

УДК 579.841.11.044 + 615.33.015.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНЕРГИДНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Бирюкова С.В., Ягнюк Ю.А., Бомко Т.В.,
Марющенко А.М., Бакуменко А.В.,
Городницкая Н.И., Бондар А.В., Танасов С.В.

ГУ “Институт микробиологии и иммунологии
им. И.И. Мечникова АМН України”

Харьковская медицинская академия последипломного
образования МОЗ Украины

Широкое и зачастую необоснованное применение антибактериальных препаратов привело к формированию множественной резистентности микроорганизмов к применяемым в клинической практике антибиотикам. Это обуславливает необходимость постоянного поиска все новых и новых протимикробных препаратов (ПМП). В то же время, на сегодняшний день количество ПМП, которые разрабатываются в фармацевтических фирмах или проходят клинические испытания, ограничено. За последнее десятилетие FDA (Федеральное ведомство Америки по контролю за регистрацией и оборотом лекарственных препаратов) одобрило лишь 2 новых антибиотика – дорипенем и телаванцин. Кроме того, новые препараты будут значительно дороже и не всегда доступными для населения. Поэтому особую значимость приобретают исследования, направленные на поиск рационального и эффективного использования уже применяемых антибиотиков [1, 2, 3].

Одним из путей решения данной проблемы является способ комбинирования протимикробных препаратов разных фармакологических групп. Многими исследователями в разных странах ведется поиск синергичных комбинаций антибактериальных препаратов, позволяющих, в первую очередь, добиться устранения тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями [4, 5, 6].

Возникновение синергизма в действии антибиотиков, также как и антагонистические взаимоотношения, определяется особенностями механизма их действия. Рассмотрим основные доказанные механизмы синергидного действия антибактериальных препаратов.

Синергизм возникает в результате ингибирования последовательных биохимических реакций. Классический пример такого взаимодействия – синергичное действие триметоприма с сульфаметоксазолом. Эти вещества ингибируют реакции одного и того же биохимического пути обмена веществ бактерий – синтеза фолатов. Сульфаметоксазол подавляет активность фермента дигидроптероатсинтетазы, катализирующего реакцию образования дигидроптеровой кислоты. Последняя далее превращается в дигидрофолиевую кислоту, а триметоприм ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу, превращающий ее в тетрагидрофолиевую кислоту. Недостаток фолатов нарушает транскрипцию и репликацию ДНК бактериальных клеток. Синергидное действие три-

метоприма с сульфаметоксазолом было показано в опытах *in vitro* в отношении различных штаммов бактерий [7], а также *in vivo* с использованием моделей инфекций у животных [8].

К указанной комбинации возникает резистентность, вызванная изменениями фермента дигидроптероатсинтетазы (нечувствительность к сульфониламидам) или снижением аффинности фермента дигидрофолатредуктазы к триметоприму, а также в связи с ослаблением проникновения обоих компонентов в клетку вследствие выработки механизма бактериального эффлюкса [9].

Одним из новых перспективных направлений в создании синергидных комбинаций антибиотиков является введение компонента, подавляющего ферментные системы эффлюкса. Как известно, мембранные системы активного выброса (эффлюкса) антибиотиков – это недавно приобретенный и становящийся все более распространенным, механизм устойчивости микроорганизмов. Бактериальные системы эффлюкса выполняют физиологические защитные и транспортные функции, однако в настоящее время все большее число антимикробных препаратов становятся субстратами и активаторами систем эффлюкса [47]. Это фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклины, β -лактамы, аминогликозиды. Для некоторых систем эффлюкса доказано, что вывод из клетки антимикробных соединений стал первичной функцией этих систем, что обеспечивает многие патогенные бактерии защитой против антибиотиков, поэтому в настоящее время проводятся исследования по поиску эффективных ингибиторов эффлюкса [48].

Синергизм определяется взаимодействием антибиотиков в процессе бактериального синтеза белка, которое может приводить к появлению бактерицидной комбинации, хотя по отдельности антибиотики, составляющие комбинацию, оказывают только бактериостатическое действие. Таким образом взаимодействуют линезолид и рифампицин. Механизм действия нового антибиотика линезолида связан с предотвращением образования комплекса инициации в процессе рибосомального синтеза белка, а рифампицин, связываясь с РНК-полимеразой, предотвращает удлинение цепи РНК, т.е. действие рифампицина осуществляется на более ранней стадии белкового синтеза, чем действие линезолида, и может предвещать его эффект [10]. Линезолид + рифампицин проявляют аддитивность в отношении стафилококков и энтерококков *in vitro* [11]. Исследования на модели, приближенной к фармакодинамике этих препаратов у человека, указывают на появление под действием рифампицина бактерицидной активности у линезолида в отношении пенициллин- и ванкомицин-резистентных штаммов золотистого стафилококка [12]. Также эффективной была эта комбинация в отношении рифампицин-резистентных мутантов *Staphylococcus aureus*. Авторы исследования предположили, что линезолид действует на мутировавшие по РНК-полимеразе бактерии, влияя на их рибосомальный цикл. К сожалению, эта комбинация еще недостаточно изучена в клинических условиях.

Примером синергизма антибиотиков на уровне бактериальных рибосом с появлением бактерицидной комбинации является также относительно новое сочета-

ние гинупристина с дальфопристином. Дальфопристин присоединяется к 23S-участку 50S-субъединицы бактериальных рибосом, изменяет его конформацию, усиливая тем самым способность гинупристина присоединяться к ней. Гинупристин связывается с близлежащим участком 50S субъединицы бактериальной рибосомы и тем самым предотвращает элонгацию полипептидной цепи и способствует выработке не полностью сформированных белковых цепочек. В результате этого взаимодействия у компонентов, обладающих только бактериостатическим действием, появляется выраженное бактерицидное действие. Исследования этой комбинации, проведенные на более чем на 28000 клинических изолятах, полученных в 200 центрах США и Канады, продемонстрировали *in vitro* устранение 90% полирезистентных штаммов при низких значениях МИК – около 1 мкг/мл. К данной комбинации чувствительны в том числе *E. faecium*, метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Clostridium spp.*, *Chlamydia pneumoniae*. Из 4000 изолятов *Staphylococcus pneumoniae* 98% были чувствительны к комбинации, независимо от их чувствительности к β -лактамам или макролидам [13].

Один препарат воздействует на бактериальный фермент (β -лактамазу), инактивирующий другой препарат, путем жесткого присоединения к этому ферменту или путем предотвращения его продукции. Так, антибиотики - ингибиторы β -лактамаз, подавляя активность пенициллиназ путем присоединения к ним, делают пенициллин активным по отношению к β -лактамазы продуцирующим штаммам грамотрицательных бактерий. Клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам в опытах *in vitro* ингибируют плазмидные β -лактамазы *Staphylococcus aureus* и многих энтерококков [14]. Хотя ни один из этих препаратов не обладает собственной выраженной антимикробной активностью, они существенно расширяют спектр действия пенициллинов и цефалоспоринов в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий [15,16]. Эти ингибиторы в сочетании с цефалоспоринами обладают активностью в отношении энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра.

Исследования нового цефалоспорина – цефтаролина – показали, что минимальные ингибирующие концентрации цефтаролина по отношению к β -лактамазпродуцирующим штаммам *Pseudomonas aeruginosa* существенно уменьшались при комбинациях его с тазобактамом. Цефтаролин + тазобактам были индифферентны по отношению к *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa* и синергичны в отношении 100% штаммов *Escherichia coli* и *Klostridium pneumoniae* [17]. Между тем, к комбинациям с ингибиторами β -лактамаз также возникает резистентность. Так, выделены штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие плазмидные β -лактамазы TEM-типа, по отношению к которым клавулановая кислота и ее комбинация с амоксициллином неэффективны.

Поскольку β -лактамазы являются ферментами и по своей сути представляют собой белковые молекулы, теоретически угнетение белкового синтеза в бактериальной клетке может препятствовать их выработке. В этой связи было изучено *in vitro* взаимодействие инги-

биторов белкового синтеза (хлорамфеникола) с пенициллином в отношении пенициллинрезистентных бактерий, продуцирующих β -лактамазы. Действительно, было показано, что хлорамфеникол действовал синергично с β -лактамами антибиотиками в отношении *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, причем синергизм был наиболее выражен в отношении штаммов, продуцирующих β -лактамазы [18]. Эта гипотеза была впоследствии подтверждена фактом снижения содержания β -лактамаз под действием хлорамфеникола. Однако хлорамфеникол только в низких концентрациях (4 мкг/мл) предотвращал продукцию β -лактамаз и вызывал синергизм с пенициллином, а в высоких - в некоторой степени ингибировал его активность.

Комбинации с препаратами, действующими на клеточную стенку бактерий. Механизм этого взаимодействия определяется тем, что один из антибиотиков, нарушая синтез компонентов клеточной стенки, может усиливать проникновение в бактериальную клетку других антибиотиков, в том числе оказывающих исключительно внутриклеточное действие. Возможно также действие антибиотика на пенициллин-связывающие белки мембраны (PBP), что усиливает проникновение β -лактамов в бактериальную клетку.

Так, производные фосфоновой кислоты (фосмидомицин, алафосфалин, фосфомицин) ингибируют начальную стадию синтеза клеточной стенки, а также стимулируют формирование пенициллин-связывающих участков бактерий, что приводит к синергичному взаимодействию с пенициллинами [19]. Фосмидомицин + пенициллин или цефалоспорины проявляют синергизм в отношении *Escherichia coli*, *Klostridium pneumoniae* и *Serratia marcescens*. Комбинации фосфомицина со многими β -лактамами подавляют рост широкого спектра микроорганизмов, включая энтеробактерии, псевдомонады, стафилококки [20]. Однако грамотрицательные палочки менее чувствительны к таким комбинациям. Комбинации производных фосфоновой кислоты находятся в стадии изучения и пока еще не нашли применения в клинике.

Амдиноциллин, являясь β -лактамым антибиотиком, обладает свойством нарушать целостность клеточной стенки бактерий и тем самым усиливать поступление других β -лактамов в клетки грамотрицательных бактерий [21]. В сочетании с β -лактамами он синергично действует на *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella*. Синергизм не проявляется в отношении грамположительных кокков. Интересен факт взаимодействия амдиноциллина, место связывания которого с клеткой – пенициллинсвязывающий белок - PBP-2, с азтреонамом, место связывания которого – подобный белок PBP-3. При комбинации этих антибиотиков в низких (бактериостатических) концентрациях наблюдается быстрый и выраженный бактерицидный эффект по отношению к *E.coli*. Следует отметить, что штаммы, *in vitro* нечувствительные к амдиноциллину, также резистентны к его комбинациям с β -лактамами. Механизм этой резистентности может определяться повреждениями в месте связывания амдиноциллина – белке PBP-2, либо в образовании β -лактамаз, способных гидролизовать антибиотик. Имеются данные о немногочисленных клинических исследованиях сочетаний амдиноциллина с β -лактамами. В них выявлены

преимущества таких комбинаций по сравнению с монотерапией, однако в этих исследованиях участвовало недостаточное число пациентов. Заслуживают внимания данные об успешном лечении тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, амдиноциллином в сочетании с β -лактамами и с аминогликозидами [22], а также урологических инфекций, вызванных *S.marcescens*, амдиноциллином с цефокситином [23].

Ванкомицин, как ингибитор синтеза клеточной стенки бактерий, проявляет синергизм с пенициллинами. Он подавляет синтез пептидогликана бактериальной стенки на более ранней стадии, чем пенициллины, поэтому взаимодействие ванкомицина с пенициллинами или цефалоспоринами можно классифицировать и как последовательное ингибирование общего биохимического пути. Ванкомицин проявляет синергизм с карбенициллином и цефалотином в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов. В отношении *Staphylococcus aureus* у него наблюдается синергизм с цефалоспоринами – цефепимом и цефпиромом, или с имипнемом [24]. Синергизм ванкомицина с пенициллинами показан на моделях стафилококковых инфекций у животных [25]. Комбинации ванкомицина с β -лактамами антибиотиками приводят к бактериостатическому синергизму в отношении ванкомицинрезистентных энтерококков [26]. Синергидная ингибиторная активность ванкомицина с пенициллином, а с добавлением гентамицина – бактерицидная, была показана на модели инфекции у животных, вызванной *E.faecium*. В то же время, по мнению некоторых исследователей [27], многие грамотрицательные бактерии резистентны к сочетанию ванкомицина с β -лактамами *in vitro*. В экспериментах с использованием моделей инфекций у животных были выделены мутировавшие штаммы, резистентные к комбинациям ванкомицин + β -лактамы. Сочетания ванкомицина с другими пенициллинами или цефалоспоринами не применяются в клинической практике, поскольку его концентрации, необходимые для проявления синергизма *in vitro*, высоки (78-2500 мкг/мл) и попадают в интервал доз, вызывающих ототоксичность (80-100 мкг/мл). Кроме того, выявленная в экспериментах на животных резистентность многих энтерококков к указанным комбинациям также делает нецелесообразным их клиническое применение.

На сегодняшний день проводятся широкие исследования комбинаций β -лактамов разных групп. Изучен синергизм импенема и меропенема с β -лактамами других групп в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [28], импенема с ампициллином или амоксициллином - в отношении энтерококков [29], амоксициллина с цефотаксимом - в отношении стрептококков [30]. Установлено, что азтреонам проявляет синергизм с цефтазидимом и цефепимом в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, а также в отношении *Enterobacteriaceae* (с импенемом, цефтазидимом или цефепимом) [31]. Цефтаролин синергичен с меропенемом по отношению к *Klostridium pneumoniae* [32]. Особый случай представляют собой комбинации с цефотаксимом, поскольку этот препарат образует биологически активный дезацетилованный метаболит, который синергично взаимодействует с β -лактамами в отношении *Staphylococcus pneumoniae* и анаэробов [33].

Механизм синергидного действия комбинаций фторхинолонов с другими антибиотиками может быть связан с усилением проникновения β -лактамных антибиотиков в бактериальную клетку после частичного разрушения клеточных стенок вследствие действия хинолонов [34], однако прямые доказательства этого механизма взаимодействия в настоящее время отсутствуют. Сочетание цiproфлоксацина с аминогликозидами обладает, по разным данным, как синергическим, так и антагонистическим действием в отношении энтеробактерий. Так, было установлено, что офлоксацин и гатифлоксацин проявляют синергизм с амикацином в отношении клинических изолятов *Escherichia coli* [35]. В отношении *Pseudomonas aeruginosa* комбинации цiproфлоксацина с аминогликозидами проявляли синергизм по отношению к менее, чем трети изолятов, в то же время комбинации фторхинолонов с различными β -лактамами (цефипирамидом, импенемом) обладали синергизмом по отношению к 70% штаммов [36]. Это различие между комбинациями с аминогликозидами и β -лактамами было показано и для других фторхинолонов в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [37]. Во всех имеющихся многочисленных публикациях относительно комбинаций фторхинолонов (офлоксацина, цiproфлоксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина, тровафлоксацина) с β -лактамами (цефалоспоринами, монобактамами, карбопенемами) в отношении различных бактерий, включая *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia matophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *V.ceracia*, приведены данные как о синергизме, так и об аддитивности или индифферентности, однако случаи антагонизма практически не встречались, за исключением ряда исследований, в которых применялись низкие концентрации антибиотиков – 0,25 минимальная ингибирующая концентрация [38]. Проявления синергизма зависели от активности компонентов, концентраций и использованных методов. В тесте кривых время-эффект синергизм наблюдался чаще, чем при использовании метода шахматной доски. Имеются данные о синергизме фторхинолонов с β -лактамами даже в отношении фторхинолон-резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. В отношении пневмококков также был установлен синергизм фторхинолонов с β -лактамами и гликопептидами. Эти комбинации снижали частоту появления резистентности к фторхинолонам [39]. В экспериментах на животных получены доказательства эффективности использования в отношении пенициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus pneumoniae* комбинаций левофлоксацина с меропенемом или цефотаксимом, а также - гатифлоксацина с цефепимом [40]. В отношении *Vibrio vulnificus* комбинация цiproфлоксацина с цефотаксимом проявила синергизм как *in vitro*, так и *in vivo* [41]. В отношении стафилококков данные о наличии синергизма фторхинолонов с β -лактамами или аминогликозидами немногочисленны. В отношении энтерококков комбинации гатифлоксацина с β -лактамами носят преимущественно индифферентный характер. Синергизм наблюдался при сочетании цiproфлоксацина с ванкомицином или ампициллином, однако только при применении высоких концентраций [42].

Одним из вариантов проявления синергизма является сочетание препаратов, воздействующих на клеточную стенку, с аминогликозидами, которые проявляют свою активность исключительно внутриклеточно. Дока-

зательством такого механизма взаимодействия служат эксперименты на культурах энтерококков - усиление поступления меченого стрептомицина в клетки в присутствии пенициллина, ванкомицина, бацитрацина. Синергизм указанных комбинаций наиболее широко изучается среди всех других сочетаний антибиотиков и в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений в плане получения клинически значимых результатов.

Доказано синергидное действие пенициллина с различными аминогликозидами (стрептомицином, канамицином, гентамицином, тобрамицином, нетилимицином) в отношении энтерококков. Другие пенициллины, такие как ампициллин, карбенициллин, также синергичны с аминогликозидами в отношении энтерококков. Причем среди пенициллинов способность к синергизму с аминогликозидами *in vitro* коррелирует со значениями минимальной ингибирующей концентрации пенициллинов [43]. Так, было установлено, что нафциллин обладал наибольшим синергидным эффектом, далее следовали оксациллин и метициллин. Эти данные подтверждены с использованием как метода кривых время-эффект, так и метода шахматной доски. В отношении клинических штаммов стафилококков также был продемонстрирован синергизм оксациллина и нафциллина в сочетаниях с гентамицином, тобрамицином, нетилимицином и сизомицином. Синергидный эффект в отношении изолятов *Staphylococcus aureus*, продуцирующих пенициллиназу, был выявлен при комбинации цефалотина и канамицина в низких концентрациях (10 и 20 мкг/мл) или оксациллина и цефалотина в высоких концентрациях (50 мкг/мл) с гентамицином (5 мкг/мл). Ванкомицин с гентамицином проявляли синергизм и в отношении метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, обладающих высокой резистентностью к аминогликозидам. В отношении таких штаммов выявлен синергизм амикацина с фузидовой кислотой (новым природным антибиотиком, ингибитором белкового синтеза) [44].

Грамотрицательные патогены также чувствительны к указанным синергидным комбинациям. Хорошо изучено *in vitro* взаимодействие гентамицина с карбенициллином в отношении псевдомонад. Активность гентамицина по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* повышалась в присутствии пиперациллина, тазобактама, азтреонама, имипенема, меропенема, в том числе по отношению к изолятам, нечувствительным к одному или обоим компонентам комбинаций [45]. Причем, синергидные эффекты в отношении *Pseudomonas aeruginosa* таких аминогликозидов как амикацин, тобрамицин, сизомицин и нетилимицин (но не гентамицин) с β -лактамами выявлялись при использовании как метода «шахматной доски», так и метода кривых «время-эффект».

В отношении *Klebsiella* выявлены синергидные комбинации цефалотина с гентамицином (73% штаммов проявляли чувствительность) и цефалотина с гентамицином, клиндамицином или амикацином (69-95% чувствительных штаммов). Амикацин с имипенемом, цефтазидимом или цефотаксимом были синергичны в отношении меньшего числа изолятов *Klebsiella*. Усиление антибактериального эффекта β -лактамов (ампициллина, карбенициллина, цефалотина и др.) в сочетании с аминогликозидами выявлялось также в отношении таких

энтеробактерий как *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* [46].

Таким образом, в настоящее время проводятся многочисленные экспериментальные исследования совместного действия антибиотиков на патогены. Между тем, в связи с постоянным изменением резистентности бактерий к имеющимся антибиотикам, в том числе с возникновением новых механизмов резистентности, а также в связи с появлением новых антибактериальных средств исследования синергизма антибиотиков продолжают оставаться актуальными и направлены на решение новых задач по созданию оптимальных схем лечения тяжелых, угрожающих жизни инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунов, В.А. Многоцентровое исследование антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в Республике Беларусь / В.А. Горбунов, Л.П. Титов, Т.С. Ермакова // *Здравоохранение*. – 2007. – №1. – С. 28-31
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report data summary From January 1992 through June 2004, issued October 2004. // *J. Infect Control*. – 2004. – Vol.32.- P.470-485.
3. Шагинян, И. А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности / И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2005. – Т.7, № 3. – С. 271 – 285.
4. Мостовой, Ю. М. Фармако-эпидемиологический анализ применения анти-биотиков для лечения негоспитальной пневмонии [Текст] / Мостовой Ю. М., Демчук А. В. // *Український пульмонологічний журнал*.-2008.-№3.- С.63-66.
5. Руднов, В.А. Комбинированная терапия тяжелых инфекций: смена представлений [Текст] / Руднов В.А. // *Хирургия*.- 2006.-Т.6.- №2.
6. AI-Hasan, M. N. Betalactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli [Text] / AI-Hasan M. N., Wilson J. W., Lahr B. D., et al., // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.- 2009.- Vol. 53, (4), pp. 1386–1394.
7. Liaw, S.I. In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* [Text] / Liaw S.I., Teng L.J., Hsueh P.R., et al. // *J. Formos. Med. Assoc.*- 2002.- V.101, N 7.- P.495-501.
8. Acar, J.F. Synergistic activity of trimetoprim-sulfametoxazole on gram-negative bacilli: observations *in vitro* and *in vivo*[Text] / Acar J.F., Goldstein F., Chabbert Y.A. // *The Journal of Infectious Diseases*.- 1973.- P.5470-5476.
9. Skold, O. A new dihydrofolate reductase with low trimetoprim sensitivity induced by R factor mediating high resistance to trimetoprim [Text] / Skold O., Widh A. // *J. Biol. Chem.*- 1974.- V.249.- P.4324-4325.
10. Stratton, C. W. Mechanisms of action for antimicrobial agents: general principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 1996, 4th edn (Lorian, V., Ed.), Williams & Wilkins Co., Baltimore, MD, USA. P.579–603.

11. Cha, R. Linezolid and vancomycin, alone and in combination with rifampin, compared with moxifloxacin against a multidrug-resistant and vancomycin-tolerate *Streptococcus pneumoniae* strain in an in vitro pharmacodynamic model[Text] / Cha R., Rubak M.J. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2003.- V.47.- P.1984-1987.
12. Grohs, P. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus* [Text] / Grohs P., Kitzis M.D., Gutmann L. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2003.- V.47.- P.418-420.
13. Jones, R.N. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada[Text] Jones R.N., Ballow C.H., Biedenbach .D.J., et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*- 1998.- V.31.- P.437-51.
14. Anonymous. Piperacillin / Tazobactam // *Med. Lett. Drugs Ther.*- 1994.- V.36.- P.79.
15. Wust, J. In vitro activity of ceftriaxone combined with tazobactam against anaerobic bacteria [Text] / Wust J., Hardegger U. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*- 1994.- V.13.- P.177-181.
16. Vidailiac, C. In vitro activity of ceftaroline alone and in combination against clinical isolates of resistant gram-negative pathogens, including beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*[Text] / Vidailiac C., Leonard S.N., Sader H.S. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2009.- V. 53, N 6.- P.2360-2366.
17. Martinez, J.L. Small plasmids are involved in amoxicillin-clavulanat resistance in *Escherichia coli* [Text] / Martinez J.L., Vincente M.F., Delgado-Iribarren A., et al // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1989.- V. 33.- P.595.
18. Luboshitzky, R. Bactericidal effect of combinations of antibiotics on *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* [Text] / Luboshitzky R., Sacks T., Michael J. // *Chemotherapy.*- 1973.- V.19.- P.354-366.
19. Grossato, A. Effect of non β -lactam antibiotics on penicillin-binding protein synthesis of *Enterococcus hirae* ATCC 9790[Text] / Grossato A., Sartori R., Fontana R. // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1991.- V.27.- P.263-271.
20. Grif, K. In vitro activity of fosfomicin in combination with various antistaphylococcal substances [Text] / Grif K., Dierich M.P., Pfaller K., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*- 2001.- V.48.- P.209-217.
21. Sanders, C.C. Leakage of β -lactamase: a second mechanism for antibiotic potentiation by amdinocyllin[Text] / Sanders C.C., Sanders W.E., Goering R.V. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1987.- V. 31.- P.1164-1168.
22. Sattler, F.R. Efficacy of amdinocillin and lack of nephrotoxicity when combined with a second β -lactam antibiotic for therapy of serious Gram-negative bacillary infections[Text] / Sattler F.R., Hall S., Hanna C.E., et al. // *Am. J. Med.*- 1983.- V.75.- P.106-112.
23. Ward, T.T. Combination of amdinocillin and cefoxitin therapy of multi-resistant *Serratia marcescens* urinary tract infections[Text] / Ward T.T., Amon M.B., Krause L.K. // *Am. J. Med.*- 1983.- V.75.- P.85-89.
24. Totsuka, K. Combined effects of vancomycin and imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in vitro and in vivo[Text] / Totsuka K., Shiseki M., Kikuchi K., et al // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1999.- V.44.- P.455-460.
25. Climo, M.W. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin [Text] / Climo M.W., Patron R.L., Archer J.L // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1999.- V.43.- P.1747-1753.
26. Leclercq, R. Effects of combinations of β -lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci [Text] / Leclercq R., Bingen E., Su Q.H., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1991.- V. 35.- P.92-98.
27. Antimicrobial combinations. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2003, 4th edn (Lorian, V., Ed.),. Williams & Wilkins Co., Baltimore, MD, USA. P.365-412.
28. Matsuda, K. In vitro activity of imipenem combined with β -lactam antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[Text] / Matsuda K., Asahi Y., Sanada M., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1991.- V.27.- P.809-815.
29. Brandt, C.M. Effective treatment of multidrug resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents[Text] / Brandt C.M., Rouse M.S., Laue N.F., et al. // *J. Infect. Dis.*- 1996.- V.173.- P.909-913.
30. Mainardi, J.L. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *E.faecalis* [Text] / Mainardi J.L., Gunmann L., Acar J.F., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1995.- V. 39.- P.1984-1987.
31. Sader, H. S. Contemporary in vitro synergy rates for aztreonam combined with newer fluoroquinolones and beta-lactams tested against gram-negative bacilli [Text] / Sader H. S., H. K. Huynh, and R. N. Jones. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*- 2003. V.47.- P.547-550.
32. Schaadt, R. D. In vitro evaluation of the antibacterial activity of ceftaroline in combination with other antibacterial agents[Text] / Schaadt, R. D., D. A. Sweeney, D. Biek, and G. E. Zurenko // *Abstr. E-279. Progr. Abstr. 47th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Chicago, IL. American Society for Microbiology, 2007, Washington, DC.*
33. Marone, P. Antibacterial activity of combined cefotaxime and desacetyl-cefotaxime against aerobic and anaerobic Gram-negative bacilli[Text] / Marone P., Navarra A., Monzillo V., et al. // *Drugs Exp. Clin. Res.*- 1990.- V.16.- P.629-633.
34. Otsuki, M. The synergic effects of quinolones and oral cephem antibiotics on *Serratia marcescens*[Text] / Otsuki M., and T. Nishino // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1996.- V.38.- P.771-776.
35. Цыганенко, А.Я. Исследование синергизма антибактериальных препаратов, используемых для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных *E.coli* [Text] / Цыганенко А.Я., Гири Е.В. // *Експериментальна і клінічна медицина.*- 2009.- № 3.- С.25-27.
36. Burgess, D.S. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin and levofloxacin along and in combination against *Pseudomonas aeruginosa*[Text] / Burgess D.S., Nathisuwan S. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*- 2002.- V.44.- P.35-41.
37. Visalli, M.A. Determination of activities of levofloxacin, alone and combined with gentamicin, ceftazidime, ceftiprome and meropenem, against 124 strains of *Pseudomonas aeruginosa* by checkerboard and time-kill

- technology [Text] / Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1998.- V. 42.- P.953-955.
38. Visalli, M.A. Activities of three quinolones, along and in combination with wide-spectrum cephalosporins and gentamicin, against *Stenotrophomonas maltophilia*[Text] / Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1998.- V. 42.- P.2002-2005.
39. Cottagnoud, P. Meropenem prevents levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci and acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis[Text] / Cottagnoud P., Cottagnoud M., Acosta F., et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*- 2003.- V.22.- P.656-662.
40. Kuhn, F. Cefotaxime acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis due to penicillin-resistant pneumococci and prevents selection of levofloxacin-resistant mutants in vitro[Text] / Kuhn F., Cottagnoud M., Acosta F., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2003.- V. 47.- P.2487-2491.
41. Tang, H.J. In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus* [Text] / Tang H.J., Chang M.C., Ko W.C., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2002.- V.46.- P.3580-3584.
42. Unal, S. In vitro synergy and mechanism of interaction between vancomycin and ciprofloxacin against enterococci isolates[Text] / Unal S., Flokovitsch J., Mullen D.L., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1993.- V.31.- P.711-723.
43. Marier, R.L. Synergism of ofloxacin and gentamicin against enterococci [Text] / Marier R.L., Jouce N., Andriole V.T. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 1975.- V. 8.- P.571-573.
44. Perwaiz, S. In vitro synergy of fusidic acid and amikacin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [Text] / Perwaiz S., Barakzai Q., Farooqi B.J., Sabir N. // *Med. Sci.*- 2007.- V.23, N 2.- P.245-248.
45. Mayer, I. Investigation of the synergic effects of aminoglycoside-fluoroquinolone and third-generation cephalosporin combinations against clinical isolates of *Pseudomonas* spp. [Text] / Mayer I., Nagy E. // *J. Antimicrob. Chemother.*- 1999.- V.43.- P.651-657.
46. Klustersky, J. Bacteriological and clinical activity of the ampicillin/gentamicin and cephalotin/gentamicin combinations [Text] / Klustersky J., Cappel R., Swings G., et al. // *Am. J. Med. Sci.*- 1971.- V.262.- P.283-290.
47. Paulsen I.T. Microbial Multidrug Efflux: Introduction [Text] / Paulsen I.T., Lewis K. // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*- 2001.- V.3, N 2.- P.143-144.
48. Lomovskaya, O. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy[Text] / Lomovskaya O., Warren M.S., Lee A., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2001.- V.45.- P.105-116.

УДК 579.841.11.044 + 615.33.015.8

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИ-
НЕРГИДНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ (**
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Бирюкова С.В., Ягнюк Ю.А., Бомко Т.В., Марю-
щенко А.М., Бакуменко А.В., Городницкая Н.И.,
Бондарь А.В., Танасов С.В.**

В статье представлен анализ литературных данных, в которых освещаются результаты экспериментальных исследований синергидного действия антибиотиков. Рассмотрены основные механизмы синергидного взаимодействия протимикробных соединений, обозначены перспективные направления для дальнейших исследований.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, синергизм, комбинации антибиотиков.

УДК 579.841.11.044 + 615.33.015.8

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
СИНЕРГІДНОЇ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ (ОБЗОР
ЛІТЕРАТУРИ)

**Бірюкова С.В., Ягнюк Ю.А., Бомко Т.В., Марюшен-
ко А.М., Бакуменко А.В., Городницька Н.І., Бондар**
А.В., Танасов С.В.

У статті наведено аналіз літературних даних, в яких представлені результати експериментальних досліджень синергидної дії антибіотиків. Розглянуті основні механізми синергидної дії антибактеріальних сполук, визначено перспективних напрямків для подальших досліджень.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, синергізм, комбінації антибіотиків.

UDC 579.841.11.044 + 615.33.015.8

EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE SYNERGIC
EFFECT OF THE ANTIBIOTICS

Birukova S.V., Yahnyuk J.A., Bomko T. V.,
Maryuschenko A.M., Bakumenko A.V.,
Gorodnitskaya N.I., Bondar A.V., Tanasov S.V.

In this article was shown analization of the literature, in which the result of the investigate of the synergic effect of the antibiotics was presents. The mainy mechanism of the synergic effect of the antibiotics was studied. It was shown the perspective of the direction for the future researches.

Key words: antibiotic-resistants, synergic effects, combinations of the antibiotic.