

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ВНЕАНТИБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАКРОЛИДОВ И ИХ РОЛЬ В МОДУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

И. А. Зупанец, Е. М. Ткаченко, Т. С. Сахарова<sup>1</sup>

Макролиды — одна из наиболее интересных и перспективных групп антибиотиков. Они занимают одно из первых мест в мире по частоте клинического использования. В последние годы появляются новые факты об особенностях механизма и фармакодинамики макролидов, в частности, о роли их противовоспалительного эффекта. Макролидные антибиотики на первом этапе воздействия усиливают защитные механизмы организма, направленные против инфекции, на более позднем — подавляют воспалительную реакцию, способствуя более быстрому разрешению болезни. В литературе обсуждаются также иммуномодулирующие свойства макролидов, что требует дальнейшего изучения. Особенно перспективным представляется комбинированное лечение, в котором антибиотики сочетаются с препаратами, усиливающими их внеантибиотический эффект и нивелирующими отрицательное влияние на организм. Такой подход позволит существенно повысить эффективность, уменьшить риск побочных эффектов и снизить стоимость лечения.

**Ключевые слова:** антибиотики; макролиды; внеантибактериальная активность; противовоспалительный эффект, иммуномодулирующий эффект

Антимикробные препараты группы макролидов широко используют в клинической практике более 50 лет. За это время они зарекомендовали себя как высокоэффективные и одни из наиболее безопасных антибиотиков с минимальным числом противопоказаний к их назначению. Первым из применяемых в клинической практике макролидов стал эритромицин А, полученный в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. Он явился родоначальником нового класса антибиотиков — макролидов [3, 26].

Основной антибактериальный эффект макролиды оказывают за счет нарушения синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов на этапе трансляции в рибосомах, останавливая процесс формирования и наращивания в них пептидной цепи. Такой механизм действия обуславливает наличие у макролидов постантибиотического эффекта [3, 26]. Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим, в высоких концентрациях макролиды могут оказывать бактерицидное действие [3, 7].

Наиболее широко используют макролиды в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-патологии. Большая часть изученных макролидов способна позитивно воздействовать на бронхиальный эпителий, слизистую оболочку полости носа и гайморовых пазух [31, 32]. Они эффективны у 80 – 90 % пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, обострениями хронического бронхита, острыми средними отитами, острыми синуситами и внебольничной пневмонией [1, 29]. Кроме того, показаниями для назначения макролидов служат инфекции ро-

товой полости, мягких тканей и подкожно-жировой клетчатки, гениталий, токсоплазмоз, заболевания, обусловленные инфицированием *Helicobacter pylori*, дифтерия, коклюш, оппортунистические инфекции у больных СПИДом. В лечении хламидийной и микоплазменной инфекции дыхательных путей у новорожденных, детей и беременных макролиды полностью заменили токсичные для данных категорий пациентов антибиотики [1, 7 – 9, 20].

Высокая эффективность азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей, ЛОР-патологии у взрослых, таких как тонзиллофарингит, острый средний отит, синусит, доказана многими контролируемыми исследованиями. Азитромицин демонстрирует более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния в сравнении с пенициллинами для приема внутрь или цефалоспоридами [1, 5, 7]. В то же время положительный эффект кларитромицина при хронических синуситах может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с противовоспалительным действием, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции [1, 11]. Опубликованы результаты, свидетельствующие о потенциальной возможности уменьшения выраженности полипоза носа при использовании кларитромицина в течение 3 месяцев, что открывает перспективы для консервативного лечения у большей части больных с этой патологией [29].

Азитромицин и кларитромицин уменьшают продукцию фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), оказывающего стимулирующее действие на образование муцина и поддерживающего воспаление бронхиального эпителия [31, 32]. Использование макролидных антибиотиков значительно снижает количество лимфоцитов в бронхоальвеолярных структурах у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) [23]. Уско-

<sup>1</sup> Кафедра клинической фармакологии с фармацевтической опекой (зав. — проф. И. А. Зупанец) Национальный фармацевтический университет, 61002, Украина, Харьков, ул. Пушкинская, 53.

ренному замещению воспаленного эпителия бронхов на нормальный при ХОЗЛ будет способствовать применение азитромицина. Под его влиянием происходит активация фагоцитоза апоптозных клеток бронхиальной слизистой оболочки [27, 33]. Ускорение репаративных процессов во многом объясняет эффективность азитромицина при обострении ХОЗЛ, в том числе и удлинении ремиссии этого заболевания [16].

Рокситромицин уменьшает продукцию муцина в бронхах, что обусловлено его подавляющим эффектом на ряд стимулирующих слизеобразование факторов [14, 23]. Есть данные, что назначение рокситромицина при бронхиальной астме, протекающей без клинических симптомов сопутствующей бактериальной инфекции, приводит к значительному улучшению состояния больных [14, 33]. Применение кларитромицина в течение 8 недель в сравнении с плацебо приводило к значительному уменьшению содержания эозинофилов в крови и тканях, снижению вязкости бронхиальной слизи [15]. Эритромицин снижает повышенную реактивность бронхов, ослабляя, в частности, бронхоспастическую реакцию на гистамин. Возможно, это обуславливает их способность снижать де-

грануляцию тучных клеток, как это было продемонстрировано при применении кларитромицина (в концентрациях, сопоставимых с фармакотерапевтическими) [25].

При длительном назначении макролидов для лечения заболеваний, вызванных *P. aeruginosa*, они способны видоизменять характер взаимодействия микро- и макроорганизма таким образом, что инфекция трансформируется в относительно доброкачественную колонизацию. При этом улучшение клинико-лабораторных показателей предшествует бактериальной санации [28]. Кроме того, 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, которые формирует *P. aeruginosa*. В частности, азитромицин улучшал показатели проходимости дыхательных путей, уменьшал количество образующейся бронхиальной слизи и улучшал ее качественный состав, что улучшало отхождение образующейся мокроты [5, 28]. Именно антиальгинатное и, следовательно, антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность макролидов при диффузном панбронхиолите и муковисцидозе, так как в патогенезе и клинике этих заболеваний существенное значение имеет иммунная реакция, вызванная альгинатом слизи [31].

#### Патогенетическое обоснование применения макролидов при некоторых воспалительных заболеваниях

№ п/п	Механизм действия	Фармакодинамика		Заболевания, при которых возможно применение	Литературные источники		
		Основные эффекты	“Вспомогательные” эффекты				
1.	Ингибирование биосинтеза белка на рибосомах микробной клетки.	Антибактериальный		Острые и хронические инфекционные процессы, обострение хронического бронхита, хламидийная инфекция различной локализации	[3, 18]		
2.	Необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслокации. Общее антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется.	Постантибиотический					
3.	Видоизменение характера взаимодействия микро- и макроорганизма (трансформирование в относительно доброкачественную колонизацию)	Антиальгинатный, антибиопленочный		Диффузный панбронхиолит, муковисцидоз	[12, 28, 31 32]		
4.	Модификация структуры и факторов вирулентности микроорганизмов.	Иммуномодулирующий	Антиэкссудативный	Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, периодонтальные инфекции, гингивиты, ревматоидный артрит	[34]		
	Восстановление баланса Т-хелперов (способствуют снижению отека и формирования застойной лимфоцитарной индукции)		Антиоксидантный, репаративный			[20, 21, 22, 24]	
5.	Создание высоких внутриклеточных концентраций в нейтрофилах, модифицирующее влияние на фагоциты.	Противовоспалительный		Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, <i>H. pylori</i> -ассоциированная патология	[1, 5, 8, 9, 13]		
	Ингибирование выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α		Антицитокиновый			ХОЗЛ, хронические синуситы, гаймориты, полипоз носа, реактивные артриты, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, системная склеродермия, гранулематоз Вегенера, воспалительные миопатии	[2, 4, 9, 12, 19]
	Подавление трансэндотелиальной миграции нейтрофилов и моноцитов, (уменьшение избыточной индукции тканей, которая может вести к замещению соединительной тканью в последующем)		Антиэкссудативный, антипролиферативный			Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, системные заболевания соединительной ткани	[20, 30]

Благодаря уникальным свойствам макролиды широко используются в лечении инфекций различной локализации, являясь альтернативой большинству  $\beta$ -лактамных антибиотиков, однако, большая часть врачей и провизоров еще не знакома с передовыми клинико-фармакологическими доказательствами относительно внеантибиотических свойств, присущих некоторым макролидам.

Макролиды характеризуются не только антимикробным действием, но и небактериальной активностью, прежде всего, противовоспалительным эффектом. Известно, что воспаление является эффективным компонентом интегральной противоинфекционной защитной системы макроорганизма. Воспаление также рассматривают как центральное звено патогенеза широкого круга неинфекционных заболеваний. Противовоспалительный эффект играет существенную роль как в скорости выздоровления, так и в предупреждении хронизации болезней, текущих с инфекционным компонентом. Известно, что инфекционный процесс протекает на фоне различных, в том числе и неблагоприятных, изменений в иммунной системе, что заставляет врачей обращаться к иммуномодулирующей терапии, что приводит к снижению комплаентности и зачастую к полипрагмазии. Антимикробный препарат как минимум не должен оказывать иммунодепрессивное влияние на механизмы иммунной защиты больного, а в идеале — оказывать иммуномодулирующее действие. Так, рядом исследователей макролиды рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы [3, 5, 9, 12, 23]. Одним из основных механизмов иммуномодулирующего действия антибактериальных средств является модификация структуры и факторов вирулентности микроорганизмов.

Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на диапедез активированных липополисахаридами бактерий лейкоцитов в инфекционный очаг. Таким образом, уменьшается избыточная индукция тканей, которая может вести к замещению соединительной тканью в последующем [20]. Лейкоциты движутся в ткани под влиянием хемотаксических факторов. Азитромицин способен уже на раннем этапе подавлять трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов, что имеет безусловное значение для уменьшения индуративных процессов в органах [30].

Определенное значение для антибактериальной активности макролидов имеет их взаимодействие с нейтрофилами. Особенности взаимодействия некоторых макролидов с нейтрофилами объясняют их дополнительный антибактериальный эффект. Макролидные антибиотики в высоких концентрациях накапливаются не только в пораженной ткани, но и в фагоцитах, которые выделяют различные цитокины, оксиданты, ферменты и принимают непосредственное участие в развитии воспалительных заболеваний. Фагоциты быстро доставляют эти антибиотики в очаг инфекции. По степени накопления в данных клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами, он обнаруживается в воспаленных тканях уже через несколько часов после приема и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней [13]. Это позволило использовать его сначала коротким 3-дневным курсом, а в последнее время — и в качестве препарата с однократным дози-

рованием у взрослых и детей [1, 5, 8, 9]. Показано, что концентрации антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24–36%), чем в здоровых тканях, причем они коррелируют со степенью воспалительного отека. В то же время в зоне гистаминового отека, не сопровождающегося нейтрофильной инфильтрацией, накопление азитромицина не отмечается. Таким образом, азитромицин меньше воздействует на неинфицированные ткани в сравнении с другими макролидами [13]. С одной стороны, благодаря своей способности проникать внутрь нейтрофилов и создавать в них высокие концентрации многие макролиды позитивным образом модифицируют функции данных клеток, влияя, в частности, на хемотаксис, активность фагоцитоза, экзоцитоза и киллинг, а с другой — снижение вирулентности бактерий при низких концентрациях макролидов ведет к повышению активности нейтрофилов [1, 3, 24]. По степени накопления в данных клетках азитромицин имеет преимущества перед кларитромицином и эритромицином, что в большей степени повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Кларитромицин, эритромицин и телитромицин, по-видимому, удаляются из моноцитов своеобразной “эфлюксной” помпой, причина чего пока не установлена. Но точно известно, что эти указанные макролиды в отличие от азитромицина действуют неспецифично, проявляя способность проникать во многие клетки иммунной системы, не оказывая там длительного действия вследствие возникающего “эфлюкса”. С этой точки зрения азитромицин как более продолжительно действующий и избирательный агент имеет, несомненно, большие шансы повлиять на воспаление, в том числе хроническое или длительно текущее [18]. Различная способность макролидов накапливаться в пораженной ткани и нейтрофилах стала обоснованием для создания клинико-фармакологической классификации, предложенной на 12-м Международном конгрессе по инфекционным заболеваниям и антимикробной химиотерапии (2006 г.). Препараты первой группы (азитромицин) проникают внутрь лейкоцитов быстрее, медленнее высвобождаются в очаге инфекции, задействуют только фагоцитирующие клетки, в отличие от антибиотиков второй группы (эритро-, клари-, рокситромицин). Таким образом, создаются предпосылки для адресного воздействия, например, азитромицина именно на очаг воспаления, так как ограничение поступления ксенобиотика туда, где он не нужен в данный момент, является дополнительным критерием безопасности при лечении беременных, новорожденных, детей, а также лиц с иммунодефицитами [19, 20].

При применении 14-членных макролидов, являющихся производными эритромицина А, происходит ингибирование “окислительного взрыва” и, следовательно, уменьшение образования высокоактивных окисляющих соединений — оксидантов, непосредственно осуществляющих “киллинг”. За модификацию данной функции нейтрофилов отвечает L-кладиноза — углевод, являющийся компонентом структуры всех производных эритромицина А. Поэтому олеандомицин и 16-членные макролиды, не содержащие L-кладинозу, подобным действием не обладают [21, 22].



Азитромицин вызывает дегрануляцию нейтрофилов и стимулирует “окислительный взрыв” — потребление кислорода, необходимое для осуществления функций макрофагов [24]. Доказательствами дегрануляции нейтрофилов является повышение уровня лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение в макрофагах после приема первой дозы азитромицина. После стандартного курса антибиотикотерапии уровень ферментов в крови остается какое-то время высоким, одновременно — по механизму обратной связи — происходит накопление гранул в нейтрофилах, что обеспечивает пролонгацию антиинфекционной защиты. Так, в частности, в эксперименте на здоровых добровольцах, принимавших сумамед (азитромицин) в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, удалось продемонстрировать уникальное бифазное действие препарата. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и окислительного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. По достижении эрадикации бактерий отмечаются уменьшение продукции ИЛ-8 и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина) [17, 24]. Авторы пришли к выводу, что азитромицин непосредственно после начала применения повышает эндогенные защитные механизмы человека. В более отдаленные сроки он способствует ограничению локального воспалительного процесса и, следовательно, помогает удалить из тканей медиаторы, оказывающие повреждающее действие, и ускорить разрешение воспаления. Кларитромицин действует иначе: он способен непосредственно влиять на процессы перекисного окисления липидов, не позволяя развиваться повреждающему действию свободных радикалов, в отличие от других макролидов может регулировать образование лейкотриена В<sub>4</sub>, ответственно за хемотаксис нейтрофилов, что не позволяет развиваться избыточной лейкоцитарной индукции тканей [12, 17]. Эти факты могут иметь значение для хронических заболеваний, протекающих с инфекцией (хронический синусит, обострение хронического бронхита, хламидийная инфекция различной локализации), в то время как азитромицин, вероятнее всего, будет играть роль и при острых инфекционных процессах.

Макролиды активируют “дремлющие” лейкоциты, т.е. еще не вовлеченные в иммунный процесс, причем даже те, которые до этого “не отвечали” на стимуляцию провоспалительными цитокинами [12]. При этом повышается уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и снижается содержание провоспалительного ИЛ-8. Таким образом, происходит существенное усиление противоинфекционного барьера посредством вовлечения новых пулов лейкоцитов с активацией их функций. Эффект кларитромицина и азитромицина на продукцию ИЛ-8 интересен тем, что в самом начале наблюдается снижение его продукции, затем следует короткий, но значительный подъем, а в последующем — вновь снижение, но уже стойкое [19]. Таким образом, для создания антицитокинового эффекта необходимо курсовое применение макролидов.

Данные некоторых работ свидетельствуют о противовоспалительной активности рокситромицина, которая

может быть связана с его антиоксидантными свойствами и способностью ингибировать выработку цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-3, -4, TNF- $\alpha$ ) [2, 21, 22]. В экспериментальных исследованиях установлено, что по выраженности противовоспалительного эффекта он превосходит кларитромицин и азитромицин.

Имеются данные об иммуномодулирующем эффекте спирамицина, основанном на способности антибиотика тормозить образование ИЛ-2, гиперпродукция которого может играть роль в аутоиммунном поражении тканей [3]. Этот феномен является результатом супрессивного влияния спирамицина на Т-лимфоциты.

Макролиды восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции, что описано для азитромицина, джозамицина и кларитромицина [34]. Это имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, способствует уменьшению их повреждающего действия на клетки хозяина и, как следствие, снижению отека и формирования застойной лимфоцитарной индукции.

В многочисленных исследованиях обоснована целесообразность раннего назначения макролидных антибиотиков, среди которых наиболее эффективен азитромицин, при реактивном артрите, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Это позволяет контролировать патологический процесс, а в ряде случаев предупреждать развитие поражения суставов. При формировании суставного синдрома показан длительный прием антибиотиков. Специалисты НИИ ревматологии РАМН предлагают назначать макролиды до 28 – 30 дней. Длительность курса лечения определяется сроком, за который произойдет замена эпителия уретры, а также возможностью воздействия антибиотика на внутриклеточные формы хламидий [2, 3]. Курсы эффективны при неосложненных очагах инфекции [10].

Комбинация макролидов с другими антибиотиками может обеспечить синергидное (аддитивное) действие. Комбинация  $\beta$ -лактамов с высокими дозами макролидов возможна при эмпирической терапии тяжелых внебольничных пневмоний и предназначена для “перекрытия” атипичных возбудителей, в отношении которых неэффективны  $\beta$ -лактамы. Однако “временное окно”, в течение которого при пневмонии должны быть назначены антибиотики, все время сужается: в настоящее время считается, что наилучшие результаты достигаются в том случае, когда от начала заболевания до старта антибиотикотерапии проходит не более 8 часов. Скорость наступления как антибактериального, так и иммуномодулирующего эффекта азитромицина позволяет высказаться за безусловное включение этого антибиотика в схемы ведения больных пневмонией для суммации противомикробного и иммуномодулирующего эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с высокой антибактериальной активностью и значительным профилем безопасности макролиды обладают рядом внеантибиотических свойств. Макролиды оказывают иммунокорректирующее действие при инфекционном воспалении. Действие их на иммунные структу-

ры прекращается одновременно с окончанием процесса воспаления.

Наиболее изученным с точки зрения иммуномодуляции и противовоспалительного эффекта является азитромицин, клиническая значимость его иммуномодулирующих свойств продемонстрирована уже в клинических исследованиях. Иммуномодулирующие свойства других макролидов требуют дальнейшего изучения.

Особенно перспективно комбинированное применение макролидов с лекарственными средствами, подавляющими отрицательное влияние антибиотиков. Такой подход позволит существенно повысить эффективность, уменьшить риск побочных эффектов и снизить стоимость лечения.

Необходимо изучение механизмов противовоспалительного и, возможно, противоревматического эффектов макролидов, а также их комбинированного применения с потенциальными противовоспалительными и хондропротекторными средствами. В этом плане заслуживает внимания изучение тропности макролидов к суставному хрящу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Синопальников, А. А. Зайцев, *Здоров'я України*, № 7, 37 – 38 (2010).
2. Е. Л. Насонов, *Ревматология: национальное руководство*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2008).
3. Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов, *Современная антимикробная химиотерапия*, 2-е изд., МИА, Москва (2009).
4. О. А. Цветкова, О. О. Воронкова, *Пульмонология*, № 3, 96 – 100 (2005).
5. О. И. Карпов, *Клиническая фармакология и терапия*, **14**(5), 20 – 23 (2005).
6. О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Р. С. Козлов, *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, **11**(3), 218 – 238 (2009).
7. Р. С. Козлов, *Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее*, СГМА, Смоленск (2005).
8. Т. И. Гарашенко, О. А. Денисова, Р. В. Котов, *Вестн. оторинолар.*, № 3, 62 – 63 (2005).
9. Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, О. В. Кладова и др., *Детские инфекции*, № 3, 28 – 34 (2005).
10. Э. Р. Агабабова, Н. В. Бунчук, С. В. Шубин и др., *Научно-практическая ревматология*, № 3, 82 – 83 (2003).
11. A. Cervin, B. Wallwork, A. Mackay-Sim, et al., *Clin. Physiol. Funct. Imagin*, **29**(2), 136 – 142 (2009).
12. B. K. Rubin, J. Tamaoki, *Antibiotics as Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Agents*, Birkhäuser Verlag Basel, Switzerland (2005).
13. D. Girard, S. M. Finegan, M. W. Dunne, M. E. Lame, *J. Antimicrob. Chemother.*, **5**(2), 365 – 371 (2005).
14. D-Y. Kim, K. Takeuchi, H. Ishinaga, et al., *Pharmacology*, № 72, 6 – 11 (2004).
15. H. Amayasu, S. Yoshida, S. Ebana, et al., *Annals of allergy, asthma & immunology*, **84**(6), 594 – 598 (2000).
16. J. Kadota, S. Mizunoe, K. Kishi, et al., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **25**(3), 216 – 220 (2005).
17. J. Tamaoki, J. Kadota, H. Takizawa, *Am. J. Med.*, **117**(9), 5 – 11 (2004).
18. M. Bosnar, Z. Kelneric, V. Munic, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **49**(6), 2372 – 2377 (2005).
19. M. Shinkai, G. H. Foster, B. K. Rubin, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **290**(1), 75 – 85 (2006).
20. M. J. Parnham, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, № 18, 125 – 131 (2005).
21. M. T. Labro, J. El. Benna, H. Abdelghaffar, *J. Antimicrob. Chemother.*, **31**(2), 51 – 64 (1993).
22. M. T. Labro, *Clin. Microbiol. Rev.*, № 13, 615 – 660 (2000).
23. N. Marjanovic, M. Bosnar, F. Michielin, et al., *Pharmacol. Res.*, **63**(5), 389 – 397 (2011).
24. O. Culic, V. Erakovic, I. Cepelak, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **450**(3), 277 – 289 (2002).
25. P. D. Borszcz, et al., *Chemotherapy*, **51**(4), 206 – 210 (2005).
26. R. Jain, L. Danziger, *Curr. Pharm. Des.*, **10**(25), 3045 – 3053 (2004).
27. S. Hodge, G. Hodge, S. Brozyna, et al., *Eur. Respir. J.*, **28**(3), 486 – 495 (2006).
28. S. Kanoh, B. K. Rubin, *Clin. Microbiol. Rev.*, **23**(3), 590 – 615 (2010).
29. S. M. Ragab, V. J. Lund, G. Scadding, *Laryngoscope*, **114**(5), 923 – 930 (2004).
30. S. M. Uriate, R. E. Molestina, R. D. Miller, et al., *J. Infect. Dis.*, № 185, 1631 – 1636 (2002).
31. T. Shimuzu, S. Shimuzu, R. Hattori, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **168**(5), 581 – 587 (2003).
32. T. Shimuzu, S. Shimuzu, *Mediators Inflamm.*, Article ID 265714, 6 p. (2012).
33. Y. Morinaga, K. Yanagihara, et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **22**(6), 580 – 586 (2009).
34. Y. S. López-Boado, B. K. Rubin, *Curr Opin Pharmacol.*, **8**(3), 286 – 291 (2008).

Поступила 11.06.12

## NONANTIBIOTIC PROPERTIES OF MACROLIDES AND THEIR ROLE IN MODULATION OF THE INFLAMMATORY REACTION

I. A. Zupanets, E. M. Tkachenko, and T. S. Sakharova

National University of Pharmacy, ul. Pushkinskaya 53, 61002 Kharkiv, Ukraine

Macrolides is one of the most interesting and promising classes of antibiotics, which occupy one of the first places in the world in the frequency of clinical use. In recent years, new facts have reported about specific features of the mechanism of action and pharmacodynamics of macrolides, in particular, with respect to their anti-inflammatory effect. Unfortunately, many therapists and pharmacists are not familiar with recent advanced in the clinical and pharmacological evidence concerning extra-antibiotic properties characteristic of some macrolides. Macrolides increase defensive mechanisms of the body against infection at the first stage of their action and suppress inflammation at the next stages, which leads to faster resolution of a disease. The immunomodulating properties of macrolides are also discussed and require further investigation. Good prospects are related with combined therapy, in which antibiotics are used jointly with drugs potentiating their extra-antibiotic effect and overwhelming negative effects on the body. This approach will significantly improve the efficiency of therapy, reduce the risk of side effects, and reduce the cost of treatment.

**Key words:** Antibiotics; macrolides; nonantibiotic properties; anti-inflammatory effect; immunomodulating effect