

Е. Н. Гайкевич, Н. В. Еводик

ИММУНОТОКСИЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК СОВРЕМЕННАЯ ПРОБЛЕМА

Научный руководитель: канд. мед. наук К. И. Павлов

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Лаборатория экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии НИЧ

E. N. Haikevich, N. V. Evodik

IMMUNOTOXIC EFFECTS OF ANTI-BACTERIAL MEDICINES AS A MODERN PROBLEM

Tutor: Candidate of Medical Sciences K. I. Pavlov

Department of Microbiology, Virology, Immunology,

Belarusian State Medical University, Minsk

Laboratory of Experimental Medicine, Pharmacology and Toxicology

Резюме. В настоящее время для лечения инфекционных заболеваний человека и животных используют антибактериальные лекарственные средства.

Ключевые слова: токсикология, иммунитет, антибиотики.

Resume. Antibacterial drugs are used to treat infectious diseases in humans and animals.

Keywords: toxicology, immunity, antibiotics.

Актуальность. Антибиотики занимают ведущее место в мире по объему производства и потребления среди всех других групп лекарственных веществ. Всё более актуальными становятся проблемы формирования антибиотикорезистентности микробов, в связи с этим необходима разработка методов преодоления резистентности, исследование и внедрение новых антибактериальных лекарственных средств.

Те или иные токсические эффекты характерны практически для всех групп антибиотиков. Среди побочных эффектов наиболее часто отмечается нефротоксичность, гепатотоксичность, нейротоксичность, аллергические реакции. Есть научные данные о гематотоксичности ряда антибактериальных лекарственных средств. Имеются сообщения о воздействии антибиотиков на гемопоэз и антителогенез. С другой стороны, данные сведения зачастую носят единичный характер и явно не отражают общую тенденцию. Наименее изученным, тем не менее, является иммунотоксичность антибактериальных лекарственных средств.

Цель: дать критический обзор имеющихся в научной литературе данных об иммунотоксических эффектах антибактериальных лекарственных средств.

Задачи:

1. Дать сравнительную оценку показателей токсичности ряда значимых антибиотиков.
2. Выделить наиболее значимые побочные эффекты при доклинических исследованиях на животных.
3. Изучить и проанализировать информацию в международных базах данных по токсичности лекарственных средств.

Материал и методы.

Была проанализирована научная литература, международные базы данных

TOXNET и ChemIDplus, а также паспорта безопасности лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение.

Иммунотоксичность - модифицирующее влияние ксенобиотиков и лекарственных средств на иммуногенез, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и аллергизации организма. Оценку иммунотоксичности фармакологических лекарственных средств проводят в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Обязательному тестированию на иммунотоксичность должны подвергаться новые, оригинальные фармакологические лекарственные средства, а также известные лекарственные средства, для которых отсутствуют данные об изучении иммунотоксичности, рекомендуемые:

- а. для применения длительными повторными курсами;
- б. применения в детской практике, а также для лечения беременных женщин и при назначении в период лактации;
- с. в качестве профилактических средств и контрацептивов;
- д. для использования без назначения врача среди широких слоев населения [1].

Влияние токсических химических веществ (ТХВ) на иммунокомпетентные клетки включает следующие варианты: прямое влияние токсиканта на иммунитет; влияние метаболитов в результате биотрансформации ТХВ в печени (легкие, кожа, лимфоциты); воздействие через центральную нервную систему и эндокринную систему, в частности, вследствие реализации эффектов различных медиаторов, а также гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и других гормонов эндокринных органов; иммунотропное действие ТХВ в качестве антигена; взаимодействие токсиканта, который представляет собой гаптен, с белками с образованием комплекса, который действует в качестве антигена; действие ТХВ в качестве толерогена (в этом случае токсикант отменяет или уменьшает реализацию гуморального или клеточного иммунного ответа) [2].

Для оценки иммунотоксичности используют показатель LD50. LD50 (*lethal dose*) — средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы. Количественной мерой токсичности являются величины, обратные дозам химического вещества, вызывающим токсический эффект (1/LD50). Чем больше величина 1/LD50, тем токсичнее вещество.

В таблице 1 представлены данные LD50 для мышей при внутривенном и внутрибрюшинном введении антибиотиков, анализ данных проводился по международным базам данных токсических веществ. В ходе работы мы суммировали данные для наиболее актуальных АНБ для здравоохранения нашей страны, большинство из которых являются АНБ широкого спектра действия. Амоксициллин и Доксициллин являются безруцептурными, что создает риск бесконтрольного употребления.

Табл. 1. LD50 для мышей при внутривенном и внутрибрюшинном введении антибиотиков

Антибиотики	LD50 для мышей в/в введение	LD50 для мышей в/б введение	Класс токсичности в соответствии с классификацией OECD
Бензилпенициллин	329мг/кг	3500мг/кг	5 (практически нетоксично)
Амоксициллин	500мг/кг	3590мг/кг	5 (практически нетоксично)
Цефазолин	3000мг/кг	нет данных	6 (относительно безвредно)
Гентамицин	43,5мг/кг	235 мг/кг	4 (малотоксично)
Доксициклин	228мг/кг	410 мг/кг	4 (малотоксично)
Азитромицин	нет данных	400 мг/кг	4 (малотоксично)
Ципрофлоксацин	122 мг/кг	1165 мг/кг	4 (малотоксично)

Иммунотоксические эффекты АНБ довольно редко представлены в перечне побочных эффектов. Проанализировав Инструкции по применению, мы обнаружили, что Гентамицин может вызывать супрессию клеточного, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты организма, а Цефазолин и Цефтриаксон в редких случаях - депрессию костного мозга (табл. 2).

Табл. 2. Токсические эффекты антибиотиков

Антибиотики	Иммунотоксичность
Бензилпенициллин	серьезные анафилактические реакции
Амоксициллин	серьезные анафилактические реакции
Цефазолин	редко случаи депрессии костного мозга, анафилактически реакции
Цефтриаксон	редко случаи депрессии костного мозга, анафилактически реакции
Гентамицин	супрессия клеточного, гуморального иммунитета и факторов неспецифической защиты организма
Доксициклин	Гепатотоксичность
Азитромицин	Кардиотоксичность
Ципрофлоксацин	гепатотоксичность, кардиотоксичность

Для более полной характеристики токсических эффектов АНБ помимо LD50 целесообразно использовать TDLo.

TDLo (*toxic dose low*) – это доза, которая является самой низкой на единицу массы тела (обычно указывается в миллиграммах на килограмм), вещества, о котором известно, что оно вызывает признаки токсичности у определенных видов животных. В таблице 3 приведены самые низкие токсические дозы АНБ для людей. Показатель TDLo в отличии от LD50 отражает экспериментальные данные полученные у людей(табл.3).

Табл. 3. TDLo для восприимчивых организмов при приеме антибиотиков

Антибиотики	Восприимчивый организм	TDL ₀	Публикация, з которой взяты материалы
Бензилпенициллин	дети (парентеральное введение)	15000 ед/кг	Lancet. Vol. 1, Pg. 394, 1986.
Амоксициллин	ребенок (введение per os)	300мг/кг	Clinical Pediatrics Vol. 32, Pg. 735, 1993
	мужчины (введение per os)	40 мг/кг	Lancet. Vol. 2, Pg. 707, 1978.
Цефтриаксон	мужчины (внутримышечное введение)	14,28мг/кг	Allergy. Vol. 55, Pg. 415, 2000.
Гентамицин	женщины (внутривенное введение)	8,2 мг/кг	Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Section B: Microbiology and Immunology. Vol. 81
	мужчины (внутримышечное введение)	8 мг/кг	JAMA, Journal of the American Medical Association. Vol. 211, Pg. 123, 1970.
Доксициклин	женщины (введение per os)	68 мг/кг	Postgraduate Medical Journal. Vol. 67, Pg. 313, 1991.
Азитромицин	мужчины (введение per os)	21мг/кг	American Journal of Medicine. Vol. 102, Pg. 217, 1997.
Ципрофлоксацин	мужчины (введение per os)	21 мг/кг	(Annals of Pharmacotherapy. Vol. 29, Pg. 84, 1995.

Тем не менее, несмотря на необходимость исследования токсических эффектов на лабораторных животных, значительный интерес в оценке иммунотоксичности представляют методы *in vitro* с использованием культур клеток, в том числе и клеток ИМС. Преимуществами исследования иммунотоксических эффектов *in vitro* являются:

- а. возможность культивировать широкий спектр клеток различных типов, в том числе из разных тканей и видов, что способствует созданию условий для определения органо- и видоспецифичной токсичности;
- б. тесты быстрые, недорогие и позволяют исследовать специфические механизмы действия исследуемых агентов;
- в. высокая технологичность процесса исследований позволяет проводить скрининг одновременно нескольких веществ и непосредственно на клетках органов и тканей человека;
- г. использование различных линий клеточных культур позволяет выбрать объект для исследования и изолированно изучать специфику токсического действия вещества на клетки различных органов и тканей (гепато-, нейро-, иммунотоксичность и др.) [3].

Выводы:

1. Антибактериальные лекарственные средства обладают иммунотоксическими свойствами.
2. В настоящее время иммунотоксические эффекты являются малоизученными;
3. Иммунотоксические эффекты могут исследоваться методами *in vitro* в

ТОКСИКОЛОГИИ.

Литература

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / под редакцией А.Н. Миронова, Н.Д. Бунаряна [и др.]. – Москва: издательство «Гриф и К», 2012. – С.64.
2. Забродский, П. Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков: Монография / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч – СВИБХБ, 2007. – С.52.
3. Дмитруха, Н. Н. Культура клеток как *in vitro* модель в токсикологических исследованиях / Н.Н. Дмитруха // *Фундаментальні дослідження*. – 2013. – №3(33). – С.50-55.