

Właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne chemioterapeutyków

Małgorzata Pomorska-Mól

z Zakładu Chorób Świń, Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Antybiotyki są grupą leków bardzo często stosowaną w weterynarii ze względu na swoją udowodnioną aktywność przeciwbakteryjną. Mało jednak mówi się o innych, poza przeciwbakteryjnymi, właściwościach leków z tej grupy. Okazuje się, że antybiotyki poza oczywistymi

interakcjami antybiotyk–patogen, mogą oddziaływać także na układ immunologiczny gospodarza (1, 2, 3). Biorąc powyższe pod uwagę, oczywisty wydaje się fakt, że antybiotykoterapia nie może być postrzegana jedynie, jako interakcja na poziomie patogen–lek. Wykazano, że pod wpływem

działania niektórych antybiotyków dochodzi do zmian w funkcjonowaniu układu immunologicznego, zarówno w obszarze odporności nieswoistej, jak i swoistej (1, 2, 3).

Pionierem w tej dziedzinie był Miecznikow, który już w 1908 r. prowadził badania nad wpływem substancji przeciwdrobnoustrojowych na układ immunologiczny, koncentrując się na immunomodulacyjnych właściwościach guaniny (1). Jedną z najwcześniejszych publikacji dotyczących immunomodulacji spowodowanej antybiotykami została ogłoszona w 1950 r. przez Munozę i Geistera, którzy wykazali, że stężenie chlorotetracykliny wynoszące 0,01 µg/ml znacząco hamowało fagocytozę *Staphylococcus albus* przez ludzkie leukocyty *in vitro*. W innych badaniach wykazano, że anamnesticzna odpowiedź humoralna na toksoid laseczki tężca była

osłabiona u pacjentów, którzy dziennie otrzymali 2–4 g chloramfenikolu, oraz po podaniu trimetoprimu (4).

Od tamtego czasu zagadnieniem tym zajmowało się wielu badaczy, potwierdzając fakt, że leki przeciwdrobnoustrojowe mogą wpływać na funkcjonowanie układu odpornościowego (5, 6, 7, 8, 9). Mogą one także wywierać na organizm działanie toksyczne i immunotoksyczne poprzez wpływ na hematopoezę w szpiku kostnym, powodując neutropenię i agranulocytozę (np. antybiotyki β -laktamowe, chloramfenikol, sulfonamidy, aminoglikozydy), lub bezpośrednio oddziaływanie na układ immunologiczny: anafilaksja, alergja, pseudoalergja (głównie penicylina), choroby autoimmunologiczne związane z nadwrażliwością cytotoksyczną i kompleksów immunologicznych (niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, rumień wielopostaciowy; 2, 5, 6).

Jak powszechnie wiadomo, leki przeciwdrobnoustrojowe stosowane są w leczeniu głównie ze względu na swoje właściwości bakterioobójcze lub bakterioostatyczne. Rodzaj działania, jakie wywiera dana substancja, jest zależny od mechanizmu jej działania, a niekiedy także od stężenia oraz czasu działania. Różny jest też zakres aktywności danego chemioterapeutyku. Do coraz lepiej poznanych zjawisk związanych z działaniem antybiotyków należą także właściwości przeciwzapalne i immunomodulacyjne wpływające na funkcjonowanie układu immunologicznego organizmu, które zostaną omówione w prezentowanym artykule.

Interferencja antybiotyków z mechanizmami odporności nieswoistej

Wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego w zakresie odporności nieswoistej potwierdzono w odniesieniu do wielu antybiotyków (1, 2, 6, 7). W obecności niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych dochodzi do modyfikacji funkcji komórek żernych, zmian w wytwarzaniu markerów i cytokin zapalnych oraz procesów oksydacyjnych („wybuch tlenowy”; 3). Powyższe w warunkach *in vivo* może prowadzić do wygasania przewlekłego odczynu zapalnego. Wykazano także, że niektóre z antybiotyków mogą wpływać na morfologię, metabolizm i/lub zjadliwość patogenów, czyniąc je bardziej wrażliwymi na działanie komórek układu immunologicznego (2, 3, 7). Przykładem może być polimyksyna B, która wykazuje działanie antyendotoksyczne. Związek ten poprzez wiązanie się z tzw. lipidem A, będącym toksyczną częścią lipopolisacharydu (LPS), neutralizuje aktywność endotoksyny. Dzięki temu możliwe jest wygaszenie stanu zapalnego w organizmie (8). Interesujący jest także wpływ antybiotyków

na aktywność leukocytów i makrofagów w procesach fagocytozy. Jednym z proponowanych wyjaśnień zjawisk związanych z modyfikacją funkcjonowania fagocytów w obecności określonego antybiotyku jest wpływ na procesy oskwydatywne i zaburzenie funkcji systemów wytwarzających wolne rodniki w komórkach żernych (2). Za nieswoiste zabijanie patogenów odpowiedzialne są procesy generujące rodniki anionowe (3). Mogą być one także przyczyną nadmiernego stanu zapalnego (zarówno miejscowego, jak i uogólnionego) (3). Przykładami antybiotyków obniżających wytwarzanie wolnych rodników są tetracykliny, penicylina G, aminopenicylina, cefalosporyny, ryfampicyna. Niektóre z nich wpływają na zmiany wytwarzania poszczególnych wolnych rodników, inne na cały szlak aktywacji enzymów oksydacyjnych (2, 9).

Najnowsze badania wykazały, że niektóre antybiotyki zastosowane u pacjentów z sepsą regulują odpowiedź immunologiczną poprzez wpływ na receptory Toll-like (TLR), wpływ na ekspresję cytokin oraz fagocytozę (10). Wykazano, że szczególnie marbofloksacylna, doksycyklina i erytromycyna posiadają silne właściwości immunomodulujące i powinny być one szczegółowo badane pod tym kątem, zwłaszcza w aspekcie ich wykorzystania w leczeniu sepsy (10). W tym samym doświadczeniu antybiotyk β -laktamowy (piperacylina) spowodował nasilenie produkcji cytokin prozapalnych i tym samym intensyfikację stanu zapalnego (10).

Spośród wielu grup czynników przeciwbakteryjnych do najlepiej poznanych w aspekcie działania immunomodulującego i/lub przeciwzapalnego zaliczyć należy chemioterapeutyki z grupy makrolidów, tetracyklin i sulfonamidów (1, 2, 3, 7). Należą tu związki o wyraźnym działaniu modulacyjnym na układ odpornościowy oraz istotnych właściwościach przeciwzapalnych. Pozostałe grupy chemioterapeutyków, tj. aminoglikozydy, chinolony, antybiotyki β -laktamowe i in., także cechują się pewnymi właściwościami immunomodulacyjnymi, jednak ich znaczenie kliniczne jako immunomodulatorów jest obecnie stosunkowo mało poznane. Badania w tym obszarze są niezwykle cenne i potrzebne.

Makrolidy

Makrolidy to grupa obejmująca szereg naturalnych i półsyntetycznych związków przeciwdrobnoustrojowych (11). Cząsteczka makrolidów zbudowana jest z pierścienia laktonowego, do którego przyłączone są zazwyczaj dwa cukry; jeden z nich to aminocukier. Pierścień laktonowy występujący w makrolidach może zawierać od

Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of chemotherapeutics

Pomorska-Mól M., Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute, Puławy

Besides the respective interactions between drugs and pathogens during treatment, chemotherapeutics also directly interact with the host immune system. Some commonly used antibiotics are currently known to influence the innate as well as adaptive immune responses. This review aims at the presentation of antibiotics immunomodulatory mechanisms affecting immune response and exerting anti-inflammatory effects. Many *in vitro* and *in vivo* experiments have indicated the real importance of interrelations existing between acquired immune responses and antibiotics. However, the mechanisms of immunomodulatory activity of antibiotics are still poorly understood and presented data often remain heterogeneous, contradictory or insufficient, but most results published to date revealed the immunosuppressive effect of these drugs. Moreover, anti-inflammatory consequences have been demonstrated for a number of antibiotics, which may be an advantage when treating chronic, systemic or acute infections (e.g. sepsis). Therefore, in the planning rational chemotherapy, the possible influence of antibiotics on the immune system should also be considered in addition to the spectrum of antibacterial activity. Due to the fact that the exact mechanism of interaction requires a deeper explanation, the current data should be an impulse for further research, especially regarding the practical significance of these phenomena and their clinical implications.

Keywords: chemotherapeutics, immunomodulation, anti-inflammatory properties.

14 do 16 atomów węgla (14C, 15C, 16C; 11). Obecnie wydaje się, że głównie makrolidy z 14- i 15-członowym pierścieniem (w tym erytromycyna i jej pochodne, azytromycyna, tulatromycyna) mają znaczące właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne (2, 3). Duże zainteresowanie tą grupą leków wynika głównie z ich szerokiego spektrum działania przy jednocześnie stosunkowo niskim ryzyku działań niepożądanych, w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi.

Wykazano, że makrolidy mogą stymulować fagocytozę, przyspieszać i ułatwiać różnicowanie się makrofagów, a także zwiększać aktywność bójczą makrofagów. W zależności od stężenia antybiotyku i czasu trwania terapii makrolidy mogą wywołać istotny spadek wybuchów tlenowych w fagocytach, obniżyć (rzadziej zwiększyć) wytwarzanie i uwalnianie czynników prozapalnych (TNF-a, TNF- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) z leukocytów i komórek nabłonka oddechowego (2, 12, 13). Jednym z zaproponowanych mechanizmów

wyjaśniających powyższe działania makrolidów jest ich bezpośredni wpływ na szlak kinaz białkowych (PKC) lub szlak fosfolipazo-fosfohydrolazowy (PLD-PPH), będących częścią komórkowego systemu transdukcji (13). Jest to możliwe dzięki temu, że makrolidy ulegają bioakumulacji w komórkach eukariotycznych, w tym w leukocytach i makrofagach, przez co skuteczniej mogą oddziaływać na procesy czynnościowe komórek odpornościowych niż pozostałe grupy antybiotyków. Ponadto przypuszcza się, że makrolidy, podobnie jak linkozamidy, wpływają na regulację ekspresji genów uczestniczących w syntezie cytokin w komórkach eukariotycznych, m.in. hamują aktywność transkrypcyjnego czynnika jądrowego κB (NF κB) w komórkach T stymulowanych przez TNF oraz toksynę gronkowcową (12). Mogą też prowadzić do wzrostu poziomu cyklicznego AMP, co może w pewnym stopniu wyjaśniać wpływ makrolidów na obniżenie wytwarzania mediatorów zapalnych (12). Potwierdzono także hamujący wpływ antybiotyków makrolidowych na proliferację limfocytów.

W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem kurzych komórek fagocytujących wykazano, że tymlikozyna, dzięki swojej lipofilnej naturze, ulega kumulacji w komórkach fagocytujących i prowadzi do wzrostu ich aktywności lizosomalnej (14).

Według Labro (2) efekt działania makrolidów zależy w dużej mierze od dawki oraz czasu ich stosowania. Uważa on, że w terapii krótkoterminowej makrolidy wzmacniają odpowiedź immunologiczną, co jest istotne w chorobach infekcyjnych. Natomiast w przypadku podawania długotrwałego, zwłastka przy stężeniach poniżej stężeń hamujących wzrost drobnoustrojów (subinhibicyjnych), mogą być przyczyną immunosupresji, wykazywać działanie przeciwzapalne i przeciwastmatyczne (2). Makrolidy, jako immunostymulatory poprzez blokowanie chemotaksji neutrofilów do miejsca zapalenia i zmiany ich aktywności, łagodzą przebieg przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych (3). Hamują także powstawanie wolnych rodników lub wyłapują już powstałe, co przyczynia się do ochrony układu oddechowego przed ich działaniem (3, 15).

Tetracykliny

Tetracykliny są antybiotykami wytwarzanymi przez bakterie z rodzaju *Streptomyces*, lub też związkami półsyntetycznymi zawierającymi w swojej cząsteczce czteropierścieniową strukturę hydronaftalenu (16). Korzystne właściwości przeciwbakteryjne i brak poważnych działań niepożądanych doprowadziły do ich szerokiego zastosowania w terapii zakażeń

bakteryjnych występujących u ludzi i zwierząt. Ponadto antybiotyki te przez długi czas stosowane były w produkcji zwierzęcej jako tzw. antybiotykowe stymulatory wzrostu (ASW), przyspieszające wzrost zwierząt gospodarskich. Od 1 stycznia 2006 r. w Unii Europejskiej obowiązuje całkowity zakaz stosowania ASW (17).

W grupie tetracyklin wyróżniamy antybiotyki naturalne i syntetyczne. Do tetracyklin naturalnych należą: chlorotetracyklina, oksytetracyklina, tetracyklina i demeklocyklina, a do tetracyklin półsyntetycznych zaliczamy m. in. metacyklinę, doksycyklinę, minocyklinę i rolitetracyklinę. Tetracykliny można podzielić na 3 generacje: antybiotyki pierwszej generacji, odkryte w latach 1948–1963, drugiej generacji – 1965–1972 r. oraz tetracykliny trzeciej generacji z lat 90. XX w. Według innego podziału wyróżnić można tetracykliny nowej generacji (np. doksycyklina, rolitetracyklina) i tetracykliny starej generacji (np. chlorotetracyklina, oksytetracyklina, tetracyklina). Leki nowej generacji charakteryzują się lepszym wchłanianiem po podaniu doustnym i dłuższym utrzymaniem się w organizmie.

Poza dobrze poznanym działaniem przeciwbakteryjnym wykazano, że leki z tej grupy posiadają także właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne (3, 18). Skutki działania tetracyklin są najbardziej widoczne w procesach hamowania funkcji komórek żernych (2). Leki z tej grupy mogą wpływać na obniżenie aktywności niektórych enzymów, m.in. elastazy, kolagenazy, żelatynazy wydzielanych przez neutrofile lub komórki transformowane. Obniżają także syntezę tlenu azotu i reaktywnych wolnych rodników w granulocytach (2, 13, 19).

Wykazano, że tetracykliny w większości hamują wydzielanie cytokin zapalnych (3). Wydaje się, że zjawisko to może mieć związek z chelatowaniem dwuwartościowych jonów Ca^{2+} i Mg^{2+} lub wyłapywaniem elektronów i utylizacją superaktywnych rodników HOCl z leukocytów wielojądrowych (2, 20). Wykazano pozytywną korelację pomiędzy siłą hamowania syntezy różnych czynników prozapalnych i chemokin a hydrobrowowymi właściwościami antybiotyków z tej grupy oraz stopniem akumulacji antybiotyku wewnątrz fagocytów. Za antybiotyk o najsilniejszych właściwościach w tym względzie uważana jest doksycyklina (2, 20). Wysłunięto także ciekawą hipotezę o potencjalnej przeciwnowotworowej aktywności tetracyklin jako inhibitorów metaloproteinaz (13, 19). Inni badacze wykazali, że antybiotyki z grupy tetracyklin mogą hamować fagocytozę i osłabić chemotaksję (21).

Sulfonamidy, benzylopirymidyny

Leki z tych grup blokują szlak syntezy kwasu foliowego poprzez hamowanie aktywności syntetazy dihydrokwasu foliowego lub reduktazy kwasu dihydrofoliowego (3). Wykazano, że trimetoprim indywidualnie lub w kombinacji z sulfonamidami (np. sulfametoksazolem) wykazuje najsilniejsze właściwości modulujące funkcje leukocytów wielojądrowych (2, 4, 7, 13). Związek ten hamuje chemotaksję neutrofilów poprzez inhibicję szlaku PLD – PPH, co prowadzi do zahamowania wytwarzania wolnych rodników oraz wpływa na funkcjonowanie błon cytoplazmatycznych (2, 4, 7, 13). Niestety wszystkie z wymienionych efektów obserwowano przy stosowaniu dawek przekraczających stężenia terapeutyczne, co w praktyce wyklucza zastosowanie trimetoprimu jako substancji immunomodulującej. Sulfonamidy, w tym sulfalazyna i sulfametoksazol, hamują natomiast procesy fagocytarne w komórkach żernych (2).

Interferencja antybiotyków z mechanizmami odporności swoistej

Wpływ antybiotyków na immunologiczną odpowiedź swoistą jest wciąż relatywnie mało poznany. Dane dotyczące tego, czy i w jaki sposób antybiotyki mogą modulować swoistą odpowiedź immunologiczną, są dosyć ograniczone, aczkolwiek dostępne informacje pozwalają na stwierdzenie, że istnieje zależność pomiędzy antybiotykoterapią i produkcją swoistych przeciwciał oraz powstawaniem uczulonych limfocytów T (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Khalifeh i wsp. (24) zbadali wpływ antybiotykoterapii prowadzonej w okresie szczepień kur przeciwko chorobie Newcastle (ND) na odpowiedź immunologiczną po ekspozycji ptaków na wirus choroby Newcastle (NDV). Okazało się, że zarówno zastosowanie tymlikozyny, florfenikolu, jak i enrofloksacyny w okresie szczepień prowadziło do obniżenia produkcji swoistych przeciwciał w odniesieniu do NDV. Dodatkowo, po stosowaniu antybiotyków doustnie zauważono także zmiany dotyczące odporności komórkowej. Było to związane najprawdopodobniej z bezpośrednim wpływem antybiotyków na fizjologiczną florę przewodu pokarmowego i zmianę jej składu (24).

Roszkowski i wsp. (28), w badaniach prowadzonych na modelu mysim, ocenili wpływ wybranych antybiotyków β -laktamowych oraz klindamycyny na humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Wykazali oni, że antybiotyki β -laktamowe (piperacylina, mezocyklina) hamowały zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną. Ponadto oba wymienione antybiotyki

istotnie upośledzały aktywność proliferacyjną limfocytów. Supresja odpowiedzi humoralnej i komórkowej obserwowana była także po zastosowaniu 7-dniowego leczenia cefotaksymem i amikacyną, jednakże w dużo mniejszym stopniu, niż miało to miejsce w przypadku piperacyliny i mezo-cyliny. Szybciej także następował powrót do wartości obserwowanych przed zastosowaniem antybiotyków.

Zespół pod kierownictwem Demkova (29) wykazał, że zastosowanie rifampicyny u myszy stymuluje produkcję swoistych przeciwciał, ale jednocześnie prowadzi do upośledzenia swoistej odpowiedzi komórkowej. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu na swoistą odpowiedź immunologiczną po stosowaniu cefotaksymu.

Badania nad immunomodulacyjnym wpływem antybiotyków z grupy tetracyklin były prowadzone przez kilka zespołów badawczych. Bellahsene i wsp. (30) badali wpływ doksycykliny na swoistą odpowiedź komórkową u myszy. U zwierząt, które otrzymywały doksycyklinę w dawce odpowiadającej dawce terapeutycznej dla człowieka, stwierdzono istotnie niższe miana swoistych przeciwciał w surowicy.

Badania nad wpływem doksycykliny na poszczepienną odpowiedź immunologiczną prowadzili także na modelu mysim Woo i wsp. (31). Dodatkowo w swoich badaniach uwzględnili oni także klarytromycynę i ampicylinę. Wyniki ich badań pokazały, że wczesna, swoista odpowiedź humoralna (IgM) w odniesieniu do toksyny tężca, pneumokoków i wirusa zapalenia wątroby typu B była osłabiona u myszy otrzymujących klarytromycynę i doksycyklinę. Jak wskazują na to wyniki wcześniej opublikowanych badań prowadzonych *in vitro*, zarówno klarytromycyna, jak i doksycyklina mogą hamować produkcję cytokin przez limfocyty T. Zjawisko to nie tłumaczy w pełni obserwowanej inhibicji odpowiedzi humoralnej po zastosowaniu wymienionych antybiotyków, gdyż niższe miana przeciwciał obserwowano także w odniesieniu do antygeny niezależnego od komórek T. Wykazano ponadto, że u myszy otrzymujących klarytromycynę oraz wirus zapalenia wątroby typu B upośledzeniu uległa także produkcja swoistych przeciwciał klasy IgG1 przeciwko temu wirusowi. Co ciekawe, nie obserwowano negatywnego wpływu równoczesnej aplikacji klarytromycyny i pozostałych badanych antygenów na produkcję i utrzymywanie się przeciwciał klasy IgG1. Co więcej, po szczepieniu myszy żywym, atenuowanym szczepem *S. Typhi*, miano przeciwciał było wyższe u zwierząt otrzymujących jednocześnie klarytromycynę, ampicylinę lub doksycyklinę. Wydaje się więc, że wpływ danego antybiotyku na swoistą, poszczepienną odpowiedź immunologiczną może

być zależny nie tylko od samego zastosowanego leku, ale także od rodzaju antygeny (szczepionki).

Inni badacze wykazali, że fluorochinolony, moksyflokscyna i cyprofloksacyna mają wyraźny wpływ na ekspresję cytokin produkowanych przez limfocyty Th1 oraz Th2, bez wpływu na stosunek względem siebie obu tych populacji, podczas gdy klarytromycyna powodowała niższą sekrecję IL-4, prowadząc do wzrostu wskaźnika Th1/Th2 (wzrost liczby limfocytów Th1; 32). Limfocyty pomocnicze (Th) pełnią bardzo ważne funkcje zarówno w procesach odporności humoralnej, jak i komórkowej. Określony typ odpowiedzi immunologicznej związany jest m.in. z różnicowaniem się prekursorów komórek T pomocniczych (Th0) w komórki Th1 lub Th2. Proces ten jest w dużej mierze zależny od lokalnych stężeń cytokin, rodzaju antygeny oraz sposobu prezentacji antygeny. Każda subpopulacja komórek wydziela charakterystyczny profil cytokin, który powoduje dalsze różnicowanie się określonej subpopulacji komórek. Limfocyty Th1 wytwarzają przede wszystkim IFN- γ , który stymuluje rozwój odporności komórkowej, zaś limfocyty Th2 wydziela ją głównie IL-4 i sprzyjają tym samym rozwojowi odporności humoralnej (32). Wpływając więc na profil cytokin wydzielanych przez komórki immunologiczne, możemy w pewnym stopniu sterować odpowiedzią immunologiczną, tak aby rozwijała się ona w interesującym nas kierunku.

W omawianym aspekcie wpływ antybiotyków z grupy cefalosporyn (cefotaksym, cefodyzym) przeanalizował także Pulverer (23) na modelu mysim. Antybiotyki były podawane w dawkach odpowiadających dawkom terapeutycznym stosowanym w medycynie ludzkiej, przez 7 dni. W trakcie antybiotykoterapii myszy zostały zaszczipione (dootrzewnowo) modelowym antygenem (czerwone krwinki owcy, SRBC). Jak pokazały wyniki badań, cefodizim, w przeciwieństwie do cefotaksymu, nie zaburzał produkcji swoistych przeciwciał klas IgM i IgG, nie miał także wpływu na odporność komórkową ocenianą testem proliferacji limfocytów oraz nadwrażliwości typu późnego. Natomiast u zwierząt otrzymujących cefotaksym obserwowano znaczną, długotrwałą inhibicję produkcji przeciwciał klasy IgM i IgG oraz osłabienie proliferacji limfocytów w odpowiedzi na znany antygen.

W badaniach z dyskutowanego obszaru, prowadzonych w Zakładzie Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach na świniami, które zostały zaszczipione w trakcie trwania antybiotykoterapii, nie wykazaliśmy negatywnego wpływu doksycykliny, stosowanej w dawkach terapeutycznych, na swoistą

odpowiedź humoralną, natomiast w teście proliferacji (ocena swoistej odpowiedzi komórkowej) obserwowano osłabioną odpowiedź swoistą limfocytów oraz także istotnie niższą sekrecję IFN- γ w odpowiedzi na znany antygen (18). Nie obserwowano także wpływu 7-dniowej antybiotykoterapii na stężenia immunoglobulin wszystkich klas w surowicy oraz na parametry układu leukocytnego. Dodatkowo wykazaliśmy, że u świń otrzymujących doksycyklinę w trakcie prowadzenia szczepień, liczba podwójnie pozytywnych limfocytów CD4⁺ CD8⁺ (limfocyty efektorowe i limfocyty pamięci immunologicznej) była istotnie niższa w porównaniu ze świniami kontrolnymi (nieotrzymującymi antybiotyków w trakcie szczepień). Podsumowując, uzyskane wyniki uwiidocznily negatywny wpływ doksycykliny na komórkową odpowiedź poszczepienną po zastosowaniu jako modelu żywej szczepionki przeciwko chorobie Aujeszkiego (18). Wyniki kolejnego doświadczenia wykazały, że enrofloksacyna podawana w okresie szczepień wpływa negatywnie na humoralną, jak i komórkową odpowiedź poszczepienną, w odniesieniu do wirusa choroby Aujeszkiego (27). W przypadku szczepień przeciwko grypie świń zaburzeniu uległa odpowiedź humoralna, natomiast swoistej proliferacji po stymulacji SIV nie odnotowano w żadnej ze szczepionych grup. Stwierdzono także wpływ enrofloksacyny na sekrecję IL-6, IL-10 i TNF- α przez PBMC po stymulacji wirusem choroby Aujeszkiego. Nie odnotowano wpływu enrofloksacyny na parametry układu leukocytnego (liczbę i odsetek limfocytów, granulocytów) oraz stężenia immunoglobulin w surowicy. Wykazano także, że chemioterapeutyk ten wpływa na liczebność poszczególnych subpopulacji limfocytów u świń (obniżenie liczby i odsetka limfocytów CD8⁺).

Wyniki kolejnego etapu badań wykazały, że ceftiofur podawany świnom w okresie prowadzenia szczepień wpływa negatywnie zarówno na humoralną, jak i komórkową odpowiedź poszczepienną, w odniesieniu do choroby Aujeszkiego (25). W przypadku szczepionki inaktywowanej przeciwko grypie zaburzeniu uległa jedynie odpowiedź humoralna. Stwierdzono także negatywny wpływ ceftiofuru na sekrecję IFN- γ przez PBMC po stymulacji wirusem choroby Aujeszkiego. Nie stwierdzono natomiast wpływu na liczbę i odsetek limfocytów i granulocytów oraz stężenia poszczególnych klas immunoglobulin w surowicy. W badaniu cytometrycznym wykazano istotny spadek liczby i odsetka limfocytów CD8⁺ i CD4⁺ CD8⁺ u świń otrzymujących ceftiofur (25).

Wyniki kolejnych badań z tego obszaru pokazują, że szczepienie świń przeciwko różycy w obecności niektórych

antybiotyków może powodować spadek (ceftiofur, doksyacylina, tiamulina) lub wzmocnienie (amoksycylina, tulatromycyna) produkcji swoistych przeciwciał (26).

Uzyskane wyniki wskazują na istotny, w przeważającej części negatywny, wpływ badanych antybiotyków zastosowanych w dawkach terapeutycznych na rozwój i/lub utrzymywanie się odporności poszczepiennej humoralnej i/lub komórkowej. W związku z powyższym przy planowaniu szczepień świń należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje między układem odpornościowym a antybiotykami.

Podsumowanie

Przedstawiony w artykule przegląd literatury obejmuje wyniki badań dotyczących interakcji pomiędzy antybiotykami a odpowiedzią immunologiczną organizmu. Pomimo wykazania, że wpływ taki jest możliwy, mechanizm działania immunomodulacyjnego antybiotyków jest nadal słabo poznany. Ponieważ antybiotyki są szeroko stosowane w leczeniu i metafilaktyce chorób zwierząt, konieczne są dalsze badania, aby precyzyjnie ocenić, czy wpływ antybiotyków na układ immunologiczny może mieć rzeczywiste znaczenie kliniczne w medycynie weterynaryjnej. Chociaż na razie dane dotyczące immunomodulacyjnych właściwości antybiotyków są niepełne, to jednak w większości opublikowanych badań wykazano immunosupresyjne działanie antybiotyków w odniesieniu do swoistej odpowiedzi immunologicznej, w tym odpowiedzi poszczepiennej. Ponadto dla szeregu antybiotyków wykazano działanie przeciwpalne, które może być atutem w przypadku leczenia zakażeń przewlekłych, ogólnoustrojowych lub przebiegających z ostrym stanem zapalnym (np. sepsa). Dlatego też w planowaniu racjonalnej chemioterapii, poza spektrum działania przeciwbakteryjnego, powinien być brany pod uwagę także ewentualny wpływ danego antybiotyku na układ immunologiczny. W związku z tym, że dokładny mechanizm interakcji wymaga głębszego wyjaśnienia, obecne dane powinny być impulsem do dalszych badań, zwłaszcza dotyczących praktycznego znaczenia tych zjawisk i ich implikacji klinicznych.

Piśmiennictwo

- Pomorska-Mól M., Pejsak Z.: Effects of antibiotics on acquired immunity *in vivo* – current state of knowledge. *Pol. J. Vet. Sci.* 2012, **15**, 583–588.
- Labro M.T.: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or “immune-fairy tales”? *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, **13**, 615–650.
- Guz K., Bugla-Płoskońska G.: The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of different antimicrobial agents. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2007, **61**, 828–837.
- Hauser W.E., Remington J.S.: Effect of antibiotics on the immune response. *Am. J. Med.* 1982, **72**, 711–716.
- Anderson J.A., Adkinson N.F.Jr.: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *J. Am. Med. Assoc.* 1987, **258**, 2891–2899.
- De Weck A.L.: Pharmacology and immunochemical mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 1998, **11**, 461–474.
- van der Meel J.W.: Immunomodulation by antimicrobial drugs. *Neth. J. Med.* 2003, **61**, 233–234.
- Aida Y., Pabst M.J., Rademacher J.M., Hatakeyama T., Aono M.: Effects of polymyxin B on superoxide anion release and priming in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 1990, **47**, 283–291.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Mancini L., Sala M.T.: Influence of subminimum inhibitory concentrations of cefodizime on the phagocytosis, intracellular killing and oxidative bursts of human polymorphonuclear leukocytes. *Chemotherapy* 1999, **45**, 166–174.
- Bode C., Diedrich B., Muenster S., Hentschel V., Weisheit C., Rommelsheim K., Hoefl A., Meyer R., Boehm O., Knuefermann P., Baumgarten G.: Antibiotics regulate the immune response in both presence and absence of lipopolysaccharide through modulation of Toll-like receptors, cytokine production and phagocytosis *in vitro*. *Internat. Immunol.* 2014, **18**, 27–34.
- Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R.: Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycolcyclines (tigecycline). *Med. Clin. North Am.* 2011, **95**, 761–791.
- Schultz M.J.: Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, **54**, 21–28.
- Pasquale T.R., Tan J.S.: Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin. Infect. Dis.* 2005, **40**, 127–135.
- Chin A.C., Lee W.D., Murrin K.A., Morck D.W., Merrill J.K., Dick P., Buret A.G.: Tilmicosin induces apoptosis in bovine peripheral neutrophils in the presence or in the absence of *Pasteurella haemolytica* and promotes neutrophil phagocytosis by macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, **44**, 2465–2470.
- Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N., Burns J.L., Quittner A.L., Cibene D.A., Coquillotte S., Fieberg A.Y., Accurso F.J., Campbell P.W.: Macrolide study Group: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2003, **290**, 1749–1756.
- Chopra I., Roberts M.: Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacteria Resistance. *Am Soc Microb* 2001, **65**, 232–260.
- Anonymus. Rozporządzenie (WE) 1831/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 sierpnia 2003 r. w sprawie dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt (Dz.U.UE. L 268 z 18.10.2003).
- Pomorska-Mól M., Kwit K., Markowska-Daniel I., Pejsak Z.: The effect of doxycycline treatment on the postvaccinal immune response in pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, **278**, 31–38.
- Fife R.S., Sledge G.W.: Effects of doxycycline on *in vitro* growth, migration, and gelatinase activity of breast carcinoma cells. *J. Lab. Clin. Med.* 1995, **125**, 407–411.
- Gabler W.L., Smith J., Tsukuda N.: Comparison of doxycycline and a chemically modified tetracycline inhibition of leukocyte functions. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1992, **78**, 151–160.
- Webster G.F., Toso S.M., Hegemann L.: Inhibition of a model of *in vitro* granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C. *Arch. Dermatol* 1994, **130**, 748–752.
- Woo P.C., Tsoi H.W., Leung H.C., Wong L.P., Wong S.S., Chan E., Yuen K.Y.: Enhancement by ampicillin of antibody responses induced by a protein antigen and a DNA vaccine carried by live-attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000, **7**, 596–599.
- Pulverer G.: Effects of cefodizime and cefotaxime on cellular and humoral immune responses. *Infection* 1992, **20**, 41–44.
- Khalifeh M.S., Amawi M.M., Abu-Basha E.A., Yonis I.B.: Assessment of humoral and cellular-mediated immune response in chickens treated with tilmicosin, florfenicol, or enrofloxacin at the time of Newcastle disease vaccination. *Poult. Sci.* 2009, **88**, 2118–2124.
- Pomorska-Mól M., Czyżewska-Dors E., Kwit K., Wierzchosławski K., Pejsak Z.: Ceftiofur hydrochloride affects the humoral and cellular immune response in pigs after vaccination against swine influenza and pseudorabies. *BMC Vet. Res.* 2015a, **11**:268, doi: 10.1186/s12917-015-0586-3.
- Pomorska-Mól M., Kwit K., Wierzchosławski K., Dors A., Pejsak Z.: The effects of amoxicillin, ceftiofur, doxycycline, tiamulin and tulathromycin on swine humoral immune response induced by erysipelas vaccination. *Vet. Rec.* 2016, **178**, 559, doi: 10.1136/vr.103533.
- Pomorska-Mól M., Czyżewska E., Kwit K., Rachubik J., Lipowski A., Pejsak Z.: Immune response in pigs treated with therapeutic doses of enrofloxacin at the time of vaccination against *Aujeszky's disease*. *Res. Vet. Sci.* 2015, **100**, 68–74.
- Roszkowski W., Ko H.L., Roszkowski K., Jeljaszewicz J., Pulverer G.: Antibiotics and immunomodulation: Effects of cefotaxime, amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985, **173**, 279–289.
- Demkow U., Radomska D., Chrostowska-Wynimko J., Skopińska-Różewska E.: The influence of rifampicin on selected parameters of immunologic response. *Pneumol. Alergol. Pol.* 1998, **66**, 45–53.
- Bellahsene A., Forsgren A.: Effect of doxycycline on immune response in mice. *Infect. Immun.* 1985, **48**, 556–559.
- Woo P.C., Tsoi H.W., Wong L.P., Leung H.C., Yuen K.Y.: Antibiotics modulate vaccine-induced humoral immune response. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999, **6**, 832–837.
- Williams A.C., Galley H.F., Watt A.M., Webster N.R.: Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005, **56**, 502–506.

Źródło finansowania

Sfinansowano ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji nr DEC-2012/05/B/NZ7/03114 oraz ze środków dotacji KNOW Konsorcjum Naukowego „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność”, decyzja MNiSW nr 05-1/KNOW2/2015 (K/02/1.1)

Dr hab. Małgorzata Pomorska-Mól, prof. nadzw. PIWet-PIB, e-mail: mpomorska@piwet.pulawy.pl