировали индуцированную конканавалином А пролиферацию Т-лимфоцитов [19, 29, 32].

Таким образом, полиены оказывали выраженное иммуностимулирующее действие практически на все клетки иммунной системы. Взаимодействие клеток между собой в ходе иммунного ответа модулировало этот эффект полиенов, при этом преобладающим суммарным результатом иммуотропного влияния названных препаратов была стимуляция макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов к образованию провоспалительных медиаторов и цитокинов, а также поликлональная активация В-лимфоцитов.

В заключение отметим, что полиеновые антибиотики — противогрибковые

препараты природного происхождения, в основе фунгицидного действия которых лежит взаимодействие с эргостеролами клеточной мембраны грибов и нарушение ее целостности, что приводит к потере клеточных макромолекул и ионов. Аналогичным образом полиены реализуют противопаразитарные эффекты. Полиены — высокотоксичные антибиотики, побочные эффекты которых значительно снижаются в составе липосомных лекарственных форм.

В показаниях к применению полиенов входят тяжелые системные микозы (висцеральный кандидоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, споротрихоз, хромомикоз, криптококкоз, аспергиллез, оппортунистические микозы), кандидозные поражения отдельных органов, лейшманиоз, амебиазы, трихомоноз.

Полиены обладают выраженным иммуностимулирующим свойством. Суммарным результатом иммунотропного влияния полиенов служит стимуляция макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов к образованию провоспалительных медиаторов и цитокинов, а также поликлональная активация В-лимфоцитов.

Полиены можно применять у пациентов со сниженным иммунитетом, но нежелательно использовать на фоне аутоиммунных процессов.

## Литература

1. Антимикробные и противогрибковые лекарственные средства. Под ред. Ю.В. Немытина. М.: Ремедиум, 2002: 57–59.
2. Ветлугина Л.А., Никитина Е.Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата: Наука, 1980: 76.
3. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М., 1986.
4. Клишко Н.Н., Веселов А.В. Новые препараты для лечения инвазивных микозов. Клини. микробиол. и антимикроб. тер. 2003; 5(4): 342–353.
5. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты. Пробл. мед. микол. 2001; 3(2): 6–14.
6. Akaike N., Harata N. Nystatin perforated patch recording and its applications to analyses of intracellular mechanisms. Jpn. J. Physiol. 1994; 44: 433–473.
7. Arikan S., Rex J.H. Lipid-based antifungal agents: current status. Curr. Pharm. Des. 2001; 7: 393–415.
8. Arning M., Kliche K.O., Heer-Sonderhoff A.H., Wehmeier A. Infusion-related toxicity of three different amphotericin B formulations and its relation to cytokine plasma levels. Mycoses 1995; 38: 459–465.
9. Baginski M., Czub J., Sternal K. Interaction of amphotericin B and its selected derivatives with membranes: molecular modeling studies. Chem. Rec. 2006; 6: 320–332.
10. Baginski M., Sternal K., Czub J., Borowski E. Molecular modelling of membrane activity of amphotericin B, a polyene macrolide antifungal antibiotic. Acta Biochim. Pol. 2005; 52: 655–658.
11. Bolard J. How do the polyene macrolide antibiotics affect the cellular membrane properties. Biochim. Biophys. Acta 1986; 864: 257–304.
12. Ehrenfreund-Kleinman T., Domb A.J., Jaffe C.L. et al. The effect of amphotericin b derivatives on Leishmania and immune functions. J. Parasitol. 2005; 91: 158–163.
13. Falk R., Hacham M., Nyska A. et al. Induction of interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha and apoptosis in mouse organs by amphotericin B is neutralized by conjugation with arabinogalactan. J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55: 713–720.
14. Henry-Toulme N., Hermier B., Seman M. Immunomodulating properties of the N-(1-deoxy-D-fructos-yl) derivative of amphotericin B in mice. Immunol. Lett. 1989; 20: 63–67.
15. Henry-Toulme N., Sarthou P., Bolard J. Early membrane potential and cytoplasmic calcium changes during mitogenic stimulation of WEHI 231 cell line by polyene antibiotics,

- lipopolysaccharide and anti-immunoglobulin. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1051: 285–292.
16. *Henry-Toulme N., Sarthou P., Seman M., Bolard J.* Membrane effects of the polyene antibiotic amphotericin B and of some of its derivatives on lymphocytes. *Mol. Cell Biochem.* 1989; 91: 39–44.
  17. *Henry-Toulme N., Seman M., Bolard J.* Interaction of amphotericin B and its N-fructosyl derivative with murine thymocytes: a comparative study using fluorescent membrane probes. *Biochim. Biophys. Acta* 1989; 982: 245–252.
  18. *Hopfer R.L., Mehta R., Lopez-Berestein G.* Synergistic antifungal activity and reduced toxicity of liposomal amphotericin B combined with gramicidin S or NF. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31: 1978–1981.
  19. *Kumar S., Chakrabarti R.* Amphotericin B both inhibits and enhances T-cell proliferation: inhibitory effect is mediated through H(2)O(2) production via cyclooxygenase pathway by macrophages. *J. Cell Biochem.* 2000; 77: 361–371.
  20. *Little J.R., Abegg A., Plut E.* The relationship between adjuvant and mitogenic effects of amphotericin methyl ester. *Cell Immunol.* 1983; 78: 224–235.
  21. *Little J.R., Shore V.* Modulation by lipoproteins of amphotericin B-induced immunostimulation. *Cell Immunol.* 1985; 93: 212–221.
  22. *Lowery M.M., Greenberger P.A.* Amphotericin-induced stridor: a review of stridor, amphotericin preparations, and their immunoregulatory effects. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 460–466.
  23. *Rahman M.U., Mazumder A.* The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 30: 249–252.
  24. *Rama Iniguez S., Dea-Ayuela M.A., Sanchez-Brunete J.A. et al.* Real-time reverse transcription-PCR quantification of cytokine mRNA expression in golden Syrian hamster infected with *Leishmania infantum* and treated with a new amphotericin B formulation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1195–1201.
  25. *Sarthou P., Primi D., Cazenave P.A.* B cell triggering properties of a nontoxic derivative of amphotericin B. *J. Immunol.* 1986; 137: 2156–2161.
  26. *Sau K., Mambula S.S., Latz E. et al.* The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor- and CD14-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 37561–37568.
  27. *Shadkchan Y., Keisari Y., Segal E.* Cytokines in mice treated with amphotericin B-intralipid. *Med. Mycol.* 2004; 42: 123–128.
  28. *Simitsopoulou M., Roilides E., Dotis J. et al.* Differential Expression of Cytokines and Chemokines in Human Monocytes Induced by Lipid Formulations of Amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 1397–1403.
  29. *Stein S.H., Little J.R., Little K.D.* Parallel inheritance of tissue catalase activity and immunostimulatory action of amphotericin B in inbred mouse strains. *Cell Immunol.* 1987; 105: 99–109.
  30. *Tokuda Y., Tsuji M., Yamazaki M. et al.* Augmentation of murine tumor necrosis factor production by amphotericin B in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37: 2228–2230.
  31. *Vonk A.G., Netea M.G., Denecker N.E. et al.* Modulation of the pro- and anti-inflammatory cytokine balance by amphotericin B. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 42: 469–474.
  32. *Wolf J.E., Stein S.H., Little K.D. et al.* Amphotericin B selectively stimulates macrophages from high responder mouse strains. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1991; 13: 221–235.
  33. *Yamaguchi H., Abe S., Tokuda Y.* Immunomodulating activity of antifungal drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 685: 447–457.

## Глава 8 Анзамицины и фузидин

И.П. Балмасова, Е.С. Малова

Анзамицины — антибиотики, содержащие в молекулах ароматическое ядро (нафталиновое, реже — бензольное), к которому в двух положениях присоединена алифатическая цепь из 15–20 атомов углерода. Наибольший интерес среди препаратов этой группы представляют рифамицины, нашедшие широкое применение в медицине [2, 10].

Фузидиевая кислота (фузидин) — природный антибиотик, продуцируемый грибом *Fusidium coccineum* и внедренный в медицинскую практику в начале 60-х годов XX в. [1].

### 8.1. Фармакологическая характеристика

Рифамицины продуцируются актиномицетами *Streptomyces mediterranei*. Образующийся в результате биосинтеза рифамицин В под действием окисли-

телей превращается в рифамицин О, а при гидролизе последнего отщепляется фрагмент гликолевой кислоты и образуется рифамицин S, легко восстанавливающийся аскорбиновой кислотой до рифамицина SV. Природные рифамицины, особенно рифамицин В, обладают относительно слабой антимикробной активностью и служат основой для получения полусинтетических производных [2, 10].

К настоящему времени получены сотни модифицированных рифамицинов. К числу наиболее активных полусинтетических рифамицинов принадлежит рифампицин и рифабутин. Рифампицин применяется с начала 70-х годов прошлого столетия и служит полусинтетическим производным рифамицина SV. На сегодня получено и внедрено в клиническую практику производное рифампицина — рифаксимин, еще одно производное — рифапентин (Рифапекс) — находится на стадии внедрения.

Рифабутин получен относительно недавно полусинтетическим путем и служит производным рифамицина S [1, 4, 33].

Классификация современных природных и полусинтетических рифамицинов представлена в табл. 20.

**Таблица 20.** Классификация рифамицинов

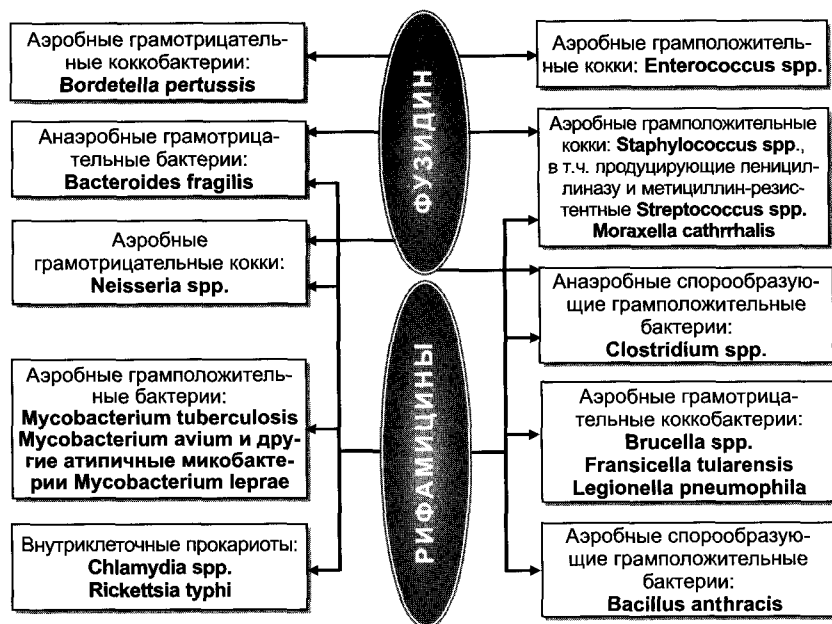
Природные	Полусинтетические
Рифамицин В	Рифабутин
Рифамицин О	Рифампицин
Рифамицин S	Рифаксимин
Рифамицин SV	Рифапентин

Механизм антибактериального действия рифамицинов заключается в блокировании синтеза РНК в клетках бактерий благодаря подавлению ДНК-зависимой РНК-полимеразы — ферментной системы, управляющей синтезом полинуклеотидов, входящих в состав РНК. Благодаря такому механизму действия некоторые анзамидины вызывают также противоопухолевый эффект, ко-

торый, однако, недостаточно специфичен и проявляется только при использовании больших доз антибиотиков [2].

Рифамицины относятся к антибиотикам широкого спектра антимикробного действия (рис. 31).

Рифампицин, как и природный рифамицин SV, — антибиотик с наиболее выраженной активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium leprae*; в высоких концентрациях — некоторых грамотрицательных микроорганизмов, в т. ч. некоторых штаммов *Bacteroides fragilis*. Характеризуется сильным действием против *Staphylococcus spp.* (в т. ч. продуцирующих пенициллиназу и многих штаммов метициллин-резистентных), *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*; грамотрицательных кокков: менингококков, гонококков. Действует как на внеклеточно, так и внутриклеточно расположенные микроорганизмы [1, 33, 42].



**Рис. 31.** Клинически значимый спектр антимикробного действия рифамицинов и фузидина

Рифампицин применяется для лечения туберкулеза и относится к препаратам первого ряда. Его можно использовать для профилактики и лечения атипичных микобактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, при лепре, тяжелых формах стафилококковой инфекции, вызванных метициллин-резистентными штаммами, легионеллезе и т. д. Однако, несмотря на широкие терапевтические возможности рифампицина, его применение ограничено быстро формирующейся устойчивостью бактерий к этому препарату, поэтому в каждом случае следует оценивать потенциальную пользу его назначения конкретному пациенту, риск распространения устойчивости и потери значения рифампицина в качестве основного противотуберкулезного средства, которому в настоящее время нет альтернативы [1, 33].

Рифабутин обладает сходным спектром действия с рифампицином, в то же время преимущество этого антибиотика заключается в его способности подавлять некоторые (25–40%) штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к рифампицину; он также более активен в отношении атипичных микобактерий (комплекс *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum*). Эти особенности рифабутин и определяют в настоящее время область его основного клинического применения [1].

Рифаксимин также действует против грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Он эффективен в лечении кишечных инфекций у взрослых и детей, что определяется особенностями его фармакодинамики [21].

Наконец, рифапентин — перспективный противотуберкулезный пре-

парат благодаря своим уникальным свойствам, таким как наибольшая длительность действия из всех рифамицинов и, следовательно, особое удобство при лечении в прерывистом режиме. Его активность против *Mycobacterium tuberculosis* не меньшая, чем у рифабутин, но большая — против *M. avium-intracellulare* [4].

Фузидин — антибиотик узкого спектра действия, подавляет белковый синтез путем ингибции фактора элонгации G на уровне рибосом [13, 15]. К фузидину наиболее чувствителен *Staphylococcus aureus* и коагулазаотрицательные стафилококки. Метициллин-резистентные стафилококки также обладают низкой устойчивостью к фузидину. Он активен в отношении грамположительных анаэробов, против *Neisseria spp.*, *Bordetella pertussis* и *Moraxella catharrhalis*. Не действует на грамотрицательные аэробные микроорганизмы. Умеренно выражена активность против *Streptococcus* и *Enterococcus spp.*, *Clostridium*, а также грамотрицательных анаэробных бактерий. Фузидин действует бактериостатически. Обладает синергизмом с аминогликозидами и макролидами [13, 24, 28, 39]. Фузидин дает постантибиотический эффект [38].

Формирование устойчивости бактерий к фузидину обусловлено либо мутационными изменениями фактора элонгации G, либо экспрессией белков, защищающих эту мишень фузидина [26]. В результате устойчивость грамположительных бактерий к фузидину в настоящее время достигает 47% [28]. В то же время стафилококки, включая метициллин-резистентные, обладают низкой устойчивостью к фузидину [24, 36, 39].

В табл. 21 приведены основные фармакологические свойства и клиническое применение анзамицинов.



**Таблица 21.** Фармакологические свойства и клиническое применение анзамицинов и фузидина

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природные рифамицины</b>		
Рифамицин В	Применяется местно, в/м; 0,25 г 2–3 раза в сутки; выводится с желчью [2]	Туберкулез, сепсис, инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов (пневмония, в т. ч. абсцедирующая, тонзиллит, ринофарингит, синусит, обострение хронического среднего отита); инфекции желчных путей; рожа, гематогенный остеомиелит; профилактика послеоперационных инфекций [2, 10]
<b>Полусинтетические рифамицины</b>		
Рифабутин	Применяется внутрь; 0,3 г 1 раз в сутки; выводится почками, с желчью [1]	Туберкулез, атипичные микобактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов; лепра; тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные метициллин-резистентными штаммами; легионеллез и другие тяжелые инфекции. Подавляет некоторые (25–40%) штаммы <i>M. tuberculosis</i> , устойчивые к рифампицину; более активен в отношении атипичных микобактерий ( <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. fortuitum</i> ) [1, 14, 33]
Рифампицин	Применяется внутрь; 0,45–0,6 г 2–3 раза в сутки; выделяется с мочой и желчью в неизменном виде [1]	Туберкулез (препарат первого ряда), атипичные микобактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов; лепра; тяжелые формы стафилококковой инфекции, вызванные метициллин-резистентными штаммами; легионеллез и другие тяжелые инфекции [1, 33]
Рифаксимин	Применяется местно, внутрь; 0,01–0,015 г/кг 1 раз в сутки; не абсорбируется при нанесении на кожу и при приеме внутрь [1, 4]	Бактериальные кишечные инфекции (острые и хронические), диарея путешественников, профилактика инфекционных осложнений при операциях на ЖКТ; гипераммониемия (в составе комплексной терапии); бактериальные инфекции кожи [1, 4]
Рифапентин	Применяется внутрь; 0,15 г 1 раз в неделю [4]	Туберкулез, атипичные микобактериальные инфекции ( <i>M. avium-intracellulare</i> ) [4]
<b>Фузидин</b>		
Фузидин	Применяется местно, в/в, внутрь; 0,5 г 2–3 раза в сутки; выводится с желчью; связывается с белками; биодоступность — 91% [1, 31, 34, 36]	Тяжелые формы стафилококковых инфекций (сепсис, остеомиелит, пневмония, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей [1, 31, 34, 36]); клостридиозы [29, 30]; профилактика инфекций в кардиохирургии (может избирательно кумулироваться в средостении и вызывать постантибиотический эффект) [25, 38]

Для всех рифамицинов характерно прооксидантное и гепатотоксическое действие на организм [3]. Среди нежелательных побочных реакций рифамицинов, помимо диспептических расстройств и гриппоподобного синдрома, определен-

ное место занимает повышение активности аминотрансфераз и уровня билирубина в крови [1].

Фузидин — нетоксичный препарат с побочными эффектами в виде дискомфорта со стороны ЖКТ, диареи, головной

боли. При в/в применении этот препарат может обладать гепатотоксичностью, вызывать гранулоцитопению и тромбоцитопению [11, 17, 27].

## 8.2. Иммуотропные свойства

И рифамицины, и фузидин оказывают выраженное иммуносупрессивное действие (рис. 32), мишенями которого становятся клетки, ответственные и за врожденный, и за приобретенный иммунитет [3, 40].

Бесспорно влияние рифамицинов (рифамицина SV, рифампицина, рифапентина) на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, хотя ре-

зультаты, полученные исследователями, неоднозначны. По одним данным, они подавляют фагоцитарную активность этих клеток в отношении *Staphylococcus aureus in vitro* [32], по другим — усиливают уничтожение за счет собственного антибактериального эффекта [6, 19], ингибируют хемотаксис нейтрофилов *in vivo* [8, 19, 40]. Оказалось, что степень выраженности супрессивного воздействия рифамицинов (рифамицина SV) зависит от функционального состояния нейтрофилов, например, в условиях аутоиммунного процесса проявления ингибиции хемотаксиса, фагоцитоза и уничтожения были гораздо значительнее, чем у здоровых лиц [35].

Отмечено влияние рифампицина на переваривающую способность перитонеальных макрофагов, причем оно зависе-

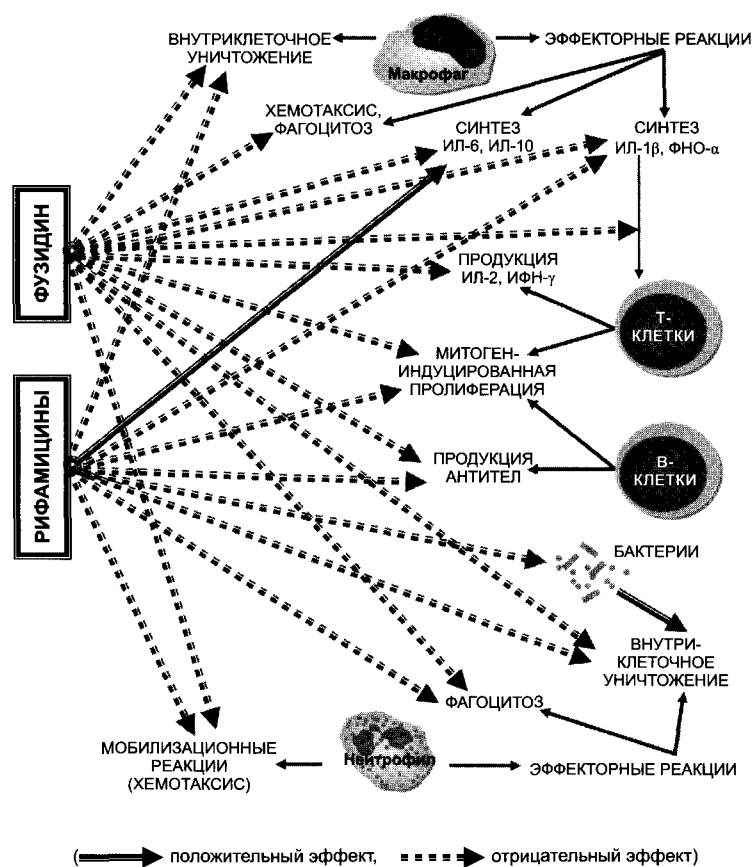


Рис. 32. Установленные к настоящему времени иммуотропные эффекты рифамицинов и фузидина

ло от экспозиции и дозы [5] и носило селективный характер. При его применении значительно снижалась продукция ИЛ- $1\beta$  и ФНО- $\alpha$  макрофагами и статистически значимо усиливалась секреция ИЛ-6 и ИЛ-10 названными клетками [43].

В качестве иммуностропных эффектов рифамицинов в отношении клеток, ответственных за приобретенный иммунный ответ, можно сослаться на экспериментальные данные, подтвердившие дозозависимое угнетение митогенного ответа Т- и В-лимфоцитов на фоне применения рифампицина, а наблюдаемое действие не купировалось применением ИЛ-2 [23].

Что касается влияния на гуморальное звено иммунной системы, то, по мнению большинства авторов, рифампицин статистически значимо снижает функцию антителообразования в общем [40] и митоген-индуцированную поликлональную активацию синтеза иммуноглобулинов в частности [22]. Изучалось действие антимикробных агентов и на первичный антигенспецифический антительный ответ *in vitro*, при этом рифампицин выказывал очень слабый и непостоянный ингибирующий эффект [41].

Влияние рифамицинов на факторы иммунного ответа, возможно, было опосредовано антимикробными свойствами препаратов, т. к. выявлена корреляция между иммуномодулирующими эффектами антибиотиков, в частности, на гуморальные реакции и проявлениями резистентности бактерий к этим антибиотикам [16]. Возможность такого варианта развития событий подтверждена Т. Targowski [37].

В 1978 г. появились первые публикации, посвященные иммуномодулирующим свойствам фузидиевой кислоты, а в 1990 г. было показано, что эти эффекты проявляются супрессией продукции ци-

токинов на моделях септического шока и инсулинзависимого диабета [12].

Молекулярной основой для иммуносупрессивного действия фузицина может служить его выраженная способность к взаимодействию с липидными мембранами [20]. Действительно, фузидин угнетает функции нейтрофилов и Т-лимфоцитов в терапевтических дозах [13]. При этом он угнетает хемотаксис, фагоцитоз и уничтожение гранулоцитами *E. coli* и *S. aureus* [18].

Этот антибиотик подавляет пролиферативный ответ в смешанной культуре лимфоцитов и митогенный эффект фитогемагглютинаина в отношении Т-клеток. Уменьшается и выработка антител. В то же время иммуносупрессивное влияние фузицина на трансплантационный иммунитет можно использовать в трансплантологии [6].

По данным К. Bendtzen и соавт. [7], фузидин по своему иммуносупрессивному действию сопоставим с циклоспорином А. Он снижает продукцию ИЛ-1 мононуклеарными клетками в концентрации 15–50 мкг/мл, но не влияет на синтез ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Подавляется также продукция Т-клеточных цитокинов ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  в концентрации 5–15 мкг/мл. Угнетается действие ИЛ-1 и ИЛ-6 на тимоциты и зрелые Т-клетки.

Фузидин может вызывать аллергические реакции: описана генерализованная крапивница при лечении фузидином [9], а также индуцированные им явления контактного дерматита [14].

Таким образом, рифамицины относятся к антибиотикам широкого спектра антимикробного действия, а фузидин — природный антибиотик с узким спектром антимикробных эффектов.

Рифамицины чаще всего применяются для лечения туберкулеза, а рифам-

пицин относится к противотуберкулезным препаратам первого ряда. Их можно использовать для профилактики и лечения атипичных микобактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, при лепре, тяжелых формах стафилококковой инфекции, вызванных метициллин-резистентными штаммами, легионеллезе и других инфекциях. Рифаксимин рекомендован для лечения кишечных инфекций у взрослых и детей.

Фузидин назначают обычно в комбинации с другими антибиотиками (лучше с аминогликозидами и макролидами) при тяжелых формах стафилококковых инфекций: сепсисе, остеомиелите, пневмонии, эндокардите, инфекциях кожи и мягких тканей; иногда — при клостридиозах.

Рифамцины и фузидин оказывают выраженное иммуносупрессивное действие, мишенями которого служат клетки, ответственные и за врожденный, и за приобретенный иммунитет.

Рифамицины не рекомендуются для лечения инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом. Перспективной областью применения фузидина представляется трансплантология, где его можно использовать в качестве иммунодепрессанта.

## Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000.
2. Мезенцев А.С. Антибиотики группы рифамицина. Антибиотики 1975; 20(6): 560–571.
3. Прокопенко Л.Г., Лазарев А.Л., Сиппильный Г.В. и др. Иммуномодулирующее, антиоксидантное и гепатопротекторное действие иммобилизованных форм рифампицина и цефалексина. Антибиот. и химиотер. 2004; 8/9: 21–24.
4. Соколова Г.В., Краснов В.А., Райхруд Т.А., Цыбанев А.А. Рифапекс — новый антибактериальный агент. Антибиот. и химиотер. 2009; 54(1–2): 38–41.
5. Amurrio C., Lewden S., Nicolas R. et al. Effect of treatment with clindamycin, erythromycin, rifamycin or gentamicin on the ingestion capacity of peritoneal macrophages in mice. Pathol. Biol. (Paris) 1990; 38: 13–18.
6. Bellahsene A., Forsgren A. Effect of fusidic acid on the immune response in mice. Infect. Immun. 1980; 29: 873–878.
7. Bendtzen K., Diamant M., Faber V. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A. Cytokine 1990; 2: 423–429.
8. Bersani C., Bertoletti R., Colombo M.L. et al. In vitro and ex vivo influence of rifamycins on human phagocytes. Chemioterapia 1987; 6: 420–425.
9. Bobadilla-Gonzalez P., Garcia-Menaya J.M., Cordobes-Duran C. et al. Generalized urticaria to fusidic acid. Allergy 2009; 64: 817–818.
10. Brufani M. Anzamicins. In: Topics in antibiotics chemistry. New York, 1977; 1: 91–212.
11. Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. Int. J. Antimicrob. Agents 1999; 12: 3–9.
12. Christiansen K. Fusidic acid non-antibacterial activity. Int. J. Antimicrob. Agents 1999; 12: 73–78.
13. Collignon P., Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. Int. J. Antimicrob. Agents 1999; 12: 45–58.
14. De Castro Martinez F.J., Ruiz F.J., Tornero P. et al. Systemic contact dermatitis due to fusidic acid. Contact. Dermat. 2006; 54: 169.
15. Delgado A., Zaman S., Muthaiyan A. et al. The fusidic acid stimolon of Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 62: 1207–1214.
16. Doric M., Abram M., Rukavina T. Antimicrobial activity and immunological side effects of different antibiotics. Folia Biol. (Praha) 1993; 39: 162–165.
17. El-Kassar N., Kalfon P., Fromont P. et al. Fusidic acid induced acute immunologic thrombocytopenia. Br. J. Haematol. 1996; 93: 427–431.
18. Forsgren A. Antimicrobial agents and host defence. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 1984; 43: 24–33.

19. *Grassi G.G., Fietta A.* Antibiotics and their interaction with the host defense system in vivo. *J. Chemother.* 1991; 3: 112–115.
20. *Helle A., Makitalo J., Huhtanen J. et al.* Antibiotic fusidic acid has strong interactions with negatively charged lipid membranes: an electrokinetic capillary chromatographic study. *Biochim. Biophys. Acta* 2008; 1778: 2640–2647.
21. *Jiang Z.D., DuPont H.L.* Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity—a review. *Chemotherapy* 2005; 51: 67–72.
22. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on natural killer, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and antibody production. *Chemioterapia* 1987; 6: 426–430.
23. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. *Chemioterapia* 1988; 7: 369–372.
24. *Idrees F., Jabeen K., Khan M.S., Zafar A.* Antimicrobial resistance profile of methicillin resistant staphylococcal aureus from skin and soft tissue isolates. *J. Pak. Med. Assoc.* 2009; 59: 266–269.
25. *Kanellakopoulou K., Tselikos D., Giannitsioti E. et al.* Pharmacokinetics of fusidic acid and cefepime in heart tissues: implications for a role in surgical prophylaxis. *J. Chemother.* 2008; 20: 468–471.
26. *Lannergard J., Norstrom T., Hughes D.* Genetic determinants of resistance to fusidic acid among clinical bacteremia isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 2059–2065.
27. *Liao Y.M., Chiu C.F., Ho M.W., Hsueh C.T.* Fusidic acid-induced leukopenia and thrombocytopenia. *J. Chin. Med. Assoc.* 2003; 66: 429–432.
28. *Liu C., Wang Z.Q., Li R., Sun X.G.* Analysis on the susceptibility of fusidic acid for common gram positive bacteria. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45: 452–455.
29. *Mayo I., Puchades F., de la Paz M.F.* Topical fusidic acid for treatment of *Clostridium perfringens* keratitis. *Cornea* 2008; 27: 959–960.
30. *Noren T., Wulft M., Akerlund T. et al.* Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3028–3032.
31. *Owen S.E.* Findings cannot be extrapolated. *BMJ* 2002; 324: 1394.
32. *Pruzanski W., Saito S.* Influence of agents with immunomodulating activity on phagocytosis and bactericidal function of human polymorphonuclear cells. *J. Rheumatol.* 1983; 10: 688–693.
33. *Rastogi N., Labrousse V., Goh K.S.* In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr. Microbiol.* 1996; 33: 167–175.
34. *Spelman D.* Fusidic acid in skin and soft tissue infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 12: 59–66.
35. *Spisani S., Dovigo L., Corazza G. et al.* The effect of rifamycin SV on neutrophil functions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1982; 11: 65–69.
36. *Stoddart B.* Problem may be clinically important. *BMJ* 2002; 324: 1394.
37. *Targowski T.* Immunomodulating properties of antibiotics. *Pol. Merkur. Lekarski* 2004; 16: 88–90.
38. *Turnidge J.* Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 12: 23–34.
39. *Turnidge J., Collignon P.* Resistance to fusidic acid. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 12: 35–44.
40. *Van Vlem B., Vanholder R., De Paepe P. et al.* Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996; 24: 275–291.
41. *Villa M.L., Rappocciolo G., Piazza P., Clerici E.* The interference of antibiotics with antigen-specific antibody responses in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1986; 8: 805–809.
42. *Vosbeck K., James P.R., Zimmermann W.* Antibiotic action on phagocytosed bacteria measured by a new method for determining viable bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25: 735–741.
43. *Ziglam H.M., Daniels I., Finch R.G.* Immunomodulating activity of rifampicin. *J. Chemother.* 2004; 16: 357–361.

## Глава 9 Аминогликозиды

И.П. Балмасова, О.Ф. Еремина, М.М. Гулятьев

В 1952 г. С.А. Ваксман получил Нобелевскую премию за открытие стрептомицина (1944) — первого антибиотика, эффективного против туберкулеза, и началась эра внедрения в клиническую практику аминогликозидов.

### 9.1. Фармакологическая характеристика

Аминогликозиды — группа природных и полусинтетических антибиотиков, сходных по химическому строению, противомикробной активности, фармакокинетическим свойствам и спектру побочных эффектов. Общее название «аминогликозиды» соединения этой группы получили в связи с наличием в молекуле аминсахаридов, соединенных гликозидной связью с агликоновым фрагментом — гексозой. Гексоза представлена стрептидином (стрептомицин) либо 2-де-

зокси-D-стрептамином (остальные аминогликозиды). Количество остатков аминсахаров у различных аминогликозидов разное. В настоящее время группа аминогликозидов насчитывает более 10 природных антибиотиков, продуцируемых лучистыми грибами *Actinomyces* (неомицин, канамицин, тобрамицин и др.), *Micromonospora* (гентамицин и др.), и несколько полусинтетических, полученных на их основе (например, амикацин — производное канамицина А) [5].

Аминогликозиды — класс клинически важных антибиотиков, используемых при лечении инфекций, причинным фактором которых служат грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы [37, 38].

Аминогликозиды оказывают мощное и быстрое бактерицидное действие, редко вызывают аллергические реакции, но более токсичны по сравнению, например, с  $\beta$ -лактамами. Выделяют четыре

поколения аминогликозидов в соответствии с их спектром действия и особен-

ностями возникновения резистентности (табл. 22).

Таблица 22. Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин	Изапамицин
Неомицин	Тобрамицин		
Канамицин	Сизомицин		
Мономицин	Нетилмицин		

Аминогликозиды имеют узкий терапевтический диапазон, т. е. для них характерен небольшой разрыв между лечебным и неблагоприятным (в т. ч. токсическим) действием [1].

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Мишенью для аминогликозидов служит сайт РНК на А-участке рибосомы 16S. Испытание многочисленных лигандов этого сайта продемонстрировало наиболее выраженный эффект только для аминогликозидов [39, 40, 62]. Антибиотики данной группы нарушают рибосомный белковый синтез несколькими путями: 1) антибиотики связываются с 30S-субъединицей рибосомы и нарушают инициацию синтеза белка; 2) связываясь с 30S-субъединицей рибосомы, аминогликозиды нарушают считывание информации с РНК; 3) аминогликозиды вызывают одиночные аминокислотные замены в растущей полипептидной цепи, в результате чего образуются дефектные белки [5].

Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и некоторых нетипичных микобактерий [3]. Важно действие стрептомицина против *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella spp.*, что дает возможность применять его для лечения чумы и туляремии в качестве монотерапии, а также в комбинирован-

ной терапии бруцеллеза [4, 10, 16]. Мономицин менее активен по действию на некоторые грамотрицательные аэробы и стафилококки, но проявляет эффективность в отношении некоторых простейших [5], как это показано на рис. 33.

Для аминогликозидов II и III поколений характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Аминогликозиды воздействуют на стафилококки, кроме метициллин-резистентных штаммов. Тобрамицин подавляет *Pseudomonas aeruginosa* наиболее эффективно [1, 6, 22]. *Flavimonas oryzihabitans* как возбудитель синуситов и септицемий был чувствителен к амикацину и гентамицину [43, 54]. Спектр противомикробного действия сизомицина подобен таковому гентамицина, но сизомицин, как и его полусинтетическое производное нетилмицин, более активен, чем гентамицин, в отношении разных видов *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* [15].

Одним из наиболее эффективных аминогликозидов считается амикацин. Амикацин — производное канамицина А с наиболее широким по сравнению с другими аминогликозидами спектром действия, включая аэробные грамотрицатель-

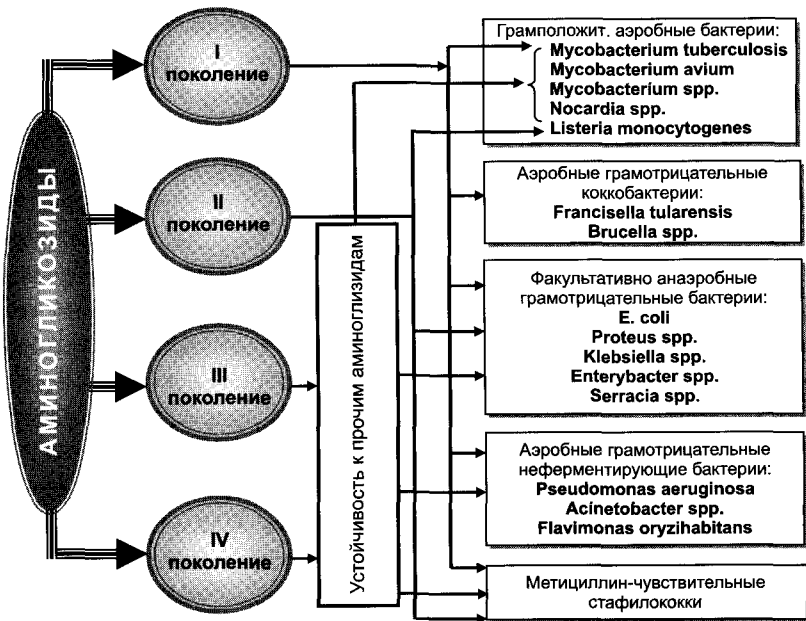


Рис. 33. Клинически значимый спектр antimicrobного действия антибиотиков из группы аминогликозидов

ные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* и др.) и *Mycobacterium tuberculosis*. Амикацин устойчив к действию ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, и может оставаться активным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину. По некоторым данным, при эмпирической терапии ургентных состояний амикацин наиболее предпочтителен, т. к. к его действию чувствительно более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий. В то же время применять другие аминогликозиды при тяжелых состояниях следует только после подтверждения чувствительности выделяемых микроорганизмов к гентамицину и другим лекарственным средствам этой группы, в противном случае терапия может быть неэффективной [6, 8, 9, 14]. Амикацин, как и незарегистрированный в России аминогликозид IV поколения изепамицин, эффективен не толь-

ко против возбудителя туберкулеза, но и *Mycobacterium avium* и других атипичных микобактерий [1, 56].

Аминогликозиды неактивны в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas maltophilia*, анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.), вибрионов [1, 20].

Большая проблема для клинического применения аминогликозидов возникает при формировании у бактерий лекарственной устойчивости к ним [39, 40]. Существует несколько механизмов формирования лекарственной устойчивости бактерий к аминогликозидам. Первой была изучена устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*, ограниченная модификацией мишени антибиотика, т. е. рибосомных РНК и белков [39, 40].

Это же явление наблюдалось, например, при использовании аминогликозидов в лечении больных цистозифброзом, осложненным хронической легочной инфекцией, возбудителем которой чаще



всего служит *Pseudomonas aeruginosa*. Повторные циклы внутривенного или аэрозольного применения этих антибиотиков через несколько лет приводят к стойкому формированию лекарственной устойчивости у возбудителя. В основе этого явления лежат мутации генов, кодирующих белки — мишени для аминогликозидов [30]. Причиной распространенности подобной устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к аминогликозидам служит не только мутационная, но и рекомбинационная изменчивость, связанная с диссеминацией среди бактерий плазмид или транспозонов, способствующих элиминации ферментов, инактивируемых аминогликозидами. Отмечается повышение встречаемости этих генов у *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Proteus spp.* и *Providencia spp.*) [45].

У новых аминогликозидов, внедренных в клинику, преобладали механизмы модификации самих антибиотиков. Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка. Описаны три группы ферментов, осуществляющих инактивацию аминогликозидов путем связывания их с различными молекулами: уксусной кислоты, фосфорной кислоты, нуклеотида аденина. Ферментативная модификация аминогликозидов с участием киназ (О-фосфотрансферазы, О-аденилтрансферазы, N-ацетилтрансферазы) была свойственна как грамположительным, так и грамотрицательным бактериям [38, 39]. Особое значение имеет распространение среди бактерий бифункционального фермента AAC(6')-APH(2''), разрушающего большинство аминогликозидов, кроме стрептомицина. Высоко распространена такая форма лекарственной устойчиво-

сти к гентамицину и тобрамицину, меньше — к нетилмицину, редко встречается у амикацина [1].

Возможны и другие механизмы, способствующие формированию устойчивости к аминогликозидам. Так, в результате взаимодействия тобрамицина с наружным мембраноподобным слоем клеточной стенки бактерий усиливается вероятность попадания нового генетического материала в бактериальную клетку, ее трансформации и усиления устойчивости к тобрамицину [60].

Рост устойчивости к антибиотикам, иммунным факторам и развитие бактериальной персистенции тесно связаны с формированием бактериальных микроколоний в процессе заселения ими органов и тканей. Аминогликозиды усиливают процесс образования микроколоний у *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Дело в том, что ген бактерий, регулирующий синтез ферментов, модифицирующих аминогликозиды, функционально связан с геном мембранной фосфодиэстеразы, субстратом которой служит циклический гуанозинмонофосфат — вторичный мессенджер поверхностной адгезивности. В результате присутствие антибиотика (тобрамицина) может специфически способствовать колонизации тканей бактериями [37]. Для борьбы с этим явлением в настоящее время применяют самые разные средства. В частности, процесс формирования микроколоний может нарушаться гидроксиапатитами, при этом показана высокая эффективность гидроксиапатитов, ассоциированных с гентамицином [19].

Особого комментария заслуживает вопрос о сочетанном применении аминогликозидов с  $\beta$ -лактамами. Так, традиционно признается высокий синергизм антимикробного действия пенициллина и

стрептомицина, сочетанное применение которых уже которое десятилетие оправдывает себя при многих патологических процессах инфекционной природы, в т. ч. при бактериальном эндокардите в случае устойчивости штаммов стрептококков к стрептомицину [33]. Даже для аминогликозида V поколения изепамицина показан высокий синергизм с  $\beta$ -лактамами в реализации антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus*, бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* [29].

В то же время в последние годы появились утверждения, что добавление аминогликозидов к  $\beta$ -лактамам для расширения спектра антимикробного действия и получения синергизма при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, не оправдано, т. к. на самом деле мало способствует повышению эффективности лечения и добавляет множественные побочные эффекты. Аминогликозиды не показаны при стафилококковых и стрептококковых эндокардитах, для лечения которых широко используются  $\beta$ -лактамы, хотя и сохраняют значение при подобных заболеваниях энтерококковой природы. Они эффективны при пиелонефритах и инфекциях мочевых путей, в меньшей степени индуцируют резистентность, чем  $\beta$ -лактамы [42].

В табл. 23 представлены основные фармакологические свойства и области клинического применения аминогликозидов.

В целом фармакодинамика гидрофильных антибиотиков, к которым принадлежат аминогликозиды, в отличие липофильных препаратов позволяет применять их с большим успехом при тяжелых инфекциях; хотя они и могут вызывать токсические эффекты в организме, но реже связаны с нарушениями их

клиренса [57]. Аминогликозиды обладают нефротоксичностью, которая значительно ограничивает применение неомицина и наиболее детально охарактеризована на примере гентамицина [52, 64]. Считается, что механизм повреждения почек под действием гентамицина связан с оксидативным стрессом в клубочковом аппарате, который уменьшается при однократном суточном введении препаратов [21, 26, 55, 63] и снимается антиоксидантами [46, 52, 64]. Помимо этого показана роль стрептомицина и гентамицина в нарушениях вестибулярных функций и слуха, т. е. ототоксичность [61].

## 9.2. Прочие биологические свойства

Сфера использования аминогликозидов в клинической практике не ограничивается их применением в качестве антибактериальных средств, по крайней мере, с позиций перспективы. Так, было установлено, что гентамицин эффективно снижает вирулентность *Leishmania mexicana*, не нарушая иммуногенных качеств этих микроорганизмов, в связи с чем в дальнейшем предлагается использовать этот антибиотик для аттенуации названного микроба в процессе получения из него вакцинных препаратов [28].

Еще более перспективная область использования аминогликозидов открывается в соответствии со следующим феноменом. Оказалось, что L-аргинин в сочетании с аминогликозидами (канамицином А, гентамицином С, неомицином, паромомицином) может выступать ингибитором ВИЧ-1 Tat-trans-активации и в конечном итоге нарушает репликацию ВИЧ. Изучение механизма этого эффекта показало, что указанный конъюгат вза-

Таблица 23. Фармакологические свойства и клиническое применение аминогликозидов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Аминогликозиды I поколения</b>		
Стрептомицин	Применяется в/м, интраартериально, интрабронхиально, внутрь; в/м 0,5–1 г 2 раза в сутки; выводится почками — 95%; связывание с белками — 10% [1, 7]	Туберкулез различной локализации (в т. ч. туберкулезный менингит), внелегоческая гранулема, туляремия, бруцеллез, чума, инфекционный эндокардит, эндокардит, менингиты, инфекции мочевых путей [7, 32]
Неомицин	Применяется внутрь; 0,1–0,2 г 2–4 раза в сутки; выводится почками — 95%; связывание с белками — до 10% [1, 7]	Инфекции ЖКТ, в т. ч. энтериты, вызванные устойчивыми к другим антибиотикам микроорганизмами; период операций на желудочно-кишечном тракте [7, 9, 10]
Канамидин	Применяется внутрь, в/м; 8–12 г 4 раза в сутки; выводится почками — 84%; связывание с белками — 10% [1, 17]	Туберкулез; тяжелые гнойно-септические заболевания (сепсис, менингит, перитонит, септический эндокардит); инфекции органов дыхания (пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого и др.); инфекции почек и мочевых путей; гнойные осложнения в послеоперационный период; инфицированные ожоги и другие заболевания, вызванные преимущественно грамотрицательными микроорганизмами, устойчивыми к другим антибиотикам, или сочетанием грамотрицательных и грампозитивных микроорганизмов [7, 32]
Момонидин	Применяется внутрь; 250 000 ЕД (0,25 г) 3–4 раз в сутки; выводится почками; связывание с белками — 10% [1, 7]	Колиты, токсическая диспепсия, дисентерия бактериального генеза, анаэробная дисентерия, сальмонеллез, инфекции мочевых путей; кожный лейшманиоз [5]
<b>Аминогликозиды II поколения</b>		
Гентамицин	Применяется в/м, в/к; 3–5 мг/кг 1 раз в сутки; эндолимфатически [13]; выводится почками — 60–69%; связывание с белками — до 10% [7, 17]	Абдоминальные инфекции, сепсис, раневая инфекция, инфекционный эндокардит, инфекции ЦНС, пиелонефрит, туляремия и другие инфекции, в т. ч. вызванные <i>P. aeruginosa</i> ; истерия [7, 17, 51]
Тобрамицин	Применяется в/м; 3–5 мг/кг 1 раз в сутки; возможно аэрозольное использование [27, 44]; выводится почками — 60%; связывание с белками — 10% [7, 17]	Абдоминальные инфекции, сепсис, раневая инфекция, пиелонефрит, в т. ч. вызванные <i>P. aeruginosa</i> ; инфекции костей и суставов [7, 17, 27, 44]
Сиклоксимин	Применяется в/м, в/к; 1 мг/кг 3 раза в сутки; выводится почками; связывание с белками — до 10% [15]	Гнойно-септические заболевания (сепсис, менингит, перитонит, септический эндокардит); инфекции органов дыхания (пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции почек и мочевых путей; инфицированные ожоги [7, 15]
Нетилмицин	Применяется в/м; 4–7,5 мг/кг 1–2 раза в сутки; выводится почками — 46%; связывание с белками — до 10% [7, 17]	Внутрибольничные инфекции, сепсис, раневая инфекция, пиелонефрит, инфекции костей и суставов [17]; внутрибольничные инфекции, резистентные к гентамицину; раневые инфекции [7]

Аминогликозиды III поколения

Применяется в/м, в/в; 15 мг/кг 1 раз в сутки [17], 15–20 мг/кг 1–2 раза в сутки; выводится почками — 55%; связывание с белками — 10% [7, 17, 31]

Амикацин

Инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями (устойчивыми к гентамицину, сизомидину и канамицину), в т. ч. *P. aeruginosa*, или ассоциациими грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов; инфекции дыхательных путей, сепсис, септический эндокардит, инфекции ЦНС (включая менингит), брюшной полости, мочеполовых путей; гнойные инфекции кожи и мягких тканей; инфекции желчных путей, костей, суставов; раневая инфекция, послеоперационные инфекции, отит, инфекционные осложнения с нейтропенией [17], туберкулез, диссеминированные микобактериальные инфекции, нокардиоз [7, 32, 48]

Аминогликозиды IV поколения

Применяется в/м, в/в; 8–15 мг/кг 1 раз в сутки; выводится почками; связывание с белками — 10% [1]

Изапамидин

Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами, в т. ч. инфекции дыхательных путей (включая внутрибольничные пневмонии и обострения хронического бронхита), перитонит, холецистит, холангит, пиелонефрит, инфекции нижних отделов мочевых путей (включая осложненные), инфекции кожи и мягких тканей (включая абсцессы, флегмоны), инфекции ран, послеоперационные инфекции, септицемия; туберкулез и другие микобактериальные инфекции [1, 56]

имодействует с CXCR4 — корецептором ВИЧ на мембране клеток CD4 и нарушает проникновение вируса в клеточную мишень [23, 25].

### 9.3. Иммуотропные свойства

Влияние аминогликозидов на иммунные реакции обсуждается во многих литературных источниках как на уровне воздействия на врожденный иммунитет, так и по влиянию на механизмы приобретенного иммунного ответа. При этом не всегда полученные данные были однозначными.

Так, в эксперименте было показано, что гентамицин не влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а характер воздействия этого антибиотика на фагоцитоз зависит от механизма развития иммуносупрессии [11]. Испытание четырех аминогликозидов (гентамицина, тобрамицина, нетилмицина, амикацина) по воздействию на функции полиморфно-ядерных лейкоцитов продемонстрировало, что инкубация последних в присутствии препаратов *in vitro* не индуцировала дефект хемотаксиса, но ингибировала противокандидозную активность этих клеток. Интравенозное введение препаратов добровольцам не вызывало нарушений адгезивных свойств, хемотаксиса, фагоцитоза, внутриклеточного уничтожения *Candida albicans* у полиморфно-ядерных лейкоцитов [67]. Отчасти результаты по негативному воздействию аминогликозидов на уничтожение микробов в процессе фагоцитоза можно объяснить с помощью данных другой публикации, согласно которым гентамицин ингибирует генерацию супероксидных ради-

калов в нейтрофилах путем подавления активности НАДФ-оксидазы, реализуя противовоспалительные эффекты [66]. Данные по угнетению аминокликозидами внутриклеточного уничтожения и респираторного метаболизма гранулоцитов приводятся и в других литературных источниках [18, 24, 41, 47].

Альтернативный результат свидетельствовал, что гентамицин и стрептомицин не обладали активностью в отношении фагоцитированных внутриклеточно расположенных бактерий [69]. Противоречивость данных, возможно,

связана с дозозависимостью наблюдаемых эффектов. T. Miyata, M. Shinohara [49] показали, что амикацин оказывает дозозависимое воздействие на хемотаксис и фагоцитоз макрофагов. В дозе 1 мкг/мл эффект не проявляется, в дозе 10 мкг/мл наблюдается стимуляция хемотаксиса и рост фагоцитарного индекса, в дозе 100 мкг/мл антибиотик подавляет фагоцитарную активность.

Влияние аминокликозидов на приобретенный иммунитет, согласно большинству данных, носило преимущественно супрессивный характер (рис. 34).

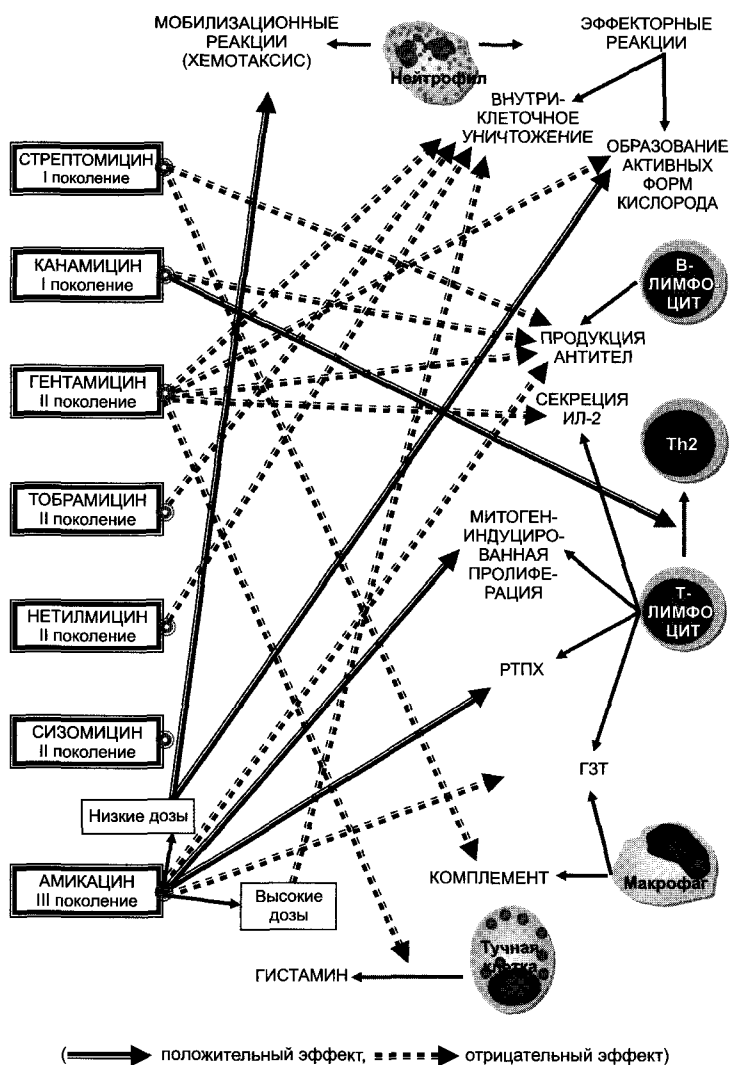


Рис. 34. Установленные к настоящему времени иммунетропные эффекты отдельных аминокликозидов

В частности, было установлено, что гентамицин вызывает глубокую супрессию антителиогенеза, ингибирует реакции ГЗТ у интактных мышей [11].

Изучалось также действие названных антимикробных агентов на первичный антигенспецифический антительный ответ *in vitro*. Только стрептомицин и гентамицин продемонстрировали выраженную способность к его подавлению, в то время как амикацин давал очень слабый и непостоянный ингибирующий эффект [68]. Аналогичный результат был получен в экспериментах по в/м введению аминогликозидов (гентамицина, амикацина), которое оказывало иммуносупрессивное воздействие на реакцию в ответ на антигенный стимул в виде аллогенных эритроцитов [12].

Довольно подробное изучение иммунотропной активности аминогликозидных антибиотиков проводилось Н.Г. Арцимович и соавт. [2]. Исследования осуществлялись на модели интактных мышей и мышей с циклофосфамид-индуцированным иммунодефицитом. Амикацин не оказывал заметного влияния на активность лимфоцитов, определяемую по антителиобразованию в тесте Эрне, РБТЛ, на моделях ГЗТ и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у интактных мышей и стимулировал пролиферацию лимфоцитов и РТПХ, гуморальную реакцию у мышей со сниженной иммунореактивностью. Сизомицин не действовал на иммунную систему. Гентамицин угнетал иммунный ответ только у интактных мышей. Канамицин и стрептомицин индуцировали подавление гуморального и клеточного иммунного ответов во всех случаях. Авторы делают вывод, что гентамицин, амикацин и сизомицин можно использовать в лечении пациентов с иммунодефицитным со-

стоянием, в то время как стрептомицин и канамицин можно назначать только при сохранном иммунном статусе [2].

Другие факты, полученные в ходе исследования иммунотропных эффектов у различных аминогликозидов, также свидетельствовали о преобладании иммуносупрессии, которая уменьшалась при однократном суточном введении препарата [35, 36]. Было обнаружено, что амикацин подавляет ГЗТ, IgM- и IgG-опосредованный иммунный ответ, супрессия устраняется спонтанно после отмены препарата [59]. Гентамицин, амикацин и стрептомицин в эксперименте незначительно влияли на рост опухоли, ее метастазирование и противоопухолевый иммунный ответ [58]. Гентамицин и стрептомицин не влияли на митогенный ответ Т- и В-лимфоцитов, но гентамицин уменьшал продукцию ИЛ-2 спленоцитами мышей [38]. Гентамицин, стрептомицин, дигидрострептомицин уменьшали количество Т- и В-лимфоцитов, что у В-лимфоцитов осуществлялось через рецептор комплемента, при этом аминогликозиды *in vitro* вызывали разрушение комплемента [50].

Наличие иммуносупрессивных и противовоспалительных свойств у аминогликозидов позволяет предположить возможность подавления ими аллергических реакций. Действительно, изучение действия канамицина и стрептомицина на высвобождение гистамина из тучных клеток крыс в ответ на воздействие конканавалина А и других биологически активных агентов позволило установить, что оба антибиотика уменьшают высвобождение гистамина в ответ на стимулы в присутствии внеклеточного кальция, при этом стрептомицин обладает более выраженными ингибирующими возможностями, чем канамицин. Аналогичный

эффект был получен и при использовании IgE-опосредованной модели [34].

Косвенно противоаллергические эффекты аминокликозидов подтверждают и другие исследования. Например, экспериментально было показано, что канамицин, используемый для лечения у новорожденных, нарушает микробные экосистемы организма и приводит к нарушению баланса Th1/Th2 в пользу Th2 с последующим развитием атопического заболевания [51, 65].

Таким образом, аминокликозиды — класс клинически важных антибиотиков, используемых при лечении инфекций, причинным фактором которых служат грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Аминокликозиды оказывают мощное и быстрое бактерицидное действие, редко вызывают аллергические реакции, но относительно токсичны.

Особенность аминокликозидов I поколения (стрептомицин и др.) — возможность их использования в лечении туберкулеза, чумы, туляремии, бруцеллеза. Показаниями к применению аминокликозидов II и III поколений служат тяжелые, как правило внутрибольничные, инфекции, а также инфекции, преимущественно вызванные грамотрицательными аэробами (сепсис, эндокардит, пиелонефрит, перитонит). Амикацин используют для лечения инфекций, которые вызваны бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам, а также микобактериальных инфекций и нокардиозов.

Аминокликозиды оказывают дозозависимое влияние на фагоцитарные функции: в низких дозах — стимулируют, в высоких — подавляют при преобладании супрессирующих эффектов. Аминокликозиды (амикацин) угнетают гуморальные реакции и модулируют клеточный им-

мунный ответ, способствуют снижению интенсивности аллергических реакций.

Применение аминокликозидов следует ограничивать и строго дозировать при дефектах фагоцитарных функций и гуморального иммунного ответа. Предраположенность больного к гиперергическим реакциям, наличие аллергического или аутоиммунного компонента в ходе инфекционных заболеваний не считается противопоказанием к назначению аминокликозидов.

## Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000.
2. Арцимович Н.Г., Настоящая Н.Н., Мультановская В.Н. и др. Изучение иммунотропной активности аминокликозидных антибиотиков. Антибиот. и химиотер. 1991; 36(2): 27–29.
3. Борисов С.Е., Соколова Г.Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций. Consilium Medicum 2001; 3(12): 595–602.
4. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Рус. изд., мат-лы фармакопеи США (USP DI), пер. с англ. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.: Фармединфо, 1998.
5. Лобанова Е.Г., Чекалина Н.Д. Современные аспекты фармакологии и клинического применения аминокликозидов. [www.rlsnet.ru/articles\\_447.htm](http://www.rlsnet.ru/articles_447.htm).
6. Падейская Е.Н. Аминокликозиды — антимикробные препараты широкого спектра действия: значение в терапии бактериальных инфекций на современном этапе. Consilium Medicum 2006; 8(1).
7. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова,

- С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007: 88–94.
8. Реше́дько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2001; 3(2): 111–132.
  9. Реше́дько Г.К. Микробиологические основы клинического применения аминогликозидов в стационарах России: Дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2004.
  10. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2003: 102–111, 495–513.
  11. Сакаева Д.Д., Лазарева Д.Н. Действие гентамицина на иммунитет при иммунодефицитах и при применении иммуномодуляторов. *Экспер. и клин. фармакол.* 1998; 61(3): 50–53.
  12. Сипливая Л.Е., Шевцова Е.М., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г. Иммуномодулирующее действие аминогликозидных антибиотиков при различных технологиях введения. *Антибиот. и химиотер.* 1999; 44(2): 29–32.
  13. Счастный С.А., Самсыгин С.А., Костомарова Г.А. и др. Эндолимфатическая терапия хронического остеомиелита длинных трубчатых костей у детей. *Вестн. АМН СССР.* 1991; 7: 43–46.
  14. Страчунский Л.С., Реше́дько Г.К., Стецюк О.У. и др. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в России. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5(1): 35–45.
  15. Фомина И.П. Современные аминогликозиды. Значение в инфекционной патологии и особенности действия. *Рус. мед. журн.* 1997; 5(21): 1382–1391.
  16. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. М.: Медицина, 2003.
  17. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. *Consilium Medicum* 2001; 9(1): 30–34.
  18. Anderson R.A. The effect of antibiotics and of drug associations including antibiotics on the immunodefense system. In: Useful and harmful interactions of antibiotics. Ed. by M. Neumann. Boca Raton: CRC Press, 1985: 185–203.
  19. Au L.F., Othman F., Mustaffa R. et al. Cytotoxicity and scanning electron microscopy study of gentamycin-coated HA effect on biofilm. *Med. J. Malaysia* 2008; 63: 16–17.
  20. Baker-Austin C., McArthur J.V., Tuckfield R.C. et al. Antibiotic resistance in the shellfish pathogen *Vibrio parahaemolyticus* isolated from the coastal water and sediment of Georgia and South Carolina, USA. *J. Food Prot.* 2008; 71: 2552–2558.
  21. Barza M., Ioannidis J.P., Cappelleri J.C., Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338–345.
  22. Bjarneholt T., Jensen P.Q., Burmolle M. et al. *Pseudomonas aeruginosa* tolerance to tobramycin, hydrogen peroxide and polymorphonuclear leukocytes is quorum-sensing dependent. *Microbiology* 2005; 151: 373–383.
  23. Borkow G., Vijayabaskar V., Lara H.H. et al. Structure-activity relationship of neomycin, paromomycin, and neamine-arginine conjugates, targeting HIV-1 gp120-CXCR4 binding step. *Antiviral. Res.* 2003; 60: 181–192.
  24. Brom C., Brom J., Konig W. Neomycin induces stimulatory and inhibitory effects on leukotriene generation, guanine triphosphatase activity, and actin polymerization within human neutrophils. *Immunology* 1992; 75: 150–156.
  25. Cabrera C., Gutierrez A., Blanco J. et al. Anti-human immunodeficiency virus activity of novel aminoglycoside-arginine conjugates at early stages of infection. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 2000; 16: 627–634.
  26. Contopoulos-Ioannidis D.G., Giotis N., Balatsa D.V., Ioannidis J.P.A. Extended-Interval Aminoglycoside Administration for Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: 111–118.
  27. Dal Negro R., Micheletto C., Tognella S. et al. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas*



- aeruginosa: effects on bronchial inflammation. *Adv. Ther.* 2008; 25: 1019–1030.
28. *Daneshvar H., Hagan P., Phillips R.S.* Leishmania mexicana H-line attenuated under pressure of gentamicin, potentiates a Th1 response and control of cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. *Parasite Immunol.* 2003; 25: 589–596.
  29. *Deguchi K., Koguchi M., Suzuki Y. et al.* Antibacterial activities of combination uses of isepamicin and beta-lactams in vitro against clinically isolated strains. Part 3. The results against Pseudomonas aeruginosa. *Jpn. J. Antibiot.* 1996; 49: 509–516.
  30. *El'Garch F., Jeannot K., Hocquet D. et al.* Cumulative Effects of Several Nonenzymatic Mechanisms on the Resistance of Pseudomonas aeruginosa to Aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 1016–1021.
  31. *Errecalde C.A., Prieto G.F., Trotti N. et al.* Pharmacokinetics of amikacin after single intravenous and intramuscular administration in calves. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2001; 24: 137–139.
  32. *Ferreira T.* Disseminated MAC: current treatment strategies. *STEP Perspect.* 1995; 7: 15–16.
  33. *Gutschik E.* Experimental endocarditis in rabbits. 6. Results of long-term combined therapy of Streptococcus faecalis endocarditis with penicillin and streptomycin. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. [B]* 1982; 90: 37–47.
  34. *Hazama S., Kikuchi C., Kanno M.* Influence of aminoglycoside antibiotics, streptomycin and kanamycin on histamine secretion in mast cells. *J. Toxicol. Sci.* 1992; 17: 1–11.
  35. *Hatala R., Dinh T., Cook D.J.* Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 717–725.
  36. *Hatala R., Dinh T.T., Cook D.J.* Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24: 810–815.
  37. *Hoffman L.R., D'Argenio D.A., MacCoss M.J. et al.* Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature* 2005; 436: 1171–1175.
  38. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. *Chemioterapia* 1988; 7: 369–372.
  39. *Jana S., Deb J.K.* Molecular targets for design of novel inhibitors to circumvent aminoglycoside resistance. *Curr. Drug Targets* 2005; 6: 353–361.
  40. *Jana S., Deb J.K.* Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006; 70: 140–150.
  41. *Labro M.-T.* Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 615–650.
  42. *Leibovici L., Vidal L., Paul M.* Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63: 246–251.
  43. *Lejbkovicz F., Belavsky L., Kudinsky R., Gery R.* Bacteraemia and sinusitis due to Flavimonas oryzihabitans infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35: 411–414.
  44. *Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al.* Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with Pseudomonas aeruginosa. *Paediatr. Drugs* 2007; 9: 11–20.
  45. *Mayer K.H.* Review of epidemic aminoglycoside resistance worldwide. *Am. J. Med.* 1986; 80: 56–64.
  46. *Maldonado P.D., Barrera D., Medina-Campos O.N. et al.* Aged garlic extract attenuates gentamicin induced renal damage and oxidative stress in rats. *Life Sci.* 2003; 73: 2543–2556.
  47. *Mandell L.A.* Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on the phagocytic and microbicidal function of the polymorphonuclear leukocyte. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4: 683–697.
  48. *Mendez-Tovar L.J., Serrano-Jaen L., Almeida-Arvizu V.M.* Combined cefotaxime and amikacin for immunomodulation in the treatment of actinomycetoma resistant to conventional treatment. *Gac. Med. Mex.* 1999; 135: 517–521.

49. Miyata T., Shinohara M. Effect of antibiotics on rat leukocyte function. *J. Osaka Dent. Univ.* 1998; 32: 9–15.
50. Nubile G., Tresca E., Di Profio E. et al. Effects of aminoglycosides on T and B lymphocyte populations: in vitro study. *Quad. Sclavo. Diagn.* 1985; 21: 130–134.
51. Oyama N., Sudo N., Sogawa H., Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the T(H)1/T(H)2 balance toward T(H)2-dominant immunity in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 153–159.
52. Pedraza-Chaverri J., Maldonado P.D., Medina-Campos O.N. et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29: 602–611.
53. Posfay-Barbe K.M., Wald E.R. Listeriosis. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2009; 14: 228–233.
54. Qian K., Wang S. Infections caused by *Flavimonas oryzihabitans*. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2001; 114: 394–398.
55. Rao S.C., Ahmed M., Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD005091.
56. Rastogi N., Labrousse V., Goh K.S. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr. Microbiol.* 1996; 33: 167–175.
57. Roberts J.A., Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 840–851.
58. Roszkowski K., Beuth J., Ko H.L. et al. Influence of 12 antibiotics on antitumor immunity in BALB/c-mice. *Zentralbl. Bakteriol.* 1992; 276: 280–287.
59. Roszkowski W., Ko H.L., Roszkowski K. et al. Antibiotics and immunomodulation: effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 173: 279–289.
60. Schurek K.N., Marr A.K., Taylor P.K. et al. Novel genetic determinants of low-level aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52: 4213–4219.
61. Shea J.J., Norris C.H. Streptomycin perfusion of the labyrinth. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1991; 485: 123–130.
62. Setny P., Trylska J. Search for Novel Aminoglycosides by Combining Fragment-Based Virtual Screening and 3D-QSAR Scoring. *J. Chem. Inf. Model.* 2009; 49: 390–400.
63. Smyth A.R., Tan K.H. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002009.
64. Soliman K.M., Abdul-Hamid M., Othman A.I. Effect of carnosine on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: 73–83.
65. Sudo N., Yu X.N., Aiba Y. et al. An oral introduction of intestinal bacteria prevents the development of a long-term Th2-skewed immunological memory induced by neonatal antibiotic treatment in mice. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1112–1116.
66. Umeki S. Anti-inflammatory action of gentamycin through inhibitory effect on neutrophil NADPH oxidase activity. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 1995; 110: 817–821.
67. Venezia F.R., DiVincenzo C.A. Effects of aminoglycoside antibiotics on polymorphonuclear leukocyte function in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 27: 712–714.
68. Villa M.L., Rappocciolo G., Piazza P., Clerici E. The interference of antibiotics with antigen-specific antibody responses in man. *Int. J. Immunopharmacol.* 1986; 8: 805–809.
69. Vosbeck K., James P.R., Zimmermann W. Antibiotic action on phagocytosed bacteria measured by a new method for determining viable bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25: 735–741.

# Глава 10 Тетрациклины и глицилциклины

О.Ф. Еремина

Группа тетрациклинов включает ряд антибиотиков и их производных, родственных по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия. Первый препарат из группы тетрациклинов был синтезирован Б. Даггером в 1948 г. из *Streptomyces aureofaciens*, в 1950 г. описан окситетрациклин (террамицин), синтезированный из *Streptomyces rimosus*. Позднее с помощью каталитического восстановления и биосинтеза тетрациклина были получены и остальные шесть природных тетрациклинов [3], которые к настоящему времени пополнены группами полусинтетических и синтетических тетрациклинов — антибиотиков, в основе химического строения которых лежит конденсированная 4-циклическая система, имеющая общее название «тетрациклин».

## 10.1. Фармакологическая характеристика

В современной медицине в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленных побочных эффектов, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено, при этом ведущее клиническое значение сохранил только природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин [4]. В последние годы арсенал антибиотиков тетрациклинового ряда обогатился новыми синтетическими препаратами с выраженным антимикробным действием, область клинического применения которых еще продолжает уточняться (табл. 24).

Таблица 24. Классификация современных тетрациклинов и глицилциклинов

Тетрациклины		
Природные	Полусинтетические	Синтетические
Тетрациклин	Доксициклин	Миноциклин
Глицилциклины		
—	—	Тигециклин (производное миноциклина)

В применяемых дозах тетрациклины действуют бактериостатически, они относятся к антибиотикам широкого спектра антимикробной активности.

Под действием тетрациклинов подавляется синтез белка микробной клеткой на уровне рибосом путем блокирования связывания с различными сайтами тРНК на А-участке рибосомы 70S [3]. О существенном дозозависимом влиянии тетрациклина на рост культуры *A. laidlawii* и структуру плазматической мембраны клеток в процессе культивирования сообщили также Н.Ю. Абрамцева и соавт. [1], что выражалось в уменьшении оптической плотности культуры и титра клеток в lg КОЕ.

Некоторые структурные особенности тетрациклинов определяют широкий спектр, многообразие и особенности антимикробного действия, распространяющегося как на грамположительные, так и грамотрицательные бактерии (рис. 35), однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность, в связи с чем их применение стало более ограниченным.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к тетрациклинам пневмококк, хотя и зарегистрированы случаи антибиотикорезистентности к нему. В то же время к антибиотикам этой группы устойчиво более 50% штаммов *S. pyogenes*, более 70% госпитальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувст-

вительны менингококки и *M. catarrhalis*, в то время как многие гонококки резистентны. Помимо кокков тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки: листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудители паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии [1, 25]. Антибиотики тетрациклинового ряда активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших. Из анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, пропионибактерии, например *P. acnes*, пептострептококки и ряд бактериоидов.

До настоящего времени наибольшее клиническое значение тетрациклины сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи. А.У. Debrah и соавт. [23] сообщили об успешном лечении лимфатического филяриатоза доксициклином 200 мг/сут в течение 6 нед.

Важное наблюдение сделали итальянские ученые из Национального института неврологии в Милане под руководством д-ра F. Tagliavini [20, 31]: прионы в тканях животных, погибших от болезни коровьего бешенства, и людей, умерших от болезни Крейтцфельда—Якоба, под действием тетрациклина легче подвергаются разрушающему действию

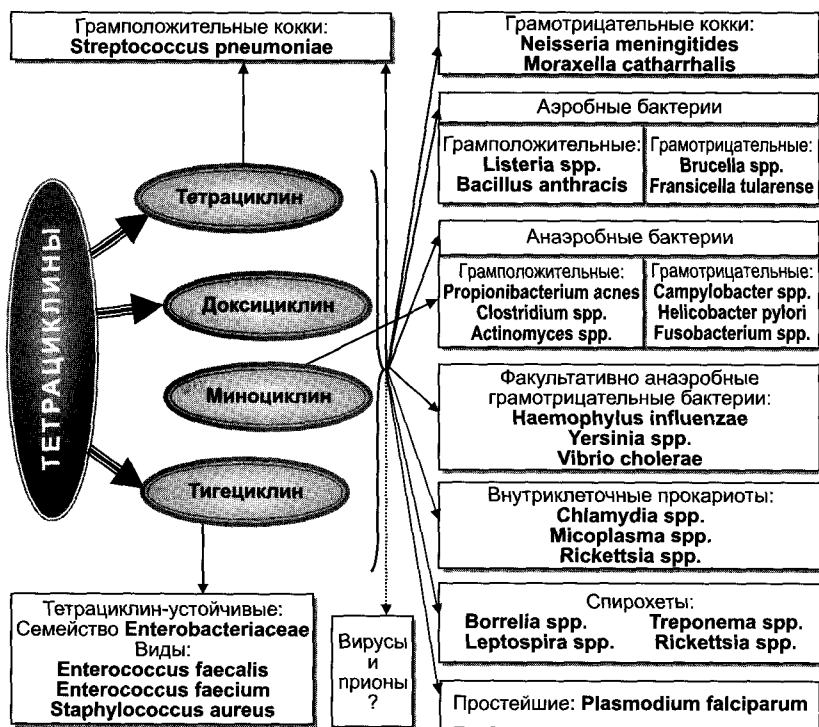


Рис. 35. Спектр антимикробного действия антибиотиков из группы тетрациклинов и глицилциклинов

ферментов. Подобные результаты были получены и при заражении хомяков скрепи — одним из видов прионных болезней. При предварительной обработке прионов антибиотиком болезнь у животных развивалась позже и жили они дольше, чем те, кто не получал тетрациклин. Изменение сроков манифестации заболевания сопровождалось и задержкой развития характерных морфологических изменений в мозге. По этой причине предполагается, что коровье бешенство и другие заболевания, вызываемые прионами, со временем будут лечить тетрациклином.

S.E. Garner и соавт. [34] сообщили еще об одном антибиотике тетрациклинового ряда — миноциклине, который широко используется в лечении юношеских угрей упорного тяжелого течения. Хотя этот антибиотик считается более предпочтительным для пациента в пла-

не удобства применения по сравнению с тетрациклинами I поколения (миноциклин применяют 1 или 2 раза в сутки, его можно употреблять с пищей), имеются серьезные ограничения для его назначения. Безопасность миноциклина была широко изучена после двух смертельных исходов после его применения. Препарат потерял доверие среди дерматологов, что и послужило причиной для более детального изучения его побочных эффектов. Сравнение миноциклина, окситетрациклина, тетрациклина, доксициклина, лимециклина, клиндамицина (местно), эритромицина, ципротерона показало, что хотя миноциклин был эффективен при юношеских угрях, однако только в двух работах показано его преимущество перед другими тетрациклинами, т. е. данные противоречивы. В настоящее время миноциклин широко известен в мире как средство для лечения вуль-

гарных угрей, розовых угрей, околоротового дерматита; в этой области медицины его предпочитают тетрациклину и эритромицину [26].

Антибиотики тетрациклинового ряда малоактивны или неактивны в отношении протей, синегнойной палочки, большинства грибов и мелких вирусов (гриппа, полиомиелита, кори и др.). Многие штаммы кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы к тетрациклинам. Эти антибиотики также недостаточно эффективны против кислотоустойчивых бактерий и бактериоидов. В то же время, несмотря на неспособность тетрациклинов к подавлению многих представителей условно-патогенной микрофлоры, широкий спектр действия этих препаратов и пероральное применение приводят к тому, что природные и полусинтетические варианты этих антибиотиков в процессе лечения вызывают изменения кишечной микрофлоры [4].

Как уже отмечалось, происходит постоянное пополнение ряда тетрациклинов за счет синтеза новых лекарственных препаратов. В частности, G.G. Zhanel и соавт. [94, 95] сообщили о новом глицилциклиновом антибиотике тигециклине, который получен с целью расширить спектр активности антибиотиков класса тетрациклинов и для лечения пациентов с осложненными бактериальными инфекциями.

Активность *in vitro* тигециклина включает анаэробные, факультативные и аэробные микроорганизмы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, в т. ч. антибиотик-резистентные *Staphylococcus aureus*, ванкомицин-резистентные *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, и широкий спектр продуцирующих β-лактамазы *Enterobacteriaceae*, *Proteus*

*spp.*, *Enterobacter spp.* *Acinetobacter spp.* [5]. Клиническое использование тигециклина показало, что он относится к группе средств парентеральной монотерапии для лечения больных с грамположительными и грамотрицательными бактериальными инфекциями, а также для борьбы с болезнями, вызванными спирохетами, лептоспирами, риккетсиями, хламидиями (возбудители трахомы, орнитоза).

Еще одним аспектом применения тигециклина служит то, что он, будучи структурным аналогом миноциклина, применяется в случаях резистентности к тетрациклину, т. к. обладает рибосомной протекцией. Подобно тетрациклину, тигециклин связывает 70S-субъединицу бактериальной рибосомы и ингибирует белковый синтез, предотвращая инкорпорацию аминокислотных остатков в элонгированные пептидные цепи. *In vitro* тигециклин по сравнению с тетрациклином имеет более широкий спектр активности против клинически значимых грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая полирезистентные штаммы (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* и др.) и анаэробы. Благодаря этим свойствам тигециклин применяется для лечения тяжелых осложнений и инфекций, возбудители которых нечувствительны к тетрациклину [5, 26].

Основные фармакологические свойства тетрациклинов и области их клинического применения представлены в табл. 25.

Тетрациклины — относительно малотоксичные вещества. Однако вследствие возможного образования нерастворимых комплексов тетрациклинов с кальцием и отложения их в костном скелете, эмали и дентине зубов препараты этой группы нельзя, как правило, назначать беременным и детям до 8 лет [16]. Следует учи-

**Таблица 25.** Фармакологические свойства и клиническое применение тетрациклинов и глицилциклинов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природные тетрациклины</b>		
Тетрациклин	Применяется внутрь; 0,3–0,5 г каждые 6 ч; выводится почками, а также на 25–40% с содержимым кишечника [5]	Хламидийные инфекции, микоплазменные инфекции, боррелиозы, риккетсиозы, бруцеллез, лептоспироз, сибирская язва, туляремия, бартонеллез, холера, иерсиниоз, угревая сыпь, розовые угри, сифилис, актиномикоз, прионные инфекции [5, 31]
<b>Полусинтетические тетрациклины</b>		
Доксициклин	Применяется внутрь; 0,2 г/сут в 1–2 приема; выводится с желчью — 25–40%; биодоступность — 93%; связывание с белками — 80–90% [4, 5]	Хламидийные инфекции, микоплазменные инфекции, боррелиозы, риккетсиозы, бруцеллез, лептоспироз, сибирская язва, туляремия, бартонеллез, холера, иерсиниоз, угревая сыпь, розовые угри, сифилис, актиномикоз [16, 19, 23]
<b>Синтетические тетрациклины</b>		
Миноциклин	Применяется внутрь; 0,05–0,1 г 2 раза в сутки; выводится почками, с желчью [5, 27]	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей; орнитоз, пситтакоз, уретриты, синдром Рейтера, конъюнктивиты, трахома, паховая гранулема; чума, туляремия, сибирская язва, холера, бруцеллез, возвратный тиф; инфекции кожи и мягких тканей, вызванные <i>Streptococcus spp.</i> , <i>S. aureus</i> ; микоплазмозы, угревая болезнь [5, 27, 35]
<b>Глицилциклины</b>		
Тигециклин	Применяется в/в; 50–100 мг 2 раза в сутки; выводится с желчью — 59%, с мочой — 25–40%; связывание с белками — 71–89% [5]	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вне- и внутрибольничные интраабдоминальные инфекции, полимикробные инфекции, вызванные метициллин-резистентными стафилококками, энтерококками, грамотрицательными бактериями, <i>Acinetobacter spp.</i> (в т. ч. полирезистентными штаммами), <i>S. maltophilia</i> [5, 26]

тывать, что тетрациклины в организме образуют труднорастворимые комплексы с ионами кальция, железа и других тяжелых металлов, в связи с чем могут способствовать развитию побочных эффектов в макроорганизме [13, 14].

Основное побочное действие тетрациклиновых антибиотиков заключается в сильном местном раздражающем влиянии на ткани при парентеральном (внутримышечном, подкожном) введении; однако большинство лекарственных форм тетрациклинов на органической (полимерной) основе лишено этого недостатка.

При пероральном применении тетрациклины в редких случаях могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: потеря аппетита, рвота, диарея; однако такие реакции возникают при использовании максимальных доз антибиотиков и обычно исчезают вскоре после отмены препарата или окончания курса лечения. Выявленное гепатотоксическое действие тетрациклинов (в виде жировой дистрофии печени) возникало только в экспериментальных условиях и при длительном введении лабораторным животным в дозах, значительно превы-

являющихся терапевтическими, причем эти явления носили, как правило, обратимый характер [4].

W.A. Kues и соавт. [58] сообщили о существовании не вполне изученной органонезависимой экспрессии новой тетрациклин-индуцируемой системы генов у трансгенных свиней. Этот феномен указывает на то, что антибиотики тетрациклинового ряда способны осуществлять строго контролируемую экспрессию генов млекопитающих, а также свидетельствует о возможности существования других неизученных механизмов влияния антибиотиков тетрациклинового ряда на организм человека.

## 10.2. Прочие биологические свойства

Большинство биологических эффектов тетрациклинов связано с особенностями их взаимодействия с важнейшими внутриклеточными структурами, регулирующими механизмы апоптоза и противовоспалительные эффекты (рис. 36).

Противовоспалительная активность тетрациклинов была продемонстрирована многими авторами [53, 54]. В связи с этим в литературе достаточно широко обсуждается вопрос применения тетрациклинов в качестве противовоспалительных препаратов, особенно при кожных и неврологических болезнях [24, 47].

В частности, на основе накопленных данных по противовоспалительным свойствам тетрациклинов была протестирована эффективность миноциклина в открытых клинических испытаниях у больных ревматоидным артритом [54], в результате чего были подтверждены противоревматические свойства этого препарата как *in vivo*, так и *in vitro*.

Противоопухолевые свойства антибиотиков тетрациклинового ряда, в особенности из группы синтетических и полусинтетических тетрациклинов, в настоящее время уже не подвергаются сомнению [23, 64, 67]. Так, B.L. Lokeshwar и соавт. [63] выявили противоопухолевую активность у некоторых тетрациклинов *in vitro*. Однако *in vivo* возможности их применения как противоопухолевых средств резко ограничивались низкой эффективностью и тяжелой переносимостью из-за длительного срока лечения. При этом синтетические тетрациклины были значительно более эффективны по сравнению с доксициклином.

Установлена способность химически модифицированных тетрациклинов индуцировать в эксперименте цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток J774 через активацию в них апоптотического механизма [22].

Из синтетической группы самым мощным ингибитором опухолевого роста был 6-диокси-4-дедиметиламинотетрациклин (СМТ-3, СОЛ-3). Экспозиция опухолевых клеток с этими веществами вызывала как их некроз, так и апоптоз. Кроме того, изменялись митохондриальная деполяризация и увеличение уровня гидроксильных радикалов в клетках, обработанных СМТ-3. Авторы убеждены, что противоопухолевые эффекты препаратов тетрациклинового ряда, кроме непосредственного влияния на клетки опухоли и процессы их метастазирования, могут распространяться и на иммунную систему.

Н.С. Iwasaki и соавт. [45, 46] сообщили о наличии у доксициклина подавляющего эффекта в отношении лимфобластной линии Т-клеток человека. Авторы предположили, что супрессия этих клеток доксициклином происходит за счет



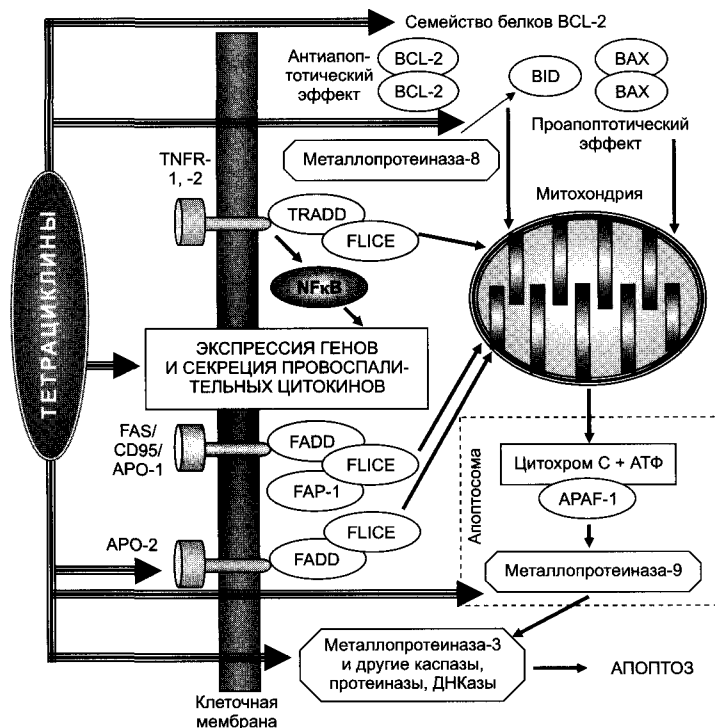


Рис. 36. Механизм проапоптотического и противовоспалительного эффектов тетрациклинов

ингибции их пролиферации. Они выявили, что активность каспазы-3 дозозависимо увеличивалась в присутствии 10 и 50 мкмоль/мл доксициклина после 24-часового инкубирования. Демонстрация того, как доксициклин вызывает экспрессию APO-2.7 на ccRF-CEM-клетках *in vitro*, также поддерживает гипотезу о его способности индуцировать апоптоз. Так, уровень матриксной металлопротеиназы (каспазы-2) был значительно ниже в среде, содержащей 50 мкмоль/мл доксициклина, чем в контроле.

T. Onoda и соавт. [69] изучили влияние доксициклина на активность матриксной металлопротеиназы (ММП) и циклооксигеназы (СОХ) и их роль в метастазировании рака толстой кишки. Доксициклин подавлял функцию металлопротеиназ, но не был одинаково эффективен по отношению ко всем каспазам. Было отмечено, что этот эффект носил дозозависимый характер и не относился к ММП-2 и

ММП-9. На клеточных линиях было показано, что наиболее оптимальной была доза доксициклина 10–50 мкмоль/мл. При более низких или более высоких дозах действие было противоположным. Комбинация доксициклина с NS-397 усиливала нужный эффект: доксициклин работал уже в концентрации 5 мкмоль/мл. Эти данные позволяют предположить, что комбинация ингибитора металлопротеиназ доксициклина с СОХ-2-ингибитором перспективна для лечения рака прямой кишки в будущем. Более того, учитывая единый апоптотический механизм, результаты данного исследования создают предпосылки для изучения возможности использования в дальнейшем антибиотиков тетрациклинового ряда для коррекции апоптотических процессов в иммунной системе.

Проблеме участия препаратов тетрациклинового ряда в регуляции апоптоза уделено внимание в работе J. Rudner и

соавт. [74]. Авторы исследовали возможность наличия в процессе гибели клеток других механизмов, не относящихся к рецептор-опосредованному апоптозу, который связан с FADD-адаптерной молекулой и требует обязательного присутствия каспазы-8. Было обнаружено, что другие компоненты митохондриального апоптоза вовлекаются наряду с рецептор-опосредованным апоптозом, а именно: активация Bid, опосредованная каспазой-8, вызывает высвобождение цитохрома C из митохондрий, который, в свою очередь, служит триггером для образования апоптосомы-белкового комплекса, в результате чего происходит активация каспазы-9. В то же время было показано, что Вах или Вак требуется для апоптотического эффекта Bid, а также было известно, что Bcl-2 препятствовал его действию. Для того чтобы изучить более детально воздействие Bcl-2 на TRAIL-индуцированный апоптоз, авторы исследовали тетрациклин-регулируемую экспрессию Bcl-2 на Jurkat-клетках в культуре и установили, что она вовлекается в процессы апоптоза, проходящие как по рецепторному, так и по митохондриальному типу.

Как уже отмечалось, к важнейшей группе ферментов, регулирующих клеточный апоптоз, относятся металлопротеиназы (каспазы). В настоящее время установлено, что эти ферменты играют значительную патогенетическую роль при болезнях нервной системы, костно-суставного аппарата, при стоматологических и других заболеваниях.

В отношении участия металлопротеиназ в патогенезе нейровоспалительных болезней и возможностей применения антибиотиков тетрациклинового ряда в лечении этих патологических состояний следует отметить, что эти фермен-

ты во многом определяют: 1) проницаемость гематоэнцефалического барьера; 2) инвазию иммунных клеток из крови в нервную ткань; 3) выброс цитокинов и образование цитокиновых рецепторов; 4) прямое клеточное повреждение при болезнях периферической и центральной нервной системы [51]. D. Leppert и соавт. [61] в своей работе сфокусировали внимание на роли металлопротеиназ при рассеянном склерозе, бактериальных менингитах, нейровоспалительных болезнях в тех случаях, когда общепринятая терапия не способна предотвратить инвалидизацию большинства больных. Авторы выяснили, что в моделях на животных при рассеянном склерозе и менингитах препараты тетрациклинового ряда смягчали клинические симптомы болезни и предотвращали повреждение мозга, которое обычно возникает из-за крайней активности металлопротеиназ, однако были зарегистрированы побочные эффекты этой терапии. Тем не менее авторы считают перспективным применение в неврологии ингибиторов металлопротеиназ с избирательным профилем действия, к которым следует отнести и тетрациклины.

V.W. Yong и соавт. [91, 92] полагают, что применение миноциклина в неврологии уже сейчас вполне оправданно, т. к. даже монотерапия этим препаратом может смягчать течение инсульта, рассеянного склероза, спинально-хордовых повреждений, болезни Паркинсона, Хантингтона и амиотрофического бокового склероза. Авторы привели доказательства эффективности миноциклина в лечении и других тяжелых неврологических заболеваний. Несмотря на то что механизм, с помощью которого миноциклин оказывает положительное влияние при неврологических болезнях тяжелого

течения пока только обсуждается, уже сейчас дискутируется вопрос об избирательности действия миноциклина на протеиназы, участвующие в патогенезе этих заболеваний.

Как указывается в работе L.S. Machado и соавт. [65], миноциклин, будучи липотропным тетрациклином и нейропротектором при тяжелых повреждениях мозга, уменьшает воспаление, апоптоз, деградацию экстрацеллюлярного матрикса при экспериментальном ишемическом инсульте у крыс. Было установлено, что содержание MMP-2 и MMP-9 увеличивалось при ишемическом инсульте в поврежденных тканях, а введенный внутривенно крысам миноциклин по 45 мг/кг 2 раза в сутки значительно уменьшал желатинолитическую активность этих металлопротеиназ [56, 65].

Ориентируясь на то, что металлопротеиназы, главным образом коллагеназы и желатиназы, способны разрушать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани, В. Pasternak и соавт. [70] изучили влияние доксициклина на восстановление хрящевой ткани у крыс. Животных лечили доксициклином в дозе 130 мг/кг массы тела. В результате было установлено, что доксициклин статистически значимо задерживал регенерацию хрящей при концентрации в сыворотке, равной клинически значимой. Полученные результаты доказывают, что применение доксициклина в терапевтических дозах нарушает восстановление хрящей у животных, что может иметь клиническое значение, однако у человека подобные исследования не проводились.

Ингибирующее влияние химически модифицированных тетрациклинов на резорбцию костей через подавление MMP показано в работе J.T. Bettany

и соавт. [18]. Авторы сообщили, что некоторые тетрациклины вызывают апоптоз кроличьих остеобластов и ингибируют дифференцировку и активность остеокластов в мышинных остеобластных и костномозговых культурах. Этот вывод нашел подтверждение в работе S.G. Holmes и соавт. [42], которые показали, что тетрациклины первично ингибируют костную резорбцию благодаря их способности ингибировать MMP. Изучая влияние тетрациклиновых химически модифицированных препаратов, авторы выявили, что неантибиотические аналоги доксициклина (СМТ-3) и миноциклина (СМТ-8) служат мощными ингибиторами остеокластогенеза стимулированных человеческих мононуклеарных клеток крови *in vitro*.

Появляются новые данные о влиянии антибиотиков тетрациклинового ряда на генетические структуры человека и животных, в связи с чем открывается еще одна возможность применения этих препаратов. J. Feuillard и соавт. [30] указали на наличие строгого доксициклин-зависимого контроля генной активности, когда использовали в своих исследованиях эписомную одновекторную систему. В работе J.R. Henriksen и соавт. [40] предложено использовать тетрациклины в качестве инструмента для нокаута генов-мишеней, что просто необходимо при изучении функции генов. Оказалось, что большинство систем генной экспрессии основано на тетрациклин-регулируемом РНК-полимеразном промоторе. В течение последних лет описаны тетрациклин-индуцируемые промоторы, содержащие единичные тетрациклин-операторные (tetO) последовательности, неактивные в неиндуцированном состоянии и высокореплицируемые при ген-нокауте [90]. Сообщается, в частности, о вариан-

те промотора, содержащего две tetO-последовательности, расположенные сбоку ТАТА, которые малоактивны в неиндуцированном состоянии, но активность их резко увеличивалась (до 90%) при добавлении индукторной молекулы доксициклина. Эта индуцируемая система представляется хорошим кандидатом для использования в исследованиях, проводимых в области генных функций, с перспективой дальнейшего терапевтического применения, а также для получения вакцин нового поколения.

Следует отметить, что использование доксициклина для получения генно-инженерных вакцин рассматривалось и ранее. В частности, D. Favre и соавт. [29] предложили одну из схем приготовления вакцин против ВИЧ-инфекции. В работе был использован вирус иммунодефицита макака (SIVmac), который пригоден для производства анти-ВИЧ-вакцин, а тетрациклин был применен в процессе конструирования гена pSIVmac Delta nef, поскольку влиял на промотор (pTet) в U3-области. При длительных повторах эта часть гена сильно истощалась и подвергалась транслокации. Полученные мутантные области были вживлены в геном pSIVmac239 Delta nef. Вирусные белки из этих вирусов были доксициклин-зависимыми после заражения клеток HeLa. Эти результаты показывают, что тетрациклины контролируют экспрессию той области гена, которая отвечает за инфицированность вирусом, а антибиотики тетрациклинового ряда вполне могут быть использованы в качестве индукторной молекулы для приготовления вакцин против ВИЧ-инфекции.

Существуют и другие возможности использования тетрациклинов не в качестве антимикробных средств: они стали широко применяться не только в исследова-

вательских, но и диагностических целях. Например, соответствующим образом обработанный тетрациклин может служить радиоактивной меткой при исследовании почек, печени и желчного пузыря [41, 75].

### 10.3. Иммунотропные свойства

Известно, что один и тот же антибиотик может оказывать различное действие на макроорганизм в зависимости от способности и степени проникновения в различные органы и системы, длительности экспозиции в организме. Это в полной мере относится к тетрациклинам, биологические свойства которых позволяют им вызывать не только антимикробные эффекты, но и воздействия на организм, описываемые в предыдущем и настоящем разделах (рис. 37).

S.A. Berger [15], изучая действие различных антимикробных агентов, в т. ч. тетрациклинов, при неинфекционных заболеваниях, в частности при лечении кожных и иммуноопосредованных болезней, пришел к выводу, что терапевтическое действие тетрациклинов связано с влиянием этих препаратов на иммунную систему хозяина. Такого же мнения придерживаются и другие исследователи [6, 17].

Для реализации воздействия тетрациклинов на иммунную систему большое значение приобретает их биодоступность и длительность пребывания в организме. Подтверждением этого служит работа N.S. Zeidner и соавт. [93], в которой сравнивалось влияние доксициклина ксилата на выживаемость мышей с боррелиозом Лайма при различном способе попадания препарата в организм. Антибиотик

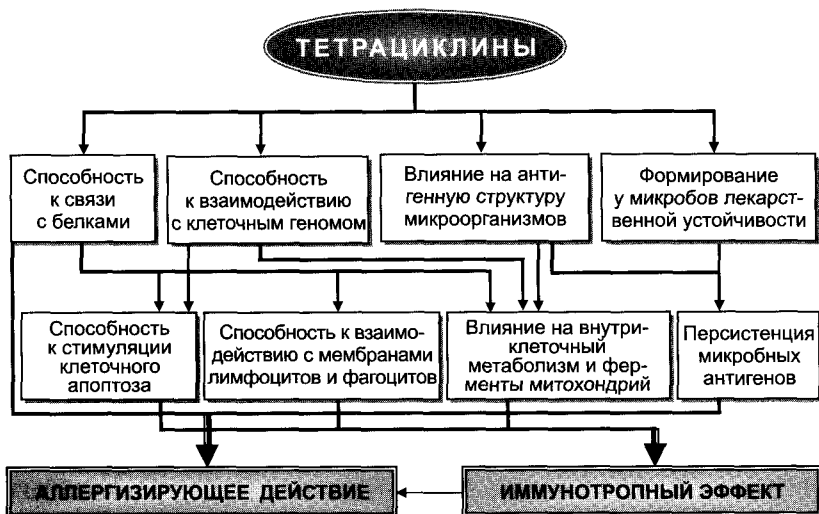


Рис. 37. Свойства тетрациклинов, определяющие их иммуностропные и аллергизирующие эффекты

вводили парентерально и перорально. Инъекция доксициклина полностью защищала мышей от инфекции, а доксициклин, введенный перорально (при этом биодоступность препарата снижалась), защищал только 43 % животных.

Исследования, касающиеся непосредственного влияния препаратов тетрациклинового ряда на клетки иммунной системы, немногочисленны. Однако уже в 80-е годы прошлого столетия российские ученые создали математическую модель действия доксициклина на различные элементы иммунной системы и общий статус больных с инфекционной патологией [2]. Примерно в это же время было установлено, что у крыс линии Вистар в антенатальном и постнатальном онтогенезе после введения терапевтических доз тетрациклина в различный срок беременности меняется структура тимуса [72]. Кроме того, Van den Bogert [20], изучавший митохондриальный биогенез и функции тимуса в ходе митогенной стимуляции тимоцитов крыс, выявил угнетающее влияние тетрациклина на функции и иммунное созревание тимоцитов,

что подтверждает данные, полученные в предыдущем исследовании. Предположительно, одним из объяснений иммуносупрессивных эффектов тетрациклинов может быть их свойство нарушать митохондриальный синтез белка, что приводит к ингибированию бластной трансформации клеток тимуса на стадии созревания. Нарушение процессов созревания клеток при длительном применении тетрациклинов встречается и в других органах, где зарождаются и развиваются клетки иммунной системы. Z. Khadziewa и соавт. [50] описали гипоплазию костного мозга с депрессией всех ростков кроветворения, сочетающуюся с тяжелым поражением печени, у больного бронхопневмонией, леченного метациклином и окситетрациклином более 2,5 мес. (общая доза составила около 15 г). T.N. Savitskaia [78], используя гистологические и морфологические методы для изучения антенатального и постнатального развития трахеобронхиальных и мезентериальных лимфоузлов у белых крыс, нашла, что при использовании тетрациклина в предимплантационный пе-

риод, а также в период формирования плаценты, раннего и позднего органогенеза нарушалось образование морфологических структур в лимфоузлах, подавлялся лимфо- и плазмоцитопоэз, связанные с существенным повышением числа гранулоцитов и тучных клеток. Экспозиция антибиотика на 14–19-й день эмбриогенеза уже не влияла на образование лимфоузлов, но приводила к увеличению в них количества лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, эозинофильных гранулоцитов и тучных клеток. В работе R.F. Massung и соавт. [66] показано, что доксициклин предотвращал увеличение селезенки у мышей с инфекцией, вызванной *Anaplasma phagocytophilum*.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что антибиотики тетрациклинового ряда кроме антимикробного действия могут влиять на

структуры организма, имеющие прямое отношение к иммунной системе. Это подтверждается исследованиями, посвященными изучению непосредственного влияния тетрациклинов на функциональную активность клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета (рис. 38).

Механизмы влияния тетрациклинов на врожденный иммунитет касаются в первую очередь их взаимодействия с нейтрофильными гранулоцитами. В частности, J.D. Walters и соавт. [87, 88], изучая способы внутриклеточного проникновения препаратов методом измерения клеточно-ассоциированной флуоресценции, нашли, что нейтрофилы поглощают тигециклин и другие тетрациклины натрий-зависимым и, возможно, другими механизмами. Авторы считают, что способ транспорта тетрациклинов в клетку

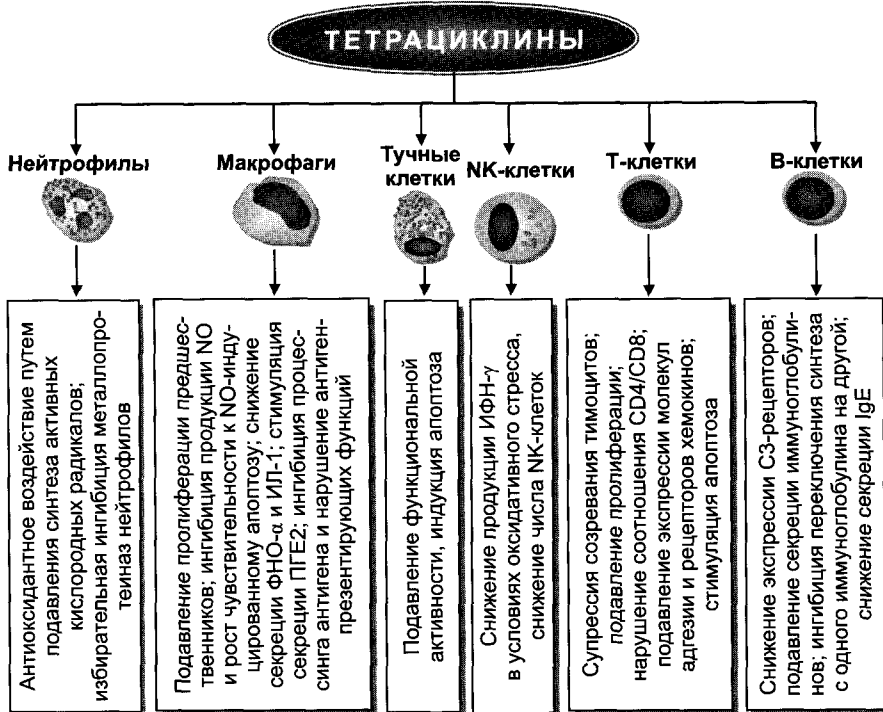


Рис. 38. Точки приложения действия тетрациклинов в системе врожденного и приобретенного иммунитета

влияет на их эффективность, и полагают, что при увеличении концентрации в местах воспаления тетрациклины наиболее эффективно влияют на уничтожение микробов с участием именно нейтрофильных гранулоцитов.

Учитывая дозозависимость влияния антибиотиков тетрациклинового ряда на нейтрофильные гранулоциты, необходимо отметить, что другие факторы также могут иметь определенное значение в реализации антифагоцитарных эффектов этих препаратов. Так, например, S.K. Agarwal и соавт. [7] установили, что дозозависимая ингибиция функциональной активности нейтрофилов была связана с концентрацией кальция в клеточном окружении. В отсутствие кальция препарат работал в более высокой концентрации — 0,04 % и выше.

Влиянию тетрациклинов на синтез оксида азота (NO) и индуцируемую NO-синтазу (iNOS) нейтрофилами посвящено довольно много исследований. Так, A.R. Amin и соавт. [10, 11] установили, что тетрациклины обладают хондропротективными эффектами при воспалительных артритах у животных за счет уменьшения активности NO и iNOS. Продолжением этих исследований стала работа Н. Akamatsu и соавт. [8], в которой при изучении влияния доксициклина на продукцию нейтрофилами супероксидного аниона ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильного радикала (OH) (факторов первой линии естественной защиты организма от микробов) выявлено, что доксициклин значительно снижал уровень этих радикалов, тем самым уменьшая воспалительную реакцию, что и было подтверждено при лечении юношеских угрей. Скорее всего, клинический эффект препарата напрямую относится к антиоксидантному механизму его

действия, однако нельзя не согласиться с тем, что достигается этот эффект благодаря изменению функциональной активности клеток, принимающих участие в иммунном процессе.

J.C. Hoyt и соавт. [43], используя линию мышечных легочных альвеолярных клеток, исследовали эффекты доксициклина в отношении влияния на продукцию NO, а также iNOS-белков и экспрессию их мРНК. Было установлено, что доксициклин вызывал дозозависимое уменьшение продукции NO, нитритов, iNOS-белков и экспрессии мРНК клетками, обработанными цитокинами. Чтобы определить механизм уменьшения iNOS-экспрессии, авторы изучили NFκB и AP-1 транскрипционные регуляторные системы и p38 MAPK-пути. Доксициклиновая обработка не приводила к статистически значимому изменению NFκB, но уменьшала содержание белка p38 MAPK в клетках, обработанных смесью цитокинов, не менее чем на 50%, что предполагает значимость пути p38 MAPK для стабилизации мРНК iNOS. Таким образом, было показано, что доксициклин уменьшает продукцию NO путем дестабилизации мРНК iNOS и снижения экспрессии p38 MAPK.

Известно, что если эндогенный NO-радикал защищает клетку от апоптоза [33], то экзогенно поступающие активные кислородные радикалы, наоборот, активируют его. Авторы выявили, что благодаря этому феномену фагоциты вызывают у некоторых популяций иммунокомпетентных клеток так называемый оксидативный стресс, к которому некоторые из лимфоцитов особенно чувствительны. В частности, NK-клетки, стимулированные ИЛ-2, снижают продукцию ИФН-γ под воздействием продуктов оксидативного стресса (NO). Позже это свойство те-

тетрациклинов было подтверждено и другими исследователями [48].

Ряд авторов считают, что эффекты тетрациклина могут быть значительно изменены при патологическом состоянии тканей [7].

В частности, это положение нашло подтверждение в работе А. Jain и соавт. [47], которые изучали механизм влияния тетрациклина на продукцию хемотаксического фактора нейтрофилов у пациентов с юношескими угрями. Известно, что для достижения нейтрофилами входных ворот возбудителя необходимы провоспалительные медиаторы, такие как лизосомные ферменты, которые и вызывают реактивные кислородные реакции. *In vitro* было показано, что даже субминимальная концентрация тетрациклина оказывала ингибиторное воздействие на лизосомные ферменты и реактивные кислородные реакции, которые изучались с помощью нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и редукции цитохрома С. Добавление тетрациклина в культуры клеток показало уменьшение влияния хемотаксических факторов на 35,8–58,3%. Примерно в такой же степени были угнетены функции лизосомных ферментов и реактивные кислородные реакции. Авторы считают, что тетрациклин, наряду с антибактериальной активностью, уменьшал способность микробов индуцировать продукцию провоспалительных факторов, вызывающих хемотаксис нейтрофилов в очаге воспаления и их окислительные реакции.

Избирательное действие тетрациклинов на металлопротеиназы нейтрофильных гранулоцитов было выявлено в исследовании Т. Ingman и соавт. [44] на модели периодонтальной деструкции у млекопитающих. Позднее К. Suomalainen и соавт. [85] установили, что доксициклин

в концентрации 15–30 мкмоль/мл на 50% ингибирует активность коллагеназы человеческих нейтрофилов и гингивальной жидкости. В то же время фибробластные коллагеназы были резистентны к действию тетрациклина. С клинко-патогенетических позиций эти данные подчеркивают опосредованную роль металлопротеиназ нейтрофилов в возникновении периодонтитов, а также тот факт, что их активность может быть ингибирована применением доксициклина.

Использование тетрациклинов для периодонтальной терапии как антимикробных агентов и как ингибиторов металлопротеиназ представлено в исследовании J.D. Walters и соавт. [87]. По мнению авторов, нейтрофилы аккумулируют миноциклин и другие тетрациклины через механизм, который изучался в данной работе. Миноциклиновый транспорт полностью блокировался органическими катионами (карнитином, дифенгидамином, верапамилом), но не пенициллином или другими органическими анионами. Его эффективность не изменялась от повышения рН в 2 раза и не увеличивалась при активации клеток форболмиристатином. На основании проведенных исследований авторы сделали вывод: транспорт тетрациклинов нейтрофилами повышает эффективность этих агентов в периодонтальной терапии в местах воспаления и увеличивает уничтожение патогенов внутри фагосомы [88]. Т. Sorsa и соавт. [83] связывают этот положительный эффект тетрациклинов при заболеваниях периодонта с действием препаратов на коллагеназы нейтрофильных гранулоцитов и других клеток в полости рта.

Отмечено действие тетрациклинов и на макрофаги. В исследовании L. Shapiro и соавт. [79] было выявлено, что тетрациклины предотвращают патофизиоло-



гические изменения *in vivo* и секрецию провоспалительных медиаторов *in vitro*, которые связаны с действием ЛПС — одним из главных факторов вирулентности грамотрицательных бактерий. Для изучения механизма этого явления авторы показали, что тетрациклины ингибировали секрецию NO и ФНО- $\alpha$  макрофагами, стимулированными ЛПС, и уменьшали макрофаг-индуцированную пролиферацию тимоцитов. При этом было отмечено, что препарат ингибировал секрецию NO в концентрации в 5 раз ниже, чем это требуется для угнетения секреции ФНО- $\alpha$  и пролиферации тимоцитов. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибция ФНО- $\alpha$  под влиянием тетрациклина не есть результат ингибции ЛПС-индуцированной секреции NO или наоборот, а носит прямой характер. Эксперименты на мышах показали, что активность тетрациклина *in vivo* проявляется не благодаря супрессии синтеза медиаторов воспаления, а, скорее, вследствие индукции подобной острой фазе реакции, которая выступает антагонистом по отношению к ЛПС-активности. Подавление ЛПС-индуцированного синтеза NO через ингибирование NO-синтазы у макрофагов было подтверждено другими исследователями [21].

Что касается других аспектов механизма действия тетрациклинов на активность макрофагов, то было выявлено их воздействие на увеличение секреции простагландина E2 (ПГЕ2) в присутствии или отсутствии цитокинов и эндотоксина *in vivo*, что никак не было связано с продукцией нитрита азота. В мышинных макрофагах, стимулированных ЛПС, тетрациклины ингибировали высвобождение NO и увеличивали продукцию ПГЕ2, т. е. влияние тетрациклина на NO и ПГЕ2-продукцию было различным. По-

мимо этого данная серия исследований выявила новые механизмы действия тетрациклинов (в частности, доксициклина), связанные с NO-независимым контролем экспрессии мРНК COX-2 [11, 12, 71].

Введенный перорально доксициклин влиял на кинетику мононуклеарных клеток в спинномозговой жидкости после 14-дневного лечения пациентов с болезнью Лайма [19].

Тетрациклины влияют на секрецию макрофагами, как и другими клетками, такого важного цитокина, как ИЛ-1. Целью исследований А. Solomon и соавт. [82] было определить эффект доксициклина в регуляции экспрессии ИЛ-1. Авторы отметили, что доксициклин способен подавлять постоянное имеющееся количество мРНК и белка ИЛ-1 $\beta$  и уменьшать биоактивность этого главного провоспалительного цитокина. Указанные данные предполагают целесообразность применения доксициклина в качестве противовоспалительного средства, в частности, при болезнях глаз [80].

J.K. Akunda и соавт. [9] в исследовании на купферовских клетках (макрофагах печени) свиньи *in vivo* выявили ингибирование секреции ФНО- $\alpha$  хлортетрациклином. В дальнейшем было показано, что хлортетрациклин уменьшал секрецию ФНО- $\alpha$  купферовскими клетками и при инкубации с ЛПС *in vitro*. Последнее подтверждает вероятность влияния препаратов тетрациклинового ряда через макрофаги на противовоспалительные реакции в организме. Подобное действие хлортетрациклина сопровождалось значительным снижением противoinфекционной роли воспалительной реакции в печени, однако, как считают авторы, при этом необходимо учитывать наличие у хлортетрациклина прямого антимикробного эффекта.

Известно, что активация микроглии, принадлежащей к макрофагальной системе, вносит существенный вклад в патогенез болезней, связанных с повреждением ЦНС. Возможность препаратов тетрациклинового ряда вызывать ингибицию воспаления и процесса образования свободных радикалов определяет большой интерес к изучению влияния тетрациклинов на активационные процессы в микроглие. Одним из препаратов тетрациклинового ряда, который был протестирован в качестве нейропротекторного агента, служил миноциклин [84]. В данном исследовании было установлено, что лечение миноциклином воздействовало на микроглиальную активацию, но ухудшало нейропротекцию. Потеря нейропротекции происходила благодаря способности миноциклина уменьшать продукцию ФНО- $\alpha$  и его рецепторов, т. е. ухудшалась модуляция ФНО-сигналов. Авторы делают вывод, что ФНО- $\alpha$  служит облигатным компонентом нейротоксичности, и считают полученные данные доказательством того, что подавляющее действие тетрациклинов на процессы активации в веществе мозга осуществляется при участии некоторых компонентов иммунной системы.

Известны примеры использования препаратов тетрациклинового ряда для уточнения патогенеза заболеваний ЦНС, опосредованных функциями микроглиальных макрофагов, что способствует уточнению клинического значения и самих антибиотиков. К этой категории можно отнести работу A. Familian и соавт. [27, 28], в которой обобщены результаты исследований патогенетических механизмов болезни Альцгеймера с помощью тетрациклинов. Известно, что при болезни Альцгеймера активированная микроглия головного мозга аккумуля-

лируется в амилоидных  $\beta$ -бляшках, содержащих амилоид-ассоциированные факторы SAP и C1q. Фагоцитоз амилоидных  $\beta$ -бляшек с участием активированной микроглии, с одной стороны, может иметь положительное значение, а с другой — усиливает опосредованную бляшками нейротоксичность за счет избыточной выработки ФНО- $\alpha$ . Будучи нейропротектором в различных нейромоделях, так же как и при хронических неврологических нарушениях, миноциклин вызывает супрессию повышенного высвобождения ФНО- $\alpha$  элементами микроглии при экспозиции с SAP, C1q, но при этом не влияет на активность самого ФНО- $\alpha$  и не изменяет фагоцитоз амилоидных  $\beta$ -волокон. На основании полученных данных по патогенетической роли указанных компонентов авторы сделали вывод, что миноциклин ослабляет микроглиальную активацию, но подавляет и стриальную дофаминергическую нейротоксичность, в которой ведущая роль принадлежит ФНО- $\alpha$ . Значение этого цитокина и контроль его продукции антибиотиками тетрациклинового ряда в ЦНС показаны в работе C. Zhao и соавт. [96]. Авторы установили, что лечение миноциклином ухудшает проницаемость гематоэнцефалического барьера у мышей и происходит это на фоне уменьшения активационной способности микроглии, снижения продукции ФНО- $\alpha$  и ИЛ- $1\beta$ , уменьшения потери дофаминергических нейронов.

Препараты тетрациклинового ряда в качестве инструмента для изучения активационных процессов в микроглие использовались H. Lee и соавт. [60]. Авторы исходили из того, что микроглиальные клетки мозга у мышей подвержены апоптозу при экспозиции с воспалительными стимулами, что считается

механизмом ауторегуляции при контроле за их собственной активацией. Авторы представили доказательства, что существует связь между пролиферативным состоянием микроглии и ее чувствительностью к апоптогенным агентам, а также установили способность тетрациклина подавлять пролиферацию микроглии и увеличивать чувствительность микроглиальных клеток к NO-вызванному апоптозу. Более того, молекулярно-генетический уровень выполнения этих исследований с участием тетрациклина как модулятора генной экспрессии позволил установить наличие нового механизма кооперации между ЛПС и ИФН- $\gamma$  в индукции микроглиального апоптоза.

Описаны и другие клеточно-молекулярные механизмы противовоспалительных эффектов тетрациклинов. Так, модулятором воспаления в различных тканях служит протеолитическая активность металлопротеиназ — один из ведущих эффекторных механизмов воспалительных реакций в физиологических и патологических условиях. G.F. Webster и соавт. [89] выявили, что тетрациклин, доксициклин, миноциклин вызывали дозозависимую ингибицию образования гранул в концентрации  $10^{-4}$  и  $10^{-6}$  ммоль/л. Наиболее результативными были доксициклин и миноциклин по сравнению с тетрациклином. Эти препараты вызывали дозозависимое уменьшение активности протеинкиназы C, что может указывать на опосредующую роль этого фермента, фосфорилирующего ряд компонентов мембран клеток в составе гранул и способствующего проведению сигналов активации, во влиянии препаратов тетрациклинового ряда на образование гранул.

Одно из первых исследований, касающихся непосредственного влияния ан-

тибиотиков тетрациклинового ряда на лимфоциты как важнейшего клеточного компонента иммунных реакций, выполнено P. Nualart и соавт. [68]. Авторы с помощью реакции розеткообразования определили абсолютное число клеток с рецептором бараньих эритроцитов и C3-компонента комплемента, вследствие чего они сделали вывод, что рецепторы C3 более чувствительны к действию тетрациклина по сравнению с рецепторами эритроцитов барана. H.L. Heeb и соавт. [39] в результате лабораторных исследований, проведенных на беспородных собаках, страдающих лимфоцитарным лейкозом, выявили влияние доксициклина в комбинации с преднизолоном на содержание тромбоцитов, больших гранулярных лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, гиперглобулинемию, а также возрастание титра антител к *Ehrlichia canis*.

Действие тетрациклинов на клетки, ответственные за приобретенный иммунитет, было показано в работе R.S. Kalish, S. Koujak [49]. Авторы исследовали способность миноциклина ингибировать презентацию столбнячного анатоксина человеческим Т-клеткам. Миноциклин (0,1–0,4 ммоль/л), в меньшей степени доксициклин и тетрациклин вызывали существенную ингибицию процессинга столбнячного анатоксина. По мнению авторов, это свойство тетрациклинов предполагает наличие дополнительного иммуносупрессивного механизма миноциклина, т. к. миноциклин, доксициклин и тетрациклин ингибировали пролиферацию мононуклеарных клеток, специфичных к анатоксину.

В экспериментах *in vitro* было выявлено, что миноциклин оказывал антипролиферативное действие на клонирование синовиальных Т-клеток. Одновременно с антипролиферативным эффектом

миноциклин ингибировал и продукцию ИФН- $\gamma$  этими клетками [55].

О влиянии препаратов тетрациклинового ряда на некоторые факторы гуморального иммунитета сообщили I.I. Kuzin и соавт. [59]. Авторы установили, что *in vitro* доксициклин в терапевтических концентрациях (1–5 мкг/мл) не только значительно подавлял секрецию иммуноглобулинов, но и ингибировал функциональные возможности активированных В-клеток переключаться с синтеза одного класса иммуноглобулинов на другой. Супрессия секреции иммуноглобулинов коррелировала с уменьшением уровня мРНК, В-клеточно-ассоциированных с дифференцировкой генов *Blimp-1* и *mad-4*, так же как и с уменьшением экспрессии цитоплазматических клеточных маркеров домена I и J-цепи иммуноглобулинов. Ингибция переключения с участием металлопротеиназ в довольно выраженной степени была отмечена у тетрациклиновых аналогов, потерявших противомикробную активность и химически не относящихся к гидроксаматам — KB8301. Подобные прямые воздействия ингибиторов металлопротеиназ на активированные В-лимфоциты предполагают наличие новой, еще не описанной роли металлопротеиназ в В-клеточной активации и полностью объясняют наблюдаемые иммуномодулирующие свойства тетрациклинов. Более того, эти наблюдения вносят существенный вклад в понимание необходимости применения тетрациклинов в лечении иммуноглобулин-опосредованных аутоиммунных или аллергических заболеваний и ставят вопрос об использовании доксициклин-индуцируемых трансгенных систем для изучения В-клеточных функций.

Т.А. Smith-Norowitz и соавт. [81] изучали влияние тетрациклинов на IgE-ответ

и обнаружили, что тетрациклины (доксициклин и Миноциклин) подавляли воспалительную гиперергическую реакцию, имеющую место у IgE-позитивных пациентов с астмой путем уменьшения уровня IgE. Благодаря широкому спектру лабораторных исследований авторы сделали вывод о том, что тетрациклины снижали уровень IgE в крови путем влияния на регуляцию ИЛ-4-опосредованной функциональной активности В-клеток. В то же время описаны случаи осложнения при лечении Миноциклином больных с бронхиальной астмой [38].

Противоаллергические свойства тетрациклинов реализовались не только на уровне IgE-продуцирующей функции В-лимфоцитов, но и в форме подавления активности тучных клеток. С. Sandler и соавт. [76, 77] изучили влияние четырех различных химически модифицированных тетрациклинов (СМТ-1, СМТ-3, СМТ-8 и СМТ-308) на пролиферацию и жизнеспособность культуральных человеческих и мышечных тучных клеток. Все рассмотренные соединения эффективно ингибировали жизнеспособность и пролиферацию этих клеток путем индукции их апоптоза, благодаря чему эти соединения в принципе могут быть использованы в лечении нарушений, связанных с экспансией тучных клеток, таких как ревматоидный артрит и ряд других системных заболеваний.

Известно, что в процессе усиления защиты хозяина при легочных инфекциях существует риск нарастания воспаления в тканях легкого и возникновения тканевых повреждений. Один из механизмов этого явления — повышенная продукция ИФН- $\gamma$  в легочной ткани. С помощью коинфекции *Klebsiella pneumoniae* клеток-мишеней и сложных генно-инженерных исследований, включающих исполь-

зование вектора AdTetIFN (содержащего кДНК мышиноного ИФН- $\gamma$  с тетрациклин-реактивным промотором) и второго вектора, который контролирует продукцию доксициклин-регулируемого ИФН- $\gamma$ , не связанную с эндогенным NO и секрецией ФНО- $\alpha$ , S. Ruan и соавт. [73] установили, что имеющее место значительное высвобождение ИФН- $\gamma$  в лаважной жидкости было связано с определенными генетическими маркерами и сопровождалось повышенной способностью альвеолярных макрофагов вступать в стадию активации. Авторы показали, что процесс высвобождения ИФН- $\gamma$  в этой ситуации вполне контролировался доксициклином.

Влияние тетрациклинов на цитокин-продуцирующие функции лимфоцитов и их способность вступать в межклеточные взаимодействия описано в работах F. Giuliani и соавт. [36, 37], в которых кроме данных, подтверждающих противовоспалительные свойства метатетрациклина при дегенеративных процессах в нервной системе (при рассеянном склерозе или болезни Альцгеймера), имеются сведения о том, что в основе механизма действия указанного препарата лежит нарушение функции Т-клеточного компонента иммунной системы. Авторы выявили, что миноциклин снижает уровень ФНО- $\alpha$ , который продуцируется Т-лимфоцитами при взаимодействии с микроглией. Этот эффект возникает при действии миноциклина на активированные Т-лимфоциты, в результате чего помимо влияния на продукцию цитокинов уменьшается способность Т-клеток вступать в контакт с микроглией, которая обусловлена снижением экспрессии на Т-клетках адгезивных молекул (лиганда CD40 — CD40L) под действием этого антибиотика.

Регуляция тетрациклинами продукции цитокинов Т-лимфоцитами и ма-

крофагами отражена и в других источниках [53]. В частности, S.G. Kremlev и соавт. [58] установили, что миноциклин модулирует хемокиновые рецепторы, но не экспрессию мРНК ИЛ-10 при ишемии-гипоксии в неонатальный период у крыс. Поскольку известно, что миноциклин — тетрациклиновое производное, которое уменьшает повреждение мозговой ткани при различных моделях нейродегенерации, авторы на модели Н1-инсульта предприняли попытку изучить, влияет ли миноциклин на экспрессию хемокиновых рецепторов и уровень ИЛ-10 в поврежденной ткани мозга. По результатам исследований авторы заключили, что миноциклин уменьшал экспрессию хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR3, но не влиял или влиял очень мало на экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

В серии работ F. Giuliani и соавт. [36] было установлено, что комбинация миноциклина и ИФН- $\beta$  эффективно повышала результаты лечения рассеянного склероза на мышинной модели. Клинические симптомы и морфологические изменения проходили быстрее при использовании комбинации этих препаратов, чем при применении одного из них. В культуре клеток было показано, что токсичность Т-лимфоцитов по отношению к пораженным нейронам понижалась, если к среде добавляли только миноциклин или только ИФН- $\beta$ , а их комбинация полностью изменяла ситуацию. Эти результаты показывают, что комбинация миноциклина и ИФН- $\beta$  обеспечивает качественно новое лечение этого тяжелейшего заболевания. Объяснение полученных данных заключается в том, что комбинация миноциклина и ИФН- $\beta$ , по-видимому, вызывает активацию Т-лимфоцитов по Th2-варианту, которые распознают миелин-спе-

цифические эпитопы и вызывают ингибицию миелин-реактивной аутоагрессии у Th1-клеток, т. е. процесс относится к так называемой бустерной супрессии.

Описаны прямые проапоптотические эффекты антибиотиков тетрациклинового ряда, реализуемые в Т-клетках через соответствующие мембранные сигналы [63].

На рис. 39 отражены особенности действия отдельных препаратов тетрациклинового ряда на элементы врожденного и приобретенного иммунитета, установленные к настоящему времени и имеющие разную степень изученности.

Таким образом, структурные особенности тетрациклинов определяют широкий спектр, многообразие и особенности антимикробного действия, распространяющегося как на грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. В связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленных нежелательных реакций, которые свойственны этим препаратам, их применение в современной медицине ограничено.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к тетрациклинам пневмококк, а из грамотрицательных

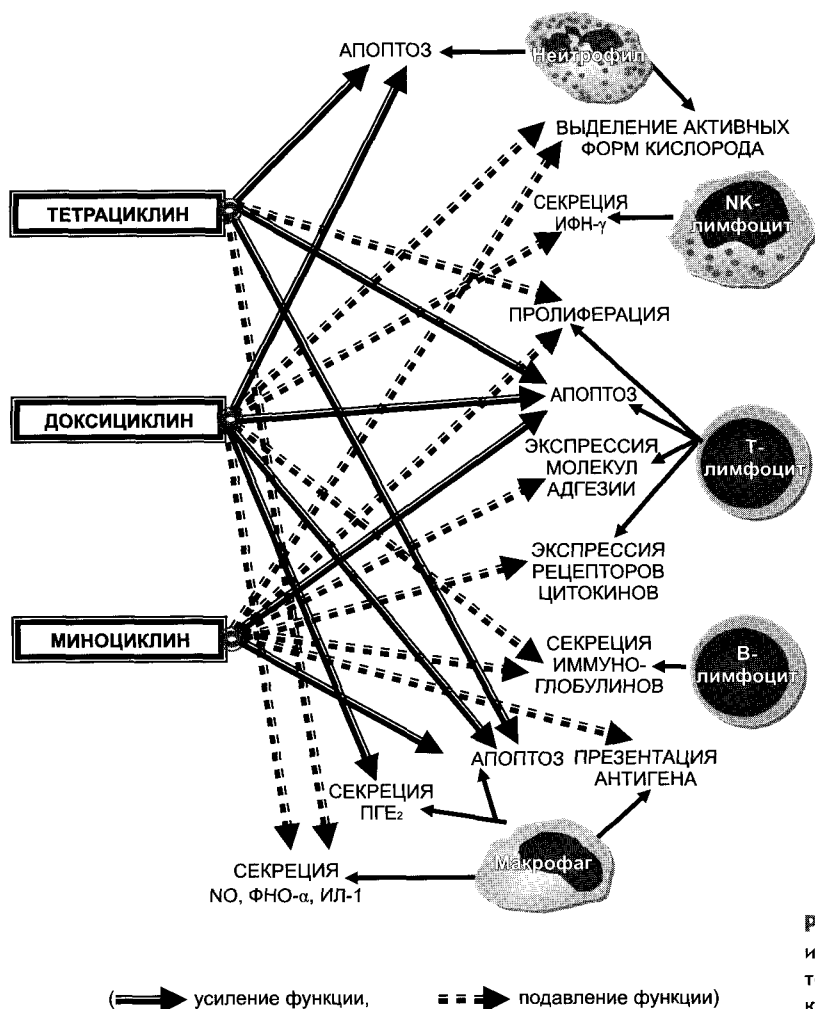


Рис. 39. Особенности иммуностропных эффектов отдельных тетрациклинов

кокков — менингококки и *M. catarrhalis*. Помимо кокков тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки: листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартоanelлы, вибрионы (включая холерный), возбудители паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии, некоторые клостридии, фузобактерии, пропониобактерии. Антибиотики тетрациклинового ряда активны в отношении спирохет, лептоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.

Неантимикробное действие тетрациклинов включает проапоптотические, противовоспалительные, противоопухолевые, нейропротекторные, генотропные, иммунотропные и другие воздействия на макроорганизм. К числу новых областей применения тетрациклинов относится широкое использование их в качестве инструмента для изучения механизмов нарушения в деятельности различных структур организма, а также для разработки новых подходов к использованию этих препаратов в диагностике и лечении различных патологических состояний человека.

Действие тетрациклинов на врожденный и приобретенный иммунитет носит преимущественно супрессивный характер и распространяется на все основные компоненты, необходимые для осуществления функций иммунной системы. Тетрациклины способны влиять на цитотоксическую и цитокинпродуцирующую активность Т-лимфоцитов, изменять функциональную активность нейтрофилов и клеток макрофагального ряда, модулировать антителогенез.

Следует избегать применения тетрациклинов у пациентов с иммунодефицит-

ными состояниями, хотя и возможно их использование у лиц с атопическими реакциями и аутоиммунными заболеваниями.

## Литература

1. *Абрамцева Н.Ю., Вахрушева Т.В., Говорун В.М.* Изменения в свойствах плазматической мембраны *Acholeplasma laidlawii* под действием тетрациклина. *Антибиот. и химиотер.* 1999; 44(2): 8–12.
2. *Курносоев Е.В., Юркевич Ю.В., Цыпленков П.В.* Изучение комбинированного действия антибиотика и иммуностимулятора с использованием математического моделирования. *Антибиот. и химиотер.* 1988; 33(10): 767–771.
3. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. М., 1987: 723, 731–734.
4. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
5. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* Современная антимикробная терапия в таблицах. *Consilium Medicum* 2009; 11(4).
6. *Abe M., Furukawa S., Takayama S. et al.* Drug-induced hepatitis with autoimmune features during minocycline therapy. *Intern. Med.* 2003; 42: 48–52.
7. *Ahmed W., Rahmani M., Dent P., Grant S.* The cyclin-dependent kinase inhibitor p21(CIP1/WAF1) blocks paclitaxel-induced G2M arrest and attenuates mitochondrial injury and apoptosis in p53-null human leukemia cells. *Cell Cycle* 2004; 3: 130.
8. *Agarwal S.K., Tewari M., Banerjee G.* A study on transferable R-plasmids among *Shigella* species at Lucknow. *J. Commun. Dis.* 1997; 29: 351–354.
9. *Akamatsu H., Asada M., Komura J. et al.* Effect of doxycycline on the generation of reactive oxygen species: a possible mechanism of action of acne therapy with doxycycline. *Acta Derm. Venereol.* 1992; 72: 178–179.
10. *Akunda J.K., Johnson E., Ahrens F.A., Kramer T.T.* Chlortetracycline modulates acute phase response of ex vivo perfused pig livers, and inhibits TNF-alpha secretion by iso-

- lated Kupffer cells. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 24: 81–89.
11. *Amin A.R., Attur M.G., Thakker G.D. et al.* A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 14014–14019.
  12. *Amin A.R., Patel R.N., Thakker G.D. et al.* Post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA in murine macrophages by doxycycline and chemically modified tetracyclines. *FEBS Lett.* 1997; 410: 259–264.
  13. *Attur M.G., Patel R.N., Patel P.D. et al.* Tetracycline up-regulates COX-2 expression and prostaglandin E2 production independent of its effect on nitric oxide. *J. Immunol.* 1999; 162: 3160–3167.
  14. *Bab I.A.* Regulatory role of osteogenic growth peptide in proliferation, osteogenesis, and hemopoiesis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1995; 313: 64–68.
  15. *Basakcildan-Kabakci S., Thompson A., Cartmell E., Le Corre K.* Adsorption and precipitation of tetracycline with struvite. *Water Environ. Res.* 2007; 79: 2551–2556.
  16. *Berger S.A.* The use of antimicrobial agents for noninfectious diseases. *Rev. Infect. Dis.* 1985; 7: 357–367.
  17. *Berman B., Perez O.A., Zell D.* Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc.)* 2007; 43: 27–34.
  18. *Bettany J.T., Peet N.M., Wolowacz R.G. et al.* Tetracyclines induce apoptosis in osteoclasts. *Bone* 2000; 27: 75–80.
  19. *Bettany J.T., Wolowacz R.G.* Tetracycline derivatives induce apoptosis selectively in cultured monocytes and macrophages but not in mesenchymal cells. *Adv. Dent. Res.* 1998; 12: 136–143.
  20. *Borg R., Dotevall L., Hagberg L. et al.* Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37: 449–454.
  21. *Cosentino U., Pitea D., Moro G. et al.* The anti-fibrillogenic activity of tetracyclines on PrP 106–126: a 3D-QSAR study. *J. Mol. Model.* 2008; 14: 987–994.
  22. *D'Agostino P., Arcoleo F., Barbera C. et al.* Tetracycline inhibits the nitric oxide syn-  
 these activity induced by endotoxin in cultured murine macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 346: 283–290.
  23. *D'Agostino P., Ferlazzo V., Milano S. et al.* Chemically modified tetracyclines induce cytotoxic effects against J774 tumour cell line by activating the apoptotic pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2003; 3: 63–73.
  24. *Debrah A.Y., Mand S., Specht S. et al.* Doxycycline reduces plasma VEGF-C/sVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis. *PLoS Pathog.* 2006; 2: 92.
  25. *Del Rosso J.Q., Webster G.F., Jackson M. et al.* Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 791–802.
  26. *Dizer U., Hayat L., Beker C.M. et al.* The effect of the doxycycline-rifampicin and levamisole combination on lymphocyte subgroups and functions of phagocytic cells in patients with chronic brucellosis. *Chemotherapy* 2005; 51: 27–31.
  27. *Doan T.L., Fung H.B., Mehta D., Riska P.F.* Tigecycline: a glycylicycline antimicrobial agent. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1079–1106.
  28. *Familian A., Boshuizen R.S., Eikelenboom P., Veerhuis R.* Inhibitory effect of minocycline on amyloid beta fibril formation and human microglial activation. *Glia.* 2006; 53: 233–240.
  29. *Familian A., Eikelenboom P., Veerhuis R.* Minocycline does not affect amyloid beta phagocytosis by human microglial cells. *Neurosci. Lett.* 2007; 416: 87–91.
  30. *Favre D., Blouin V., Provost N. et al.* Lack of an immune response against the tetracycline-dependent transactivator correlates with long-term doxycycline-regulated transgene expression in nonhuman primates after intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus. *J. Virol.* 2002; 76: 11605–11611.
  31. *Feuillard J., Korndoerfer M., Schlee M. et al.* Stringent doxycycline-dependent control of gene activities using an episomal one-vector system. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: 137.
  32. *Forloni G., Iussich S., Awan T. et al.* Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 10849–10854.



33. *Fu X., Parks W.C., Heinecke J.W.* Activation and silencing of matrix metalloproteinases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008; 19: 2–13.
34. *Furuke K., Burd P.R., Horvath-Arcidiacano J.A. et al.* Human NK cells express endothelial nitric oxide synthase, and nitric oxide protects them from activation-induced cell death by regulating expression of TNF- $\alpha$ . *J. Immunol.* 1999; 163: 1473–1480.
35. *Garner S.E., Eady E.A., Popescu C. et al.* Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD002086.
36. *Giuliani F., Fu S.A., Metz L.M., Yong V.W.* Effective combination of minocycline and interferon-beta in a model of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 165: 83–91.
37. *Giuliani F., Metz L.M., Wilson T. et al.* Additive effect of the combination of glatiramer acetate and minocycline in a model of MS. *J. Neuroimmunol.* 2005; 158: 213–221.
38. *Giuliani F., Yong V.W.* Immune-mediated neurodegeneration and neuroprotection in MS. *Int. MS J.* 2003; 10: 122–130.
39. *Haruna T., Mochizuki Y., Nakahara Y. et al.* A case of minocycline-induced pneumonitis with bronchial asthma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1994; 32: 671–675.
40. *Heeb H.L., Wilkerson M.J., Chun R., Ganta R.R.* Large granular lymphocytosis, lymphocyte subset inversion, thrombocytopenia, dysproteinemia, and positive Ehrlichia serology in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2003; 39: 379–384.
41. *Henriksen J.R., Lokke C., Hammero M. et al.* Comparison of RNAi efficiency mediated by tetracycline-responsive H1 and U6 promoter variants in mammalian cell lines. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35: 67.
42. *Higashiyama S., Kawabe J., Torii K. et al.* Usefulness of Tc-99m PMT hepatobiliary scintigraphy in preoperative evaluation of flow of biliary drainage in a patient with a biliary-gastric fistula. *Clin. Nucl. Med.* 2007; 32: 889–890.
43. *Holmes S.G., Still K., Buttle D.J. et al.* Chemically modified tetracyclines act through multiple mechanisms directly on osteoclast precursors. *Bone* 2004; 35: 471–478.
44. *Hoyt J.C., Ballering J., Numanami H. et al.* Doxycycline modulates nitric oxide production in murine lung epithelial cells. *J. Immunol.* 2006; 176: 567–572.
45. *Ingman T., Sorsa T., Suomalainen K. et al.* Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1993; 64: 82–88.
46. *Iwasaki H., Inoue H., Mitsuke Y. et al.* Doxycycline induces apoptosis by way of caspase-3 activation with inhibition of matrix metalloproteinase in human T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells. *J. Lab. Clin. Med.* 2002; 140: 382–619.
47. *Iwasaki H., Inoue H., Takada N. et al.* Cytokine modulation induced by minocycline in Tsutsugamushi disease. *Kansenshogaku Zasshi.* 2000; 74: 598–600.
48. *Jain A., Sangal L., Basal E. et al.* Anti-inflammatory effects of erythromycin and tetracycline on *Propionibacterium acnes* induced production of chemotactic factors and reactive oxygen species by human neutrophils. *Dermatol. Online J.* 2002; 8: 2.
49. *Jones D.S., Woolfson A.D., Brown A.F. et al.* Design, characterisation and preliminary clinical evaluation of a novel mucoadhesive topical formulation containing tetracycline for the treatment of periodontal disease. *J. Control Release* 2000; 67: 357–368.
50. *Kalish R.S., Koujak S.* Minocycline inhibits antigen processing for presentation to human T cells: additive inhibition with chloroquine at therapeutic concentrations. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 270–277.
51. *Khadzhieva Z., Chernev K., Iordanova E.* A case of severe methacycline damage to the liver and bone marrow. *Vutr. Boles.* 1987; 26: 115–117.
52. *Khrestchatisky M., Jourquin J., Ogier C. et al.* Matrix metallo-proteinases and their inhibitors, modulators of neuro-immune interactions and of pathophysiological processes in the nervous system. *J. Soc. Biol.* 2003; 197: 133–134.
53. *Kloppenborg M., Brinkman B.M., de Rooij-Dijk H.H. et al.* The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production

- by monocytes and T lymphocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 934–940.
54. *Kloppenborg M., Dijkmans B.A., Breedveld F.C.* Hypersensitivity pneumonitis during minocycline treatment. *Neth J. Med.* 1994; 44: 210–213.
  55. *Kloppenborg M., Dijkmans B.A., Verweij C.L., Breedveld F.C.* Inflammatory and immunological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with minocycline. *Immunopharmacology* 1996; 31: 163–169.
  56. *Kloppenborg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al.* The influence of tetracyclines on T cell activation. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 102: 635–641.
  57. *Kozak A., Ergul A., Hess D.C. et al.* Delayed minocycline inhibits ischemia-activated matrix metalloproteinases 2 and 9 after experimental stroke. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 56.
  58. *Kremlev S.G., Roberts R.L., Palmer C.* Minocycline modulates chemokine receptors but not interleukin-10 mRNA expression in hypoxic-ischemic neonatal rat brain. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85: 2450–2459.
  59. *Kues W.A., Schwinzer R., Wirth D. et al.* Epigenetic silencing and tissue independent expression of a novel tetracycline inducible system in double-transgenic pigs. *FASEB J.* 2006; 20: 1200–1202.
  60. *Kuzin I.I., Snyder J.E., Ugine G.D. et al.* Tetracyclines inhibit activated B cell function. *Int. Immunol.* 2001; 13: 921–931.
  61. *Lee C.Z., Yao J.S., Huang Y. et al.* Dose-response effect of tetracyclines on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26: 1157–1164.
  62. *Leppert D., Lindberg R.L., Kappos L., Leib S.L.* Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Res. Rev.* 2001; 36: 249–257.
  63. *Liu J., Kuszyński C.A., Baxter B.T.* Doxycycline induces Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in Jurkat T lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 260: 562–567.
  64. *Lokeshwar B.L., Escatel E., Zhu B.* Cytotoxic activity and inhibition of tumor cell invasion by derivatives of a chemically modified tetracycline CMT-3 (COL-3). *Curr. Med. Chem.* 2001; 8: 271–279.
  65. *Lokeshwar B.L., Selzer M.G., Zhu B.Q. et al.* Inhibition of cell proliferation, invasion, tumor growth and metastasis by an oral non-antimicrobial tetracycline analog (COL-3) in a metastatic prostate cancer model. *Int. J. Cancer* 2002; 98: 297–309.
  66. *Machado L.S., Kozak A., Ergul A. et al.* Relayed minocycline inhibits ischemia-activated matrix metalloproteinases 2 and 9 after experimental stroke. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 56.
  67. *Massung R.F., Zeidner N.S., Dolan M.C. et al.* Prophylactic use of sustained-release doxycycline blocks tick-transmitted infection by *Anaplasma phagocytophilum* in a murine model. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005; 1063: 436–438.
  68. *Muhlethaler-Moffet A., Bourlout K.B., Auderset K. et al.* Drug-mediated sensitization to TRAIL-induced apoptosis in caspase-8-complemented neuroblastoma cells proceeds via activation of intrinsic and extrinsic pathways and caspase-dependent cleavage of XIAP, Bcl-xL and RIP. *Oncogene* 2004; 23: 5415–5425.
  69. *Nualart P., Sen L., Estevez M.E., Diez R.A.* Inhibition of E- and EAC-rosette formation by gentamicin, ampicillin and tetracycline. *Biomed. Pharmacother.* 1985; 39: 187–191.
  70. *Onoda T., Ono T., Dhar D.K. et al.* Tetracycline analogues (doxycycline and COL-3) induce caspase-dependent and -independent apoptosis in human colon cancer cells. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 1309–1315.
  71. *Pasternak B., Fellenius M., Aspenberg P.* Doxycycline impairs tendon repair in rats. *Acta Orthop. Belg.* 2006; 72: 756–760.
  72. *Patel R.N., Attur M.G., Dave M.N. et al.* A novel mechanism of action of chemically modified tetracyclines: inhibition of COX-2-mediated prostaglandin E2 production. *J. Immunol.* 1999; 163: 3459–3467.
  73. *Petrova T.B.* Effect of tetracycline hydrochloride on the development of the thymus structure in the rat. *Farmakol. Toksikol.* 1984; 47: 66–70.
  74. *Ruan S., Young E., Luce M.J. et al.* Conditional expression of interferon-gamma to enhance host responses to pulmonary bacterial infection. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 251–257.

75. *Rudner J., Jendrossek V., Lauber K. et al.* Type I and type II reactions in TRAIL-induced apoptosis — results from dose-response studies. *Oncogene* 2005; 24: 130–140.
76. *Salusky I.B., Juppner H.* New PTH assays and renal osteodystrophy. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 709–713.
77. *Sandler C., Ekoski E., Lindstedt K.A. et al.* Chemically modified tetracycline (CMT)-3 inhibits histamine release and cytokine production in mast cells: possible involvement of protein kinase C. *Inflamm. Res.* 2005; 54: 304–312.
78. *Sandler C., Nurmi K., Lindstedt K.A. et al.* Chemically modified tetracyclines induce apoptosis in cultured mast cells. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5: 1611–1621.
79. *Savitskaia T.N.* Prenatal action of tetracycline hydrochloride on lymph node development in the rat. 1984; 47: 70–74.
80. *Shapira L., Barak V., Soskolne W.A. et al.* Effects of tetracyclines on the pathologic activity of endotoxin: *in vitro* and *in vivo* studies. *Adv. Dent. Res.* 1998; 12: 119–122.
81. *Smith V.A., Cook S.D.* Doxycycline—a role in ocular surface repair. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 619–625.
82. *Smith-Norowitz T.A., Bluth M.H., Drew H. et al.* Effect of minocycline and doxycycline on IgE responses. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 172–179.
83. *Solomon A., Rosenblatt M., Li D.Q. et al.* Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 2544–2557.
84. *Sorsa T., Ding Y., Salo T. et al.* Effects of tetracyclines on neutrophil, gingival, and salivary collagenases. A functional and western-blot assessment with special reference to their cellular sources in periodontal diseases. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994; 732: 112–131.
85. *Sriram K., Miller D.B., O'Callaghan J.P.* Minocycline attenuates microglial activation but fails to mitigate striatal dopaminergic neurotoxicity: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J. Neurochem.* 2006; 96: 706–718.
86. *Suomalainen K., Sorsa T., Ingman T. et al.* Tetracycline inhibition identifies the cellular origin of interstitial collagenases in human periodontal diseases *in vivo*. *Oral Microbiol. Immunol.* 1992; 7: 121–123.
87. *Van den Bogert C., Melis T.E., Kroon A.M.* Mitochondrial biogenesis during the activation of lymphocytes by mitogens: the immunosuppressive action of tetracyclines. *J. Leukoc. Biol.* 1989; 46: 128–133.
88. *Walters J.D.* Characterization of minocycline transport by human neutrophils. *J. Periodontol.* 2006; 77: 1964–1968.
89. *Walters J.D., Nakkula R.J., Maney P.* Modulation of gingival fibroblast minocycline accumulation by biological mediators. *J. Dent. Res.* 2005; 84: 320–324.
90. *Webster G.F., Toso S.M., Hegemann L.* Inhibition of a model of *in vitro* granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C. *Arch. Dermatol.* 1994; 130: 748–752.
91. *Xiao Y., Kuwata T., Miura T. et al.* Dox-dependent SIVmac with tetracycline-inducible promoter in the U3 promoter region. *Virology* 2000; 269: 268–275.
92. *Yong V.W.* Immune-mediated neurodegeneration and neuroprotection in MS. *Int. MS J.* 2003; 10: 122–130.
93. *Yong V.W., Wells J., Giuliani F. et al.* The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 744–751.
94. *Zeidner N.S., Brandt K.S., Dadey E. et al.* Sustained-release formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 2697–2699.
95. *Zhanel G.G., Homenuik K., Nichol K. et al.* The glycyliclins: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004; 64: 63–88.
96. *Zhanel G.G., Karlowsky J.A., Rubinstein E., Hoban D.J.* Tygecycline — the new glycylicycline antibiotic. *Exp. Rev. AntiInfect. Ther.* 2006; 4: 9–25.
97. *Zhao C., Ling Z., Newman M.B. et al.* TNF- $\alpha$  knockout and minocycline treatment attenuates blood-brain barrier leakage in MPTP-treated mice. *Neurobiol. Dis.* 2007; 26: 36–46.

# Глава 11 Линкозамиды

В.Н. Царев, И.П. Балмасова

В группу линкозамидов входит природный антибиотик линкомицин и его полусинтетический аналог клиндамицин, обладающие узким спектром антимикробной активности. Эти препараты используются преимущественно при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и неспорообразующими анаэробными бактериями [1].

## 11.1. Фармакологическая характеристика

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами и при высоких концентрациях этих антибиотиков может трансформироваться в бактерицидный эффект [1].

Было установлено также, что механизм действия линкозамидов на бактериальную клетку может сопровождаться некоторыми сопутствующими явлениями. В частности, обработка

*Staphylococcus aureus* клиндамицином помимо воздействия на бактериальные рибосомы приводит к утолщению бактериальной клеточной стенки и усилению ее адгезивных свойств, что, с одной стороны, облегчает поглощение таких бактерий фагоцитами, а с другой — повышает устойчивость бактериальной оболочки к действию литических ферментов макрофагов. Усиление адгезивных качеств и ограничение деградации клеточной стенки происходят вследствие повышения числа О-ацетильных групп муреина в ее составе [33]. Эти явления не отменяют действия самих линкозамидов, особенно отчетливо внутриклеточный бактериостатический эффект проявляется у клиндамицина, который способен в этом отношении перекрывать дефекты защитных механизмов, что установлено, в частности, в клинике на примере лечения хронического остеомиелита [13].

Наиболее чувствительны к действию линкозамидов стафилококки (кро-

ме метициллин-резистентных). Они также эффективно подавляют размножение стрептококков, пневмококков и неспорообразующих анаэробов (пептококка, пептострептококка, фузобактерий, бактероидов). Линкозамиды можно использовать при лечении стрептококковой высокоинвазивной инфекции [1, 28].

Спектр антимикробной активности клиндамицина несколько шире, чем у линкомицина (рис. 40), он хорошо взаимодействует с другими химиотерапевтическими и иммуотропными препаратами, особенно при лечении анаэробных инфекций. Так, клиндамицин в комбинации с метронидазолом дает выраженный клинический эффект при нехирургическом лечении быстро прогрессирующего периодонтита [29]. Применение клиндамицина в комплексе с вакциной на основе стафилококкового антигенного комплекса обеспечивает хороший лечебный эффект при угревой болезни [20].

Этот антибиотик действует не только на неспорообразующие анаэробные бактерии. Установлено, что колонизация кишечника некоторыми штаммами *Clos-*

*tridium difficile* эффективно угнетается клиндамицином [23].

В спектр действия данного линкозамида входят не только бактерии, но и простейшие: токсоплазмы, пневмоцисты и др. [1]. Клиндамицин в комбинации с другими химиопрепаратами (например, Фосмидомицином) эффективен при лечении малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, как у взрослых, так и детей [12, 34]. Клиндамицин эффективен при паразитарной зоонозной инфекции, вызванной внутриэритроцитарными мелкими простейшими — бабезиями: он снижает анемию и другие клинические проявления этой инфекции, положительно сказывается на формировании иммунного ответа [35, 37]. Терапевтический эффект клиндамицина в виде супрессии образования ооцист и дегенерации паразита на стадии шизогонии в кишечнике без влияния на защитный иммунитет был получен при кокцидиозе — инфекции, вызванной *Eimeria praegensis* [38].

В табл. 26 приведены фармакологические свойства и клиническое применение линкозамидов.

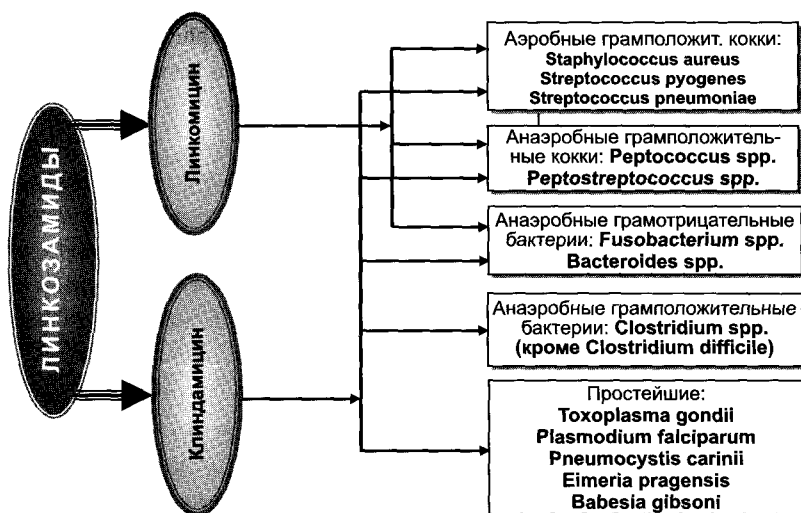


Рис. 40. Клинически значимый спектр антимикробного действия антибиотиков из группы линкозамидов

**Таблица 26.** Фармакологические свойства и клиническое применение линкозамидов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Природный линкозамид</b>		
Линкомицин	Применяется внутрь, в/в, в/м, эн- дוליmfатически; 0,5–0,6 г 3 раза в сутки; выводится с желчью [1]	Бактериальные инфекции, вызванные пре- жде всего стафилококками и стрептокок- ками, микроорганизмами, устойчивыми к пенициллинам, а также при аллергии к пенициллинам; сепсис, подострый септиче- ский эндокардит, хроническая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, плеврит, отит, остеомиелит (острый и хронический), гнойный артрит, послеоперационные гной- ные осложнения, раневая инфекция, инфек- ции кожи и мягких тканей (пиодермия, фу- рунгулез, флегмона, рожистое воспаление) [1, 6, 28]
<b>Полусинтетический линкозамид</b>		
Клиндамицин	Применяется внутрь, в/в, в/м; внутрь — 0,15–0,45 г 3–4 раза в сутки; в/м — 0,3 г 2 раза в сутки; в/в — 0,3–1,2 г в течение 10–45 мин; выводится почками и через кишечник [1]	Инфекции ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, скарлатина, дифтерия; инфекции мочеполового тракта; инфекции кожи и мягких тканей, брюшной полости, полости рта, острый и хронический остео- миелит, септицемия (прежде всего, анаэ- робная), бактериальный эндокардит [1, 23, 29]; угревая болезнь [20], малярия [35, 37], кокцидиозидоз [38]

Побочные эффекты линкозамидов слабо выражены и включают диспептические расстройства, аллергические и гематологические реакции, иногда поражения кожи [1, 26].

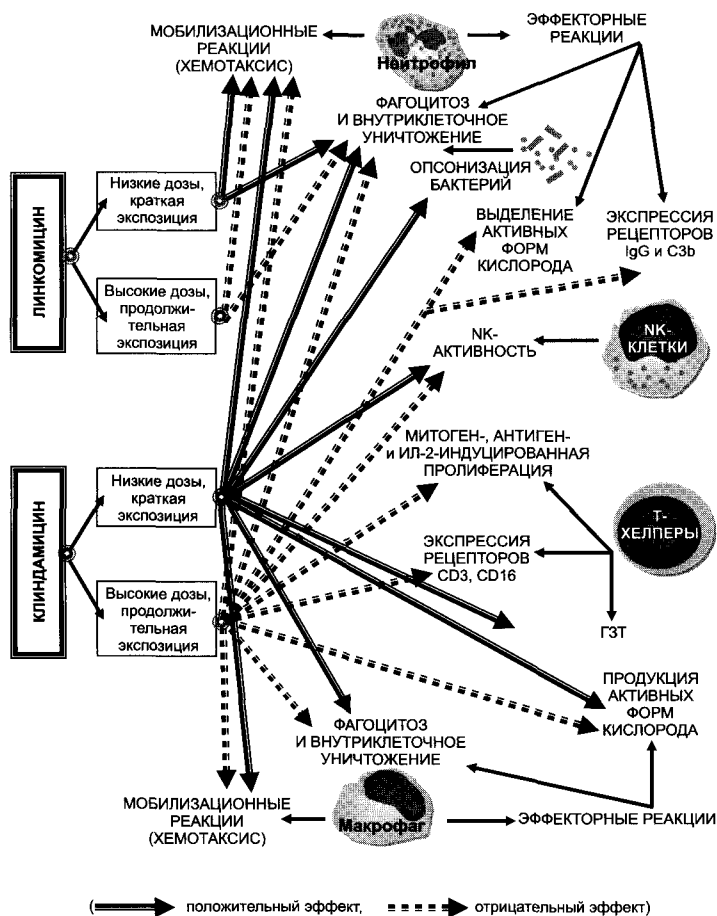
## 11.2. Иммуотропные свойства

Данные о влиянии линкомицина и клиндамицина на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета несколько противоречивы.

Воздействие линкомицина на фагоцитарные реакции изначально свидетельствовало о благотворном влиянии этого препарата на данный тип врожденного иммунного ответа. Так, имелись сведения, что после инкубации с субэффективными дозами линкомици-

на у *Staphylococcus aureus* повышается чувствительность к фагоцитозу и бактерицидным факторам сыворотки [21], а при аэрозольном экспериментальном применении линкомицина макрофаги легких и трахеи были функционально активны и способны к фагоцитозу *S. aureus* [14].

Оказалось, что подобные эффекты зависели от экспозиции воздействия и времени регистрации фагоцитарных реакций после применения препарата. Например, линкомицин стимулировал хемотаксис фагоцитов через 2 ч от начала применения при хроническом бронхите, максимальная активность фагоцитирующих клеток наблюдалась через 8 ч, а через 24 ч она падала [17]. После введения линкомицина экспериментальным животным процент фагоцитирующих нейтрофилов снижался на 14-й день, а



**Рис. 41.** Установленные к настоящему времени иммунотропные эффекты линкозамидов, зависящие от их дозы и экспозиции

фагоцитарный индекс — на 7-й. Регистрировалось снижение кислород-зависимой активности нейтрофилов с 7-го по 28-й день, а после 42-го дня она начинала возрастать [19].

Проявления действия клиндамицина на функции микрофагов и макрофагов изучены более подробно (рис. 41).

В частности, рассматривалось действие клиндамицина на нейтрофилы (оксидативный ответ, фагоцитоз) у здоровых добровольцев и больных с сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности. У пациентов с сепсисом общая исходная активность нейтрофилов была выше, чем у здоровых лиц. Клиндамицин приводил к значительной дозозависимой супрессии оксидативного ответа

и фагоцитоза *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, но не у здоровых лиц или пациентов с сепсисом без этого синдрома, что позволяет говорить об избирательной супрессии фагоцитарных функций нейтрофилов клиндамицином [36].

Детально изучалась также зависимость влияния клиндамицина на фагоцитоз микроорганизмов различных таксономических групп. Было установлено, что клиндамицин выполняет роль опсонина для бактериоидов (*B. thetaiotaomicron* или *B. fragilis*) путем повреждения их гликокаликса [30]. Этот антибиотик эффективно способствует внутриклеточному уничтожению *Staphylococcus aureus*, чув-

ствительного к клиндамицину (но не резистентного), легочными макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами *in vitro* [9]. Клиндамицин, будучи бактериостатическим препаратом, задерживает размножение *Legionella pneumophila* в макрофагах, но не способствует их уничтожению ни один, ни в сочетании с ИФН-γ [11]. В относительно небольшой концентрации клиндамицин усиливает способность культуры мышечных макрофагов к фагоцитозу и уничтожению грибов вида *Candida lusitanae* [22]. В другой работе было показано активирующее воздействие клиндамицина на макрофаги и осуществление ими кислород-зависимых защитных механизмов при протозойной инфекции [35].

Изучение механизмов осуществления фагоцитарных реакций макрофагами под действием клиндамицина свидетельствовало скорее в пользу его отрицательных эффектов. Было зарегистрировано, что преинкубация гранулоцитов с клиндамицином приводила к уменьшению экспрессии рецепторов IgG и C3b, миграционной способности, но существенно не влияло на ХЛ [25]. По данным других авторов, клиндамицин подавляет продукцию супероксидных радикалов и предупреждает «респираторный взрыв» у полиморфно-ядерных лейкоцитов [18].

Некоторая противоречивость полученных результатов по изучению воздействия клиндамицина на фагоцитоз находит отчасти объяснение в условиях его воспроизведения (рис. 42), в свете уже приведенных выше данных о способности этого антибиотика влиять на структуру клеточной стенки бактерий и снижать его чувствительность к действию литических ферментов фагоцитирующих клеток [33]. Кроме того, дейст-

вие клиндамицина на переваривающую способность перитонеальных макрофагов зависело от экспозиции и дозы антибиотика [8, 15].

Так, в концентрации 1 мкг/мл воздействие на хемотаксис и фагоцитоз макрофагов у клиндамицина не проявляется, в дозе 2–10 мкг/мл наблюдается стимуляция хемотаксиса и рост фагоцитарного индекса, при более высоких концентрациях влияние клиндамицина на фагоциты не регистрируется или снижено, а в дозе 100 мкг/мл антибиотик значительно подавляет фагоцитарную активность [24, 27]. Что касается влияния на внутриклеточное уничтожение, клиндамицин был эффективен в отношении внутриклеточного *Staphylococcus aureus* только в высоких концентрациях [32].

Что касается действия линкозамидов на другие звенья иммунного ответа, в частности на естественную цитотоксичность, то по этому поводу имеются следующие данные. Линкомицин стимулировал НК-активность через 4 ч, максимальная активность наблюдалась через 8 ч, а через 24 ч она падала [17]. НК-опосредованная цитотоксичность в обычных лечебных дозировках не подвержена действию клиндамицина, но высокие дозы препарата угнетают ее [31].

Имеются сведения о влиянии клиндамицина на механизмы приобретенного иммунитета. Этот антибиотик *in vitro* ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на митогены, антигены и стимуляцию ИЛ-2 [31]. У лимфоцитов под действием клиндамицина снижалась экспрессия рецепторов IgG (FcγR), но не C3b-компонента комплемента или рецепторов бараньих эритроцитов (CD3) [25]. В эксперименте установлено, что у





Рис. 42. Особенности иммуотропных эффектов линкозамидов в зависимости от условий их воспроизведения

животных в ходе противопаразитарного иммунного ответа под влиянием клиндамицина возрастает число клеток CD4 даже при хроническом инфекционном процессе, а также быстро развивается гуморальный иммунный ответ, хотя уровень антител у нелеченных животных был выше [37]. Отмечена также способность клиндамицина сокращать время развития кожного теста по выявлению ГЗТ [22]. Представленную совокупность данных по влиянию на Т-клеточный иммунный ответ можно интерпретировать как косвенное свидетельство некоторого подавления Т-клеточных функций, менее выраженного в отношении субпопуляции Т-хелперов, особенно Th1, однако это предположение нуждается в экспериментальном и клиническом обосновании.

### 11.3. Иммунологическое обоснование местного применения линкозамидов в стоматологии

Сочетание антимикробных свойств линкозамидов с иммуотропным действием создало возможность их использования в стоматологической практике. Еще в конце 80-х годов прошлого века появились сведения о том, что если нейтрофилы предварительно инкубировать с клиндамицином, то последний активизирует фагоцитоз, но не влияет на уничтожение грамотрицательных пародонтопатогенных бактерий, включая *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga*

*ochracea* [10]. С начала 1990-х годов появилась целая серия работ, посвященных местному применению линкомицина при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области [2, 5, 7]. Показан хороший терапевтический эффект клиндамицина в лечении прогрессирующих форм пародонтита, при этом было установлено, что клиндамицин способствует росту числа фагоцитирующих клеток в прикорневой зоне слизистой оболочки десны, их фагоцитарной активности и внутриклеточному уничтожению *Porphyromonas gingivalis* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [16].

Повышению эффективности этих разработок во многом способствовало внедрение в стоматологию дипленовых пленок для местного применения антибиотиков [3, 4].

Далее приводятся собственные экспериментальные данные В.Н. Царева по детальному сравнительному изучению влияния комбинаций линкомицина с дипленом на жизнеспособность и респираторный метаболизм гранулоцитов, которое создало реальную перспективу использования названных препаратов при воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.

Исследование проводили у 23 добровольцев в возрасте 15–46 лет. При выделении лейкоцитов жизнеспособность клеток при окраске трипановым синим составляла 95–97%. После инкубации клеток в течение 60 мин при температуре 40 °С доля мертвых клеток в контрольных пробах составляла 2,19–5,12%, с дипленом — 2,7–4,54%, линкомицином — 2,5–5,6% (табл. 27).

**Таблица 27.** Влияние препаратов на жизнеспособность гранулоцитов после инкубации *in vitro* при температуре 40 °С

Препарат	Число мертвых клеток ( $X \pm \Delta$ ), %	Число измерений
Контроль (без препарата)	3,65 ± 1,47	23
Диплен	3,62 ± 0,92	12
Диплен/линкомицин 50 мкг	3,41 ± 2,51	11
Диплен/линкомицин 100 мкг	3,64 ± 2,05	11

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

Как видно из данных таблицы, статистически значимых различий гибели клеток под действием диплена или линкомицина по сравнению с контролем и между отдельными препаратами не выявлено. Не отмечалось также и статистически значимой разницы для концентрации препаратов 50 и 100 мкг/мл. Таким образом, можно сделать заключение, что жизнеспособность клеток после их инкубации с изучаемыми веществами не изменялась.

При оценке влияния препаратов на респираторный метаболизм установлено, что диплен в концентрации 50 мкг/мл оказы-

вал стимулирующее влияние на спонтанную ХЛ фагоцитов (приблизительно в 1,5 раза), но не линкомицин. Очевидно, что добавление линкомицина в состав дипленовой пленки давало снижение спонтанной реакции в присутствии диплена (табл. 28). Оба исследуемых препарата, включая линкомицин, снижали индуцированную зимозаном ХЛ фагоцитов (в 1,2 раза). В связи с этим индекс ХЛ уменьшался по сравнению с нормой при использовании диплена, но не отличался в случае комбинации диплена с линкомицином.

**Таблица 28.** Влияние линкомицина в комбинации с дипленом на показатели респираторного метаболизма гранулоцитов *in vitro*

Препарат	ХЛ гранулоцитов (X ± Δ), мВ			Число измерений
	Спонтанная	Индукцированная	Индекс фагоцитоза	
Фон (без препарата)	14,40 ± 1,72	45,10 ± 9,21	4,40 ± 0,83	23
Диплен	22,73 ± 3,07*	54,20 ± 7,19*	2,40 ± 0,40*	23
Диплен/линкомицин	14,18 ± 15,29**	54,06 ± 8,15*	4,30 ± 2,71*	23

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от фона ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистически значимые отличия от диплена ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комбинация диплена с линкомицином восстанавливала индекс фагоцитоза до нормальных показателей. Последнее, в частности, достигалось благодаря умеренно выраженному снижению спонтанной ХЛ под действием линкомицина.

По величине спонтанной ХЛ и ответной реакции на исследуемые препараты всех участников (23 человека) можно было разделить на две подгруппы. У 18 человек (1-я подгруппа) уровень спонтанной, индуцированной ХЛ и индекс фагоцитоза практически не отличались от нормальных значений. Добавление к лейкоцитам этих лиц диплена приводило к увеличению спонтанной ХЛ на 66,1 %.

В то же время линкомицин спонтанную ХЛ практически не изменял. Индуцированная зимозаном ХЛ снижалась на 25,5 и 21 % соответственно. Индекс фагоцитоза снижался при добавлении диплена в 2,4 раза, а линкомицина — в 1,9 раза.

У 5 человек (2-я подгруппа) значения спонтанной ХЛ нейтрофилов превышали средние нормальные показатели в 4–10 раз, индуцированной — на 20–30 %, соответственно индексы фагоцитоза были значительно ниже нормы. Добавление линкомицина существенно изменяло показатели респираторного метаболизма гранулоцитов, в результате чего индекс ХЛ приближался к нормальному уровню (табл. 29, рис. 43).

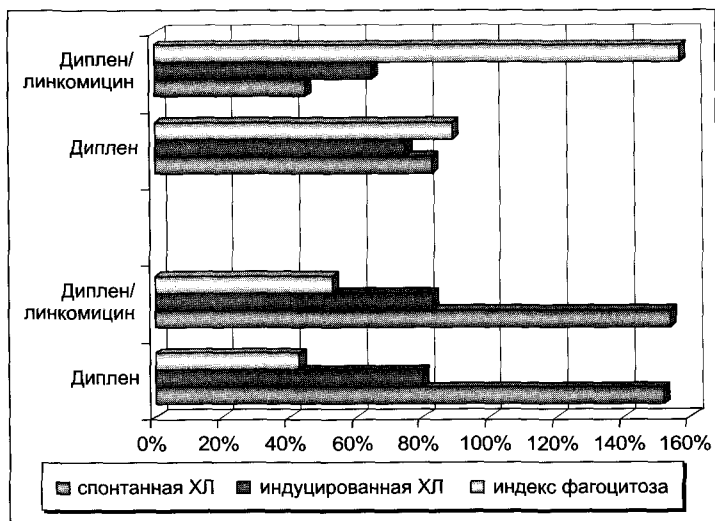
**Таблица 29.** Влияние линкомицина на показатели респираторного метаболизма гранулоцитов у лиц с разным уровнем ответа

Препарат	ХЛ гранулоцитов (X ± Δ), мВ			n
	Спонтанная	Индукцированная	Индекс фагоцитоза	
<b>1-я подгруппа</b>				
Фон (без препарата)	9,26 ± 2,80	47,78 ± 7,74	7,48 ± 3,14	18
Диплен	14,12 ± 4,37	54,31 ± 6,72	3,17 ± 0,84*	18
Диплен/линкомицин	14,29 ± 4,59	56,52 ± 8,87*	4,00 ± 1,26	18
<b>2-я подгруппа</b>				
Фон (без препарата)	26,48 ± 4,95	98,58 ± 11,21	3,71 ± 1,03	5
Диплен	22,12 ± 5,93	73,51 ± 7,19*	3,31 ± 0,53*	5
Диплен/линкомицин	11,88 ± 7,53**	44,01 ± 22,77*	5,82 ± 0,72*	5

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от фона ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистически значимые отличия от диплена ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 43.** Коэффициенты отклонения показателей хемилюминесценции гранулоцитов от фоновых значений у клинически здоровых лиц с нормальными и сниженными фагоцитарными функциями

Таким образом, при проведении эксперимента в группе из 23 человек спонтанная ХЛ и индекс фагоцитоза при добавлении диплена существенно менялись и статистически значимо отличались от контроля, а в случае использования комбинации диплена с линкомицином отмечали существенное снижение высокого уровня ХЛ, наблюдаемого в присутствии одного диплена, и, соответственно, нормализацию индекса фагоцитоза. Аналогичный эффект установлен при использовании комбинации диплена с метронидазолом, но только у пациентов с исходно высоким уровнем ответа. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Н.А. Ломакиной [5], изучавшей иммуномодулирующее действие комбинаций диплена с линкомицином, однако без учета уровня исходного ответа гранулоцитов.

Данные наших исследований о влиянии линкомицина и его комбинаций с полимерной основой диплена позволяют заключить, что полимеры диплена выступают в качестве сильных стимуляторов респираторного метаболизма гранулоцитов. Последнее далеко не всегда может быть полезным при местном при-

менении дипленовых пленок, например, у больных с высокой реактивностью фагоцитирующих клеток, т. к. усиленный выброс кислородных радикалов способствует большей выраженности воспаления за счет преобладания альтернативного компонента.

Однако, как показано в наших исследованиях, введение в состав диплена линкомицина, обладающего в применяемых дозировках иммуносупрессирующими свойствами, позволяет резко снизить выброс кислородных радикалов как результат избыточной респираторно-метаболической активности клеток.

Таким образом, линкозамиды оказывают бактериостатическое действие и используются преимущественно при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и неспорообразующими анаэробными бактериями. Спектр антимикробной активности клиндамицина несколько шире, чем у линкомицина, и включает спорообразующие анаэробные бактерии и простейшие.

Иммунотропные эффекты линкозамидов зависят от времени контакта с антибиотиком, дозы последнего, вида микроорганизма, состояния иммуноре-

активности. В спектр установленного к настоящему времени иммуотропного воздействия линкозамидов входят нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты.

Линкозамиды следует с осторожностью назначать лицам со сниженным иммунитетом, особенно при нарушениях врожденного иммунитета и функций Т-лимфоцитов, а в случае необходимости применения у пациентов с иммунодефицитом строго следить за дозировкой препаратов и продолжительностью курса.

Линкозамиды благодаря сочетанию антимикробного и противовоспалительного действия показаны для местного применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

## Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Фармединфо, 2000.
2. Газарян А.В., Соцкий О.П., Кочарян К.М. и др. Санитарно-химическое исследование двухслойной самоклеющейся полимерной пленки, содержащей линкомицин. Армянский хим. журн. 1991; 7-8: 472-476.
3. Геворкян И.Х., Чухаджян Г.А. Клеящая пленка для медицинских целей. Бюлл. изобрет. 1980; 10, авт. свид. № 722214 (1979).
4. Кузнецов Е.А., Чуходжан Г.А., Царев В.Н. и др. Применение самоклеющихся стоматологических пленок «Диплен-Дента Хлоргексидин» для профилактики воспалительных осложнений при операциях внутрикостной имплантации. Международный сборник научных трудов «Лекарства — человеку». Харьков, 1998: 127-130.
5. Ломакина Н.А. Использование лекарственных форм пролонгированного действия на биополимерной пленке в комплексном лечении воспалительных поражений пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
6. Счастный С.А., Самсыгин С.А., Костомарова Г.А. и др. Эндолимфатическая терапия детей с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей. Вестн. АМН СССР 1991; 7: 43-46.
7. Царев В.Н. Разработка принципов комплексной иммуно-бактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
8. Amurrio C., Lewden S., Nicolas R. et al. Effect of treatment with clindamycin, erythromycin, rifamycin or gentamicin on the ingestion capacity of peritoneal macrophages in mice. Pathol. Biol. (Paris) 1990; 38: 13-18.
9. Asfry C.L., Nelson S., Karam G.H., Summer W.R. Interactions of clindamycin with antibacterial defenses of the lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 135: 1015-1019.
10. Baker P.J., Wilson M.E. Effect of clindamycin on neutrophil killing of gram-negative periodontal bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1988; 32: 1521-1527.
11. Bhardwaj N., Horwitz M.A. Interferon-gamma and antibiotics fail to act synergistically to kill Legionella pneumophila in human monocytes. J. Interferon Res. 1988; 8: 283-293.
12. Borrmann S., Lundgren I., Oyakhrome S. et al. Fosmidomycin plus Clindamycin for Treatment of Pediatric Patients Aged 1 to 14 Years with Plasmodium falciparum Malaria. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50: 2713-2718.
13. Burgaleta C., Velasco G.L., Peletier R. et al. The effect of clindamycin on intraphagocytic Staphylococcus aureus in leukocytes from patients with chronic osteomyelitis. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 1992; 10: 143-147.
14. Chaleva E.I., Vasileva I.V., Savova M.D. Absorption of lincomycin through the respiratory pathways and its influence on alveolar macrophages after aerosol administration to chickens. Res. Vet. Sci. 1994; 57: 245-247.
15. de Fijter C.W., Verbrugh H.A., Heezius H.C. et al. Effect of clindamycin on the intracellular bactericidal capacity of human peritoneal macrophages. J. Antimicrob. Chemother. 1990; 26: 525-532.

16. *Eick S., Pfister W., Fiedler D., Straube E.* Clindamycin promotes phagocytosis and intracellular killing of periodontopathogenic bacteria by crevicular granulocytes: an in vitro study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46: 583–588.
17. *Fraschini F., Scaglione F., Ferrara F. et al.* Effects of lincomycin on the immune system. *Chemotherapy* 1987; 33: 61–67.
18. *Hand W.L., Hand D.L.* Influence of pentoxifylline and its derivatives on antibiotic uptake and superoxide generation by human phagocytic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 1574–1579.
19. *Jasinska B., Szeniawska A., Hencner Z., Fota-Markowska H.* Studies of the effect of cephadrine and lincomycin on dynamics of selected parameters of nonspecific cellular immunity in experimental animals. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 1993; 45: 183–188.
20. *Jautova J., Dorko E., Pilipcinec E., Tkacikova L.* Effect of vaccination therapy for acne, using a staphylococci antigenic complex in combination with clindamycin. *Folia Microbiol. (Praha)* 2003; 48: 249–252.
21. *Kaczmarek L., Jakoniuk P.* Therapeutic effect of some antibiotics on experimental staphylococcal infection and its correlation with in vitro activity of antibiotics in sub-inhibitory concentration against *Staphylococcus aureus* strains. *Med. Dosw. Mikrobiol.* 2003; 55: 1–10.
22. *Kitz D.J., Neuman H.R., Little J.R.* Clindamycin enhances murine delayed-type hypersensitivity and anti-candidal activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 721–728.
23. *Larson H.E., Welch A.* In vitro and in vivo characterisation of resistance to colonisation with *Clostridium difficile*. *J. Med. Microbiol.* 1993; 38: 103–108.
24. *Miyata T., Shinohara M.* Effect of antibiotics on rat leukocyte function. *J. Osaka Dent. Univ.* 1998; 32: 9–15.
25. *Noess A., Hauge B., Solberg C.O.* Effects of clindamycin and cefuroxime on leukocyte membrane receptors and function. *Chemotherapy* 1989; 35: 193–199.
26. *Paquet P., Schaaf-Lafontaine N., Pierard G.E.* Toxic epidermal necrolysis following clindamycin treatment. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132: 665–666.
27. *Santos J.I., Arbo A., Pavia N.* In vitro and in vivo effects of clindamycin on polymorphonuclear leukocyte function. *Clin. Ther.* 1992; 14: 578–594.
28. *Schwartz S.N., Roman D.L., Grosserode M.H., Rowland M.D.* Streptococcal necrotizing fasciitis («flesh-eating strep infection»). *J. Okla. State Med. Assoc.* 1995; 88: 472–474.
29. *Sigusch B., Beier M., Klinger G. et al.* A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J. Periodontol.* 2001; 72: 275–283.
30. *Veringa E.M., Ferguson D.A. Jr., Lambe D.W. Jr., Verhoef J.* The role of glycocalyx in surface phagocytosis of *Bacteroides* spp. in the presence and absence of clindamycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23: 711–720.
31. *Viora M., De Luca A., D'Ambrosio A. et al.* In vitro and in vivo immunomodulatory effects of anti-Pneumocystis carinii drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1294–1297.
32. *Vosbeck K., James P.R., Zimmermann W.* Antibiotic action on phagocytosed bacteria measured by a new method for determining viable bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25: 735–741.
33. *Wecke J., Johannsen L., Giesbrecht P.* Reduction of wall degradability of clindamycin-treated staphylococci within macrophages. *Infect. Immun.* 1990; 58: 197–204.
34. *Wiesner J., Henschker D., Hutchinson D.B. et al.* In vitro and in vivo synergy of fosmidomycin, a novel antimalarial drug, with clindamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 2889–2894.
35. *Wijaya A., Wulansari R., Ano H., Makimura S.* Effect of clindamycin therapy on phagocytic and oxidative activity profiles of spleen mononuclear cells in *Babesia rodhaini*-infected mice. *J. Vet. Med. Sci.* 2001; 63: 563–566.
36. *Wittmann S., Arlt M., Rothe G., Frohlich D.* Differential effects of clindamycin on neutrophils of healthy donors and septic patients. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4: 929–937.
37. *Wulansari R., Wijaya A., Ano H. et al.* Lymphocyte subsets and specific IgG antibody levels in clindamycin-treated and untreated

- ed dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*. *J. Vet. Med. Sci.* 2003; 65: 579–584.
38. *Yunus M., Horii Y., Makimura S., Smith A.L.* The relationship between the anticoccidial effects of clindamycin and the development of immunity in the *Eimeria praecox*/mouse model of large intestinal coccidiosis. *J. Vet. Med. Sci.* 2005; 67: 165–170.

## Глава 12 Макролиды

И.П. Балмасова, О.В. Попова, Е.С. Малова, В.Н. Царев

Макролиды были введены в клиническую практику в 1952 г., представляют собой класс природных и полусинтетических антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактамное кольцо, связанное с одним или несколькими аминоклино или нейтральными сахарами.

### 12.1. Фармакологическая характеристика

Классификация макролидов проводится с учетом числа углеродных атомов в составе макролактонного кольца и характера боковых цепей. В соответствии с первым признаком макролиды подразделяются на 14-, 15- и 16-членные (табл. 30), а по способу получения — на природные и полусинтетические.

Полусинтетические макролиды, в составе макролактонного кольца которых содержится атом азота (15-членные макролиды), получили название азалиды [7, 15, 48]. Относительно недавно среди макролидов была выделена еще одна группа полусинтетических 14-членных производных эритромицина — кетолиды [7, 15, 23, 52, 73].

Макролиды оказывают, как правило, бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно. Механизм антибактериального действия макролидов обусловлен торможением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. Некоторые 16-членные макролиды в отличие от 14-членных способны соединяться не с одним, а с тремя доменами этой субъединицы, что, вероятно, обеспечивает бо-



Таблица 30. Классификация макролидов [12]

14-членные	15-членные	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин	—	Спирамицин (Ровамицин) Лейкомицин А (Китазамицин) Джозамицин (Вильпрафен) Мидекамицин (Макропен)
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин (Клацид) Флуритромицин Рокситромицин (Рулид) Диритромицин (Динабак)	<b>Азалиды:</b> Азитромицин (сумамед)	Мидекамина ацетат (Миокамицин, Макропен) Рокитамицин
<b>Кетолиды:</b>		
Телитромицин		
Цетромицин		

ПРИМЕЧАНИЕ. В скобках указаны часто встречающиеся торговые названия препаратов.

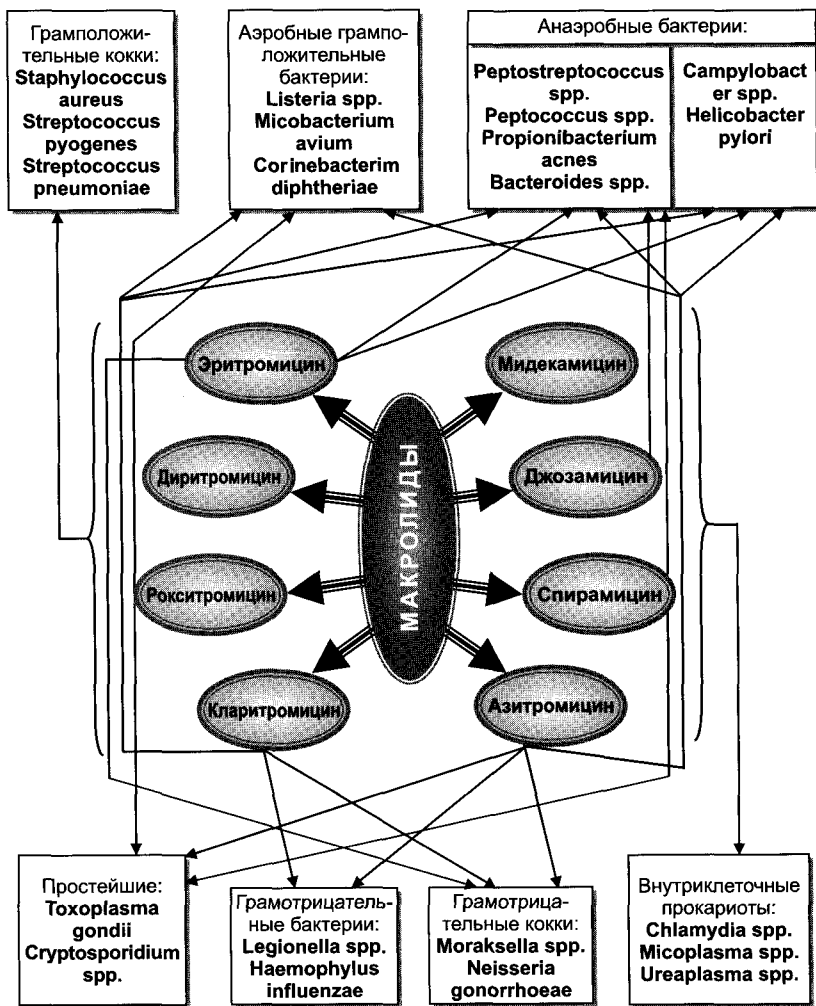
лее стойкое связывание с рибосомой и, следовательно, более длительный антимикробный эффект, а также расширение спектра антимикробного действия [43, 46]. Благодаря этому многие 16-членные макролиды проявляют постантибиотический эффект — персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом [5]. В основе этого эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего становится стойкая блокада транслокации. За счет этого общее антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется.

Что касается спектра антимикробного действия макролидов (рис. 44), то они активны прежде всего в отношении таких грамположительных кокков, как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, они действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, многие анаэробы. Некоторые 14- и 15-членные макролиды проявляют избирательную активность в отношении гемофильных бактерий (ази-

тромицин), хеликобактеров и атипичных микобактерий (кларитромицин, телитромицин), а 15- и 16-членные представители (спирамицин, азитромицин, рокситромицин) обладают противопротозойными свойствами. В то же время представители семейств *Enterobacteriaceae*, родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* проявляют природную устойчивость к антибиотикам этой группы [5, 22, 28].

Природные 14-членные макролиды (эритромицин) индуцируют развитие у микроорганизмов лекарственной устойчивости, в то время как 16-членные макролиды такой способностью не обладают из-за невозможности конститутивной экспрессии устойчивости. Однако в последнем случае некоторые штаммы патогенных микроорганизмов дают низкое число копий рибосомной РНК, поврежденной антибиотиком, т. е. возникает своеобразная частичная лекарственная устойчивость. Эта особенность полностью исключена у кетолидов, лекарственная устойчивость к которым пока не была зарегистрирована [26, 70, 73].

В табл. 31 приведены фармакологические свойства и клиническое применение макролидов.



**Рис. 44.** Спектр антимикробного действия антибиотиков из группы макролидов

Макролиды обладают кислотоустойчивостью и могут применяться перорально. Они относятся к тканевым антибиотикам, т. к. их концентрации в сыворотке значительно ниже тканевых и варьируют у разных препаратов. Эти антибиотики хорошо распределяются в организме, создавая высокие концентрации, особенно в воспаленных органах и тканях [16]. Считают, что транспорт макролидов в очаги воспаления осуществляют фагоциты, поскольку макролиды обладают важным качеством проникновения внутрь клеток [5, 12, 29]. Более того, степень внутриклеточного проникно-

вения антибиотиков — основная характеристика, определяющая применение препарата при инфекциях, вызываемых внутриклеточными возбудителями. Метаболизируются макролиды в печени при участии микросомной системы цитохрома P450, метаболиты выводятся преимущественно с желчью [7, 16].

Макролиды относятся к антибиотикам, характеризующимся хорошей переносимостью. Основным побочным эффектом бывают нарушения со стороны ЖКТ (снижение аппетита, тошнота, диспепсические явления), не требующие в большинстве случаев прекращения ле-

Таблица 31. Фармакологические свойства и клиническое применение макролидов

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Макролиды 14-членные природные</b>		
Эритромицин	Применяется внутрь; 0,5 г 3–4 раза в сутки; выводится почками — 4–5%, с желчью; биодоступность — 30–65%; связывание с белками — 60–70% [7, 12, 16]	Внебольничная пневмония, негонококковый уретрит, острая гонорея, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз, тонзиллит, скарлатина, дифтерия, бруцеллез [5, 12, 16]
<b>Макролиды 14-членные полусинтетические</b>		
Кларитромицин	Применяется внутрь; 0,5 г 1 раз в сутки; выводится почками — 12–14%, с желчью; биодоступность — 30–55%; связывание с белками — 42–70% [7, 12, 16]	Внебольничная пневмония, негонококковый уретрит, острая гонорея, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз, атипичные микобактериальные инфекции при СПИДе, болезнь Лайма [5, 12, 29]
Флуритромицин	Применяется внутрь; 0,375 г 1 раз в сутки (в России не зарегистрирован) [7]	Внебольничная пневмония, негонококковый уретрит, острая гонорея, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз, тонзиллит, скарлатина, дифтерия, бруцеллез, инфекции нижних дыхательных путей [7]
Диритромицин	Применяется внутрь; 0,5 г 1 раз в сутки; выводится с желчью — до 90%, через кишечник; биодоступность — 6–14%; связывание с белками — 19% [7]	Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей; инфекции кожи и мягких тканей [7]
<b>Макролиды 14-членные — кетолиды</b>		
Телитромицин	Применяется внутрь; 0,8 г 1 раз в сутки; выводится через кишечник — 76%, почками — 17%; биодоступность — 57%; связывание с белками — 60–70% [7]	Внебольничная пневмония легкой или средней тяжести, хронический бронхит (обострение), острый синусит, тонзиллит, фарингит, вызванные $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А; в качестве альтернативной терапии при невозможности лечения $\beta$ -лактамами [7, 73]
Цетромицин	Применяется внутрь; 0,15–0,3 г 1 раз в сутки; связывание с белками — 90% [32, 72]	Внебольничная пневмония легкой или средней тяжести, вызванная возбудителями с множественной устойчивостью; гонорея, хламидиоз, сибирская язва, чума, туляремия [32, 73]
<b>Макролиды 15-членные — азалиды</b>		
Азитромицин	Применяется внутрь; 0,25–0,5 г 1 раз в сутки; выводится почками — 4,5%, с желчью; биодоступность — 37%; связывание с белками — 50% [7, 12, 16]	Внебольничная пневмония, негонококковый уретрит, острая гонорея, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз, болезнь Лайма [9, 12, 16]

Препарат	Фармакологические свойства	Клиническое применение
<b>Макролиды 14-членные природные</b>		
Спироэритромицин	Применяется внутрь; 3 000 000 ME 2 раза в сутки; выводится почками — 3,3 %, с желчью; биодоступность — 33 %; связывание с белками — 23 % [7, 12, 14]	Внебольничная пневмония; острые респираторные инфекции у беременных, периодонтит; профилактика менингококковой инфекции; токсоплазмоз, криптоสปоридиоз [5, 12, 43, 44]
Лайсэритромицин А	Применяется внутрь; 0,2–0,25 г 3–4 раза в сутки; выводится почками, с желчью; связывание с белками — 13,4 % [7]	Фарингит, бронхит, пневмония, инфекционная плевра, скарлатина, тонзиллит, ларингит, отит, рожа, сепсис, эндокардит, остеомиелит, мастит, колликулит, дифтерия, конъюнктивит, риносинусит, сыпной тиф, гонорея, сифилис [7]
Диэритромицин	Применяется внутрь; 0,5 г 3–4 раза в сутки; выводится почками — 20 %, с желчью; связывание с белками — 15 % [7, 12, 14]	Внебольничная пневмония, негемоконъюнктивный уретрит, кламидиоз [12, 43, 44]
Мидекаэритромицин	Применяется внутрь; 0,4 г 3 раза в сутки; выводится почками — менее 10 %, с желчью; биодоступность — 93 %; связывание с белками — 30 % [7, 12, 14]	Внебольничная пневмония, негемоконъюнктивный уретрит, кламидиоз; инфекции мочеполовых органов, вызванные <i>Mycoplasma hominis</i> [12, 43, 70, 73]
<b>Макролиды 14-членные полусинтетические</b>		
Мидекаэритромицина ацетат	Применяется внутрь; 0,4 г 3 раза в сутки; выводится с желчью, в меньшей степени (около 5 %) — с мочой; биодоступность 30–40 %, связывание с белками — 47 % [7]	Бронхит, пневмония (в т. ч. атипичная), тонзиллит, отит, синусит, стоматит; эмпиемы, вызванные <i>Streptobacillus</i> spp.; инфекции мочеполовых органов; инфекции кожи и мягких тканей; трахеит, бруцеллез, болезнь легионеров, гонорея, сифилис, скарлатина, рожа, дифтерия, конъюнктивит [43, 44]
Рокситромицин	Применяется внутрь; 0,2–0,4 г 3 раза в сутки (в России не зарегистрирован) [7]	Инфекции дыхательных путей, кожи и мягких тканей; орофарингеальные инфекции, вызванные микроорганизмами, имеющими резистентность к макролидам по MLS-типу, коагулазонегативными стафилококками и энтерококками, устойчивыми к эритромицину; кламидиозный шейный лимфаденит [7]

MLS — макролид, линкозамид, стрептограмин.

чения. Редко возникают кожные аллергические высыпания. При лечении полусинтетическими макролидами побочные реакции менее выражены [9]. В целом частота побочных реакций при использовании новых макролидов составляет 1–5%, эритромицина — 5–14% и более [46].

## 12.2. Иммуотропные свойства

Возможность взаимодействия с отдельными компонентами иммунной системы у макролидов неувидительна, если учесть, что в это семейство входят не только антибактериальные агенты, но и такие препараты иммуносупрессивного действия, как ГК-506 и рапамидин, а также иммуотропные средства, не нашедшие клинического применения из-за своей токсичности, — конканнамицин и бафиломицин [56].

Существует определенная взаимосвязь между антимикробными свойствами макролидов и их иммуотропными/аллергизирующими эффектами (рис. 45). На рис. 46 показаны основные клеточные

объекты действия макролидов в системе врожденного и приобретенного иммунитета, включая фагоцитарную систему, барьерную систему слизистых оболочек, лимфоциты.

Основным объектом влияния классических макролидов с антимикробными свойствами служат фагоцитирующие клетки. Это связано прежде всего со способностью макролидов как активно проникать внутрь фагоцитов, так и высвобождаться из них в ходе инфекционного процесса [2, 14]. В соответствии с этой способностью макролиды могут быть условно разделены на три группы.

В первую группу входит 15-членный макролид азитромицин (Сумамед), который характеризуется быстрым проникновением в полиморфно-ядерные лейкоциты и моноциты и высоким уровнем удерживания внутри этих клеток [15, 60, 68]. Вторая группа включает 14-членные эритромицин и кларитромицин, которые слабо проникают внутрь как фагоцитирующих, так и эпителиальных клеток, т. е. не проявляют клеточной специфичности [15]. Кетолиды телитромицин и цефтромицин входят в третью группу, ко-

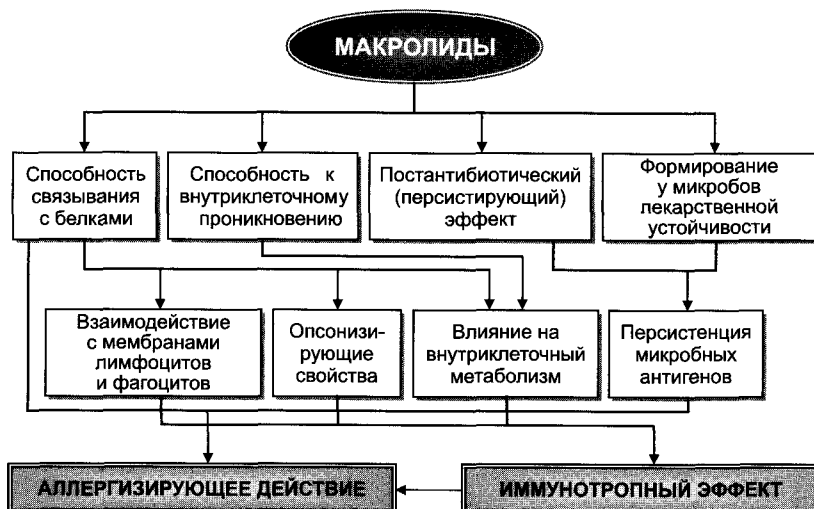


Рис. 45. Свойства макролидов, определяющие их иммуотропные и аллергизирующие эффекты



**Рис. 46.** Точки приложения действия макролидов в системе врожденного и приобретенного иммунитета

торая занимает как бы промежуточное положение между двумя названными группами [53]. Кетолиды хорошо взаимодействуют с моноцитами, макрофагами, промиелоцитами и быстро высвобождаются из этих клеток [15, 49, 69]. В меньшей степени это касается полиморфно-ядерных лейкоцитов, внутри которых телитромицин и цетромицин ведут себя по-разному: первый накапливается в азурофильных гранулах этих клеток [53, 69], второй — в цитоплазме [18].

Проникая в фагоцитирующие клетки, макролиды влияют на их функциональную активность, что проявляется широким спектром эффектов, основными среди которых служат ингибирующее воздействие на продукцию кислородных радикалов и модуляция выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [13, 45, 47, 56]. В частности, воздействуя на полиморфно-ядерные нейтрофилы, макролиды ускоряют их апоптоз, снижают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), хемоаттрактантов, нарушают выработку эластазы и кислородных

радикалов [18, 50, 57]. В то же время известно, что провоспалительные цитокины усиливают усвоение макролидов моноцитами и другими фагоцитами и приводят к росту антибактериальной активности этих препаратов [27]. Усиление продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и ослабление секреции хемокина ИЛ-8 макрофагами под действием макролидов подтверждены многими исследователями [25, 37, 42, 55].

Макролиды оказывают влияние на нефагоцитирующие клетки, которое может быть как прямым, так и опосредованным фагоцитами. Например, они защищают цилиарный эпителий дыхательных путей от повреждающего действия фагоцитирующих клеток, сенсibilизированных биоактивными фосфолипидами [41].

Макролиды также обладают способностью прямого воздействия на эпителиальные клетки [63, 65]; в частности, в бронхах они модифицируют секреторную активность эпителия слизистых оболочек, а также нарушают адгезию патогенных микроорганизмов на поверхности эпителиальных клеток и процессы

колонизации слизистых оболочек [19, 30, 64, 65]. Снижение бронхиальной секреции под действием макролидов развивается вследствие блокады транспортных каналов для ионов  $Cl^-$  и  $H_2O$ , индукции апоптоза [20]. Антибиотики данного семейства значительно ослабляют роль эозинофилов в воспалении, ускоряя их апоптоз и ограничивая продукцию этими клетками хемокинов и адгезивных молекул [41, 55].

Зарегистрировано действие макролидов и на лимфоциты. Они оказывают супрессивное влияние на пролиферацию Т-лимфоцитов, который К. Morikawa и соавт. [54] связывали со способностью этих препаратов подавлять продукцию ИЛ-2. М. J. Parnham [59] отмечал чувствительность к макролидам Th1-клеток, в то время как цитотоксические Т-клетки не реагировали на применение данных препаратов [36]. В экспериментальных условиях наблюдался рост числа антителообразующих клеток в селезенке под действием макролидов, однако этот эффект не распространялся на продукцию антител первичного иммунного ответа (IgM) [36]. Установлено стимулирующее влияние антибиотиков данной группы на НК-активность у здоровых лиц [24].

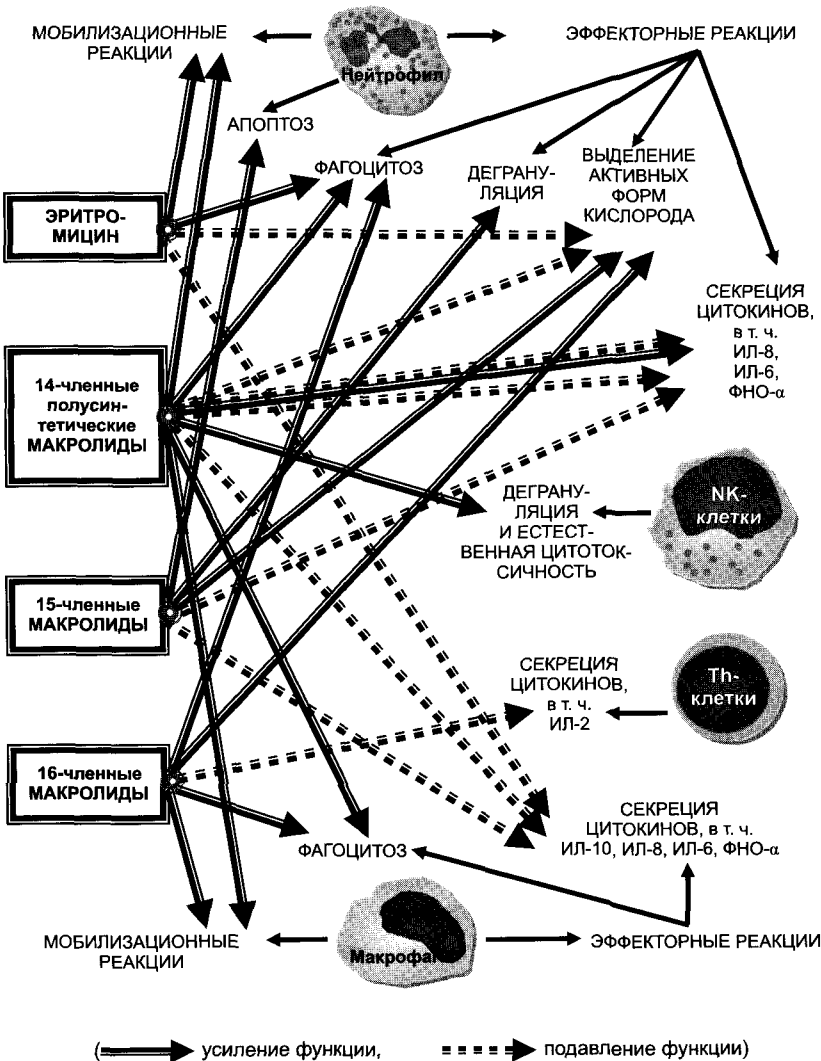
Все описанные свойства макролидов позволяют широко применять их, прежде всего, при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта: стрептококковом тонзиллите и фарингите, остром синусите, остром отите среднего уха, хроническом бронхите, хроническом синусите, носовых полипах, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни, коклюше, пневмонии (включая атипичную) [50, 58, 62, 64], реже — при других локализациях патологических процессов и системных заболеваниях: хлами-

оз, спирохетоз, инфекции кожи и мягких тканей, атеросклероз, аутоиммунные болезни [47]. С апоптозом нейтрофильных гранулоцитов связывают высокую эффективность макролидов при хламидийных инфекциях, поскольку хламидии для эффективного внутриклеточного размножения оказывают антиапоптотические воздействия [6, 28]. Проапоптотические свойства, стимуляция НК-активности при инертности воздействия на цитотоксические Т-клетки позволяют применять макролиды при инфекционных процессах, сопутствующих злокачественным новообразованиям [47].

### 12.3. Иммуотропные свойства отдельных макролидов

При наличии общих принципов воздействия макролидов на компоненты врожденной и приобретенной защиты человека от патогенов каждый макролид демонстрирует множество нюансов такого воздействия, что и определяет область его клинического применения (рис. 47).

Среди природных макролидов наиболее изучен с точки зрения влияния на иммунную систему эритромицин. Исследуя его воздействие на фагоцитоз, Васси и соавт. [14] еще в начале 90-х годов XX в. подчеркивали, что этот антибиотик может проникать в полиморфно-ядерные лейкоциты, изменяя их функциональную активность, в частности подавляя образование стимулированными нейтрофилами супероксидных анионов, повышая их подвижность, вызывая рост продукции лейкотриена ( $LTB_4$ ) [18, 35, 67]. Действует эритромицин и на макрофагальные функции; в частности, отмечен его дозозависимый эффект в отношении



**Рис. 47.** Особенности иммуотропных эффектов отдельных макролидов

продукции цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 $\beta$ , альвеолярными макрофагами [32]. В то же время способность эритромицина проникать и в фагоцитирующие, и в эпителиальные клетки вряд ли может быть признана высокой [15].

Таким образом, у эритромицина преобладают противовоспалительные воздействия. Отмечено также, что названный эффект усиливается способностью этого антибиотика увеличивать эндогенную продукцию кортикостероидов через активацию гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы [11, 16]. Все это в сочетании с особенностями противомикробных качеств эритромицина определяет возможность его клинического применения не только при указанной выше патологии, но и при дифтерии, диффузном панbronхиолите, кампилобактериозе, тяжелой угревой сыпи, а также для профилактики коклюша, ревматизма (при аллергии на пенициллин) [8, 45].

Среди других 14-членных макролидов, но уже полусинтетического типа больше всего внимания в литерату-



ре уделяется противовоспалительным свойствам кларитромицина. Как и эритромицин, кларитромицин слабо усваивается различными клетками [15], тем не менее для него характерно статистически значимое усиление фагоцитарных реакций, внутриклеточного уничтожения и NK-активности у здоровых лиц [62].

Названные эффекты кларитромицина носят отчетливый дозозависимый и временной характер. Например, в низких дозах этот антибиотик увеличивал продукцию ИЛ-8 альвеолярными макрофагами, а в высоких дозах, наоборот, снижал ее [45]. В высоких дозах этот антибиотик утрачивал способность влиять на развитие врожденных и приобретенных иммунных реакций, тогда как в умеренных дозах хорошо стимулировал выработку антител [24]. В связи с этим Е.И. Шмелев и соавт. [11] считают, что при лечении обострений хронических заболеваний дыхательных путей, в частности хронической обструктивной болезни легких, кларитромицин (Кларимед) наиболее эффективен в 1-ю неделю антибиотикотерапии. Кроме того, он может входить в состав комбинированной химиотерапии хеликобактериоза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также микобактериозов.

Что касается других 14-членных полусинтетических макролидов, в частности рокситромицина (Рулид), то в их воздействиях на защитные реакции организма отчетливо преобладала способность подавлять выработку провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, а также, подобно эритромицину, стимулировать подвижность фагоцитов на фоне угнетения «респираторного взрыва» [16, 18, 51]. Как и другие 14-членные макролиды, рокситромицин положительно влияет на продукцию кортикостероидов [16]. В

исследованиях последних лет особо подчеркивается наличие этих качеств у новой группы 14-членных макролидов — кетолидов, в частности у телитромицина [34].

Азитромицин (Сумамед), как уже отмечалось, относится к 15-членным азилидам. В процессе экспериментальных исследований удалось установить, что его влияние на иммунную систему носит отчетливый двухфазный характер [50, 58]. В первую фазу наблюдается снижение ферментативной активности нейтрофилов, приводящее к их дегрануляции [17], и стимуляция «респираторного взрыва». При этом регистрируется высокая концентрация антибиотика как в плазме, так и в нейтрофилах, что сопровождается максимальным противомикробным эффектом. Во вторую фазу, когда число бактерий уже значительно снизилось, под действием азитромицина происходит уменьшение продукции ИЛ-8 и других цитокинов, в т. ч. ФНО- $\alpha$ , стимулированными клетками [33, 70], а также нарастание апоптоза нейтрофилов [50]. В совокупности эти процессы способны минимизировать выраженность воспалительной реакции. При этом следует отметить, что все реакции носят дозозависимый характер [18].

Особенностью воздействия на иммунные процессы большинства 16-членных макролидов служит их способность подавлять пролиферативную активность Т-лимфоцитов, что регистрировалось, в частности, у природного джозамицина и полусинтетического мидекамицина ацетата [54]. Мидекамицин (Миокамицин) хорошо проявлял свою активность внутри фагоцитирующих клеток, значительно повышая у них, в отличие от 14-членных макролидов, способность к хемотаксису, уничтожению и продукции кислородных радикалов [35].

## 12.4. Макролиды в терапии аллергических заболеваний

Применение антибиотиков у пациентов с аллергическими заболеваниями, особенно при бронхиальной астме, представляется довольно серьезной проблемой. Чаще всего это связано с аллергизирующими свойствами самих антибиотиков. Широкомасштабные ретроспективные исследования, проведенные A.L. Kozyrskyj и соавт. [44], показали, что с 1995 по 2001 г. использование антибиотиков при обострениях бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста на территории Канады и США сократилось примерно на 30%. Показательно, что на фоне этих ограничений наблюдался 15-кратный рост применения антибиотиков из группы макролидов.

Действительно, противовоспалительные свойства макролидов дают возможность их широкого использования при самых разных нозологиях с выраженным воспалительным компонентом, к числу которых принадлежат аллергические заболевания, в частности бронхиальная астма [45, 47, 62]. В случаях сопутствующей бактериальной инфекции, особенно хламидийной, L. Richeldi и соавт. [61] рекомендуют использовать макролиды для лечения даже при наличии хронической бронхиальной астмы как у взрослых, так и у детей.

В основе успеха терапии макролидами при бронхиальной астме лежит множество механизмов: угнетение под действием антибиотиков этой группы продукции провоспалительных цитокинов, активация секреции противовоспалительного ИЛ-10, изменения в продукции хемокинов, уменьшение трансэндотелиальной миграции

нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов. Клинически это сопровождается усилением мукоцилиарного клиренса, снижением секреции слизи бокаловидными клетками, уменьшением выраженности бронхиальной обструкции [30, 42, 45, 55]. При оценке эффективности лечения макролидами бронхиальной астмы и риносинуситов некоторые исследователи обращают особое внимание на воздействие этих препаратов на эозинофилы, в частности на способность макролидов стимулировать развитие апоптоза этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и адгезивных молекул [43]. Особого упоминания заслуживает также свойство макролидов модифицировать секреторную активность слизистых оболочек бронхов [57].

Что касается эффективности отдельных макролидов при бронхиальной астме, то с этой точки зрения отдельного внимания заслуживают азитромицин и кетолиды. Оказалось, что азитромицин помимо выраженного противовоспалительного эффекта вызывает расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей, причем этот механизм не опосредован ингибированием ионных каналов и клеточных ферментных систем или действием на циклические нуклеотиды, а, как предполагают C. Daenas и соавт. [21], связан с дозозависимым прямым релаксирующим воздействием этого антибиотика. Механизм лечебного успеха от применения кетолида телибромицина при бронхиальной астме пока не установлен, но S.L. Johnston [34] рекомендует применять этот антибиотик даже на фоне обострения данного заболевания.

## 12.5. Иммунологическое обоснование местного применения макролидов в стоматологии

Примером использования иммунотропных эффектов макролидов для воздействия на локальные воспалительные процессы служит стоматологическая практика. В частности, весьма перспективным направлением представляется создание лекарственных форм макролидов местного применения на основе диплена, что позволяет не только пролонгировать действие антибактериального препарата за счет его депонирования в биополимере, но и менять, как было показано выше, характер воздействия на клеточные факторы воспаления.

Эффективность включения в состав дипленовых пленок для местного применения в стоматологии антибиотиков иммунотропного действия была продемонстрирована в ряде отечественных работ, в частности В.Н. Царева, В.А. Караулова, Л.Я. Плахтий, А.А. Ласточкина [1, 3, 4, 10]. В последние годы такие данные получены также в отношении антибиотиков из группы макролидов.

Так, по данным В.Н. Царева [10], для сравнительного исследования влияния спирамицина в составе растворимой пленки «Диплен-Дента» на люминолопосредованную ХЛ фагоцитирующих клеток крови человека *in vitro* медицинские двухслойные адгезивные пленки «Диплен-Дента» со спирамицином (Ровамицин; компания Rhone-Poulenc Rorer) растворяли в течение 60 мин при температуре 37 °С при постоянном перемешивании из расчета 50 см<sup>2</sup> на 50 мл 0,5 ммоль/л фосфатно-солевого буфера, рН 7,4. Надосадок отбирали и использовали в качестве раствора исходной концентрации. Для контроля применяли дипленовые пленки без препаратов, рас-

творенные в таких же условиях. В работе использовали лейкоциты крови 10 практически здоровых лиц в возрасте 18–46 лет, которые выделяли по методу М.Е. Smith и W.L. Ford [65].

В первой серии экспериментов изучалось влияние непосредственного добавления исследуемых препаратов в регистрирующую систему. Для этого в кюветы вносили по 300 мкл раствора Хенкса, содержащего 0,05% человеческого сывороточного альбумина, 2 ммоль/л HEPES и  $1 \times 10^{-6}$  моль/л люминола. В контрольные пробы добавляли 30 мкл фосфатно-солевого буфера, в опытные — такой же объем раствора антибиотика. Определяли фоновые значения ХЛ, которые не изменялись при добавлении диплена или антибиотиков. Затем в кюветы вносили по  $0,5 \times 10^6$  лейкоцитов в объеме 50 мкл и определяли значения спонтанной ХЛ. После снижения интенсивности свечения до исходного уровня в кюветы добавляли 30 мкл суспензии замороженной и снова измеряли ХЛ.

Добавление в регистрирующую систему 50 мкл раствора диплена исходной концентрации или в двукратном разведении приводило к резкому возрастанию спонтанной ХЛ нейтрофильных гранулоцитов в 2,5 раза (табл. 32). При внесении в эту же систему опсонизированного замороженного максимальная интенсивность свечения была в 1,5 раза ниже, чем в контрольных пробах.

Представленные данные свидетельствуют о статистически значимом снижении индуцированной ХЛ гранулоцитов. Вследствие этого индекс фагоцитоза (основной показатель функциональной активности фагоцитарных клеток) в среднем был снижен в 4,5 раза. В то же время

**Таблица 32.** Влияние макролидов на показатели респираторного метаболизма гранулоцитов *in vitro*

Препарат	ХЛ гранулоцитов ( $X \pm \Delta$ ), мВ			Число измерений
	Спонтанная	Индукцированная	Индекс фагоцитоза	
Фон (без препарата)	12,10 ± 1,96	68,19 ± 11,82	5,21 ± 1,05	10
Диплен	30,60 ± 3,72*	48,03 ± 8,76*	1,38 ± 0,19*	10
Ровамицин 100 мкг	14,18 ± 6,65**	64,08 ± 13,25**	4,72 ± 1,23**	10
Ровамицин 50 мкг	19,50 ± 9,90**	52,08 ± 14,99	3,22 ± 0,71**	9
Ровамицин 10 мкг	19,19 ± 8,09**	51,00 ± 16,00	3,13 ± 0,40**	8
Ровамицин 1 мкг	19,05 ± 5,80**	56,28 ± 13,66**	3,13 ± 0,20**	9
Ровамицин 0,5 мкг	20,02 ± 5,40	50,70 ± 12,50	2,58 ± 1,20	10

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от фона ( $p < 0,05$ ).

\*\* Статистически значимые отличия от диплена ( $p < 0,05$ ).

добавление 10- и 100-кратно разведенного раствора не вызывало заметных изменений ХЛ-ответа нейтрофилов. В связи с этим можно предположить, что высокие концентрации диплена оказывают ингибирующее влияние на респираторный метаболизм гранулоцитов.

Спирамицин (Ровамицин) в концентрации 100, 50, 10 и 1 мкг/мл при введении его в комплексе с дипленом также вызывал нормализацию спонтанной ХЛ. Эффект отсутствовал лишь при использовании минимальной концентрации 0,5 мкг/мл. Индуцированная ХЛ восстанавливалась только на фоне наибольшей концентрации спирамицина (100 мкг/мл). В результате индекс фагоцитоза возвращался к норме при использовании всех концентраций спирамицина, кроме 0,5 мкг/мл. Таким образом, можно заключить, что спирамицин в комплексе с дипленом оказывает модулирующее действие на гранулоциты, снижая выброс кислородных радикалов (происходящий весьма интенсивно под действием диплена) и тем самым нормализуя фагоцитарную активность и индекс ХЛ (рис. 48–50).

С целью определить возможное действие исследуемых препаратов на фун-

кциональную активность лейкоцитов при более длительном контакте во второй серии экспериментов было изучено влияние антибиотиков на показатели респираторного метаболизма гранулоцитов после совместной инкубации *in vitro* при температуре 40 °С в течение 60 мин. Для этого 2 млн клеток ресуспендировали в 1 мл раствора диплена или антибиотиков, инкубировали при температуре 40 °С в течение 1 ч и дважды отмывали центрифугированием.

Было показано, что в процессе выделения жизнеспособность клеток по окраске трипановым синим составляла 95–97% (табл. 33). После инкубации клеток в течение 60 мин при температуре 37 или 40 °С доля мертвых клеток в контрольных пробах составляла 0–7%, в пробах с дипленом — 0–4%, со спирамицином исходной концентрации — 8–11%. При 10- и 100-кратном разведении антибиотиков процент гибели клеток был незначительным (2–4%).

После инкубации *in vitro* снизились все абсолютные показатели ХЛ как в контрольных, так и опытных пробах. Тем не менее диплен оказывал значительное стимулирующее влияние на спонтанную

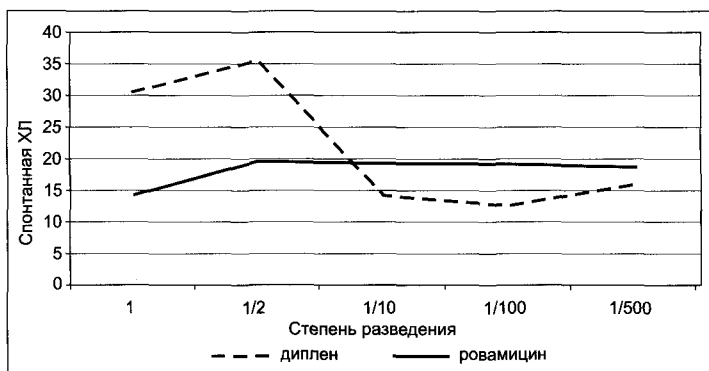


Рис. 48. Зависимость спонтанной хемилюминесценции гранулоцитов от степени разведения диплена и макролида

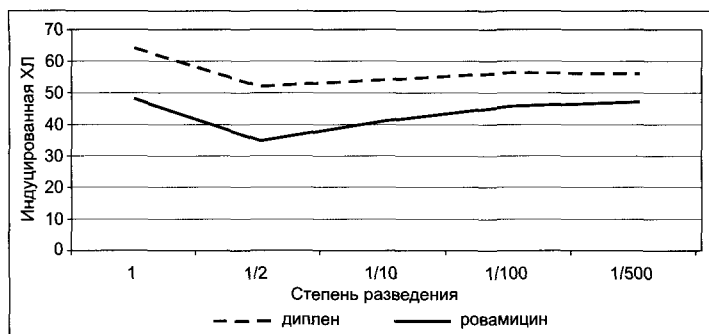


Рис. 49. Зависимость индуцированной хемилюминесценции гранулоцитов от степени разведения диплена и макролида

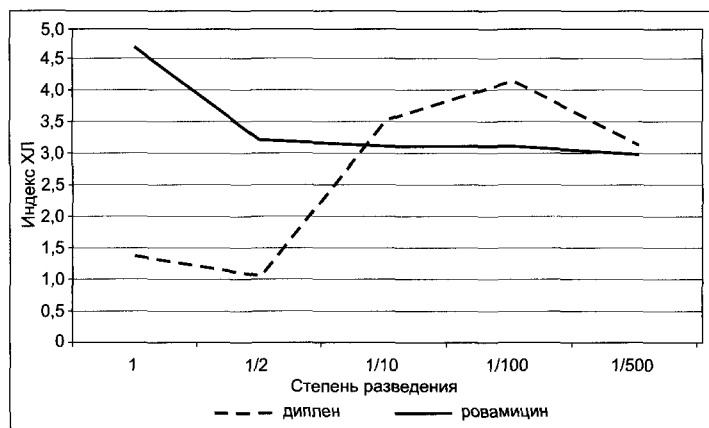


Рис. 50. Зависимость значений индекса хемилюминесценции гранулоцитов от степени разведения диплена и макролида

Таблица 33. Влияние диплена и макролида на жизнеспособность гранулоцитов после инкубации *in vitro* при температуре 40 °С

Препарат	Число мертвых клеток ( $\bar{X} \pm \Delta$ ), %	Число измерений
Контроль (без препарата)	3,13 ± 2,08	10
Диплен	2,26 ± 1,16	10
Ровамицин 100 мкг	7,41 ± 2,51*	7
Ровамицин 50 мкг	4,30 ± 2,04	10

X — среднее арифметическое; Δ — половина доверительного интервала.

\* Статистически значимые отличия от контроля ( $p < 0,05$ ).

ХЛ (в 1,8 раза), но практически не влиял на индуцированную зимозаном ХЛ, поэтому ингибирующее влияние на индекс фагоцитоза было меньшим, чем в первой серии экспериментов.

Спирамицин в дозе 100 мкг/мл активировал спонтанную ХЛ на 20%, но ингибировал индуцированную ХЛ на 25% и индекс фагоцитоза на 30%. Следовательно, при данном варианте постановки эксперимента подтверждалась модулирующая активность антибиотиков в отношении респираторного метаболизма гранулоцитов.

**Таблица 34.** Влияние диплена и макролида на активность перекиси водорода при хемилюминесценции в бесклеточной системе

Препарат	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + диплен	Диплен	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + спирамицин 50 мкг
Интенсивность ХЛ, мВ	11,30	10,44	10,65	10,27

Таким образом, можно заключить, что все исследованные препараты можно использовать для местного применения в качестве противовоспалительных средств. Спирамицин при использовании его в минимальных дозах стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, а в больших — угнетает. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что спирамицин обладает модулирующим свойством на уровне гранулоцитарного звена иммунной реактивности и, очевидно, может быть рекомендован в качестве компонента новой лекарственной формы на основе дипленовой пленки для использования в стоматологической практике [2, 4, 8, 10].

В заключение отметим, что макролиды — это антибиотики, характеризующиеся широким спектром антимикробного действия с преобладанием бактериостатических эффектов и сниженной индукцией лекарственной устойчивости у микроорганизмов.

При исследовании влияния изучаемых препаратов на бесклеточную фотогенерирующую систему, включающую люминол и 0,033% перекись водорода (обычно выявляемую в таких количествах в сыворотке), было подтверждено, что ни диплен, ни спирамицин не снижали интенсивности вспышки, обусловленной добавлением в бесклеточную систему 0,033% перекиси водорода. Следовательно, ни один из препаратов не проявлял свойств перехватчиков активных форм кислорода (табл. 34).

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, многие анаэробы. Некоторые 14- и 15-членные макролиды проявляют избирательную активность против гемофильных бактерий, хеликобактеров и атипичных микобактерий, а 15- и 16-членные представители обладают противопротозойными свойствами.

Макролиды воздействуют на ход иммунного процесса и течение воспалительных реакций в организме больного. При реализации этих эффектов у макролидов преобладает дозозависимая модуляция фагоцитарной активности и негативное влияние на продукцию провоспалительных цитокинов, а также фазные изменения миграционной способности клеток, рост проявлений анти-

микробных функций у эпителия слизистых оболочек.

Особенности многогранного воздействия макролидов на макроорганизм определяют область их клинического применения: они могут использоваться для лечения как локальных, так и системных инфекционно-воспалительных заболеваний, в т. ч. вызываемых внутриклеточными патогенами. Особенно эффективны они при патологии дыхательных путей, в т. ч. и аллергического генеза.

Благодаря сочетанию химиотерапевтической и противовоспалительной активности макролиды могут успешно использоваться для местной и системной терапии стоматологических заболеваний.

## Литература

39. *Караулов В.А.* Влияние рулида и модивида на иммунную систему. Рос. журн. иммунол. 1997; 2(1): 76–79.
40. *Карпов О.И.* Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика/иммуномодуляция. Клин. фармакол. и тер. 2005; 14(5): 1–4.
41. *Ласточкин А.А.* Оптимизация химиопрофилактики и химиотерапии воспалительных осложнений при использовании дентальных имплантов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
42. *Плахтий Л.Я., Царев В.Н.* Микробиологическое и молекулярно-генетическое обоснование применения антибиотиков в пародонтологии. Владикавказ: ИПП им. В. Гассиева, 2007.
43. *Самсыгина Г.А., Охлопкова К.А., Суслова О.В.* Этиология внебольничных бронхитов и пневмоний у детей раннего возраста как основа выбора антибактериальной терапии. Антибиот. и химиотер. 2000; 45(11): 29–30.
44. *Синопальников А.И.* Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2004; 4: 60–65.
45. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
46. *Фещенко Ю.И.* Макролиды. Доктор 2000; 3: 56–60.
47. *Фомина И.П.* Современные макролиды, особенности действия, значение в лечении бактериальных инфекций. Антибиот. и химиотер. 1995; 9(40): 47–56.
48. *Царев В.Н.* Разработка принципов комплексной иммуно-бактериологической диагностики и иммуномодулирующей терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
49. *Шмелев Е.И., Ергешев А.Е., Шмелева Н.М., Сидорова В.П.* Кларитромицин в лечении обострений хронической obstructивной болезни легких. Пробл. туберк. и бол. легких 2006; 8: 42–47.
50. *Яковлев С.В., Яковлев В.П.* Современная антимикробная терапия в таблицах. Consilium Medicum 2007; 9(4).
51. *Amsden G.W.* Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55: 10–21.
52. *Bacci P., Grossi A., Vannucchi A.M. et al.* Effects of miocamycin and erythromycin on polymorphonuclear cell function. J. Chemother. 1992; 5: 268–270.
53. *Bosnar M., Kelneric Z., Munic V. et al.* Cellular Uptake and Efflux of Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, and Cethromycin. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 2372–2377.
54. *Craig W.A., Gudmundson S.* Postantibiotic effect. In: Antibiotics in Laboratory Medicine. Ed. by V. Loran. Baltimore, 1996: 403–431.
55. *Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al.* Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. Eur. J. Pharmacol. 2002; 450: 277–289.
56. *Culic O., Erakovic V., Parnham M.J.* Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429(1–3): 209–229.

57. *Culic O., Erakovic V., Langelot M. et al.* Mechanism of intracellular killing and modulation of antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages activated by gamma interferon. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1242–1251.
58. *Culic O., Erakovic V., Langelot M. et al.* Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 production by alpha, 25-dihydroxy vitamin D3-stimulated THP-1 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1548–1551.
59. *Daenas C., Hatziefthimiou A.A., Gourgoulialis K.I., Molyvdas P.A.* Azithromycin has a direct relaxant effect on precontracted airway smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 553:280–287.
60. *De Vecchi E., Nicola L., Zucchetti E., Drago L.* In vitro induction of resistance by tissue concentrations of azithromycin, clarithromycin, cefixime and amoxicillin/clavulanate in clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*. *J. Chemother.* 2006; 18: 379–388.
61. *Denis A., Agouridas C., Auger J. M. et al.* Synthesis and antibacterial activity of HMR 3647, a new ketolide highly potent against erythromycin-resistant and susceptible pathogens. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999; 9: 3075–3080.
62. *Dugnani S., Demartini G., Triscari F., Franschini F.* Immunostimulation by clarithromycin in healthy volunteers and chronic bronchitis patients. *J. Chemother.* 1993; 5: 228–232.
63. *Feldman C., Anderson R., Theron A.J. et al.* Roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin attenuate the injurious effects of bioactive phospholipids on human respiratory epithelium in vitro. *Inflammation.* 1997; 21: 655–665.
64. *Frank M.O., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L.* In vitro demonstration of transport and delivery of antibiotics by polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 2584–2588.
65. *Fuji T., Kadota J.-I., Morikawa T. et al.* Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 production by alpha, 25-dihydroxy vitamin D3-stimulated THP-1 cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1548–1551.
66. *Garcia I., Pascual A., Guzman M.C., Perea E.J.* Effect of miocamycin and erythromycin on the activity of human neutrophils against *Staphylococcus aureus*. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 1991; 8: 459–463.
67. *Gladue R.P., Bright G.M., Isaacson R.E., Newborg M.F.* In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 277–282.
68. *Gorski N.P., Krzeski A.* Medical management of chronic rhinosinusitis with macrolides. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2005; 19: 490–493.
69. *Hammerschlag M.R., Sharma R.* Use of cethromycin, a new ketolide for treatment of community-acquired respiratory infections. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2008; 17: 387–400.
70. *Hori S., Safo J., Kawamura M.* Macrolides increase endogenous glucocorticoid levels. In: *The 36th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* New Orleans, 1996: abstr. A83.
71. *Ivetic Tkalcovic V., Bosnjak B., Hrvacic B. et al.* Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 539: 131–138.
72. *Johnston S.L.* Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1233–1236.
73. *Kadota J.-I., Iwashita T., Matsubara Y. et al.* Inhibitory effect of erythromycin on superoxide anion production by human neutrophils primed with granulocyte-colony stimulating factor. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 1866–1867.
74. *Karrow N.A., McCay J.A., Brown R.D. et al.* Evaluation of the immunomodulatory effects of the macrolide antibiotic, clarithromycin, in female B6C3F1 mice: a 28-day oral gavage study. *Drug. Chem. Toxicol.* 2001; 24: 19–37.
75. *Kawasaki S., Khan A.A., Morikawa K. et al.* Roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin attenuate the injurious effects of bioactive phospholipids on human respiratory epithelium in vitro. *Inflammation.* 1997; 21: 655–665.



76. *Kawasaki S., Khan A.A., Morikawa K. et al.* Modulatory effects of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1366–1370.
77. *Kawasaki S., Khan A.A., Slifer T.R. et al.* Effect of clarythromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 11: 121–132.
78. *Kawasaki S., Takizawa H., Ohtoshi T. et al.* Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 1499–1502.
79. *Khair O.A., Devalia J.L., Abdelaziz M.M. et al.* Effect of erythromycin on Haemophilus influenzae endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and SiCAMI by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1451–1457.
80. *Khan A.A., Slifer T.R., Araujo F.G., Remington J.S.* Effect of clarythromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 11: 121–132.
81. *Kohyama T., Takizawa H., Kawasaki S. et al.* Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 907–911.
82. *Kozyrskij A.L., Dahl M.E., Ungar W.J. et al.* Antibiotic treatment of wheezing in children with asthma: what is the practice? *Pediatrics* 2006; 117: 1104–1110.
83. *Labro M.T.* Effects of macrolides on host natural defenses. In: *Macrolides: chemistry, pharmacology, and clinical uses.* Ed. by A.J. Bryskier, J.P. Butzler et al. Paris: Arnette-Blackwell, 1993: 389–408.
84. *Labro M.T.* Effects of macrolides on leukocytes and inflammation. In: *Expanding indications for the new macrolides, azalides, and streptogramins.* Ed. by S.H. Zinner, L.S. Young et al. New York: Marcel Dekker, 1997: 101–116.
85. *Labro M.T.* Immunological effects of macrolides. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 1998; 11: 681–688.
86. *Labro M.T.* Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 615–650.
87. *Labro M.T., Abdelghaffar H., Babin-Chevaye C.* Interaction of the new ketolide ABT-773 (cethromycin) with human polymorphonuclear neutrophils and the phagocytic cell line PLB-985 in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 1096–1104.
88. *Langelot M., Cellerin L., Germaud P.* Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in lung disease. *Rev. Pneumol. Clin.* 2006; 62: 215–222.
89. *Lim J.H., Park B.K., Yun H.I.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of roxithromycin for the inhibitory effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 production in dogs. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2006; 53: 394–398.
90. *Ma Z., Clark R.F., Brazzale A. et al.* Novel erythromycin derivatives with aryl groups tethered to the C-6 position are potent protein synthesis inhibitors and active against multidrug-resistant respiratory pathogens. *J. Med. Chem.* 2001; 44: 4137–4156.
91. *Miossec-Bartoli C., Pilatre L., Peyron P. et al.* The new ketolide HMR3647 accumulates in the azurophil granules of human polymorphonuclear cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 2457–2462.
92. *Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Iwamoto K.* Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 11: 2643–2647.
93. *Morikawa K., Watabe H., Araake H., Morikawa S.* Modulatory effects of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 1366–1370.
94. *Munic V., Bosnar M., Kelneric Z. et al.* Macrolide uptake and release by HL-60 and human polymorphonuclear (PMN) cells. In: *Program and abstracts of 6th Int. Conf. Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones.* 2002: 120. Abstract 4.06
95. *Ouahdiri Y., Scoreaux B., Sibille Y., Tulkens P.M.* Mechanism of intracellular

- killing and modulation of antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in THP-1 macrophages activated by gamma interferon. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1242–1251.
96. *Parnham M.J.* Antibiotics, Inflammation and its resolution: an overview. In: *Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents.* Ed. by B.K. Rubin, J. Tamaoki. Basel: Birk Verlag, 2004: 27–48.
97. *Parnham M.J.* Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2005; 18: 125–131.
98. *Pascual A., Rodriguez-Bano J., Ballesta S. et al.* Azithromycin uptake by tissue cultured epithelial cells. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39: 293–295.
99. *Richeldi L., Ferrara G., Fabbri L.M. et al.* Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD002997.
100. *Sacre Hazouri J.A.* Macrolides. Antiinflammatory and immunomodulator effects. Indication in respiratory diseases. *Rev. Allerg. Mex.* 2006; 53: 108–122.
101. *Schultz M.J.* Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 21–28.
102. *Shinkai M., Rubin B.K.* Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6: 227–235.
103. *Shimuzu T., Shimuzu S., Hattori R. et al.* In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 581–587.
104. *Smith M.E., Ford W.L.* The recirculating lymphocyte pool of the rat: a systematic description of the migratory behaviour of recirculating lymphocytes. *Immunology* 1983; 49: 83–94.
105. *Sugiyama Y., Kitamura S., Kasahara T.* Cytokines production from alveolar macrophages of rats fed by long term, low dose erythromycin. In: *European Respiratory Society. Annual Congress, 1997. Abstract 0432.*
106. *Vazifeh D., Abdelghaffar H., Labro M.T.* Cellular accumulation of the new ketolide RU 64004 by human neutrophils: comparison with that of azithromycin and roxithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 2099–2107.
107. *Vazifeh D., Preira A., Bryskier A., Labro M.T.* Interactions between HMR 3647, a new ketolide, and human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 1944–1951.
108. *Verleden G.M., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J., Van Raemdonck D.E.* Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 566–570.
109. *Weisblum B.* Macrolide resistance. *Drug Resist. Update* 1998; 1: 29–41.
110. *Zeitlinger M., Wagner C.C., Heinisch B.* Ketolides—the modern relatives of macrolides: the pharmacokinetic perspective. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 23–38.
111. *Zuckerman J.M.* Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 621–649.

## Глава 13 Амфениколы

И.П. Балмасова, О.Ф. Еремина, Н.И. Дунда

Основной препарат группы амфениколов — хлорамфеникол (левомицетин), продукт жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae* и один из ранних природных антибиотиков, полученных также и синтетическим путем. Позднее был создан его синтетический аналог — тиамфеникол. Клиническое применение амфениколов в настоящее время ограничено, поскольку они вызывают серьезные нежелательные реакции, в первую очередь оказывают выраженное миелотоксическое действие [3].

### 13.1. Фармакологическая характеристика

Механизм действия амфениколов связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов: они подавляют процесс элонгации в ходе образования полипеп-

тидных цепей путем воздействия на 50S-субъединицу рибосом [24].

Спектр антимикробного действия обоих амфениколов совпадал (рис. 51), но область их клинического применения была различной.

Хлорамфеникол в умеренных концентрациях оказывает бактериостатическое действие на многие грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии, включая такие клинически значимые прокариоты, как сальмонеллы, возбудители холеры, чумы, коклюша, дифтерии, сибирской язвы, бруцеллеза, кампилобактериоза и др. В спектр действия этого антибиотика входят риккетсии, спирохеты, возбудители трахомы, пситтакоза, паховой granulемы; он действует на штаммы, устойчивые к пенициллину, стрептомицину и сульфаниламидам. В высоких концентрациях обладает бактерицидным свой-



Рис. 51. Клинически значимый спектр антимикробного действия хлорамфеникола

ством против пневмококка, менингококка и *Haemophilus influenzae*. Амфениколы малоактивны в отношении кислотоустойчивых бактерий, синегнойной палочки, клостридий, простейших [3, 14, 17, 28]. Более того, действие хлорамфеникола сопровождается не только подавлением размножения возбудителей, но и ослаблением их вирулентных свойств, как это было показано на примере супрессии цитопатического эффекта сальмонелл в виде фрагментации ДНК макрофагов после инкубации с этим антибиотиком [35].

Устойчивость к хлорамфениколу развивается медленно, но в последнее десятилетие число штаммов микроорганизмов, устойчивых к данному антибиотику, во всем мире существенно возросло [11, 29], а для оппортунистических патогенов составляет 14,5–38% [6, 10].

Гены устойчивости к хлорамфениколу локализуются, как правило, в плазмидах в ассоциации с генами устойчивости к другим антимикробным препаратам, а по механизмам устойчивости преобладает ферментативная инактивация с участием ацетилтрансферазы бактерий, которая осуществляет перенос ацетиловых групп от ацетилкоэнзима А к хлорамфениколу [3, 9, 20].

Тиамфеникол, как и хлорамфеникол, оказывает разнообразное антибактериальное действие, эффективен *in vitro* в отношении широкого спектра бактерий: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corinebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*). В настоящее время в составе комбинированного препарата рекомендован при различных заболеваниях респираторного тракта у взрослых и детей, хронической обструктивной болезни легких [1, 2, 4].

В табл. 35 представлены фармакологические свойства и области клинического применения амфениколов.

Применение препаратов группы амфеникола в значительной степени ограничено их побочным действием на организм в виде выраженного миелосупрессивного эффекта, крайней степенью которого служит панцитемия [31, 34]. К числу гематологических реакций разной степени выраженности на применение амфениколов в клинике и эксперименте описаны явления полихромазии и

- esis: chloramphenicol toxicity revisited. *Intern. Med. J.* 2005; 35: 626–628.
14. *Dionisi A.M., Graziani C., Lucarelli C. et al.* Molecular characterization of multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and Monophasic variant isolated from human infections in Italy. *Foodborne Pathog. Dis.* 2009; 6: 711–717.
  15. *Durupinar B.* The effect of drugs on the immune response. *Mikrobiyol. Bull.* 1987; 21: 117–130.
  16. *Estavoyer J.M., Singer P., Broda C., Bauffe G.H.* Hematotoxicity of thiamphenicol. Report of two cases of acute erythroblastopenia (author's transl). *Sem. Hop.* 1981; 57: 1970–1972.
  17. *Goel A.K., Jiang S.C.* Genetic determinants of virulence, antibiogram and altered biotype among the *Vibrio cholerae* O1 isolates from different cholera outbreaks in India. *Infect. Genet. Evol.* 2009 Jul 4. [Epub ahead of print]
  18. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on natural killer, antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and antibody production. *Chemioterapia* 1987; 6: 426–430.
  19. *Ibrahim M.S., Maged Z.A., Haron A. et al.* Antibiotics and immunity: effects of antibiotics on mitogen responsiveness of lymphocytes and interleukin-2 production. *Chemioterapia* 1988; 7: 369–372.
  20. *Kingston R.E., Sheen J., Moore D.* Isotopic assays for reporter gene activity. *Curr. Protoc. Mol. Biol.* 2001; 9: unit 9.7A.
  21. *Kristian S.A., Timmer A.M., Liu G.Y. et al.* Impairment of innate immune killing mechanisms by bacteriostatic antibiotics. *FASEB J.* 2007; 21: 1107–1116.
  22. *Labro M.T.* Effect of antimicrobial agents on polymorphonuclear neutrophil functions. In: *Antimicrobial agents and intracellular pathogens*. Ed. by D. Raoult. Boca Raton: CRC Press, 1993: 87–135.
  23. *Labro M.T.* Experimental evaluation of antibiotics as immunomodulators. *J. Chemother.* 1994; 6: 11–15.
  24. *Labro M.T.* Interference of Antibacterial Agents with Phagocyte Functions: Immunomodulation or «Immuno-Fairy Tales»? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000; 13: 615–650.
  25. *Laval A., Viso M., Berhanu A., Kerveillant-Lenoire S.* Immunomodulator effects of 2 antibiotics, chloramphenicol and kitasamyacin, in the chicken. *Ann. Rech. Vet.* 1988; 19: 259–266.
  26. *Madan J., Kaushik D., Sardana S., Mishra D.* Effect of ciprofloxacin and chloramphenicol on humoral immune response elicited by bovine albumin encapsulated in niosomes. *Yao Xue Xue Bao.* 2007; 42: 905–910.
  27. *Mandal B., Halder K.K., Dey S.K. et al.* Development and physical characterization of chloramphenicol loaded biodegradable nanoparticles for prolonged release. *Pharmazie.* 2009; 64: 445–449.
  28. *Miljkovic-Selimovic B., Babic T., Kocic B., Ristic L.* Antimicrobial susceptibility profiles of thermophilic campylobacters isolated from patients in the town of Nis. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66: 522–526.
  29. *Mulvey M.R., Boyd D.A., Olson A.B. et al.* The genetics of *Salmonella* genomic island 1. *Microbes. Infect.* 2006; 8: 1915–1922.
  30. *Nara P.L., Davis L.E., Lauerman L.H. et al.* Effects of chloramphenicol on the development of immune responses to canine distemper virus in beagle pups. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1982; 5: 177–185.
  31. *Nissen-Druey C.* Pathophysiology of aplastic anaemia. *Baillieres Clin. Haematol.* 1989; 2: 37–49.
  32. *Paez P.L., Becerra M.C., Albesa I.* Chloramphenicol-induced oxidative stress in human neutrophils. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 103: 349–353.
  33. *Steel C., Wan Q., Xu X.H.* Single live cell imaging of chromosomes in chloramphenicol-induced filamentous *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochemistry* 2004; 43: 175–182.
  34. *Turton J.A., Fagg R., Sones W.R. et al.* Characterization of the myelotoxicity of chloramphenicol succinate in the B6C3F1 mouse. *Int. J. Exp. Pathol.* 2006; 87: 101–112.
  35. *Valle E., Guiney D.G.* Characterization of *Salmonella*-induced cell death in human macrophage-like THP-1 cells. *Infect. Immun.* 2005; 73: 2835–2840.

36. *Vecchione J.J., Alexander B., Sello J.K.* Two Distinct Major Facilitator Superfamily Drug Efflux Pumps Mediate Chloramphenicol Resistance in *Streptomyces coelicolor*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 4673–4677.
37. *Voiculescu C., Stanciu L., Voiculescu M. et al.* Experimental study of antibiotic-induced immunosuppression in mice. II. Th, Ts and NC cell involvement. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 1983; 6: 301–312.
38. *Watzig V., Ruffert K.* The detection of chloramphenicol allergy by leucocyte migration inhibition test in the skin chamber. *Allerg. Immunol. (Leipz.)* 1977; 23: 69–78.
39. *Yuan Z.R., Shi Y.* Chloramphenicol induces abnormal differentiation and inhibits apoptosis in activated T cells. *Cancer Res.* 2008; 68: 4875–4881.

## Глава 14 **Хинолоны и фторхинолоны**

Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев

Фторхинолоны — большая группа антимикробных средств, относящихся к классу хинолонов — ингибиторов ДНК-гиразы. Это высокоактивные синтетические химиотерапевтические средства широкого спектра действия, характеризующиеся хорошими фармакокинетическими свойствами, высокой степенью проникновения в ткани и клетки, включая клетки макроорганизма и бактериальные клетки [9, 19, 22, 25, 29, 39]. Антибактериальные химиопрепараты данной фармакологической группы представляют собой чисто синтетические соединения, поэтому после их открытия у исследователей создалось впечатление, что микробы не могут иметь существенных механизмов устойчивости к данным препаратам, что впоследствии, однако, не подтвердилось [20, 23, 30, 33, 38, 42].

### 14.1. Фармакологическая характеристика

Нефторированные препараты класса хинолонов (налидиксовая кислота, пипемидовая кислота, оксолиновая кислота) применяются в клинике с начала 1960-х годов. Эти препараты имеют ограниченный спектр действия (преимущественно, в отношении *Enterobacteriaceae*), невысокую биодоступность и применяются в основном при лечении неосложненных инфекций мочевых путей и некоторых кишечных инфекций (бактериальные энтероколиты, дизентерия) [10, 30, 42, 44, 47].

Принципиально новые соединения — фторированные хинолоны (фторхинолоны) — удалось получить путем введения атома фтора в положение 6 молекулы хинолина. Наличие атома фтора (одного или нескольких) и различных групп в разных

позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств препаратов [11, 21, 26, 27, 42].

Препараты группы фторхинолонов внедрены в клиническую практику в начале 1980-х годов, и сегодня они занимают одно из ведущих мест в химиотерапии различных бактериальных инфекций [1, 5, 12–14, 20, 21, 44].

Свойства фторхинолонов, позволившие им занять ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств, следующие:

- уникальный механизм действия среди антимикробных средств — ингибирование ферментов репродукции бактериальной клетки: ДНК-гиразы и топоизомеразы;
- высокая степень бактерицидной активности;
- широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты активны также в отношении анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы;
- хорошее проникновение в ткани и, что особенно важно, в клетки тканей макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или их превышающие;
- длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет удобное их применение (1 или 2 раза в сутки);
- доказанная в контролируемых клинических исследованиях высокая эффективность при лечении вне- и внутрибольничных инфекций практически любой локализации (верхних и нижних дыхательных путей, мочевыделительной системы, кожи и

мягких тканей, костей и суставов, интраабдоминальной, гинекологической, печени и желчных путей, ЖКТ, челюстно-лицевой области, глаз, ЦНС, заболеваний, передающихся половым путем);

- возможность применения в стационаре в качестве эмпирической терапии при тяжелых инфекциях;
- хорошая переносимость препаратов и небольшая частота побочных эффектов.

Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в угнетении двух ключевых ферментов бактериальной клетки, ответственных за процесс синтеза ДНК и нормальное деление клетки: топоизомеразы и ДНК-гиразы. В присутствии фторхинолонов образуется комплекс фторхинолон–фермент–расщепленная ДНК, что приводит к накоплению «летальных» разрывов ДНК, состоящей из двух тяжей, без восстановления их целостности [37].

Наиболее важными в молекуле фторхинолонов, отвечающими за их антимикробные свойства, представляются группы, занимающие позиции 1, 7 и 8 [19, 20, 37, 42, 44]. Циклопропиловая группа в положении 1 обеспечивает активность против грамотрицательных бактерий. Присоединение дополнительного кольца в позиции 7 придает высокую активность по отношению к грамположительной микрофлоре, включая стрептококки и пневмококки (рис. 53).

Однако использование фторхинолонов II–III поколения для лечения инфекционных процессов полости рта и челюстно-лицевой области, а также для монотерапии анаэробной инфекции было ограничено из-за недостаточной активности этой группы препаратов *in vivo* в отношении наиболее распространенных



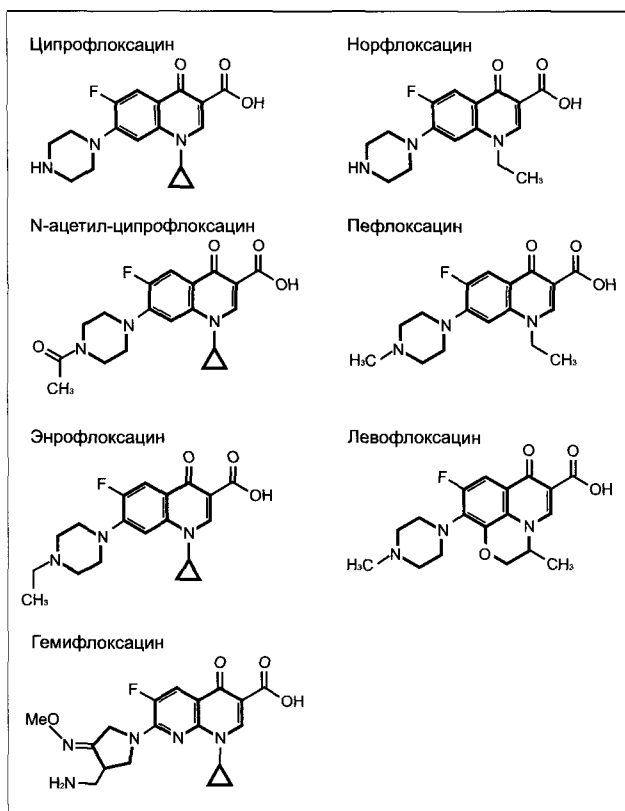


Рис. 53. Химическая структура фторхинолонов [37]

анаэробов и из-за относительно низкой концентрации, создаваемой ими в крови и тканях. Другим серьезным недостатком фторхинолонов II–III поколения считается их высокая фототоксичность [5, 10, 34–36, 39].

Только добавление в структуру молекулы метоксигруппы в положении 8 привело к повышению эффективности против анаэробов без увеличения риска возможной фототоксичности, в результате были синтезированы фторхинолоны с преимущественно противонаэробным механизмом действия [22, 23].

Большинство ранних фторхинолонов (по классификации В.П. Яковлева), применяемых в стоматологии сегодня, относятся ко II поколению препаратов: ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, пефлок-

сацин и эноксацин. Их эффективность охватывает значительный ряд заболеваний инфекционно-воспалительной природы (табл. 36). Исследования активности ранних фторхинолонов в отношении возбудителей хронического пародонтита, периодонтита, одонтогенной инфекции (*P. melaninogenica*, *P. intrmedia*, *P. gingivalis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), проведенные *in vitro*, показали более высокую клиническую эффективность ципрофлоксацина и норфлоксацина по сравнению с другими препаратами этого ряда [2, 4, 6, 8, 15, 16].

По данным исследований S.K. Spangler и соавт. [48, 49], ципрофлоксацин и офлоксацин активны в отношении узкого круга анаэробов, в частности штаммов *Propionibacterium acnes* и *Clostridium spp.*, уступая в активности новым препара-

**Таблица 36.** Отличительные особенности и клиническое применение ранних фторхинолонов

Препарат	Отличительные особенности	Область клинического применения
Ципрофлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Наиболее высокая активность <i>in vitro</i> против грамотрицательных бактерий (<i>Enterobacteriaceae</i>, <i>P. aeruginosa</i>)</li> <li>● Двойной путь элиминации (моча и желчь)</li> <li>● Взаимодействие с теофиллином</li> <li>● Применение внутрь и парентерально</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Базовый фторхинолон при различных инфекциях (в основном внутрибольничных)</li> <li>● Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии</li> <li>● Кишечные инфекции</li> <li>● Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>
Офлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Наиболее высокая активность против микоплазм, хламидий</li> <li>● Высокая биодоступность при приеме внутрь (100%)</li> <li>● Выведение с мочой</li> <li>● Не взаимодействует с теофиллином</li> <li>● Применение внутрь и парентерально</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Различные инфекции (в основном внутрибольничные)</li> <li>● Применение без коррекции дозы при печеночной недостаточности</li> <li>● Возможность применения при туберкулезе</li> <li>● Препарат выбора при урогенитальном хламидиозе</li> </ul>
Пефлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Высокая биодоступность при приеме внутрь (100%)</li> <li>● Метаболизируется в печени</li> <li>● Возможность применения внутрь и парентерально</li> <li>● Проникает через гематоэнцефалический барьер</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Менингит, вызванный грамотрицательной флорой</li> <li>● Инфекции печени и желчных путей, интраабдоминальные инфекции</li> <li>● Возможность применения при почечной недостаточности без коррекции дозы</li> </ul>
Ломефлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Выведение с мочой</li> <li>● Применение внутрь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Инфекции мочевых путей</li> <li>● Возможность применения при туберкулезе</li> </ul>
Норфлоксацин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Высокие концентрации в моче и кишечнике</li> <li>● Плохо проникает в другие ткани и жидкости</li> <li>● Применение внутрь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Инфекции мочевых путей</li> <li>● Кишечные инфекции</li> </ul>

**ПРИМЕЧАНИЕ.** Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) служат препаратами выбора при лечении различных инфекций мочевых путей, в т. ч. внутрибольничных. Хорошее проникновение указанных препаратов в ткань простаты делает их практически безальтернативными средствами при лечении бактериального простатита.

там этой группы касательно других анаэробных видов (МПК<sub>90</sub> > 4 мг/мл). Флероксацин, ломефлоксацин, пефлоксацин и энноксацин практически не воздействуют на анаэробы, т. к. максимальная концентрация, создаваемая в крови, составляет 6,8 мг/л у флероксацина и 5,2 мг/л у ломефлоксацина, что существенно выше их МПК<sub>90</sub> *in vitro* [20].

Исследования *in vitro* подтвердили большую эффективность ципрофлокса-

цина по сравнению с другими препаратами этого ряда в отношении возбудителей периодонтита, одонтогенных воспалительных процессов и пародонтита [1, 2, 4, 6, 8, 13, 16], его способность создавать высокую концентрацию в тканях пародонта и положительное влияние на ферментный спектр и противомикробную активность слюны. В ряде стран (Германия, США) ципрофлоксацин включен в схемы лечения заболеваний челюст-

но-лицевой области [7, 44]. В последние годы было установлено, что высокая эффективность препарата в пародонтологии связана с тем, что ципрофлоксацин создает более высокую концентрацию в десневой жидкости по сравнению с плазмой крови, что обеспечивает превышение МПК для большинства видов анаэробных бактерий именно в полости рта [7, 17]. Таким образом, ципрофлоксацин представляется оптимальным препаратом для исследования возможностей расширения спектра его применения в стоматологической практике.

В связи с вышесказанным ряд авторов рекомендовали ципрофлоксацин для лечения заболеваний пародонта, особенно при отягощенном анамнезе, когда применение традиционных антибиотиков нежелательно [2, 4, 6, 8, 13, 16].

В настоящее время такая необходимость отпадает, т. к. при разработке фторхинолонов III и, особенно, IV поколений удалось существенно увеличить их активность против анаэробных бактерий (табл. 37).

Хорошо зарекомендовали себя при заболеваниях челюстно-лицевой области препараты III поколения: спарфлоксацин и левофлоксацин (Хайлефлокс компании HiGlance Laboratories и Таваник компании Aventis), который имеет более широкое применение [5, 6, 12, 16]. В настоящий момент левофлоксацин — единственный препарат III поколения, который выпускается в двух лекарственных формах: для приема внутрь по 500 мг и для внутривенного введения. Поэтому его можно применять не только амбулаторно, но и назначать для лечения тяжелых одонтогенных процессов и агрессивных форм пародонтита у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов в условиях стационара и при лечении одонтогенных сину-

ситов [5, 18, 21, 24, 25, 44, 54]. В последние годы появилась высокодозированная форма 750 мг, которая применяется 1 раз в сутки. В США прием левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки курсом на протяжении 5 дней официально одобрен для лечения пациентов с внебольничными пневмониями, острым бактериальным синуситом, а также с осложненными инфекциями мочевых путей и острым пиелонефритом у лиц с нормальной функцией почек. Подобный опыт накоплен за последние 2 года также и в отечественной клинической практике при пневмониях, одонтогенных синуситах и пародонти-тах [5, 16].

Вторым препаратом группы фторхинолонов III поколения, внедренным в клиническую практику, служит спарфлоксацин. Важно, что спарфлоксацин в контролируемых рандомизированных исследованиях проявлял высокую эффективность (одинаковую или более высокую, чем препараты сравнения: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, эритромицин, рокситромицин) у больных с факторами риска (пожилой возраст, бактериемия, алкоголизм, сопутствующие заболевания, отсутствие эффекта предшествующей антибиотикотерапии). МПК<sub>90</sub> спарфлоксацина для ряда анаэробных штаммов существенно ниже, чем у ципрофлоксацина и грепафлоксацина, что позволяет рекомендовать его при заболеваниях челюстно-лицевой области и пародонта [5, 6, 12, 15, 48, 55].

Модификации химической структуры молекулы фторхинолонов, осуществленные биотехнологами за последнее десятилетие XX в., привели к появлению принципиально новых соединений IV поколения, обладающих высокой активностью и в отношении анаэробов (рис. 54).

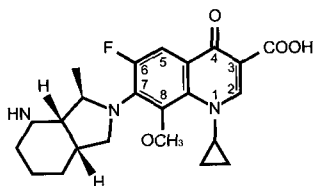
**Таблица 37.** Отличительные особенности и клиническое применение новых фторхинолонов

Показатель	Спарфлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин, гатифлоксацин
Лекарственные формы	Внутрь	Внутрь и внутривенно	Внутрь и внутривенно*
Характеристика антибактериальной активности	Повышенная активность в отношении пневмококков, стрептококков, клостридий и микоплазм		То же + активность в отношении анаэробов, MRSA
Область количественного применения	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нетяжелая внебольничная пневмония у амбулаторных больных</li> <li>● Урогенитальные инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Легкая и тяжелая внебольничная пневмония</li> <li>● Хронический бронхит</li> <li>● Синусит</li> <li>● Нероскопические инфекции кожи и мягких тканей</li> <li>● Инфекции мочевых путей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей: пневмония, бронхит, синусит</li> <li>● Тяжелая внебольничная пневмония</li> </ul>
Доказанная эффективность		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Воспалительные заболевания органов малого таза</li> <li>● Инфекции, передающиеся половым путем</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжелая внебольничная пневмония</li> </ul>
Перспективное применение		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Внутрибольничная пневмония</li> <li>● Перитонит</li> <li>● Туберкулез</li> <li>● Воспалительные заболевания органов малого таза</li> <li>● Инфекции, передающиеся половым путем</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Внутрибольничная пневмония</li> <li>● Смешанные инфекции (аэробные и анаэробные): интраабдоминальные, органов малого таза, ротоглотки</li> <li>● Инфекции мочевых путей</li> <li>● Туберкулез**</li> </ul>

\* В настоящее время гатифлоксацин применяется только парентерально.

\*\* Моксифлоксацин.

MRSA — метициллин-резистентный *S. aureus*.



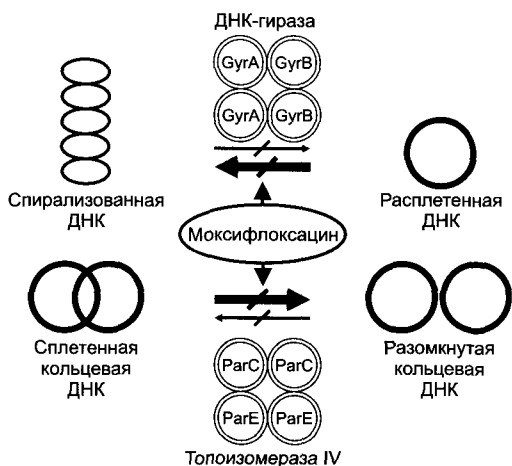
1-Циклопропил-7-[(S,S)-2,8-диаза-бисцикло(4.3.0)-8-ил]-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-инолонкарбоновой кислоты гидрохлорид

**Рис. 54.** Положение основных групп в химической структуре фторхинолонов (на примере моксифлоксацина)

Механизм бактерицидного действия фторхинолонов IV поколения обусловлен активностью в отношении двух основных ферментов, обеспечивающих генетические процессы в бактериальных

клетках, — ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, т. е. продублирован, что теоретически исключает выживание каких-либо мутантов по одному из признаков (рис. 55) [37].

Клинически эффективными при анаэробных инфекционных процессах признано несколько препаратов фторхинолонового ряда IV поколения, большинство которых пока новые для фармацевтического рынка России. Это гемифлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин [27, 28, 40, 43]. Эти препараты удобны тем, что принимаются 1 раз в сутки и хорошо всасываются. В руководстве под редакцией М. Ньюмана и А. Винкель-



**Рис. 55.** Схема основных механизмов действия фторхинолонов IV поколения

хоффа [7] тровафлоксацина мезилат рекомендуется для лечения стоматогенных инфекций как основной препарат. Тровафлоксацина мезилат и его аналоги показаны пациентам с нарушениями иммунитета, с аллергией на  $\beta$ -лактамы антибиотики, которые нуждаются в назначении бактерицидных препаратов. Это соединение имеет повышенную активность в отношении некоторых цiproфлоксацин-резистентных штаммов [44, 49].

Три препарата из группы фторхинолонов IV поколения разрешены для клинического применения в России: гемифлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин (табл. 38).

Гатифлоксацин — новый препарат IV поколения, который по своей антибактериальной активности против внутриклеточных возбудителей бактериальных инфекций опережает современные макролиды (азитромицин и рокситромицин) и цефалоспорины. Широкий спектр антибактериальной активности гатифлоксацина включает большинство анаэробов и некоторые виды микобактерий. Благодаря этому гатифлоксацин с успехом применяется для лечения прежде

всего респираторных и урологических инфекций [12, 16, 20, 21], очевидно, показания к его применению могут быть расширены в отношении синуситов, различных видов одонтогенной анаэробной инфекции и заболеваний пародонта.

Гемифлоксацина мезилат (Фактив компании Veropharm) представляет весьма перспективным средством для монотерапии анаэробных инфекционных процессов челюстно-лицевой области. Препарат выпускается в дозе 320 мг. Показано, что к препарату высокочувствительны представители основных групп бактерий — возбудителей заболеваний пародонта и одонтогенной инфекции: пептострептококков, клостридий, фузобактерий, превотелл и порфириомнад. Антимикробный спектр препарата включает также стрептококки и ряд грамотрицательных аэробов с множественной антибиотикорезистентностью. Препарат применяют внутрь 1 раз в сутки, он практически не оказывает токсического действия на печень, не влияет на почечный клиренс и метаболизм глюкозы, минимально воздействует на ЭКГ (увеличение интервала QT при длительном применении убывает в ряду: спарфлоксацин > грепафлоксацин > моксифлоксацин > левофлоксацин > гатифлоксацин > гемифлоксацин) [2, 16, 23, 28, 40]. Показана высокая клиническая эффективность препарата при синуситах, вызванных аэробно-анаэробной микрофлорой [39].

Последний зарегистрированный в нашей стране новый фторхинолон — моксифлоксацин (Авелокс компании Bayer и Хайнемокс [Hinemox] компании HiGlance Laboratories), который выпускается в двух формах: для перорального и внутривенного применения. Моксифлоксацин в суточной дозе 400 мг (однократно) проявил высокую клиническую эффек-

**Таблица 38.** Классификация хинолонов и фторхинолонов (по [21, 23], с дополнениями)

Поколение	Препараты	Спектр активности
I, «неформированные хинолоны»	Налидиксовая кислота Оксалиновая кислота Пипемидовая кислота	В основном грамотрицательная микрофлора (преимущественно <i>Enterobacteriaceae</i> )
II, «граммотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Левофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грамотрицательная микрофлора, <i>S. aureus</i> ; низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III, «респираторные» фторхинолоны	Левифлоксацин Спарфлоксацин Темзафлоксацин*	Высокая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
IV, «супербактерицидные» фторхинолоны	Гатифлоксацин* Гемифлоксацин* Моксифлоксацин* Тровафлоксацин*	Высокая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , облигатный грамположительный и грамотрицательный анаэроб

\* Отозваны с рынка.

\*\* Поступили на отечественный рынок за последние 5–7 лет.

тивность в контролируемых исследованиях при внебольничных респираторных инфекциях и показал хорошую переносимость. Установлена высокая клиническая эффективность моксифлоксацина при применении для периоперационной профилактики воспалительных осложнений у пациентов после амбулаторных хирургических операций в стоматологии [2, 12, 13, 20, 21, 32, 56].

Результаты наших микробиологических исследований *in vitro* показали высокую чувствительность представителей выделенных микробных ассоциаций к новым препаратам группы фторхинолонов IV поколения — моксифлоксацину, гемифлоксацину, гатифлоксацину, что позволило предложить их для применения в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в фазе обострения (всего 99 пациентов), а также в ремиссии, при наличии персистенции пародонтопатогенных видов бактерий внутри клеток [2].

Представленные на рис. 56 данные позволяют заключить, что фторхинолоны IV поколения отличаются особо высокой активностью как *in vitro*, так и *in vivo* против стрептококков, включая *S. intermedius*, *S. sanguis* и другие  $\alpha$ -зеленящие стрептококки полости рта, а также в отношении грамотрицательных и грамположительных анаэробных бактерий. При этом они создают необходимую концентрацию в плазме и тканях [4, 7, 15, 16, 25, 41, 43, 44].

Наиболее высокая концентрация в крови после однократного приема внутрь достигается при применении левофлоксацина (5,2 мг/л), далее следует гатифлоксацин (3,4 мг/л), гемифлоксацин и моксифлоксацин (3,1 мг/л). Наибольший объем распределения у спарфлоксацина (4,6 мг/л) и моксифлоксацина (2,5 мг/л). Уровень концентрации новых фторхинолонов в тканях существенно превышает значения МПК для основных возбудителей инфекций дыхательных

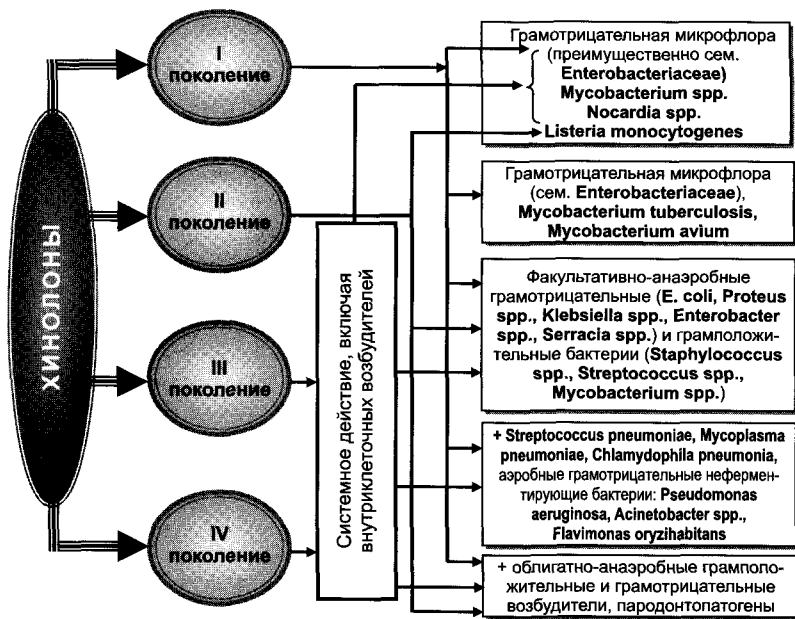


Рис. 56. Клинически значимый спектр antimicrobного действия антибиотиков из группы хинолонов / фторхинолонов

путей, анаэробной и пародонтопатогенной флоры [13, 15, 21].

Кроме того, новые фторхинолоны характеризуются высокой внутриклеточной концентрацией, что принципиально важно для подавления внутриклеточно персистирующих возбудителей, включая хламидии, микоплазмы и такие виды анаэробов, как пародонтопатогенные виды, в частности *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *T. forsythia*. Так, показатель проникновения (отношение внутриклеточной концентрации к внеклеточной) спарфлоксацина в нейтрофилы составляет около 4, в альвеолярные макрофаги — 12–20. Еще более высокое проникновение в нейтрофилы и макрофаги наблюдается у моксифлоксацина. По выраженности противоанаэробной активности моксифлоксацин и другие препараты IV поколения сравнимы или превосходят такие мощные антибиотики, как имипенем, клиндамицин и цефалоспорины III–IV поколений [7, 18, 43, 56].

## 14.2. Иммуотропные свойства

Фторхинолоны на сегодня представляются одним из наиболее эффективных классов химиопрепаратов. Они отличаются выраженной antimicrobной бактерицидной активностью, широким спектром действия, созданием высокой концентрации в тканях и клетках макроорганизма и относительно низкой частотой побочных эффектов [4, 13, 24, 44]. Прием даже однократной дозы фторхинолона сопровождается мощным антигенным «ударом» — стрессом для иммунокомпетентных клеток, что может иметь как положительное, так и отрицательное последствие для развития иммунного ответа в зависимости от исходного состояния иммунной системы. Очевидно, что этот механизм — опосредованный фактор модулирующего воздействия на иммунную систему [15, 18, 25, 47]. Вместе с тем в последние годы появились данные о пря-

мых путях воздействия фторхинолонов на активность Т-клеток, экспрессию рецепторов и продукцию (или выброс) некоторых цитокинов [3, 31, 32, 50, 51].

Относительная простота структуры молекул фторхинолонов облегчает изучение структурно-функциональных зависимостей. К настоящему времени достаточно полно установлены закономерности связи химического строения фторхинолонов с их антимикробными свойствами, особенностями проявления побочных эффектов и лекарственных взаимодействий [7, 37, 51].

Ранее считалось, что фторированные хинолоны не оказывают стимулирующего влияния на фагоцитарную активность, а в высоких дозах (соответствующих терапевтическим) они, напротив, способны подавлять фагоцитарную активность, продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , в частности, моноцитами и макрофагами [51]. Показано, что ципрофлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин в терапевтической концентрации не изменяли или увеличивали синтез и выброс ИЛ-1, но при более высоких концентрациях этот процесс подавлялся. Фторхинолоны также способны изменить выработку и высвобождение цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , Т-лимфоцитами [45]. В то же время К.Г. Stunkel и соавт. (1991) продемонстрировали, что ципрофлоксацин в концентрации 0,3–10 мкг/мл повышал уровень ИЛ-1 в культуре супернатанта, обогащенного макрофагами мыши, но не свежевыделенных человеческих моноцитов [46]. Другие исследователи выявили снижение выброса ИЛ-1 *in vitro* в культуре ЛПС-стимулированных моноцитов при добавлении ципрофлоксацина в концентрации более 25 мг/мл [25].

С другой стороны, изучая механизмы антибактериальной активности фтор-

хинолонов *in vivo*, Y. Azuma и соавт. (2001) сообщили, что офлоксацин, ломефлоксацин, тозуфлоксацин и левофлоксацин увеличивали продукцию перекиси водорода в отличие от флероксацина и спарфлоксацина [24]. Установлено, что фторированные хинолоны оказывают модулирующее влияние на производство NO макрофагами периферической крови, что подтверждалось исследованиями *in vitro* с использованием ЛПС *E. coli* в концентрации 2,5 мкг/мл [51]. Точно так же ранее J.P. Wong и соавт. [57] было показано, что макрофаги, инфицированные *Staphylococcus aureus* и инкубированные с липосомами, которые содержали ципрофлоксацин (0,05–0,25 мкг/мл), существенно увеличивали продукцию NO (до 40 мкмоль/л).

Отдельные представители фторхинолонов могут значительно отличаться по характеру и степени выраженности побочного действия на различные системы организма. Данное положение подтверждается результатами исследований по изучению иммуотропного действия препаратов фторхинолонового ряда, проведенных А. Dalhoff и I. Shalit [31]. Сравнительная характеристика данных экспериментальных исследований иммуотропной активности фторхинолонов в культурах клеток *in vitro* и в живом организме в естественных условиях выявила достоверное влияние на синтез цитокинов как важнейшее звено воздействия этих препаратов на иммунную систему и механизмы иммуномодуляции. Оказалось, что большинство производных фторхинолонов в лабораторных условиях стимулирует синтез ИЛ-2, но подавляет синтез ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , что свидетельствует об их противовоспалительной активности. Фторхинолоны способны также влиять на активность процессов формирования клеточного и гуморально-



го иммунитета путем ослабления выброса некоторых других цитокинов, в частности ИЛ-10 и ИЛ-12. Эти интерлейкины играют важную роль в функциональной дифференциации иммунокомпетентных клеток и инициации механизмов приобретенного иммунного ответа. Ципрофлоксацин в дозах выше терапевтических значительно снижал продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12 в ответ на ЛПС. Кроме того, он существенно увеличивал содержание в сыворотке ИЛ-10, но не влиял на уровень ИЛ-6 или ИЛ-1 $\beta$ .

Установлено, что некоторые фторхинолоны способствуют улучшению кровотока за счет увеличения концентрации в спинномозговой жидкости, легких, а также в костном мозге. Существенное влияние фторхинолонов на гемопоез связывают со структурой ядра хинолона и наличием группировки циклопропила в положении 1. Это, в частности, согласуется со стимулирующим воздействием фторхинолонов на синтез КСФ, что способствует развитию иммунного ответа [31].

Фагоцитарная активность макрофагов у мышей увеличивается в 7 раз при применении липосом с инкапсулированным ципрофлоксацином (45 мг/кг) вточных дозах [57]. С другой стороны, результаты, полученные в другом эксперименте, показали, что при увеличении дозы норфлоксацина, энрофлоксацина и ципрофлоксацина фагоцитарная способность макрофагов, напротив, снижалась [51]. Одновременно отмечается, что офлоксацин, ломефлоксацин, тозуфлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин значительно ингибируют фагоцитоз *E. coli* макрофагами [24]. Было установлено также различное влияние фторхинолонов на гибель микроорганизмов в фагоцитах [51, 52].

Марбофлоксацин (производное новых фторхинолонов IV поколения, используемое в ветеринарной практике) на мышинной модели при 5-кратном курсе введения (2 мг/кг) увеличивал фагоцитарную способность перитонеальных макрофагов у неинфицированных мышей. При экспериментальной инфекции *E. coli* у мышей достоверно увеличивался фагоцитоз *Staphylococcus intermedius*, что нашло отражение в увеличении процента фагоцитирующих макрофагов. NST-тест и выброс NO соответствовали развитию «респираторного взрыва». Установлено, что у инфицированных мышей при приеме марбофлоксацина повышались синтез и высвобождение ИЛ-1 перитонеальными макрофагами по сравнению с таким активным стимулятором, как ЛПС (2,5 мкг/мл) [52].

При изучении влияния марбофлоксацина на тимоциты, спленоциты и лимфоциты брыжеечных лимфоузлов выявлено, что 5-дневный курс лечения (в дозе 2 мг/кг) с 24-часовыми интервалами статистически значимо увеличивал содержание незрелых клеток CD4 и их созревание, но снижал число зрелых CD8. При этом влияния на общее количество Т-лимфоцитов CD3 не отмечено. При экспериментальной инфекции *E. coli* у мышей иммуномодулирующий эффект препарата был статистически значимо выше [52].

Изучение способности фагоцитирующих клеток к выбросу кислородных радикалов, которые токсичны для бактерий, показало, что марбофлоксацин вызывал умеренное снижение продукции радикалов кислорода нейтрофилами периферической крови у телят. Результаты исследования показывают, что марбофлоксацин, изменяя продукцию NO у *E. coli*-инфицированных и неинфицированных мышей, может модули-

ровать активность СОХ-2 и приводить к увеличению уровня простагландинов в макрофагах [42]. С другой стороны, известно, что ПГЕ может подавлять «респираторный взрыв» в лейкоцитах и синтез ИЛ-1, а также ФНО моноцитами и макрофагами.

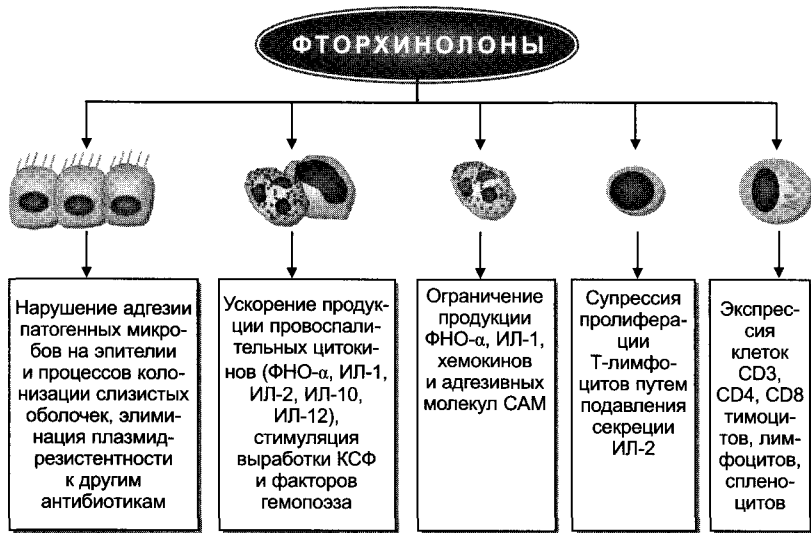
Наиболее полно изучено влияние на иммунную систему цiproфлоксацина. Цiproфлоксацин — производное хинолона карбоновой кислоты с широким спектром антибактериальной активности. Установлено, что препарат в концентрации 0,1–30 мкг/мл повышал синтез ДНК в клетках селезенки мышей и человеческих лимфоцитов периферической крови, который был активирован митогенами Т-клеток или аллоантигенами. Кроме того, цiproфлоксацин увеличивал выброс ИЛ-2. Так, количество ИЛ-2 в супернатантах, полученных после стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином, было статистически значимо выше. Также зарегистрировано увеличение содержания ИЛ-1 в культуральной жидкости мышечных макрофагов, человеческих моноцитов и макрофагов, стимулированных ЛПС при концентрации цiproфлоксацина в среде 0,3–10 мкг/мл. В отличие от этого не было никакого воздействия препарата на выброс ИЛ-1 свежевыделенными человеческими моноцитами, а также кератиноцитами линии А431. Цiproфлоксацин не оказывал влияния на выброс ИЛ-2 Т-клеточной линией, которая реагировала на ИЛ-1 с увеличением синтеза ИЛ-2, но в сочетании с рекомбинантным ИЛ-1 цiproфлоксацин значительно повышал выброс ИЛ-2 этими клетками. Результаты этого исследования показывают, что цiproфлоксацин модулирует иммунную реакцию на двух уровнях: продукция ИЛ-2 и активация Т-клеток, с одной стороны, и продукция ИЛ-1 и ак-

тивация моноцитов/макрофагов — с другой. Тем не менее цiproфлоксацин не влиял на первичный гуморальный ответ *in vitro* или *in vivo* на эритроциты барана и овальбумин соответственно. Таким образом, стимулирующее действие цiproфлоксацина на иммунную систему, по-видимому, связано с функциями Т-клеток и макрофагов на уровне совместного их взаимодействия [46].

Вполне вероятно, что модулирующее действие фторхинолонов на фагоцитарную активность макрофагального звена реализуется через каскад цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  и др.[51]. Продукция ИЛ-1 $\beta$  перитонеальными макрофагами, индуцированная препаратами норфлоксацин (15 мг/кг), энрофлоксацин (5 мг/кг) и цiproфлоксацин (15 мг/кг), напротив, не изменялась (рис. 57).

Субпопуляции Т-лимфоцитов в тимусе, селезенке и мезентериальных лимфоузлах были исследованы в нормо- и гипертермической ситуациях на модели мышей, получавших фторхинолоны внутрь 1 раз в сутки в течение 6 дней в дозе 15–75 мг/кг (норфлоксацин и цiproфлоксацин) и 5–25 мг/кг (энрофлоксацин). Было установлено, что фторхинолоны могут модулировать экспрессию маркеров CD3, CD4 и CD8 тимоцитов, клеток селезенки (спленоцитов) и лимфоцитов мезентериальных лимфоузлов.

Установлено, что норфлоксацин и цiproфлоксацин независимо от дозы увеличивали процент CD3 и CD4 селезенки. Цiproфлоксацин также повышал уровень CD3 мезентериальных лимфоузлов и клеток CD8. В отличие от этого норфлоксацин и энрофлоксацин снижали число CD3 и CD4 мезентериальных лимфоузлов. Воздействие энрофлоксацина также уменьшало долю Т-хелперов-индукторов [46].



**Рис. 57.** Точки приложения действия фторхинолонов в системе естественного и адаптивного иммунитета

Ряд исследователей отмечают, что фторхинолоны (ципрофлоксацин, энноксацин, норфлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин) увеличивают продукцию ИЛ-2 при фитогемагглютинин-индуцированной трансформации лимфоцитов периферической крови человека. Высокая концентрация препаратов (80 мкг/мл) сопровождалась гиперпродукцией ИЛ-2. Стимулирующее влияние фторхинолонов на синтез и высвобождение ИЛ-2 свидетельствует о модулирующем воздействии фторхинолонов на субпопуляции Т-лимфоцитов. Очевидно, фторхинолоны способны изменять экспрессию ряда конкретных кластеров дифференцировки на поверхности моноцитов, Т-спленоцитов и Т-клеток лимфоузлов [52]. S.V. Gollapudi и соавт. [37] отметили, что руфлаксоцин в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки или цiproфлоксацин по 40 мг/кг 2 раза в сутки в течение 10 дней подряд не изменяют содержание субпопуляций L3T4 и супрессоров LY2 Т-спленоцитов, равно как и соот-

ношение хелпер/супрессор у мышей, инфицированных *Bacteroides fragilis*.

Введение мышам ЛПС *E. coli* (25 мкг/мышь) позволяло увеличить долю CD4 тимоцитов, но не влияло на содержание CD3, CD4 и CD8 спленоцитов и лимфоцитов брыжеечных лимфоузлов. Цiproфлоксацин усиливал стимулирующее влияние ЛПС на созревание клеток тимуса у мышей (повышенный процент зрелых лимфоцитов CD4 и тимоцитов CD8). Предварительная обработка норфлоксацином или энрофлоксацином, напротив, либо уменьшала, либо не изменяла действие ЛПС на созревание клеток тимуса. Норфлоксацин, цiproфлоксацин и энрофлоксацин при введении до ЛПС снижали число CD8, но не CD4 селезенки. Норфлоксацин и цiproфлоксацин в дозе 75 мг/кг уменьшали долю CD8 мезентериальных лимфоузлов при гипертермии у мышей. Предварительное введение норфлоксацина в дозе 15 мг/кг увеличивало процент CD4 брыжеечных лимфоузлов [31].

Был сделан вывод, что модулирующий эффект фторхинолонов зависит от химической структуры препаратов, дозы, а также иммунного статуса используемой модели. Механизмы, которые в настоящее время позволяют объяснить различные направления иммуномодулирующего действия фторхинолонов, включают [3, 31, 46, 50, 51]:

- влияние на внутриклеточные концентрации циклического аденозин-3',5'-монофосфата и фосфодиэстеразы;
- воздействие на факторы транскрипции, такие как NFκB, белок-активатор 1, ИЛ-6 и ядерный фактор активированных T-клеток;
- влияние на уровне эукариотических клеток, аналогичное бактериальному стресс-ответу, с последующей цепью внутриклеточных событий;
- регуляция активности СОХ-2 и увеличение уровня ПГЕ в клетках макрофагального ряда.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования, особенно в клинических условиях, которые позволили бы в полной мере изучить и использовать потенциал иммуномодулирующих свойств фторхинолонов, к основным направлениям которых, по-видимому, относятся подавление иммунитета при воспалительных заболеваниях с аутоиммунным компонентом, хронические воспалительные заболевания, в частности, дыхательных путей, синуситы, тонзиллиты и заболевания пародонта.

Таким образом, фторхинолоны — важнейшие препараты в современной химиотерапии бактериальных инфекций, что подтверждено более чем 25-летним опытом их клинического применения. В настоящее время эти препараты с высокой эффективностью используются у взрослых при лечении инфекций пра-

ктически любой локализации. В то же время следует предостеречь врачей в отношении неоправданно широкого или необоснованного назначения фторхинолонов, особенно в амбулаторной практике. В последние годы наблюдается увеличение резистентности микроорганизмов к фторхинолонам — повышение частоты выделения устойчивых к фторхинолонам штаммов *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae*, *S. sanguis*, а также снижение чувствительности у некоторых других микроорганизмов. Наш опыт свидетельствует, что в случае широкого и бесконтрольного применения фторхинолонов в клинической практике может довольно быстро снижаться чувствительность к ним госпитальных штаммов микроорганизмов с закономерным уменьшением клинической эффективности препаратов. В этой связи важно строгое обоснование назначения фторхинолонов в адекватной дозе в каждом конкретном случае.

## Литература

1. Жилина С.В. Архитектоника микробной экологии в отделении гнойной хирургии городской клинической больницы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
2. Ипполитов Е.В. Обоснование применения фторхинолонов IV поколения при лечении больных пародонтитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
3. Конопля А.И., Хмелевской В.И., Хмелевская И.Г. Иммунотропное действие фторхинолонов, адсорбированных на мембранах эритроцитов и включенных в эритроцитарную строуму. В кн.: Морфогенез и регенерация. Сб. науч. трудов, посвященный 80-летию проф. Д.А. Сигалевича. Курск: КГМУ, 1999.
4. Лебланк Д.Дж., Флинн Т.Р., Симос К., Лантц М.С. Антибиотики и легкие инфекционных заболеваний. В кн.: Микро-

- биология и иммунология для стоматологов. Под ред. Р.Дж. Ламонт, М.С. Лантц и др. М.: Практическая медицина, 2010: 427–475.
5. **Никитин А.В., Литовченко К.В.** Побочное действие фторхинолонов. Безопасность и переносимость левофлоксацина при клиническом применении. *Антибиот. и химиотер.* 2002; 47(4): 20–23.
  6. **Новиков С.А.** Оптимизация антимикробной профилактики при операции дентальной имплантации в различных клинических ситуациях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
  7. **Ньюман М., Винкельхофф А.** Антимикробные препараты в стоматологической практике. М.: Азбука, 2004.
  8. **Овчинникова И.А.** Оценка эффективности комбинации антибактериальных препаратов в лечении периодонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
  9. **Падейская Е.Н., Яковлев В.П.** Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995.
  10. **Падейская Е.Н., Яковлев В.П.** Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: ЛОГАТА, 1998.
  11. **Падейская Е.Н.** Антибактериальный препарат широкого спектра действия — ломефлоксацин (Максиквин): итоги 10-летнего применения в клиниках России. *Антибиот. и химиотер.* 2000; 1: 39–43.
  12. **Ольхин В.А., Царев В.Н., Ипполитов Е.В.** Применение антибиотиков в пульмонологии и кардиологии: Руководство для врачей. М.: МГМСУ, 2010.
  13. **Сидоренко С.В.** Фторхинолоны: свойства и клиническое применение. *Трудный пациент* 2011; 5: 8.
  14. **Царев В.Н., Романов А.Е., Руднева Е.В. и др.** Выбор антибактериальных препаратов при комплексном лечении больных с пародонтитом в стадии обострения. *Мед. фармацев. вестн.* 1997; 2: 30–35.
  15. **Царев В.Н., Ушаков Р.В.** Антимикробная терапия в стоматологии. М.: МИА, 2006.
  16. **Царев В.Н., Петрина Е.С., Ипполитов Е.В., Агасян В.А.** Клинико-лабораторная оценка эффективности препарата «Ципролет» для лечения и профилактики воспалительных процессов в полости рта. *Дентал Форум* 2009; 5: 19–24.
  17. **Царев В.Н., Шулаков В.В., Бирюлев А.Г.** Опыт применения новой лекарственной формы левофлоксацина (Хайлефлокс [Hilefloxx]), таблетки 750 мг, регистрационный номер ЛСР-008842/10, производитель — компания Хайгланс Лабораториз в комплексном лечении хронических одонтогенных перфоративных верхнечелюстных синуситов. *Мед. алфавит. Стоматол.* 2010; 4(16): 34–36.
  18. **Чувилкин В.И.** Разработка методов диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
  19. **Яковлев В.П., Яковлев С.В.** Клиническая фармакология фторхинолонов. *Клин. фармакол. и тер.* 1994; 3(2): 53–58.
  20. **Яковлев В.П.** Клиническая фармакология новых фторхинолонов. В сб.: *Антибиотики.* Вып. 1. М., 1997: 78–86.
  21. **Яковлев С.В.** Значение новых фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. *Журн. инфек. и антимикроб. тер.* 2001; 3(4).
  22. **Acar J.F.** A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora. *Chemotherapy* 2001; 47: 15–23.
  23. **Appelbaum P.C. et al.**  $\beta$ -Lactamase productions and susceptibilities to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, ticarcillin/clavulanate, cefoxitin, imipenem, and metronidazole of 320 non-Bacteroides fragilis Bacteroides isolates and 129 fusabacteria from 28 U.S. centres. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34: 1546–1550.
  24. **Azuma Y., Shinohara M., Wang P.L., Ohura K.** Quinolones alter defense reactions mediated by macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2001; 1: 179–187.
  25. **Barry A.L., Fuchs P.S.** In vitro activities of sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 955–960.
  26. **Bertino J., Fish D.** The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin. Ther.* 2000; 22: 798–817.
  27. **Ball P., Mandell L., Patou G. et al.** A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxa-

- cin: a safety profile in context. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2004; 23: 421-429.
28. **Blondeau J., Missaghi B.** Gemifloxacin: a new fluoroquinolone. *J. Exp. Opin. Pharmacother.* 2004; 5(5): 1117-1152.
  29. **Cooper M.A.** In vitro activity of tosufloxacin, a new quinolone antibacterial agent. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 29: 639-647.
  30. **Dalhoff A.** In vitro activities of quinolones. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999; 8(2): 123-137.
  31. **Dalhoff A., Shalit I.** Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3(6): 359-371.
  32. **Diz Dios P., Tomas Carmona I., Limeres Posse J. et al.** Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(9): 2996-3002.
  33. **Delfino D., Bonina L., Berlinghieri M.C., Mastroeni P.** Effects of a new quinolone derivative, ciprofloxacin, on some professional phagocytic cell functions. *Chemioterapia* 1985; 4: 463-466.
  34. **Felmingham D., Robbins M.J., Ingley K. et al.** In vitro activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against recent clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39(Suppl. B): 43-49.
  35. **Finegold S.M.** In vitro activity of temafloxacin against anaerobic bacteria: a comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28(Suppl. C): 25-30.
  36. **Hooper D.C.** Mechanisms of quinolone resistance. In: *Quinolone antimicrobial agents*, 3rd edn. Ed. by D.C. Hooper, E. Rubenstein. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003: 41-67.
  37. **Gollapudi S.V., Chuah S.K., Harvey T. et al.** In vivo effects of rifloxacin and ciprofloxacin on T-cell subsets and tumor necrosis factor production in mice infected with *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37: 1711-1712.
  38. **Goldstein E.J.** Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, CI-960, CI-990, and WIN 57273 against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 1158-1162.
  39. **Gwaltney J.M. Jr., Wiesinger B.A., Patrie J.T.** Acute community-acquired bacterial sinusitis: The value of antimicrobial treatment and the natural history. *J. Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(2): 227-233.
  40. **Mandell L., Tillotson G.** Streptococcus pneumoniae: drug resistance and optimal therapeutic approaches. *J. Today Ther. Trends* 2004; 22(2): 121-145.
  41. **Marnett L.J., Wright T.L., Crews B.C. et al.** Regulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide is revealed by targeted deletion of inducible nitric-oxide synthase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 13427-13430.
  42. **Neuman M.** Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. *Clin. Pharmacokin.* 1988; 14: 96-121.
  43. **Perry C.M., Ormrod D., Hurst M., Ormrod S.V.** Gatifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *J. Drugs.* 2002; 62(1): 169-207.
  44. **Rubinstein E.** History of quinolones and their side effects. Penetrationinternational update on levofloxacin and ofloxacin. *Biomedis Int. Ltd.*, 2000: 71.
  45. **Ono Y., Ohmoto Y., Ono K. et al.** Effect of grepafloxacin on cytokine production in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46: 91-94.
  46. **Stunkel K.G., Hewlett G., Zeiler H.J.** Ciprofloxacin enhances T cell function by modulating interleukin activities. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 86: 525-531.
  47. **Solomcin J.S. et al.** Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/clastatin for intra-abdominal infections. *Ann. Surg.* 1996; 3: 303-315.
  48. **Spangler S.K. et al.** Activity of CP-99, 219, compared to those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2471-2476.
  49. **Spangler S.K. et al.** Susceptibility of anaerobic bacteria to trovofloxacin: comparison with other quinolones and non-quinolone antibiotics. *Inf. Dis. In Clin. Pract.* 1996; 5(Suppl. 3): 101-109.

50. *Szczyпка M., Obminska-Domoradzka B.* Wpływ fluorochinolonow na aktywność makrofagow otrzewnowych myszy. *Med. Wet.* 2002; 58: 68–73.
51. *Szczyпка M., Obminska-Mrukowicz B.* Comparative effects of fluoroquinolones on subsets of T lymphocytes in normothermic and hyperthermic mice. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003; 26: 253–258.
52. *Szczyпка M., Gaweda B., Obminska-Mrukowicz B.* Effects of marbofloxacin in the activity of macrophages and T and B cells in non-infected and *E. coli*-infected mice. 2004; 13/54(I2): 79–84.
53. *Thorpe R.* Interleukin 2. In: *Cytokines*. Ed. by A.R. Mire-Sluis, R. Thorpe. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1998: 19–34.
54. *Yagawa K.* Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 2001; 47(3): 38–43.
55. *Wagstaff A.J., Balfour J.H.* Grepafloxacin. *Drugs* 1997; 53: 817–824.
56. *Wise R.* A review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. *Clin. Drug Invest.* 1999; 17(5): 365–387.
57. *Wong J.P., Schnell G., Simpson M., Saravolac E.* Effects of liposome-encapsulated ciprofloxacin on phagocytosis, nitric oxide and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by murine macrophages. *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 2000; 28: 415–428.

## Заключение

Обзор установленных к настоящему времени иммунотропных эффектов антибиотиков показал, что нет ни одного препарата этой группы, который не оказывал бы того или иного действия на иммунную систему. Что касается особенностей иммунотропного действия для каждой отдельной группы антибиотиков, то в табл. 39 они обобщены для антибиотиков с такой точкой приложения антимикробного действия, как синтез клеточной стенки прокариот.

Как свидетельствуют данные, полученные в результате проведенного анализа, существует определенная связь между механизмом антимикробного и иммунотропного действия антибиотиков, хотя в материалах книги и таблице представлен далеко не полный перечень всех возможных воздействий химиопрепаратов на иммунную систему. По-видимому, многие из рассматриваемых эффектов либо еще не раскрыты, либо остались за пределами доступности для авторов. Некоторые аспекты иммунотропного действия антибиотиков изучены недостаточно и отличаются противоречивостью по данным разных авторов.

Тем не менее с уверенностью можно сказать, что всем антибиотикам из группы ингибиторов клеточной стенки прокариот присущи стимулирующие или модулирующие



**Таблица 39.** Особенности действия на иммунную систему антибиотиков — ингибиторов синтеза клеточной стенки

Группа антибиотиков	Характер иммунотропного действия	Мишени воздействия в иммунной системе
Пенициллины	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки
	Модулирующие дозозависимые эффекты	Стволовые клетки, Th1- и Th2-клетки, макрофаги, В-лимфоциты
	Супрессивные эффекты	Цитокины (ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$ )
Цефалоспорины	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки, цитокины (Г-КСФ)
	Модулирующие эффекты	Т-лимфоциты
	Супрессивные эффекты	Цитокины (ИФН- $\gamma$ )
Карбапенемы	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы
	Модулирующие эффекты	Макрофаги
	Супрессивные эффекты	Цитокины (ИЛ-2)
Монобактамы	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, НК-клетки, цитокины (Г-КСФ)
	Модулирующие эффекты	Макрофаги
Гликопептиды	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, бактерицидные факторы сыворотки, комплемент

щие воздействия на компоненты иммунной системы, а супрессивные эффекты, как правило, связаны со способностью  $\beta$ -лактамов вступать в прямое взаимодействие с цитокинами, что нарушает биологические свойства последних. С одной стороны, это создает широкие возможности для модуляции иммунных функций, но, с другой стороны, высокая способность к связи с белками и наличие гаптенных особенностей придает многим  $\beta$ -лактамам нежелательные аллергизирующие свойства.

В сферу стимулирующего воздействия антибиотиков, ингибирующих синтез клеточной стенки, обязательно входят нейтрофильные гранулоциты с их выраженной способностью к фагоцито-

зу бактерий, а в отношении макрофагов и Т-лимфоцитов — клеток, определяющих запуск и развитие приобретенного иммунитета, реализуются преимущественно модулирующие влияния. Такая высокая избирательность иммунотропных эффектов, присущая прежде всего  $\beta$ -лактамам антибиотикам, открывает широкие возможности и определяет нюансы клинического применения этих препаратов. Это особенно важно с позиций тех патологических процессов, в лечении которых  $\beta$ -лактамам и гликопептидным антибиотикам принадлежит ведущая роль:

- для пенициллинов — стрептококковые и стафилококковые инфекции (в последнем случае за исключени-

ем вызванных метициллин-устойчивыми штаммами) ран, дыхательных и мочеполовых путей, сифилис; для отдельных пенициллинов — инфекции с поражением различных тканей и септические состояния, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* и другими грамотрицательными бактериями;

- для цефалоспоринов — инфекции носоглотки, кожи и мягких тканей, особенно вызванные стрептококками и гемофильной палочкой, аэробно-анаэробные инфекции легких и органов брюшной полости, одонтогенные и нейроинфекции, внутрибольничные инфекции, вызванные неферментирующими бактериями;
- для карбапенемов — химиотерапия внутрибольничных и полимикробных инфекций различной локализации, высококонтагиозные инфекции;
- для монобактамов — комбинированная терапия инфекций, вызванных аэробной и анаэробной грамотрицательной флорой, продуцирующей  $\beta$ -лактамазы;
- для гликопептидов — инфекции, вызванные продуцирующим  $\beta$ -лактамазы *Staphylococcus aureus*, а также стафилококковые и стрептококковые инфекции у пациентов с аллергией к пенициллинам.

На рис. 58 приведены обобщающие сведения об основных иммунологических показаниях и противопоказаниях к назначению антибиотических препаратов из группы ингибиторов клеточной стенки прокариот, однако необходимо помнить, что у каждого препарата обозначенных групп существуют свои нюансы влияния на иммунный статус.

Как следует из рисунка, основные иммунологические показания к применению

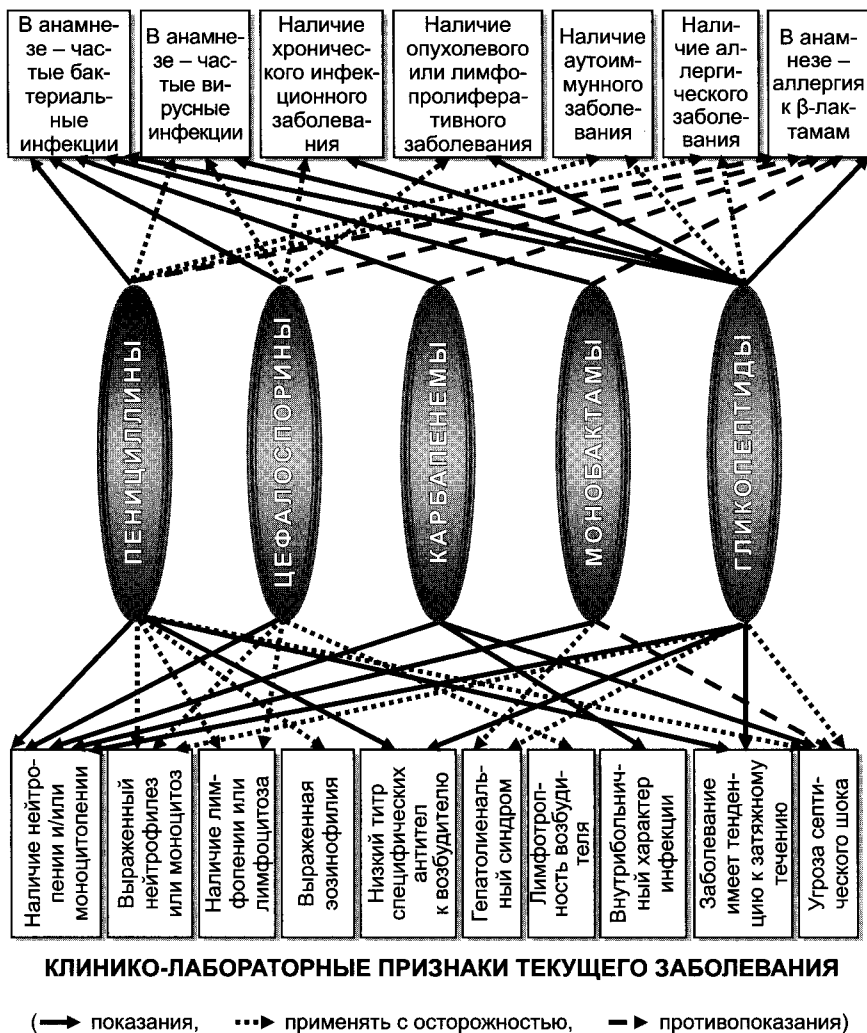
$\beta$ -лактамов связаны с возможностью стимуляции с их помощью реакций врожденного иммунитета: фагоцитоза, функций дендритных и НК-клеток (в двух последних случаях дефицит обычно сопровождается запаздыванием приобретенного иммунного ответа). Основными противопоказаниями к назначению  $\beta$ -лактамов следует считать предрасположенность к аллергическим реакциям или нарушения продукции цитокинов. В последнем случае возникает риск неадекватных реакций на фоне септического шока.

Что касается применения гликопептидов, то, учитывая иммуностимулирующие свойства этих препаратов, их можно назначать на фоне недостаточности функций фагоцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов, комплемента и других бактерицидных систем сыворотки. В то же время их следует с большой осторожностью применять при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, они не показаны при бактериальных осложнениях в ходе трансплантации различных органов.

Группа антибиотиков, нарушающих проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов, значительно отличалась по своим иммуотропным эффектам от предыдущей группы, как это показано в табл. 40. Эти токсичные по своей природе антибиотики в минимальной степени реализовали модулирующие влияния и, как правило, обладали способностью либо стимулировать иммунные реакции, либо подавлять их.

Стимулирующее воздействие на иммунную систему оказывали липопептиды и полиены, а супрессивные эффекты были присущи полимиксинам и грамицидину. У всех антибиотиков этой группы иммуотропное действие было связано со способом применения препарата.

## ИСХОДНЫЕ ПРИЗНАКИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА



## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ТЕКУЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(→ показания,    - - -> применять с осторожностью,    —▶ противопоказания)

**Рис. 58.** Иммунологические показания и противопоказания к назначению антибиотиков — ингибиторов клеточной стенки

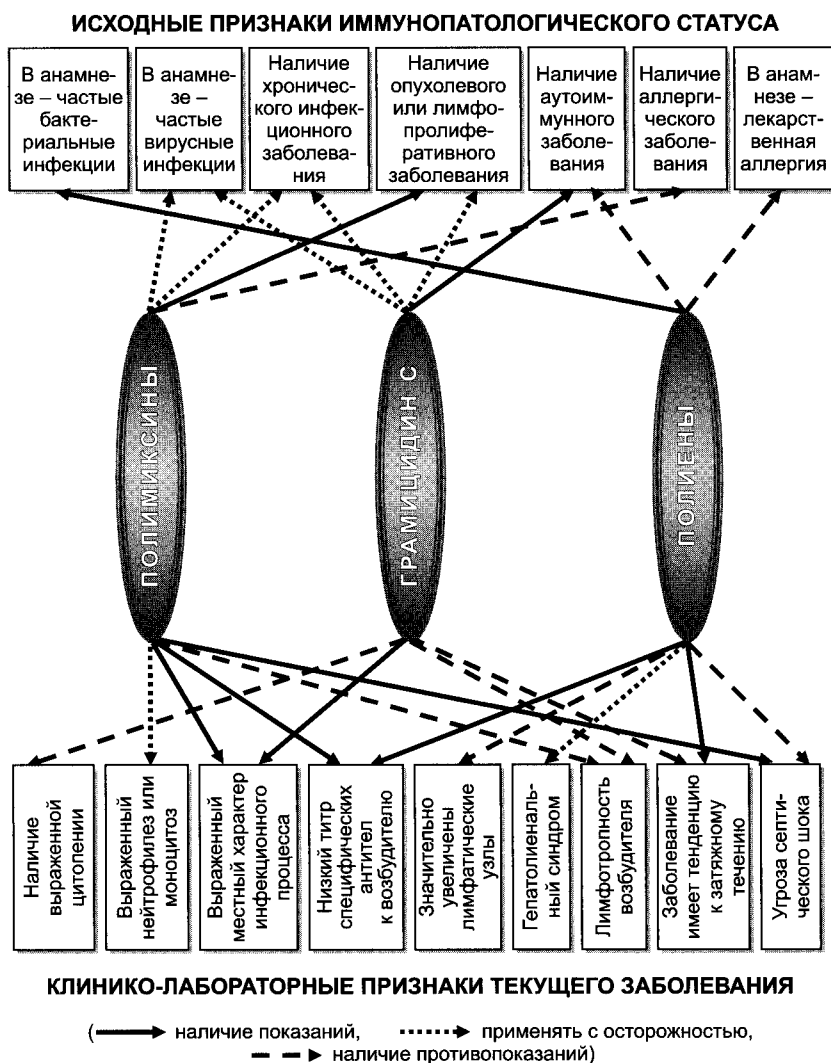
На рис. 59 показаны описанные к настоящему времени возможности для клинического использования иммуностропных свойств препаратов, воздействующих на мембранный аппарат микроорганизмов, за исключением липопептидов. Дело в том, что это относительно новая группа антибактериальных и противогрибковых препаратов и данных об их действии на иммунную систему пока недостаточно, хотя их общий им-

муностимулирующий эффект считается установленным, как и перспективность дальнейшего внедрения в клинику.

Полимиксины — препараты антибактериального действия, которые из-за выраженности токсических свойств применяются в настоящее время недостаточно широко. Однако проблема повсеместного распространения лекарственной устойчивости у микроорганизмов заставила исследователей с новым интересом

**Таблица 40.** Особенности действия на иммунную систему антибиотиков, нарушающих проницаемость цитоплазматической мембраны

Группа антибиотиков	Характер иммунетропного действия	Мишени воздействия в иммунной системе
Липопептиды	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, бактерицидные факторы сыворотки, комплемент
Полимиксины	Модулирующие эффекты	Цитокины
	Супрессивные эффекты	Лимфоциты
Грамицидины	Супрессивные эффекты	Лимфоциты
Полиены	Стимулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты



**Рис. 59.** Некоторые иммунологические показания и противопоказания к назначению антибиотиков, нарушающих проницаемость цитоплазматической мембраны

взглянуть на эти препараты. Несмотря на преобладание супрессивных взаимодействий с клетками, ответственными за иммунный ответ, полимиксины обладают некоторой избирательностью такого действия. В частности, подавляя противовирусные свойства интерферонов, они не влияют на противоопухолевые эффекты этих цитокинов. Они усугубляют течение аллергических заболеваний, но успешно инактивируют провоспалительные цитокины в процессе лечения септического шока.

Выражены супрессивные воздействия на иммунный процесс и у антибиотика бактерицидного действия грамицидина, при этом на экспериментальном уровне ведутся разработки по использованию этого качества препарата в терапии аутоиммунных заболеваний. В последние годы комбинирование грамицидина с полимерными соединениями в составе некоторых

лекарственных форм позволяет кардинальным образом изменять его иммунотропные эффекты и добиваться появления желательных свойств, открывающих новые перспективы их использования в клинической практике.

Что касается полиенов, то их способность к иммуностимуляции, столь важная при грибковых инфекциях, для лечения которых они предназначены, заставляет исследователей активно работать по получению новых нетоксичных производных природных полиенов и постоянно осуществлять поиск новых лекарственных форм этих антибиотиков.

Наиболее разнообразной по механизмам antimicrobialного действия представляется группа антибиотиков, ингибирующих синтез нуклеиновых кислот и белков микроорганизмов. Совокупность сведений по их иммунотропному действию представлена в табл. 41.

**Таблица 41.** Особенности действия на иммунную систему антибиотиков, ингибирующих синтез микробных нуклеиновых кислот и белков

Группа антибиотиков	Характер иммунотропного действия	Мишени воздействия в иммунной системе
Анзамицины	Супрессивные эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Фузидин	Супрессивные эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Аминогликозиды	Супрессивные эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Аминогликозиды III поколения	Модулирующие дозозависимые эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Тетрациклины	Супрессивные эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки, НК-клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Линкозамиды	Модулирующие дозозависимые эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, НК-клетки, Т-хелперы
	Стимулирующие эффекты	НК-клетки
Макролиды	Модулирующие эффекты	Нейтрофилы, макрофаги
	Супрессивные эффекты	Т-лимфоциты
Амфениколы	Супрессивные эффекты	Нейтрофилы, НК-клетки, Т-хелперы
Фторхинолоны	Модулирующие дозозависимые эффекты	Нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты

С позиций иммуотропности для всех этих антибиотиков характерно преобладание иммуносупрессивных эффектов.

Супрессивные свойства анзамицинов выражены в умеренной степени и касаются в первую очередь функционального состояния клеток иммунной системы, ответственных за реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Аналогичный спектр иммуотропной активности характерен и для фузидина, но выражен еще в большей степени, чем у анзамицинов. В связи с этим клиническое применение указанных антибиотиков у пациентов со сниженным иммунитетом в значительной степени ограничено. Однако обсуждается возможность использования анзамицинов для подавления аутоиммунных процессов, если они сопутствуют инфекционным заболеваниям.

У аминогликозидов наличие иммуносупрессивных качеств зависит от структуры антибиотика. Большинству препаратов этой группы они присущи в полной мере и ограничивают их применение при иммунодефицитных состояниях. Данное правило не распространяется в первую очередь на амикацин как аминогликозид III поколения, иммуотропное действие которого четко проявляет дозозависимость и может реализоваться в иммуномодулирующих эффектах. Все аминогликозиды обладают выраженными противовоспалительными свойствами и способны подавлять интенсивность аллергических реакций, в связи с чем неблагоприятный аллергический статус больного не считается препятствием для клинического использования препаратов этой группы (рис. 60).

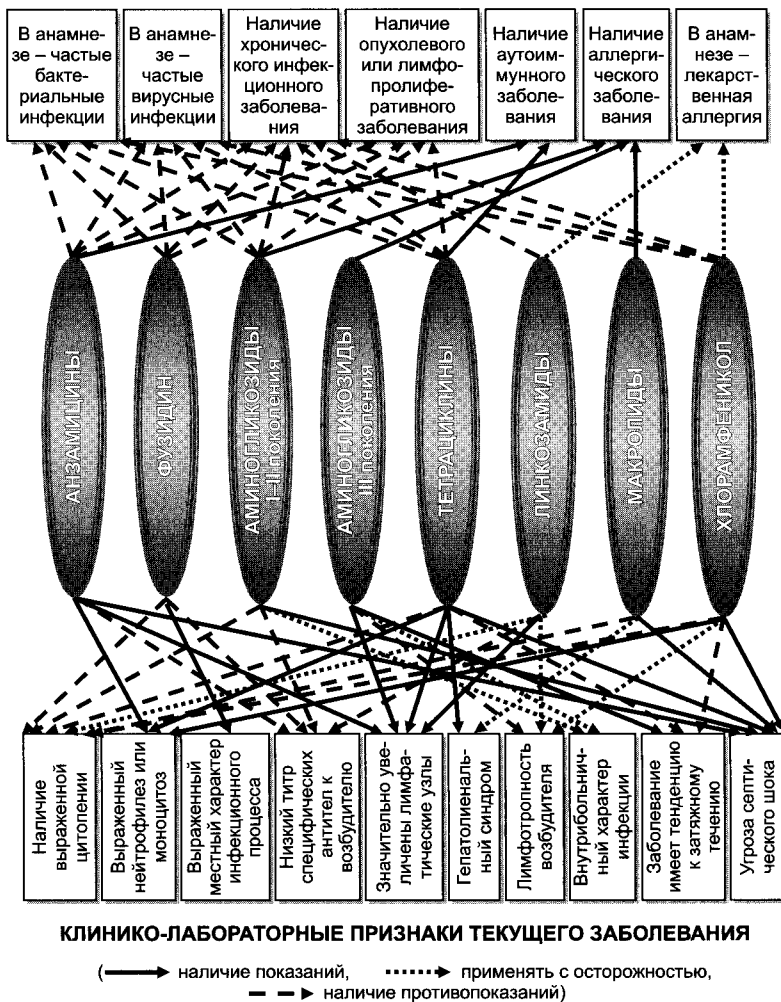
Тетрациклины хорошо известны своей способностью подавлять иммунный ответ. Эти антибиотики как отдельная группа препаратов характеризуются большим числом сопутствующих биологических эффектов. В связи с этим иммуносупрессивные проявления неантимикробных качеств данных препаратов во многом зависят от состояния макроорганизма, хотя и исключают их применение у больных со сниженным иммунитетом.

Линкозамиды обладают относительно мягким иммуносупрессивным свойством, переходящим в эффект дозозависимого иммуномодулятора. Это обуславливает необходимость каждый раз при назначении препаратов этой группы тщательно подбирать дозу и оценивать состояние иммунной системы организма-хозяина.

Аналогичную оценку следует дать и макролидам с той только разницей, что при назначении этих антибиотиков огромное значение приобретают их противовоспалительные эффекты и влияние на секреторную активность слизистых оболочек. В связи с этим макролиды широко применяют при аллергических поражениях дыхательных путей, а также при заболеваниях полости рта, когда удается достичь максимального равновесия между антимикробным и противовоспалительным действием данных препаратов.

Что касается хлорамфеникола, то его способность к иммуносупрессии тесно связана с миелотоксическими свойствами данного антибиотика. В связи с этим любые нарушения цитодифференцировки в иммунной системе создают противопоказания к назначению хлорамфеникола.

## ИСХОДНЫЕ ПРИЗНАКИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА



**Рис. 60.** Некоторые иммунологические показания и противопоказания к назначению антибиотиков, ингибирующих синтез микробных нуклеиновых кислот и белков

Заключая данный обзор, следует подчеркнуть, что достижения медицинской науки последних лет позволяют совершенно по-новому подойти к понятию *рациональной химиотерапии*, которое должно включать в себя не

только знание антимикробных свойств и фармакодинамики антибиотиков, целесообразного подхода к их выбору и сочетанному применению, но и учитывать все многообразие их иммуотропных эффектов.

- \*  $\beta$ -лактамы: пенициллины
- \*  $\beta$ -лактамы: цефалоспорины
- \*  $\beta$ -лактамы: карбапенемы и монобактамы
- \* Гликопептиды и липопептиды
- \* Полимиксины и грамицидины
- \* Полиены
- \* Анзамицины и фузидин
- \* Аминогликозиды
- \* Тетрациклины и глицилциклины
- \* Линкозамиды
- \* Макролиды
- \* Амфениколы
- \* Хинолоны и фторхинолоны

В книге с разных позиций рассматривается взаимодействие антибиотиков с иммунной системой: для сопоставления механизмов антимикробного, фармакологического и иммуотропного действия приводятся сведения о классификации антибиотиков и их отдельных групп; анализируются антимикробные свойства препаратов и их основное назначение; рассматриваются основные особенности фармакодинамики; проводятся параллели между отдельными по химической структуре препаратами и способами их воздействия на компоненты иммунной системы; излагаются некоторые результаты собственных исследований по иммунологическим аспектам применения антибиотиков, в частности, в стоматологии; делается попытка прогнозировать направления дальнейшего использования в медицине способности антибиотиков к иммуномодуляции.

купить с почтовой доставкой  
можно на сайте издательства

[www.medprint.ru](http://www.medprint.ru)

