

# Immunomodulujące właściwości leków przeciwdrobnoustrojowych

ZYGMUNT PEJSAK, MARIAN TRUSZCZYŃSKI

Zakład Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego,  
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Pejsak Z., Truszczyński M.

## Immunomodulating properties of antimicrobial drugs

### Summary

The purpose of this article is to present immunosuppressive and immunostimulating properties of antimicrobial drugs, particularly of antibiotics. Among the former, also known as the adverse effects of these substances on the immune response, the article discusses chemotaxis, lymphocyte transformation, delayed hypersensitivity, antibody production, phagocytosis and the microbial activity of phagocytes. The immunostimulatory effects of antimicrobial drugs, including antibiotics, can occasionally be therapeutically useful, at present in human medicine. In a general sense, immunomodulatory effects of antimicrobial drugs fall into the following categories: stimulation of the inflammatory response, inhibition of the anti-inflammatory response, and promotion of the anti-inflammatory response. The immunomodulatory effects of antibiotics have mainly been shown *in vitro* or in experiments with laboratory animals. Until now, there has been little evidence from clinical observations, particularly in relation to infectious diseases of domestic animals, that these modulatory actions of antibiotics play a significant role. As far as humans are concerned, the most convincing in this respect are the anti-inflammatory effects of macrolides and tetracyclines. Considering the importance of antibiotics that – in addition to their antimicrobial action – would also stimulate the innate and specific immunity in the control of bacterial diseases of animals, further research in this area is needed.

**Keywords:** antibiotics, immunomodulation, need for further research

Dane na temat rozważnego korzystania (*prudent use*) z leków przeciwdrobnoustrojowych (*antimicrobial drugs*), w tym chemioterapeutyków względnie antybiotyków, w terapii i metafilaktyce chorób zwierząt, zwłaszcza świń, przedstawiono w poprzednich publikacjach (20, 38, 39). Uwzględniały one, w związku z dość często nadmiernym stosowaniem antybiotyków, ryzyko zmniejszania się ich skuteczności w przeciwdziałaniu infekcjom bakteryjnym u zwierząt i ludzi. Informowały też o wydanym w 2006 r. zakazie ich stosowania w charakterze stymulatorów wzrostu w chowie zwierząt rzeźnych.

Celem obecnego artykułu jest omówienie danych na temat immunomodulującego działania leków przeciwdrobnoustrojowych na organizm zwierzęcy. Pojęcie to obejmuje immunosupresję i immunostymulację, co w pierwszym przypadku oznacza obniżenie, a w drugim podwyższenie, w następstwie ich stosowania, sprawności odporności wrodzonej i nabytej w ochronie przed infekcją.

Pierwszym, który zainteresował się wpływem substancji przeciwdrobnoustrojowych na układ immunologiczny, był Miecznikow (22). Już w 1908 r. prowa-

dził on badania nad immunomodulacyjnymi właściwościami guaniny. Następnie jedna z najwcześniejszych publikacji dotyczących modulacji systemu odpornościowego przez antybiotyki została ogłoszona w 1950 r. przez Munozę i Geistera (25). Badacze ci wykazali, że stężenie chlorotetracykliny, wynoszące 0,01 µg/ml, znacząco hamowało fagocytozę *Staphylococcus albus* przez ludzkie leukocyty *in vitro*.

Dane z początku lat osiemdziesiątych dotyczące niekorzystnego wpływu antybiotyków i innych chemioterapeutyków na odpowiedź immunologiczną zawiera zmodyfikowana tab. 1, wg Hausera i Remingtona (7, 15). Jak z niej wynika, wykazano, że chemotaksja wielojądrzastych leukocytów obojętnochłonnych była m.in. hamowana przez terapeutyczne stężenia gentamycyny *in vitro* (13, 33), co świadczyć może o jej immunosupresyjnym działaniu.

Wyniki badań zawarte we wspomnianej tabeli, dotyczące dynamiki wytwarzania przeciwciał, też wskazują na immunosupresję ze strony szeregu leków przeciwdrobnoustrojowych. Przykładowo: stwierdzono, że odpowiedź anamnesticzna na toksoid laseczki tężca była osłabiona u pacjentów, którzy dziennie otrzymali

Tab. 1. Antybiotyki i inne chemioterapeutyki niekorzystnie oddziałujące na odpowiedź immunologiczną (wg Hausera i Remingtona, 15, zmodyfikowana)

Chemotaksja	Transformacja limfocytów	Nadwrażliwość typu późnego	Wytwarzanie przeciwciał	Fagocytoza	Drobnoustrojowa aktywność fagocytów
Gentamycyna	Trimetoprim	Doksycyklina	Chloramfenicol	Tetracyklina	Sulfonamidy
Tetracyklina	Sulfametoksazol	Tetracyklina	Trimetoprim-sulfa-metoksazol	Doksycyklina	Gentamycyna
Doksycyklina	Tetracyklina	-	Doksycyklina	-	-
Rifampicyna	Chloramfenikol	-	-	-	-

2-4 g chloramfenikolu (6). Podobne zachowanie się przeciwciał obserwowano po podaniu trimetoprimu (2, 3).

Należy dodać, że cytowane rezultaty (15) uzyskano głównie w badaniach *in vitro*. Nie ma zatem jednoznacznego dowodu, że działanie antybiotyków i innych związków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu u ludzi, a tym bardziej w warunkach terenowych u zwierząt, jest identyczne z wynikami badań laboratoryjnych.

Z późniejszych danych i propozycji van der Meera (21) wynika, że skutki immunomodulacji wywołanej przez leki przeciwdrobnoustrojowe, wykazywane na podstawie badań *in vitro* oraz na zwierzętach laboratoryjnych, można zaszeregować do następujących kategorii:

1) stymulacji odpowiedzi zapalnej (np. przez zwiększenie prozapalnych cytokin i wspieranie funkcji fagocytarnych lub aktywności komórek T);

2) hamowania działania przeciwwzpalnych cytokin: IL-10, IL-4 oraz TGF  $\beta$ ;

3) hamowania odpowiedzi zapalnej (na przykład przez obniżanie prozapalnego statusu cytokin, przez hamowanie funkcji fagocytów lub komórek T albo też indukowanie apoptozy komórek zapalnych);

4) promocji odpowiedzi przeciwwzpalnej (np. przez zwiększanie przeciwwzpalnych cytokin jak IL-10, IL-4 i TGF  $\beta$ ).

W artykule przeglądowym uwzględniającym piśmiennictwo ostatnich kilkunastu lat, w tym prace najnowsze, Guz i Bugła-Płoskońska (14) przedstawiły immunomodulacyjne i przeciwwzpalne właściwości wybranych antybiotyków i innych chemioterapeutyków, a zwłaszcza ich wpływ na funkcje leukocytów i makrofagów *in vitro*. W tej ocenie uwzględniono m.in.: chemotaksję, fagocytozę, bakteriobójczość i sekrecję cytokin. Z danych tych wynika, że wzrost aktywności chemotaksji powodują: bacytracyna, chloramfenikol, linkomycyna oraz – zależnie od stężenia – klindamycyna i erytromycyna. Natomiast spadek aktywności chemotaksji wywołują tetracyklina i gentamycyna oraz – zależnie od stężenia – erytromycyna oraz klindamycyna. Nasilenie fagocytozy jest wynikiem działania erytromycyny i chloramfenikolu, a jej osłabienie powodują tetracyklina i polimyksyna B. Bakteriobójczość, zależnie od linii komórkowej leukocytów, wzmacnia cefotaksym, a obniżają sulfonamidy. Sekrecję cytokin zwiększają: cefotaksym (w stosunku do IL-1), pochod-

ne erytromycyny A (zależnie od stężenia) i spiramycyna (w stosunku do IL-6). Natomiast spadek sekrecji cytokin powodują pochodne erytromycyny A, zależnie od jej stężenia (w stosunku do IL-1, IL-6, IL-8 i TNF, czyli czynnika martwicy nowotworu) oraz ciprofloksacylna (w stosunku do IL-1 i TNF).

Do istotnych zjawisk związanych z immunomodulującym działaniem antybiotyków i innych chemioterapeutyków należy, oprócz przedstawionych efektów, działanie przeciwwzpalne oraz wpływające na poziom przeciwinfekcyjnej odporności ochronnej (18, 21, 27). Dane dotyczące tej ostatnio wymienionej funkcji byłyby szczególnie pożądane ze względów praktycznych, jednakże brakuje publikacji na ten temat.

W obecności niektórych leków przeciwdrobnoustrojowych może dojść do modyfikacji funkcji komórek żernych i limfocytów, obniżenia wytwarzania markerów i cytokin zapalnych oraz procesów oksydacyjnych (czyli „wybuchów tlenowych”). To z kolei w warunkach *in vivo* prowadzi do wygasania przewlekłego odczynu zapalnego w organizmie. Jak wynika z niektórych publikacji (18, 21), czynniki przeciwbakteryjne, w tym antybiotyki, w stężeniach poniżej wartości MIC, mogą zwiększać wrażliwość bakterii chorobotwórczych na działanie leukocytów. Tak działającym antybiotykiem jest np. polimyksyna B. Zatem również dzięki temu możliwe jest ograniczanie intensywności i zasięgu stanu zapalnego, co może sprzyjać zdrowieniu zakażonego zwierzęcia. Dodatkowo antybiotyki o działaniu bakteriostatycznym (erytromycyna) skuteczniej przeciwdziałają stanom przeciwwzpalnym (czyli osłabiającym fagocytozę) niż antybiotyki o aktywności bakteriobójczej (penicylina) (1).

Dodać należy, że efekt antybiotyku nie tylko związany jest z jego właściwościami, ale również z warunkami, w jakich on działa, stąd nie zawsze łatwo o powtarzalność uzyskanych rezultatów, zwłaszcza uzyskanych przez innych autorów.

Jak wynika również z danych przedstawionych przez Guz i Bugłę-Płoską (14), może mieć miejsce obniżenie aktywności komórek T i B w obecności fluorochinolonów, tetracyklin, makrolidów i cefalosporyn (17, 23, 24, 28, 30, 34, 36, 37, 41). Tego rodzaju właściwości immunosupresyjne w stosunku do aktywności komórek T i B przez chinolony wyrażają się inhibitorycznym działaniem antybiotyku na składowe układu odpornościowego. W tym kontekście tetracykliny mają wpływ na spadek wytwarzania przeciwciał (17, 23, 36,

Tab. 2. Modulacja odpowiedzi immunologicznej przez czynniki przeciwbakteryjne (wg Labro, 18, zmodyfikowana)

Czynność	Zwiększając funkcję	Zmniejszając funkcję
<i>in vitro</i> Inaktywacja dopełniacza	-	Sulfonamidy, tetracyklina, ampicylina, streptomycyna, gentamycyna
<i>in vitro</i> Limfocyty T i B	Erytromycyna A	Chloramfenikol, ampicylina
<i>in vivo</i> Limfocyty T i B, ich odpowiedzi	Erytromycyna A	Chloramfenikol, ampicylina
Odpowiedź humoralna	-	Chloramfenikol
Nadwrażliwość typu późnego	-	Erytromycyna A

Tab. 3. Antybiotyki o możliwym działaniu immunostymulującym

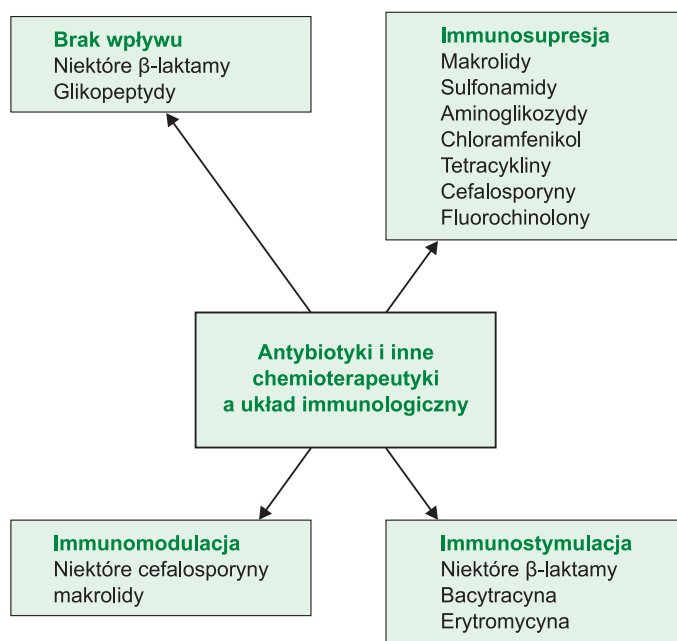
	Pobudzony mechanizm obronny	Antybiotyk
Odporność wrodzona (nieswoista)	Chemotaksja	Bacytracyna Linkomycyna Erytromycyna
	Fagocytoza	Erytromycyna
	Bakteriobójczość	Cefalosporyny
	Sekrecja cytokin	Cefalosporyny Erytromycyna
Odporność nabyta (swoista)	Odpowiedź humoralna	Cefalosporyny
	Aktywność limfocytów T	Erytromycyna

Tab. 4. Chemioterapeutyki o możliwym działaniu immunosupresyjnym

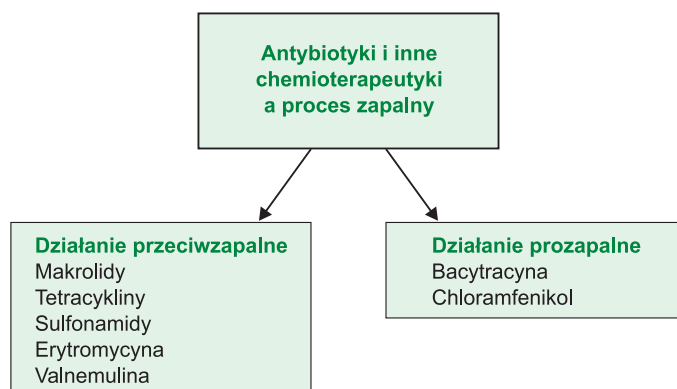
	Osłabiony mechanizm obronny	Czynnik przeciwbakteryjny
Odporność wrodzona (nieswoista)	Chemotaksja	Gentamycyna Tetracykliny
	Fagocytoza	Tetracykliny
	Aktywność dopełniacza	Sulfonamidy Tetracykliny Streptomycyna Gentamycyna
	Sekrecja cytokin	Erytromycyna Ciprofloksacyna
Odporność nabyta (swoista)	Aktywność limfocytów T	Fluorochinolony Tetracykliny
	Transformacja limfocytów	Trimetoprim Sulfonamidy Tetracykliny Chloramfenikol
	Odpowiedź humoralna	Chloramfenikol Trimetoprim

41). Chinolony hamują proces wytwarzania prozapalnych cytokin przez pobudzone limfocyty T.

Do chemioterapeutyków, które dodatkowo mają właściwości immunomodulacyjne, w tym działanie przeciwzapalne, należą makrolidy, tetracykliny i sulfonamidy (10, 11, 18, 27, 29, 31, 32, 35, 40).



Ryc. 1. Uproszczony schemat wpływu antybiotyków na układ immunologiczny



Ryc. 2. Wpływ antybiotyków na proces zapalny

Skutki działania tetracyklin są najbardziej wyraźne w procesach hamowania funkcji komórek żernych (18). Wydzielanie cytokin w obecności antybiotyków tetracyklinowych jest na ogół blokowane.

Wspólny mechanizm działania β-laktamów polega na blokowaniu aktywności PBP (białek wiążących penicylinę) (8). W większości przypadków antybiotyki β-laktamowe nie wpływają immunomodulująco na układ odpornościowy.

Spośród znanych analogów cefalosporyn jedynie cefazyminy wykazują korzystne właściwości immunomodulacyjne.

Wpływ czynników przeciwbakteryjnych na modulację odpowiedzi immunologicznej przedstawia tab. 2, z monograficznego opracowania Labro (18) o roli antybiotyków w immunomodulacji.

Podsumowujące dane na temat działania immunostymulującego i immunosupresyjnego chemioterapeutyków prezentują, odpowiednio, tab. 3 i 4 oraz ryc. 1 i 2.

Antybiotyki tych samych kategorii mogą podwyższać albo obniżać daną funkcję immunologiczną, zależnie od typu badanej komórki, zastosowanej techniki badawczej lub innych zmiennych. Wykonane *in vitro* doświadczenia sugerują na przykład, że pewne  $\beta$ -laktamy mogą odgrywać rolę cytoochronną (19, 26) lub zapobiegają inaktywacji antyproteazowej przez aktywowane neutrofile (5). Jednakże ich skutek kliniczny w tym względzie jest kwestionowany (16). Natomiast chinolony mogą być aktywne u osobników o upośledzonej aktywności układu odpornościowego nie tylko w wyniku działania antybakteryjnego, ale też dzięki efektem wzmacniania mechanizmów odpornościowych (4, 9). Przemawia to za możliwością ewentualnego stosowania w przyszłości w praktyce antybiotyków immunostymulujących (18).

Pojawia się coraz więcej dowodów wskazujących na właściwości immunomodulacyjne i przeciwzapalne antybiotyków makrolidowych. Prawdopodobnie na te właściwości wpływa charakterystyczna wielkość i struktura chemiczna pierścienia makrolaktonowego. Makrolidy mogą obniżać wytwarzanie oraz uwalnianie czynników pozapalnych i zapalnych z leukocytów i komórek nabłonka oddechowego oraz stymulować czynności wydzielnicze w neutrofilach. Antybiotyki te posiadają zdolność bezpośredniego oddziaływania na szlak kinaz białkowych lub szlak fosfolipazo-fosfohydrolazowy, co powoduje ich większy oraz skuteczniejszy wpływ na aktywność komórek odpornościowych niż wykazywanie tej właściwości przez pozostałe grupy leków. Ponadto wpływają na hamowanie ruchu bakterii poprzez upośledzenie wytwarzania rzęsek, co znacznie ogranicza ruchliwość drobnoustrojów. Makrolidy mogą także ograniczać zdolność adhezji bakterii poprzez zaburzenia syntezy białek adhezyjnych.

W terapii krótkoterminowej makrolidy wzmacniają odpowiedź immunologiczną, co jest ważne w chorobach infekcyjnych. W terapii długoterminowej przy stężeniach subinhibicyjnych mogą być przyczyną immunosupresji, ujawniając jednocześnie właściwości przeciwzapalne, które wynikają z pośredniej roli w eliminacji patogenów poprzez modyfikację zjadliwości szczepów. Właściwości immunomodulacyjne makrolidów wiążą się z blokowaniem chemotaksji neutrofilów do miejsca, gdzie występuje stan zapalny i zmiany ich aktywności. Ponadto antybiotyki te hamują powstawanie wolnych rodników lub wyłapują już powstałe, przez co chronią tkanki nabłonkowe układu oddechowego.

Jednocześnie antybiotyki te (głównie azytromycyna) mają właściwości mukoregulatorowe poprzez zmniejszanie ilości wydzieliny oraz gęstości i lepkości śluzu w górnych drogach oddechowych, co pozwala na szybkie usuwanie wydzieliny z układu oddechowego i nie dopuszczanie do kolonizacji układu oddechowego przez patogeny (12).

Wg Labro (18), efekty terapeutyczne makrolidów zależą w dużej mierze od dawki i długości czasu sto-

sowania. W terapii krótkoterminowej wzmacniają one odpowiedź immunologiczną. W terapii stosowanej przez kilka tygodni lub dłużej (co rzadko ma miejsce w weterynarii, a zdarza się w leczeniu przewlekłych schorzeń u ludzi) przy stężeniach subinhibicyjnych mogą powodować immunosupresję.

Mimo że makrolidy, antybiotyki tetracyklinowe oraz sulfonamidy, w szeregu przypadków zależnie od ich stężenia, mogą stymulować komórki immunokompetentne, wzmacniać funkcje fagocytów lub obniżać wytwarzanie mediatorów zapalnych, to jednak ich dotychczas określaną *in vitro* pozytywną rolę w działaniu immunomodulacyjnym nie znajduje wyraźniejszego potwierdzenia w praktyce. Wymaga to zatem dalszych badań w doświadczeniach klinicznych i terenowych, zwłaszcza w odniesieniu do chorób zakaźnych zwierząt gospodarskich. Przykładem tego typu opracowań jest publikacja na temat walnemuliny (42), która oprócz działania bakteriobójczego i leczniczego u zakażonych zwierząt wywierała działanie przeciwzapalne, a więc immunomodulujące.

Opierając się na poglądzie van der Meera (21) można stwierdzić, że dotychczasowe badania dotyczące immunomodulacji wywoływanej przez antybiotyki, zmierzającej do aktywizacji odporności wrodzonej i swoistej, uzyskane *in vitro* i w badaniach laboratoryjnych na zwierzętach nie znalazły, jak dotychczas, ze względu na niską skuteczność lub jej brak praktycznego zastosowania w leczeniu infekcji bakteryjnych człowieka. Tym bardziej problem ten nie zaistniał w zwalczaniu chorób infekcyjnych u zwierząt. Z odnośnych badań doświadczalnych wynika jednak, że nawet antybiotyki uznane za wysoce skuteczne mogą wykazywać ograniczoną efektywność, jeżeli mechanizmy ochronne gospodarza nie są wystarczająco sprawne. Stwierdzenie to przemawia za celowością poszukiwania takich związków, które obok działania bakteriobójczego i bakteriostatycznego działałyby równocześnie jako pobudzające aktywność mechanizmów systemu odporności wrodzonej i swoistej.

Uwzględniając aspekt praktyczny należałoby zatem kontynuować badania na zwierzętach gospodarskich zmierzające do określenia i zaproponowania do stosowania w zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt tego rodzaju związki przeciwdrobnoustrojowe, które łączyłyby działanie bakteriobójcze z aktywizacją układu odpornościowego w kierunku zwiększania mechanizmów przeciwważnej odporności wrodzonej i swoistej. Równocześnie w oparciu o badania *in vitro* i *in vivo* należałoby eliminować z praktycznego użycia antybiotyki wywołujące immunosupresję.

Można się spodziewać, że tak wyselekcjonowane czynniki przeciwdrobnoustrojowe poprawiłyby efekty leczenia infekcji miejscowych, zwłaszcza o przebiegu przewlekłym oraz ogólnym, trudno leczących się infekcji. Tego rodzaju antybiotyki mogłyby też być zastosowane w ogniskach chorób bakteryjnych równocześnie ze szczepionkami, gdyż nie obniżałyby efektu im-

munogenego. Tego rodzaju leki znalazłyby zastosowanie w leczeniu i metaflaktyce wieloczynnikowych zespołów chorobowych ze strony przewodu pokarmowego i układu oddechowego, zwłaszcza u młodych osobników w chowie bydła, świń i drobiu.

### Piśmiennictwo

- Anderson R. A.: The effect of antibiotics and drug associations including antibiotics on the immunodeficient, [w:] Useful and harmful interactions of antibiotics. Red. Neumann M., CRP Press, Inc. Boca Raton, Fla 1985, 185-203.
- Arvilommi H., Vuori M., Salmi A.: Immunosuppression by cotrimoxazole. (Lester) Br. Med. J. 1972, 3, 761-762.
- Arvilommi H., Vuori M., Salmi A.: Sulfamethoxazole-trimethoprim: Effect on antibody response in man. Chemotherapy 1976, 22, 37-42.
- Connolly M. J., Snow M. H., Ingram H. R.: Ciprofloxacin treatment of recurrent Salmonella typhimurium septicaemia in a patient with acquired immune deficiency syndrome. J. Antimicrob. Chemother. 1986, 18, 647-648.
- Dallegri F., Dapino P., Arduino N., Bertolotto M., Ottonello L.: Cefoperazone prevents the inactivation of a 1-antitrypsin by activated neutrophils. Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 2301-2303.
- Daniel T. M., Suhrland L. G., Weinberger A. S.: Suppression of the anamnestic response to tetanus toxoid in man by chloramphenicol. N. Engl. J. Med. 1965, 173, 367-369.
- Douglas S. D.: Cells involved in immune response, [w:] Fudenberg H. H., Stites D. P., Caldwell J. L., Wells J. V. (eds.): Basic and clinical immunology. Los Altos, California: Lange Medical Publications 1980, 96-114.
- Dzierżanowski D.: Antybiotyki w praktyce ambulatoryjnej. α-Medica Press, Bielsko-Biała 2004.
- Esposito S., Gaeta G. B., Galati D., Barber D.: Successful treatment with ciprofloxacin of Salmonella typhimurium infection in an immunocompromised host. Infection 1985, 13, 288-290.
- Gabler W. L., Creamer H. R.: Suppression of human neutrophil functions by tetracycline. J. Periodontal. Res. 1991, 26, 52-58.
- 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.
- Gajda A., Posylniak A.: Właściwości farmakologiczne azalidów – udoskonalonych antybiotyków makrolidowych. Medycyna Wet. 2010, 66, 453-458.
- Goodhart G. L.: Effect of aminoglycosides on the chemotactic response of human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob. Agents Chemother 1977, 12, 540-542.
- Guz K., Bugła-Płoskońska G.: Immunomodulatory i przeciwzapalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków. 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.
- Kettle A. J., Gedye C. A., Winterbourn C. C.: Superoxide is an antagonist of anti-inflammatory drugs that inhibit hypochlorous acid production by myeloperoxidase. Biochem. Pharmacol. 1993, 45, 2003-2010.
- Kuzin I. I., Synder J. E., Uggine G. D., Wu D., Lee S., Bushnell T. Jr., Intel R. A., Young F. M., Bottaro A.: Tetracyclines inhibit activated B cell function. Int. Immunol. 2001, 13, 921-931.
- Labro M. T.: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or „immuno-fairy tales”? Clin. Microbiol. Rev. 2000, 13, 615-650.
- Mathy-Hartert M., Deby-Dupont G., Deby C., Jadoul L., Vandenberghe A., Lamy M.: Cytotoxicity towards human endothelial cells, induced by neutrophil myeloperoxidase: protection by ceftazidime. Mediators Inflamm. 1995, 4, 437-443.
- McEwen S. A., Fredorka-Cray P. J.: Antimicrobial use and resistance in animals. Clin. Inf. Dis. 2002, 34, 93-106.
- Meer J. W. M. van der: Immunomodulation by antimicrobial drugs. Neth. J. Med. 2003, 61, 233-234.
- Metchnikoff E.: 1908 The Nobel Lecture. Reprintem in Scand. J. Immunol. 1989, 30, 385-398.
- Morikawa K., Oseko F., Morikawa S.: Immunomodulatory effect of fosfomicin on human B-lymphocyte function. Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 270-275.
- Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., Iwanowo K.: Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function in vitro. Antimicrob. Agents Chemother. 1994, 38, 2643-2647.
- Munoz J., Geister T.: Inhibition of phagocytosis by aureomycin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 75, 367-370.
- Ottonello L., Dallegri F., Dapino P., Pastorino G., Sacchetti C.: Cytoprotection against neutrophil-delivered oxidant attack by antibiotics. Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 2317-2321.
- Pasquale T. R., Tan J. S.: Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. Clin. Infect. Dis. 2005, 40, 127-135.
- Purswani M., Eckert S., Arora H., Johann-Liang R., Noel G. J.: The effect of three broad-spectrum antimicrobials on mononuclear cell responses to encapsulated bacteria: evidence for down-regulation of cytokine MRN transcription by trovafloxacin. J. Antimicrob. Chemother. 2000, 46, 921-929.
- Riesbeck K., Forsgren A., Henriksson A., Bredberg A.: Ciprofloxacin induces an immunomodulatory stress response in human T lymphocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 1923-1930.
- Sacha P. T., Zaremba M. L., Jakoniuk P.: The effect of selected antimicrobial antibiotics on production of interferon gamma (IFN-γ) by Mouse T-lymphocytes stimulated by Listeria monocytogenes. Med. Dośw. Mikrobiol. 1999, 51, 413-419.
- Saiman L., Marshall B. C., Mayer-Hamblett N., Burns J. L., Quitner A. L., Cibene D. A., Coquillet S., Fieberg A. Y., Accurso F. J., Campbell P. W.: III. Macrolide Study Group: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290, 1749-1756.
- Schultz M. J.: Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. J. Antimicrob. Chemother. 2004, 54, 21-28.
- Seklecki M. M., Quintiliani R., Maderazo E. G.: Aminoglycoside antibiotics moderately impair granulocyte function. Antimicrob. Agents Chemother 1978, 13, 552-554.
- Shalit I.: Immunological aspects of new quinolones. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991, 10, 262-266.
- Shapira L., Soskolne W. A., Houry Y., Barak V., Halabi A., Stabholz A.: Protection against endotoxic shock and lipopolysaccharide-induced local inflammation by tetracycline: correlation with inhibition of cytokine secretion. Infect. Immun. 1996, 64, 825-828.
- Smith-Norowitz T. A., Bluth M. H., Drew H., Norowitz K. B., Chice S., Shah V. N., Nowakowski M., Josephson A. S., Durkin H. G., Joks R.: Effect of minocycline and doxycycline on IgF response. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002, 89, 172-179.
- Tentori L., Graziani G., Porcelli S. A., Sugita M., Brenner M. B., Madaio R., Bonmassar E., Giuliani A., Aquino A.: Rifampin increases cytokine-induced expression of the CD1b molecule in human peripheral blood monocytes. Antimicrob. Agents Chemother. 1998, 42, 550-554.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Antybiotykkooporność bakterii zoonotycznych występujących u zwierząt w żywności. Życie Wet. 2010, 85, 891-894.
- Truszczyński M., Pejsak Z.: Pasze lecznicze w zwalczaniu zakaźnych chorób świń. Życie Wet. 2011, 86, 350-353.
- Williams J. D.: Non-antimicrobial activities of macrolides. Int. J. Antimicrob. Agents 2001, 18, S89-S91.
- Yoneshima Y., Ichiyama T., Ayukawa H., Matsubara T., Furukawa S.: Fosfomicin inhibits NF-κB activation in U-937 and Jurkat cells. Int. J. Antimicrob. Agents 2003, 21, 589-592.
- Zhang X., Li G., Xiong H., Zhang L., Song Y., Yu L., Deng X.: Valnemulin downregulates nitric oxide, prostaglandin E<sub>2</sub>, and cytokine production via inhibition of NF-κB and MAPK activity. Int. Immunopharmacol. 2009, 9, 810-816.

Adres autora: prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl