

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW OF LITERATURE

УДК 615.33.015.46

АЗИТРОМИЦИН: АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В.Г. Майданник, В.Д. Срибная

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г.Киев

Azithromycin: Antibacterial and non-antibacterial effects

Maidannyk V.G., Sribnaya V.D.

A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The review deals with the urgent problem of modern medicine – antibacterial and non-antibacterial effects of macrolides, particularly azithromycin, *in vitro* and *in vivo*. The discussion of the mechanisms of immunoreactive and anti-inflammatory effect of azithromycin, analyzed a database of modern non-antibacterial its effects. Prospects for clinical application of azithromycin in various diseases, particularly in the pathology of the respiratory system

Keywords: macrolides, azithromycin, antibacterial effects, immunomodulating effects.

Азитромицин: Антибактериальные и неантибактериальные эффекты

Майданник В.Г., Срибная В.Д.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Обзор посвящен актуальной проблеме современной медицины — антибактериальным и неантибактериальным эффектам макролидов, в частности азитромицина, *in vitro* и *in vivo*. Обсуждаются механизмы иммуноактивного и противовоспалительного действия азитромицина, анализируется современная база данных о его неантибактериальных эффектах. Показаны перспективы клинического применения азитромицина при различных заболеваниях, особенно при патологии дыхательной системы.

Ключевые слова: макролиды, азитромицин, антибактериальная активность, иммуноактивное действие, противовоспалительная активность.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад. НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

Азитромицин — первый 15-членный макролид, содержащий атом азота в агликоновом кольце эритромицина, положил начало новой группе антибиотиков — азалидов. Указанная модификация молекулы привела к тому, что азитромицин обладает существенными преимуществами перед эритромицином. В частности, имеет большую широту спектра действия, более высокую бактерицидность, стабильность в кислой среде, характеризуется более полным всасыванием, пролонгированной тканевой и клеточной фармакокинетикой, более полным клиническим эффектом и лучшей переносимостью. Препарат разработан фармацевтической компанией Pliva (Хорватия) и представлен на рынке Украины под торговым названием сумамед [1-3].

Цель настоящей статьи — проанализировать и обобщить данные литературы о антибактериальных и неантибактериальных эффектах азитромицина, а также перспективах их использования в клинической практике.

Спектр антимикробного действия. Сравнительные *in vitro* данные чувствительности для эритромицина, кларитромицина, азитромицина и телитромицина показаны в табл.1.

Наибольшая активность азитромицина как представителя класса макролидов отмечена в отношении грамположительных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов). Азитромицин, как и все макролиды, не активен в отношении энтерококков [4].

В отношении грамотрицательной микрофлоры значимым отличием азитромицина можно назвать его высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae* (максимальную среди всех макролидов), включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы. Азитромицин умеренно активен в отношении *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, однако менее активен, нежели кларитромицин, в отношении *Helicobacter pylori* [5,6].

Одной из наиболее клинически важных характеристик является высокая активность азитромицина в отношении «атипичных» и внутриклеточных патогенов, а также возбудителей инфекций, передающихся половым путем. Препарат действует на *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, причем в отношении микоплазм он более активен, чем эритромицин и кларитромицин. Азитромицин является одним из двух макролидов, активных *in vitro* в отношении *Mycoplasma hominis*. Он действует на *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* [7-11]. Значения МПК азитромицина составляют для *M. pneumoniae* 0,03 мг/л, *C. trachomatis* — 0,125 мг/л.

В настоящее время имеются как лабораторные, так и клинические данные, свидетельствующие об активности азитромицина в отношении некоторых видов возбудителей малярии (*Plasmodium* spp.), токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), коклюша (*Bordetella pertussis*), болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), а также комплекса *Mycobacterium avium* [12-16]. Азитромицин является наиболее активным препаратом среди всех макролидов в отношении *Brucella melitensis*, *Rickettsia rickettsii* др. [17, 18].

Механизм действия и резистентности. Механизм действия азитромицина аналогичен эритромицину. Он подавляет синтез белка в бактериальной клетке. Основной точкой приложения является 50S субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Все макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов они могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счет возможности создания более высоких внутриклеточных концентраций [19, 20].

Таблица 1

Сравнительная *in vitro* активность макролидных/кетолидных антибиотиков*

Организм	Эритромицин	Азитромицин	Кларитромицин	Телитромицин
Грамположительные аэробы				
<i>Streptococcus pyogenes</i>				
чувствительные к эритромицину	0.06–0.12	0.12–0.25	0.06–0.12	0.03
ermA устойчивость	1–32	16–32	2–16	0.015–0.25
ermB устойчивость	>64	>64	>64	>8
mefA устойчивость	8–16	8	8–16	0.25–1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
чувствительные к эритромицину	0.03–0.12	0.06–0.25	0.03–0.12	0.08–0.03
устойчивые к эритромицину ermB	≥32	≥64	≥64	0.125–0.5
устойчивые к эритромицину mefA	8–16	8–16	8	0.25–1
Грамотрицательные аэробы				
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2–4	4–16	2–4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.125–0.25	0.06–0.12	0.12–0.25	0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.12–2	0.25–2	0.06–0.25	0.015–0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.5	0.25		0.12
Другие патогены				
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06–0.25	0.125–0.25	0.03–0.06	0.06–0.25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤0.015–0.06	≤0.015	≤0.015–0.03	≤0.015

Примечание. * - Значения выражены как MIC 90 (мг/л). Диапазоны указывают различные значения, показанные в ссылках.

В основе приобретенной резистентности к макролидам лежит несколько механизмов [21]. В частности, у большинства бактерий устойчивость возникает в результате модификации мишени действия (MLSB резистентность). При этом происходит метилирование аденина в 23S-субъединице рибосомальной РНК, обусловленное наличием у бактерий особых *erm*-генов (*erythromycin ribosome methylation*), ответственных за синтез белков метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия [22]. Известно около 20 *erm*-генов, кодирующих синтез фермента метилазы; они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазидах, так и на хромосомах. Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32–64 мг/л). Описано два варианта синтеза метилазы: конституитивный (природный) и индуцибельный. При конституитивном синтезе фермента, не зависящем от внешних условий, бактерии проявляют резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, имеющему структурное сходство с макролидами. Этот тип резистентности получил название MLSB типа. При индуцибельном синтезе фермента для его начала необходима индукция, осуществляемая у стрептококков всеми макролидами и линкозамидами; следовательно, микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам [22]. Кроме того, возможны мутации в рРНК и мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22.

Существует второй механизм развития резистентности — активное выведение антибиотиков из микробной клетки (эффлюкс) за счет помпы, осуществляемое несколькими транспортными системами. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая генами *mefA* и *mefE* [23]. Такой тип резистентности распространен среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортёр выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 3 мг/л). При этом сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам — М-тип. Имеются также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение линкомицина или олеандомицина [24].

Известна также ферментативная инактивация (описана у некоторых штаммов энтеробактерий, в первую очередь *Escherichia coli*, и у ряда грамположительных микроорганизмов, но она существенного клинического значения не имеет).

В отношении всех макролидных антибиотиков достаточно четко показано, что уровень резистентности к ним, в том числе и региональный, напрямую зависит от частоты применения самих макролидов. Также следует отметить, что в настоящее время клинически значимая резистентность к макролидам, в том числе и к азитроми-

цину, у *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* отсутствует [24].

Одной из основных проблем сегодняшнего дня является устойчивость к макролидам пневмококков, существенный рост которой был отмечен еще в начале 90-х годов прошлого века. Частота резистентности пневмококков колеблется в зависимости от региона и составляет от 1-4% (Швеция, Нидерланды и др.) до 80% (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [3].

Однако следует подчеркнуть, что в России проблема резистентности пневмококков к макролидам не является злободневной, наиболее весома проблема устойчивости к котримоксазолу и тетрациклинам. Количество резистентных к азитромицину пневмококков находится в пределах всего 6%, что приблизительно соответствует количеству резистентных штаммов к кларитромицину и эритромицину [3].

По механизму резистентности к макролидам у пневмококков в России доминирует эффлюкс (>60%), хотя также встречаются и метилирование рибосом, и мутации в рибосомальных белках. Резистентные штаммы наиболее часто обнаруживаются у детей (особенно находящихся в закрытых детских коллективах), у пациентов после недавней госпитализации и в случаях выделения пенициллинорезистентных штаммов [3].

Механизм резистентности к макролидам является одним из предопределяющих факторов клинической эффективности лечения. Показатели МПК в отношении резистентных штаммов *S. pneumoniae* с *ermB*-детерминированным механизмом устойчивости, как правило, превышают 128 мг/л, что значительно превышает возможные концентрации макролидов в крови или жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), в связи с чем клиническая неэффективность достаточно предсказуема. С другой стороны, если резистентность определяется геном *mefA*, показатели МПК в большинстве случаев находятся в пределах допустимых значений для достижения оптимальных терапевтических концентраций в крови и ЖВА, в частности при назначении стандартных доз не только 16-членных макролидов, но и других представителей класса макролидов [3].

Другой потенциальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes*. Хотя в России и США количество резистентных к азитромицину штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7-8% [24, 25], есть сообщения из отдельных центров (Китай), где уровень резистентности к макролидам, в частности к эритромицину, достигает 90% и более. Доминирующим механизмом резистентности в России у *S. pyogenes* является эффлюкс, кодируемый геном *mefA* [3].

Однако к настоящему времени накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о том, что макролиды не только обладают известными антибактериальными свойствами, которые предопреде-

ляют их широкое клиническое применение, но и оказывают многочисленные неантибактериальные эффекты, что позволяет обсуждать перспективы их «нетрадиционного» использования [26-29]. В частности, макролиды могут уменьшить чувствительность пролонгированного воспаления, увеличить клиренс слизи, предотвратить образование бактериальной биопленки и усилить или уменьшить активацию иммунной системы. Более того, макролиды могут повлиять на активность фагоцитов путем модификации их вспомогательных функций (хемотаксис, фагоцитоз, окислительный взрыв, бактериальное убийство и производство цитокина) [26-29].

Иммуноактивное и противовоспалительное действие. Растущее количество фактов установило, что макролиды могут индуцировать противовоспалительные эффекты. Последние – зависимы от времени и дозы, а основные механизмы остаются понятными не полностью, поскольку в реализации противовоспалительного эффекта участвует большое количество цитокинов. Они представляют собой белково-пептидные факторы, которые синтезируются клетками и осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий [30].

Цитокины являются химическими курьерами иммунной системы, которые координируют характер, интенсивность и продолжительность иммунного ответа [31]. Основными провоспалительными цитокинами являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ИЛ-6 и ИЛ-12. Хемокины – это подгруппа цитокинов, влияющих на хемотаксис. Примеры включают в себя ИЛ-8 (CXCL8), из которых кератиноцит хемоаттрактант (КС) является мышинным гомологом, а макрофагальный воспалительный протеин-1 (MIP-1; CCL3), MIP-2 (CXCL2), хемоаттрактант для моноцитов протеин-1 (MCP-1; CCL2), эпителиальный нейтрофил-

активированный протеин-78 (ENA-78; CXCL5) регулируются активацией нормальных Т-клеток (RANTES; CCL5). Противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10 и антагонист рецептора ИЛ-1, регулируют воспалительный ответ, например, они подавляют выработку или противостоят воздействию провоспалительных цитокинов [32].

Несколько исследований *in vitro* оценивали воздействие макролидов на выработку цитокинов эндотелиальными, эпителиальными и воспалительными клетками, которые подверглись влиянию патогенов, обычно вызывающими внебольничную пневмонию. В целом эти исследования показали, что макролиды, в частности азитромицин, имеют подавляющее влияние на секрецию цитокинов несколькими типами клеток (табл.2).

Результаты проведенных исследований позволяют констатировать, что азитромицин в системе *in vitro* способен снижать секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов в культуре клеток у экспериментальных животных и больных, страдающих различными заболеваниями (табл.2). Этот эффект, являющийся по сути иммуномодулирующим, носит нелинейный характер — поначалу под воздействием макролидов происходит кратковременный «всплеск» воспалительной реакции с последующим устойчивым снижением продукции цитокинов до нормальных значений. Подобная фазность действия была, в частности, наглядно продемонстрирована при применении азитромицина [33]. Этот эффект обнаруживался независимо от того, использовались ли для стимуляции клеток жизнеспособные или нежизнеспособные бактерии, или бактериальные продукты. Это укрепляет мнение о том, что во время лечения макролидами происходит усиление иммунного ответа.

Таблица 2

Воздействие азитромицина на синтез цитокинов *in vitro* в зависимости от типов клеток [28]

Тип клетки	Модель	Макролид	Патоген/стимуляция	Влияние на выработку цитокинов	Отсутствует влияние на выработку цитокинов	Комментарии
Бронхиальный эпителий	Человек	AZM	<i>M. pneumoniae</i> мембранная фракция	-	ИЛ-8	MXF тоже не подавлял ИЛ-8
Бронхиальный эпителий	Человек	AZM	TNF- α	↓ ИЛ-8	-	MXF подавлял ИЛ-8, но только высокие концентрации
Эндотелий	Человек	AZM	<i>S. pneumoniae</i>	↓ ИЛ-8а, MCP-1	-	-
Эндотелий	Человек	AZM	TNF- α	↓ ИЛ-8,		
MCP-1	-	-				
PMNs	Человек	AZM	<i>S. pneumoniae</i> лизат	-	ИЛ-8	Непродолжительный инкубационный период
PBMCs	Человек	AZM	TSST-1	↓ ИЛ-2,		
TNF- α , IFN- γ	-	AZM подавлял сильнее, чем ERY и CLR				

Примечание: ↓ – значительное понижение; AZM - азитромицин; CLR - кларитромицин; ERY - эритромицин; IFN - интерферон; ИЛ - интерлейкин; MCP – хемоаттрактант для моноцитов; MXF - моксифлоксацин; PBMC - периферические мононуклеарные клетки крови; PMN - полиморфноядерные лейкоциты; TNF- α - фактор некроза опухоли - α ; TSST-1 - токсин синдрома токсического шока-1.

• а Замечена тенденция к снижению, но снижение никогда не было значительным.

Следом за экспериментами *in vitro* влияние макролидов на выработку цитокинов при воспалении изучалось в нескольких исследованиях *in vivo*. В частности, влияние азитромицина на течение микоплазменной пневмонии изучали на 2-месячных мышах линии BALB/c, которым интраназально вводили *Mycoplasma pneumoniae* в количестве 107-108 колониеобразующих единиц (КОЕ) [34]. Азитромицин назначали через 24 часа после введения *M. pneumoniae* и вводили его подкожно в дозе 50 мг/кг массы тела однократно (доза 1 мг в 0,1 мл на мыш) или по 10 мг/кг один раз в сутки в течение 5 дней (доза 0,2 мг в 0,1 мл на мыш). В группе сравнения животным вводили стерильный раствор воды в течение 5 дней, начиная через 24 ч после заражения *M. pneumoniae*. Результаты исследований свидетельствуют, что введение азитромицина животным с микоплазменной пневмонией приводит на 4-й день от начала заражения к значительному снижению ИЛ-12, TNF- α , хемоаттрактанта для кератиноцитов (КС), хемоаттрактанта-протеина для моноцитов-1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного протеина-1 α (MIP-1 α) в бронхоальвеолярном лаваже [34]. Следует отметить, что статистически значимых различий в уровне цитокинов и хемокинов между разными схемами применения азитромицина не наблюдалось. Обращает внимание, что гиперреактивность дыхательных путей, определяемая после воздействия метахолина, была значительно уменьшена у мышей, получавших ежедневные дозы азитромицина только на 7-й день ($P < 0,05$) [34].

Как известно, полиморфноядерные нейтрофилы (PMN) – это преобладающие клетки, которые проникают в ткань на ранних стадиях воспалительного ответа. За это время хемокины активируют PMN, что приводит к адгезии этих воспалительных клеток, например, к эндотелию, и к последующей трансэндотелиальной и трансэпителиальной миграции [31]. Сигнал об активации стимулирует метаболические процессы для создания респираторного взрыва в PMN, которые вырабатывают активные формы кислорода и реактивные формы азота. Хотя эти вещества играют важную роль в уничтожении различных микроорганизмов, они также могут способствовать повреждению тканей при чрезмерном воспалительном ответе [35].

В настоящее время не вызывает сомнения, что патогенез бактериальных инфекций в дыхательных путях является результатом сочетания факторов вирулентности бактерий и воспалительного ответа [36,37]. При этом, как известно, эукариотические клетки гибнут либо путем некроза, либо апоптоза. Когда PMN в воспаленных тканях погибают от некроза, то клетки набухают и их плазматические мембраны разрываются. Цитотоксические соединения, такие как эластаза, хлорноватистая кислота и радикалы кислорода, выходят из нейтрофилов в местах острой инфекции и могут повредить окружающие

ткани, вызывая некроз соседних нейтрофилов [38, 39]. Таким образом, поврежденные нейтрофилы содействуют выходу более цитотоксических соединений и медиаторов воспаления, которые усиливают воспаление [40]. Напротив, когда нейтрофилы погибают путем апоптоза (так называемая запрограммированная гибель клеток), они теряют способность к выходу гранул ферментов. Мембрана PMN остается неизменной, цитоплазма и ядро становятся более плотными и ДНК расщепляется до моно- и олигонуклеосом (которые обычно используются в качестве индикаторов апоптоза) [41, 42]. Апоптотные клетки фагоцитируются макрофагами, стимулируя различные поверхностные сигнальные молекулы, в том числе фосфатидилсерина, находящиеся на внешней поверхности мембраны клеток [43, 44]. В отличие от фагоцитоза некротизированных нейтрофилов, фагоцитоз апоптотных нейтрофилов не вызывает высвобождения провоспалительных медиаторов макрофагами [45, 46].

Таким образом, сохранение целостности мембраны PMN и выведение апоптотных клеток из очага инфекции позволяет минимизировать воспаление и повреждение тканей хозяина.

На основании имеющихся результатов, Koch et al. [47] предположили, что в дополнение к своим антибактериальным эффектам, азитромицин может способствовать апоптозу. Поэтому авторы провели исследование, целью которого было определение влияния азитромицина на апоптоз PMN, их окислительные функции и синтез интерлейкина-8 (IL-8) в присутствии или отсутствии пневмококка. Результаты исследования показали, что азитромицин значительно индуцирует апоптоз нейтрофилов в отсутствие *Streptococcus pneumoniae* через 1 ч инкубации ($10,27 \pm 1,48\%$ по сравнению с $2,19 \pm 0,42\%$ в контроле). По данным авторов, стимуляция апоптоза азитромицином происходит до уровня аналогичного тому, который отмечается через 3 ч при индукции TNF- α ($8,73 \pm 1,86\%$) [47]. Вместе с тем, при инкубации в присутствии *Streptococcus pneumoniae* этот эффект был отменен. При этом азитромицин не влияет на окислительный метаболизм PMN и образование IL-8 [47].

Таким образом, азитромицин стимулирует запрограммированное отмирание (апоптоз) PMN, но проапоптотические свойства азитромицина подавляются добавлением бактериального лизата *Streptococcus pneumoniae* к PMN. Подобные опыты с эритромицином, пенициллином или дексаметазоном не привели к подобному усилению апоптоза [47]. Азитромицин не влиял на окислительную функцию PMN, когда эти клетки подверглись воздействию *Streptococcus pneumoniae* [47].

Как известно, азитромицин имеет высокое сродство к нейтрофилам, что облегчает его доставку к месту инфекции [1]. Кроме того, было показано, что многие

макролиды влияют на взаимодействие бактерий и различных иммунных механизмов защиты, в частности, таких как хемотаксис, накопления и биологической активности фагоцитов. В литературе имеются данные об изучении взаимодействия азитромицина с полиморфноядерными нейтрофилами (PMN) *in vitro* и по сравнению с другими макролидами [48]. Было показано, что опсонофагоцитарный киллинг *Staphylococcus aureus* синергически усиливается азитромицином в концентрациях ниже и выше минимальной подавляющей концентрации (МПК). Другие макролиды были эффективны только в субингибиторных концентрациях [48]. По мнению авторов, благоприятное взаимодействие в системе азитромицин-нейтрофилы может объяснить эффективность азитромицина против внутриклеточных возбудителей.

Различные лабораторные исследования показали, что макролиды влияют на структурные клетки легких на клеточном уровне. В эндотелии, предварительно обработанном азитромицином и рокситромицином, а затем, инфицированным *Chlamydia pneumoniae* или стимулированным TNF- α , значительно снижается трансэндотелиальная миграция (ТЭМ) PMN и моноцитов. В эндотелии, обработанном кларитромицином, такой эффект отсутствовал [49]. При этом азитромицин вызывал значительное снижение ИЛ-8 и уровня белка хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1), в то время как рокситромицин значительно снижает только уровень ИЛ-8. Данное исследование указывает на неоднородность в противовоспалительной активности макролидных антибиотиков. Механизмы ТЭМ ингибирования моноцитов и нейтрофилов азитромицином и рокситромицином не совсем ясны, но могут быть частично обусловлены ингибированием синтеза ИЛ-8 и MCP-1 [49].

Как известно, молекулы адгезии необходимы для осуществления миграции нейтрофилов и других клеток воспаления в дыхательных путях в ответ на соответствующие воспалительные сигналы. Есть экспериментальные свидетельства того, что макролиды снижают экспрессию молекул адгезии и, как следствие этого, способствуют разрешению нейтрофильного воспаления дыхательных путей [50].

Нейтрофильное воспаление является одним из ключевых патофизиологических феноменов при диффузном панbronхиолите. Как показали исследования, длительный прием эритромицина при этом заболевании сопровождается значимым снижением числа нейтрофилов и нейтрофильной хемотаксической активности в лаважной жидкости бронхов и одновременно разительным уменьшением содержания ИЛ-8 [51]. Макролиды также ингибируют миграцию нейтрофилов при остром повреждении легких у экспериментальных животных [52]. Подобный эффект объясняется способностью этого класса антибиотиков

подавлять продукцию хемоаттрактантов и снижать экспрессию молекул адгезии [53].

Кроме того, макролиды способны ингибировать нейтрофильную эластазу (данная протеаза стимулирует дегрануляцию муциновых гранул и высвобождение гликопротеина бокаловидными клетками и бронхиальными железами, а также регулирует экспрессию ИЛ-8, молекул адгезии, в частности ICAM-1) [54]. Подобный антиэластолический эффект подтвержден и в отношении матричной металлопротеиназы, в частности, у больных рефрактерной к противовоспалительной терапии бронхиальной астмой [55].

Макролидные антибиотики модулируют также липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. Известно, что лейкотриен В₄ — метаболит арахидоновой кислоты — является важнейшим хемотаксическим фактором нейтрофилов и его содержание закономерно повышается при многих заболеваниях легких [26]. При длительном приеме макролидов концентрация лейкотриена В₄ в лаважной жидкости бронхов и жидкости, выстилающей эпителий слизистой оболочки дыхательных путей, у больных диффузным панbronхиолитом существенно снижается, что коррелирует с уменьшением числа нейтрофилов и нейтрофильной хемотаксической активности [56].

Реактивные кислородные радикалы являются универсальными медиаторами повреждения клеток и тканей. Многочисленные исследования показали, что макролиды посредством стабилизации клеточной мембраны ингибируют генерацию активированными нейтрофилами и эозинофилами супероксида кислорода. В частности, этим антибиотикам приписывают свойство ослаблять мембранодестабилизирующий эффект таких биологически активных фосфолипидов, как фактор активации тромбоцитов и др. [57].

Таким образом, в процессе воспаления можно выделить несколько последовательных процессов: рекрутирование нейтрофилов из сосудистого русла в очаг воспаления с их последующей активацией, сменяющиеся клиренсом этих клеток и разрешением воспалительной реакции. При хронических бронхолегочных заболеваниях происходит перманентное рекрутирование нейтрофильных лейкоцитов в дыхательные пути, затем следует гибель клеток с высвобождением из содержащихся в их цитоплазме гранул цитопатических веществ, усугубляющих повреждение легочной ткани. Следует упомянуть еще одно весьма важное свойство макролидов — способность антибиотиков этого класса индуцировать апоптоз активированных нейтрофилов [58]. Помимо этого, отдельным макролидам (азитромицин) приписывают свойство усиливать фагоцитоз умирающих эпителиальных клеток и нейтрофилов альвеолярными макрофагами [59].

Влияние на адгезию бактерий и образование биопленок. Как известно, адгезия микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей является обязательным условием развития острой и хронической бактериальной инфекции. В частности, у детей, больных муковисцидозом (МВ), наблюдается повышенное прилипание *Pseudomonas aeruginosa* к буккальному эпителию, однако после 3-месячного приема азитромицина показатели адгезии возвращаются к норме [60]. Отчасти это может быть объяснено тем, что азитромицин в концентрациях ниже МПК ингибирует экспрессию флагеллина-4 и подавляет двигательную активность *Pseudomonas aeruginosa* [61]. Примечательно, что данный эффект наблюдается при длительном (многочесном) приеме антибиотика, но отсутствует при его непродолжительном (в течение 2 недель) применении [62].

Имеются многочисленные доказательства того, что макролиды способны ингибировать синтез факторов вирулентности, повреждающих покровный эпителий или стимулирующих цитотоксичность нейтрофилов. При назначении этих антибиотиков в субингибирующих концентрациях нарушается синтез таких факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa*, как экзотоксин А, эластаза, фосфолипаза С, лецитиназа, липаза, пиоцианин и др. [63, 64]. Результаты этих и других исследований позволяют считать, что длительный прием макролидных антибиотиков видоизменяет характер взаимодействия патогена с «хозяином», трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию. Подобный феномен, вполне возможно, имеет и определенное клиническое значение — например, как показано в недавно проведенном исследовании, длительный прием больными муковисцидозом азитромицина сопровождался снижением продукции изолятами *Pseudomonas aeruginosa* фосфолипазы С, что коррелировало с улучшением показателей функции легких (повышение ОФВ1) [65].

Хроническая бактериальная инфекция является главной причиной реактивного воспаления и тканевого повреждения при диффузном панбронхиолите и муковисцидозе. Инфицирующая дыхательные пути *Pseudomonas aeruginosa* (точнее, ее мукоидный фенотип) активно синтезирует альгинат — важнейший компонент бактериальных биопленок, которые способствуют выживанию микроорганизмов в условиях неблагоприятного окружения, делая их устойчивыми к «атакам» антимикробных препаратов и фагоцитов. Одновременно альгинат выступает и как антиген, индуцируя реакции антиген-антитело, итогом чего становится формирование иммунных комплексов. Отложения последних в дыхательных путях инициирует хемотаксис нейтрофилов, что приводит к повреждению тканей [66]. В этой связи весьма интересны данные исследований, доказывающие способность азитромицина в концентрациях ниже МПК ингибировать продукцию альгината и, как следствие этого, снижать образование биопленок и иммунных комплексов [67, 68]. Данное свойство макролидов разрушать биопленки и «возвращать» бактерии в планк-

тонное состояние рассматривается как весомый аргумент в пользу комбинированного применения антисинегнойных и макролидных антибиотиков для достижения надежной эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* [26, 67].

Образование биопленок *Pseudomonas aeruginosa* является одним из частных проявлений реакции «quorum sensing» («ощущение кворума»). Данный термин был предложен в 1994 г. для обозначения восприятия микробными клетками изменений среды, которые наступают при достижении бактериальной культурой некоторой пороговой численности и реакции на эти изменения [26, 69]. Механизм «quorum sensing», следящий за плотностью клеток бактериальной популяции, отвечает и за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции. В недавнем исследовании у больных муковисцидозом неожиданным наблюдением явилась способность азитромицина подавлять у синегнойной палочки межклеточную сигнальную систему «quorum sensing», в результате чего снижалась продукция факторов вирулентности бактерий и ухудшалась ответная реакция микроорганизмов на оксидантный стресс. Помимо этого, под воздействием азитромицина уменьшалась подвижность *Pseudomonas aeruginosa*, что, возможно, и приводило к нарушению формирования биопленки, отмеченному в более ранних исследованиях [26, 70].

Мукорегуляторное действие. Общеизвестно, что объем и биофизические (реологические) свойства бронхиального секрета играют важную роль в регуляции мукоцилиарного клиренса. Гиперсекреция является характерным признаком острого и хронического воспаления дыхательных путей и может вызывать затруднения проходимости бронхов, нарушения мукоцилиарного транспорта и повторные эпизоды респираторных инфекций. Как было показано *in vivo* и *in vitro* макролиды обладают способностью уменьшать бронхиальную секрецию [71, 72]. Примечательно при этом, что подобный мукорегуляторный эффект антибиотиков наблюдается даже в тех случаях, когда процесс избыточного образования слизи в дыхательных путях не связан с бактериальной инфекцией. Эта способность макролидов может быть объяснена изменениями биофизических свойств секрета либо уменьшением выраженности эндобронхиального воспаления.

Имеются доказательства того, что макролиды обладают способностью ингибировать хлоридные каналы эпителия дыхательных путей, стабилизировать гомеостаз Ca^{2+} и, как следствие этого, уменьшать секрецию муцина и воды [73, 74]. В частности, недавно на модели клеток дыхательных путей было показано, что азитромицин не оказывает противовоспалительного действия при муковисцидозе, но при этом восстанавливает выход Cl^- [75]. Кроме того, было показано, что такие макролидные антибиотики, как эритромицин и азитромицин, частично являющиеся агонистами мускариновых рецепторов, подавляют стимулированное выделение слизи, угнетая вход ионов Ca^{2+} в

изолированные клетки подслизистых желез слизистой оболочки дыхательных путей [76].

Впрочем, влияние антибиотиков на ионный транспорт носит острый и зависимый от дозы характер и, по мнению большинства исследователей, не имеет самостоятельного клинического значения [26].

Известно также, что цитокины и липидные компоненты Г(+)-бактерий (липотейхоевая кислота) или Г(-) бактерий (липополисахарид) связываются со специфическими рецепторами клеточных мембран и активируют один или больше путей MAP киназ [77]. После этого MAP киназы активируют факторы транскрипции (NF- κ B, Sp1, AP1), которые вызывают активацию MUC2 или MUC5AC генов, ответственных за синтез гликопротеинов муцина бронхиальной слизи [77]. Активация факторов транскрипции активирует в ядре экспрессию генов муцина (MUC5AC-, MUC5B-генов), расположенных в 11 хромосоме (11p5), что вызывает транскрипцию и трансляцию новых MUC гликопротеинов на рибосомах и их поступление в эндоплазматический ретикулум. В дальнейшем они подвергаются действию гликозилтрансферазы и полностью гликозироанные муцины образуют секреторные гранулы и транспортируются на апикальную поверхность клеток [77].

Показано, что макролиды (азитромицин, кларитромицин) и кетолиды (телитромицин) дозо-зависимо угнетают активность MUC5AC генов, угнетая активность NF- κ B (но не азитромицин), уменьшая продукцию бронхиальной слизи при воспалительных процессах [78].

Таким образом, азитромицин, помимо прямого антибактериального действия, обладает некоторыми противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами *in vitro* и *in vivo*: он уменьшает воспаление, снижает производство реактивных кислородных видов, ингибирует нейтрофильную активацию и мобилизацию, ускоряет нейтрофильный апоптоз и блокирует активацию факторов ядерной транскрипции. Противовоспалительные и иммуномоделирующие действия здесь присутствуют вместе, так как они тесно взаимодействуют общими основными механизмами. Кроме того, азитромицин может уменьшить чувствительность пролонгированного воспаления, увеличить клиренс слизи, предотвратить образование бактериальной биопленки и усилить или уменьшить активацию иммунной системы. Более того, азитромицин может влиять на активность фагоцитов путем модификации их вспомогательных функций (хемотаксис, фагоцитоз, окислительный «взрыв», киллинг бактерий и синтез цитокинов). Указанные свойства азитромицина полезны как при острых (пневмония), так и при хронических воспалительных заболеваниях, таких как диффузный панбронхиолит, муковисцидоз, астма и бронхоэктазия. Использование азитромицина при лечении этих заболеваний приводит к уменьшению степени тяжести заболевания, сокращению времени госпитализации и уменьшению смертности.

Литература

1. Майданник В.Г. Современные макролиды и их применение в клинической практике. К.:ББ «Аванпост-Прим», 2012.-326 с.
2. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am* 2011; 95(4):761–791.
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2006;8(1):18-32.
4. Mendes C.M., Sinto S.I., Oplustil C.P. et al. In vitro susceptibility of gram-positive cocci isolated from skin and respiratory tract to azithromycin and twelve other antimicrobial agents. *Braz J Infect Dis* 2001; 5:269-276.
5. Delmee M., Carpenter M., Glupczynski Y. et al. In vitro susceptibilities of 180 clinical isolates of Haemophilus influenzae to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime, clarithromycin and azithromycin. *Acta Clin Belg* 1996; 51:237-243.
6. Trautmann M., Riediger C., Moricke A. et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against Helicobacter pylori. *Helicobacter* 1999; 4:113-120.
7. Renaudin H., Bebear C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:838-841.
8. Lefevre J.C., Escaffre M.C., Courdil M., Larens M.B. In vitro evaluation of activities of azithromycin, clarithromycin and sparfloxacin against Chlamydia trachomatis. *Pathol Biol* 1993; 41:313-315.
9. Welsh L., Gaydos C, Quinn T.C. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and tetracycline against 13 strains of Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:212-214.
10. Aydin D., Kucukbasmaci O., Gonullu N., Aktas Z. Susceptibilities of Neisseria gonorrhoeae and Ureaplasma urealyticum isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. *Chemotherapy* 2005; 51:89-92.
11. Stout J.E., Sens K., Mietzner S. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against Legionella species using in vitro broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:302-7.
12. Cantin L., Chamberland S. In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against Toxoplasma gondii. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1993-1996.
13. Mortensen J.E., Rodgers G.L. In vitro activity of gemifloxacin and other antimicrobial agents against isolates

- of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl 1):47-49.
14. Hunfeld K.P., Kraiczy P., Wichelhaus T.A. et al. Colorimetric in vitro susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-17.
 15. Ohrt C., Willingmyre G.D., Lee P. et al. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2518-2524.
 16. Bermudez L.E., Yamazaki Y. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3221-3228.
 17. O'Sullivan N., Wise R. Macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 1990; 3: 743-750.
 18. Garcia-Rodriguez J., Bellido J. et al. In vitro activities of new macrolides and rifapentine against *Brucella* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 1993; 37: 911-915.
 19. Hansen L.H., Mauvais P., Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999;31(2):623-631.
 20. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-492.
 21. Зубков М.Н. Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов. *Пульмонология*. 2007; (5):5-13.
 22. Shain C.S., Amsden G.W. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):452-464.
 23. Carbone C., Poole M.D. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. A review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11:107-118.
 24. Козлов Р.С, Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-1. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:154-166.
 25. Richter S.S., Heilmann K.P., Beekmann S.E. et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41:599-608.
 26. Синопальников А.И. Иммуномодулирующие эффекты макролидов: направления возможного клинического применения в пульмонологии. *Тер. архив*. 2011; 83(8):10-20.
 27. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I. et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:479-503.
 28. Kovaleva A., Hilde H. F. Remmelts H.H.F., Rijkers G.T. et al. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(3):530-540.
 29. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3): 590-615.
 30. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007.- 226 с.
 31. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P. et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res* 2009; 2: 1-11.
 32. Backus G.S., Howden R., Fostel J. et al. Protective role of interleukin-10 in ozone-induced pulmonary inflammation. *Environ Health Perspect* 2010;118: 1721-1727.
 33. Culig O., Erakovic V. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429: 209-229.
 34. Rios A.M., Fonseca-Aten M., Mejias A. et al. Microbiologic and immunologic evaluation of a single high dose of azithromycin for treatment of experimental *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrobial Agents Chemother* 2005; 49(9): 3970-3973.
 35. Lange M., Hamahata A., Traber D.L. et al. A murine model of sepsis following smoke inhalation injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391: 1555-1560.
 36. Baarsch M.J., Scamurra R.W., Burger K. et al. Inflammatory cytokine expression in swine experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Infection and Immunity* 1995; 63: 3587-3594.
 37. Chin A.C., Morck D.W., Merrill J.K. et al. Anti-inflammatory benefits of tilmicosin in calves with *Pasteurella haemolytica*-infected lungs. *American Journal of Veterinary Research* 1998;59, 765-771.
 38. Leff J.A., Repine J.E. Neutrophil-mediated tissue injury. In: *The Neutrophil*. Eds: Abramson J.S., Wheeler J.G.- IRL Press at Oxford University Press, Oxford, 1993:229-262.
 39. Vermes I., Haanen C., Steffens-Nakken H., Reutelingsperger C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled annexin V. *Journal of Immunological Methods* 1995;184; 39-51.
 40. Dive C., Gregory C.D., Phipps D.J. et al. Analysis and discrimination of necrosis and apoptosis (programmed cell death) by multiparameter flow cytometry. *Biochimica et Biophysica Acta* 1992;1133: 275-285.
 41. Savill J., Dransfield I., Hogg N., Haslett C. Vitronectin receptor-mediated phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Nature* 1990;343: 170-173.

42. Squier M.K., Sehnert A.J., Cohen J.J. Apoptosis in leukocytes. *J Leukocyte Biol.* 1995;57: 2–10.
43. Savill J.S., Wyllie A.H., Henson J.E. et al. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. Programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest.* 1989; 83: 865–875.
44. Verhoven B., Schlegel R.A., Williamson P. Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995;182: 1597–1601.
45. Cox G., Crossley J., Xing Z. Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. *Am J Respiratory Cell Mol Biol.* 1995;12: 232–237.
46. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J Leukocyte Biol.* 1997;61: 375–380.
47. Koch C.C., Esteban D.J., Chin A.C. et al. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(1): 19–26.
48. Herrera-Insua I., Perez P., Ramos C. et al. Synergistic effect of azithromycin on the phagocytic killing of *Staphylococcus aureus* by human polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(1): 13–16.
49. Uriarte S.M., Molestina R.E., Miller R.D. et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor-. *J Infect Dis* 2002; 185(11): 1631–1636.
50. 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.
51. Kadota J., Sakito O., Kohno S. et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 153–159.
52. Azuma A., Furuta T., Enomoto T. et al. Preventive effect of erythromycin on experimental bleomycin-induced acute lung injury in rats. *Thorax* 1998; 53: 186–189.
53. Ianaro A., Lalenti A., Maffia P. et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 156–163.
54. Gorrini M., Lupi A., Viglio S. et al. Inhibition of neutrophil elastase by erythromycin and flurythromycin, two macrolide antibiotics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2001; 25: 492–499.
55. Simpson J. L., Powell H., Boyle M. J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 148–155.
56. Oda H., Kadota J., Kohno S. et al. Leukotriene B4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 1994; 108: 116–122.
57. Anderson R., Theron A. J., Feldman C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. *Inflammation* 1996; 20: 693–705.
58. Aoshiba K., Nagai A., Konno K. Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 872–877.
59. Hodge S., Flodge G., Brozyna S. et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 486–495.
60. Baumann U., Fischer J. J., Gudowius P. et al. Buccal adherence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis under long-term therapy with azithromycin. *Infection* 2001; 29: 7–11.
61. Kawamura-Sato K., Iinuma T., Hasegawa T. et al. Effect of subinhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 2869–2872.
62. Equi A. C., Davies J. C., Painter H. et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2006; 100: 687–697.
63. Kita E., Sawaki M., Oku D. et al. Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27: 273–284.
64. Molinari G., Guzman C. A., Pesce A. et al. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31: 681–688.
65. Nguyen D., Emond M. J., Mayer-Hamblett N. et al. Clinical response to azithromycin in cystic fibrosis correlates with in vitro effects on *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 533–541.
66. Kobayashi H., Kobayashi O., Kawai S. Pathogenesis and clinical manifestations of chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and its biofilms in the airway tract. *J. Infect. Chemother.* 2009; 15: 125–142.
67. Kobayashi H. Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am. J. Med.* 1995; 99(Suppl. 6A): 26S–30S.
68. Ichimiya T., Takeoka K., Hiramatsu K. et al. The influence of azithromycin on the biofilm formation on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy* 1996; 42: 186–191.
69. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 48(10): 32–39.
70. Nalca Y., Jansch L., Bredenbruch F. et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in

- Pseudomonas aeruginosa* PAOI: a global approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 1680-1688.
71. Tamaoki J., Takeyama K., Tagaya E. et al. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39: 1688-1690.
72. Rubin B. K., Druce H., Ramirez O. E. et al. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 2018-2023.
73. Tamaoki J., Isono K., Sakai N. et al. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 234-238.
74. Kondo M., Kanoh J., Tamaoki H. et al. Erythromycin inhibits ATP-induced intracellular calcium responses in bovine tracheal epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1998; 19: 799-804.
75. Saint-Criq V., Rebeyrol C., Ruffin M. Restoration of Chloride Efflux by Azithromycin in Airway Epithelial Cells of Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2011; 55(4):1792-1793.
76. Lu S., Liu H., Farley J. M. Macrolide Antibiotics Inhibit Mucus Secretion and Calcium Entry in Swine Airway Submucosal Mucous Gland Cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 336(1):178-187.
77. Rose M.C., Voynow J.F. Respiratory Tract Mucin Genes and Mucin Glycoproteins in Health and Disease. *Physiol Rev* 2006; 86(1):245-278.
78. Morinaga Y., Yanagihara K., Miyashita N. et al. Azithromycin, clarithromycin and telithromycin inhibit MUC5AC induction by *Chlamydomyxa pneumoniae* in airway epithelial cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(6):580-586.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com
© В.Г. Майданник, 2013
