

Danish scientific journal
DSJ 

№46/2021

ISSN 3375-2389

Vol.1

The journal publishes materials on the most significant issues of our time. Articles sent for publication can be written in any language, as independent experts in different scientific and linguistic areas are involved.

The international scientific journal “Danish Scientific Journal” is focused on the international audience. Authors living in different countries have an opportunity to exchange knowledge and experience.

The main objective of the journal is the connection between science and society. Scientists in different areas of activity have an opportunity to publish their materials. Publishing a scientific article in the journal is your chance to contribute invaluable to the development of science.

Editor in chief – Lene Larsen, Københavns Universitet
Secretary – Sofie Atting

- Charlotte Casparsen – Syddansk Erhvervsakademi, Denmark
- Rasmus Jørgensen – University of Southern Denmark, Denmark
- Claus Jensen – Københavns Universitet, Denmark
- Benjamin Hove – Uddannelsescenter Holstebro, Denmark
- William Witten – Iowa State University, USA
- Samuel Taylor – Florida State University, USA
- Anie Ludwig – Universität Mannheim, Germany
- Javier Neziraj – Universidade da Coruña, Spain
- Andreas Bøhler – Harstad University College, Norway
- Line Haslum – Sodertorns University College, Sweden
- Daehoy Park – Chung Ang University, South Korea
- Mohit Gupta – University of Calcutta, India
- Vojtech Hanus – Polytechnic College in Jihlava, Czech Republic
- Agnieszka Wyszynska – Szczecin University, Poland

Also in the work of the editorial board are involved independent experts

1000 copies

Danish Scientific Journal (DSJ)
Istedgade 104 1650 København V Denmark
email: publishing@danish-journal.com
site: <http://www.danish-journal.com>

CONTENT

MEDICAL SCIENCES

Shtaniuk E., Kovalenko T., Vovk O. AZITHROMYCIN AND ITS APPLICATION.....3	Shylava M., Dotsenko M., Valchuk I. INFLUENCE OF OPIOID SUBSTITUTION THERAPY ON SOCIAL ADAPTATION OF HIV-INFECTED DRUG USERS IN MINSK, BELARUS.....19
Stolyarenko P., Bayrikov I., Dedikov D., Bayrikov A. HISTORY OF DEVELOPMENT OF MAXILLOFACIAL TRAUMATOLOGY (FROM ANTIQUITY TO THE PRESENT). PART 8.....8	

TECHNICAL SCIENCES

Gavrilov T., Tymoshenko A. PROGRAMMING OF POINT BELONGING TO THE POLYGON SEARCH ALGORITHM BY THE CONDITION OF MUTUAL NON-INTERSECTION OF DETAILS.....24	Boyko P., Bondar M., Kuts A. THE USE OF POLIHEKSAMETHYLENEGUANIDINE (PHMG) SALTS IN ALCOHOL PRODUCTION FROM STARCH-CONTAINING RAW MATERIALS45
Agamaliyev M., Ahmadova J., Farzaliyev R. SEA WATER DESALINATION TECHNOLOGY BASED ON HYBRIDIZATION OF THERMAL AND MEMBRANE DISTILLATION METHODS.....29	Kis G., Cherevyk V. FRACTAL BLOCK TRUNCATION CODING50
Akhmedov B., Akhmedova G. USING OF UAV IN COLLECTING GEOSPATIAL DATA FOR THE PURPOSE OF SOLVING ENGINEERING PROBLEMS IN URBAN CONSTRUCTION.....41	Kyselov V., Kyselova A., Klyuchka K., Protasov S., Semko I. CONDITIONS FOR EFFECTIVE APPLICATION OF RELIABILITY ASSESSMENT METHODS OF THE FUNCTIONING OF ELECTRICAL DEVICES55
	Lukina G., Parfirova A., Parfenova V. THE INFLUENCE OF AN UNBALANCED LOAD ON THE QUALITY INDICATORS OF ELECTRICAL ENERGY.....60

MEDICAL SCIENCES

AZITHROMYCIN AND ITS APPLICATION

Shtaniuk E.,

PhD, assistant

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Kovalenko T.,

PhD, senior lecturer

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Vovk O.

PhD, associate professor,

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

АЗИТРОМІЦИН (AZITHROMYCIN) ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Штанюк Є.,

канд. мед. н., асистент

Коваленко Т.І.,

канд. біол. н., старший викладач

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Вовк О.О.

канд. мед. н., доцент,

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Abstract

In today's world, the treatment of various infections in clinics and hospitals is not without the appointment of antibiotics. Of particular importance are macrolides. They are an alternative to beta-lactam antibiotics due to the wider spectrum of action, including atypical pathogens. Nowadays, macrolides have been replenished with modern drugs, such as azithromycin, clarithromycin with higher antibacterial action. The new macrolides differ from the old ones by higher and stable bioavailability after ingestion, a longer half-life, which reduces the frequency of drug administration. The aim of the study was to present modern views on azithromycin, its structure, spectrum of antibacterial action, relevance and indications for use, features of pharmacokinetics, bioavailability, course of administration and side effects.

Анотація

У сучасному світі лікування різних інфекцій в клініках та лікарнях не обходиться без призначення антибіотиків. Особливе значення мають макроліди. Вони є альтернативою бета-лактамним антибіотикам завдяки ширшому спектру дії, включаючи атипичних збудників. У наш час макроліди поповнилися сучасними препаратами, такими як азитроміцин, кларитроміцин з вищою антибактеріальною дією. Нові макроліди відрізняються від старих більш високою та стабільною біодоступністю після прийому всередину, більш тривалим періодом напіввиведення, що зменшує частоту прийому препарату. Метою дослідження було представити сучасні погляди на азитроміцин, його структуру, спектр антибактеріальної дії, актуальність та показання до застосування, особливості фармакокінетики, біодоступність, курс прийому та побічні ефекти.

Keywords: antibiotics, macrolides, azithromycin.

Ключові слова: антибіотики, макроліди, азитроміцин.

Вступ.

Азитроміцин є напівсинтетичним антибіотиком, першим представником підкласу азалідів, які декілька відрізняються за структурою від класичних макролідів. Розроблений фармацевтичною компанією Pliva (Хорватія) [4].

Метою дослідження було представити сучасні погляди на азитроміцин, його структуру, спектр антибактеріальної дії, актуальність та показання до застосування, особливості фармакокінетики, біодоступність, курс прийому та побічні ефекти.

Макроліди - група лікарських засобів, здебільшого антибіотиків, основою хімічної структури яких є макроциклічні 14 - або 16-членне лактонне кільце, до якого приєднані один або кілька вугле-

водних залишків. Макроліди відносяться до класу полікетидів, сполученням природного походження. Макролідні антибіотики діляться на кілька груп в залежності від способів отримання та хімічної структурної основи. Хімічна класифікація передбачає поділ препаратів на 3 групи, залежно від числа атомів вуглецю в лактонному кільці - 14 -, 15 - і 16-членні, причому 15-членні препарати правильніше називати не макролідами, а азалідами, так як в кільце включений атом азоту [18]. За походженням макроліди підрозділяються на природні, напівсинтетичні і проліки. До останніх відносяться ефіри, солі і солі ефірів природних макролідів.

Азитроміцин одержаний модифікацією 14-членних макролідів шляхом включення атома азоту в лактонне кільце між 9 і 10 атомами вуглецю. Кільце при цьому перетворюється в 15-членне, хоча і перестає бути лактонним. Дана структурна перебудова обумовлює значне підвищення кислотостійкості [19]. Це антибактеріальний засіб широкого спектра дії, діє бактеріостатично. Зв'язуючись з 50S-субодиницею рибосом, пригнічує пептидтранслокази на стадії трансляції, пригнічує синтез білка, сповільнює ріст і розмноження бактерій, у високих концентраціях виявляє бактерицидний ефект, завдяки здатності створювати дуже великі внутрішньоклітинні концентрації на багатьох патогенів, що знаходяться всередині клітин [39]. Активний щодо наступних мікроорганізмів [10, 12, 13, 14, 15, 20, 27, 38]:

- грамположитивні : *Streptococcus spp.* (Груп С, F і G, крім стійких до еритроміцину), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*;

- грамнегативні : *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* і *Gardnerella vaginalis*;

- анаеробні мікроорганізми: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*;

- інші мікроорганізми: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium complex*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

Азитроміцин значно перевершує еритроміцин по дії на *N. gonorrhoeae* і *M. catarrhalis* [12, 14]. Він в 2-4 рази поступається еритроміцину за активністю *in vitro* проти стафілококів і стрептококів, включаючи *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* і метицилінчутливі штами *S. aureus* [10, 38]. Азитроміцин, також як і еритроміцин, практично не діє на більшість штамів ентерококів.

Азитроміцин є найактивнішим серед макролідів проти *H. Influenzae* [20], включаючи β-лактамазопродукуючі штами. За ефективністю щодо даного патогена він в 2-8 разів перевершує еритроміцин. Порівняно з еритроміцином азитроміцин дещо краще діє на *Legionella spp.*; *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.*, *E. corrodens* і *P. multocida* [27].

Азитроміцин перевершує кларитроміцин по активності проти *Bartonella spp.*, які відіграють етіологічну роль при хворобі "котячих подряпин" і бацилярному ангіоматозі [5]. Азитроміцин перевершує кларитроміцин по активності проти *C. burnetii* - рикетсій, що викликають атипову пневмонію. Так само, як і кларитроміцин, азитроміцин діє на внутрішньоклітинний комплекс *M. avium*, що володіє природною стійкістю до еритроміцину. На відміну від еритроміцину азитроміцин активний проти *T. gondii*, причому діє і на цисти [21]. В експериментальних дослідженнях виявлено, що азитроміцин діє на *Cryptosporidium spp.* Унікальною особливістю азитроміцину є те, що він, на

відміну від еритроміцину та інших макролідів, здатний діяти *in vitro* на окремих представників родини *Enterobacteriaceae*, таких як кишкова паличка, шигели і, в меншій мірі, сальмонели. До азитроміцину нечутливі *Pseudomonas spp.* і *Acinetobacter spp.* [34]. Неактивний відносно грамполозитивних бактерій, стійких до еритроміцину.

Найбільш високі концентрації азитроміцину розвиваються в мигдалинах, аденоїдах, бронхіальному секреті, слизовій оболонці бронхів, рідині, що вистилає епітелій альвеол, ексудаті середнього вуха. Вони набагато перевищують мінімальні пригнічуючі концентрації антибіотика для патогенів, які найбільш часто викликають інфекції відповідної локалізації [32].

Порівняно з еритроміцином азитроміцин значно краще проникає в придаточні пазухи носа [11]. Через 24-96 годин після прийому азитроміцину в дозі 500 мг його концентрації в слизовій бронхів в 200 раз, а в рідині, що вистилає епітелій, в 80 разів перевищують концентрації в сироватці. Важливі клінічні значення набуває той факт, що високі концентрації азитроміцину в різних бронхолегеневих структурах зберігаються протягом декількох днів після його відміни.

Здатність азитроміцину проникати в різні органи і тканини організму і накопичуватися в них у великих концентраціях, які значно перевищують сироваткові, обумовлена високою ліпофільністю препарату. У тканинах азитроміцин локалізується переважно внутрішньоклітинно, накопичуючись особливо у великих кількостях в лізосомах альвелярних макрофагів, нейтрофілів, моноцитів і фібробластів, причому останні є найбільш об'ємним і стабільним депо препарату. За ступенем накопичення в даних клітинах азитроміцин має переваги перед іншими макролідами. Завдяки акумуляції у фагоцитах, здатних активно захоплювати азитроміцин з крові, інтерстиціальної рідини і фібробластів, препарат селективно розподіляється у вогнища інфекційного запалення. Концентрації антибіотика в осередках інфекції достовірно вище, ніж в здорових тканинах, причому вони корелюють зі ступенем запального набряку [23].

Підвищене накопичення азитроміцину в клітинах забезпечує його високу клінічну ефективність при лікуванні інфекцій, викликаних мікроорганізмами, що накопичуються і розмножуються внутрішньоклітинно. При бронхолегеневих інфекціях це стосується в першу чергу так званих «атипових збудників» - *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Саме при високій ймовірності пневмоній, викликаних вищевказаними мікроорганізмами азитроміцин продовжує залишатися препаратом першої лінії в емпіричній антимікробній терапії позалікарняних пневмоній [13].

Важливою фармакокінетичною особливістю азитроміцину є створення високих і стабільних концентрацій в тканинах і середовищах репродуктивних органів, причому це досягається навіть при одноразовому прийомі. Так, через 24 години після одноразового прийому в дозі 1 г рівень препарату

в тканині передміхурової залози становить 94 мг / л, через 48 годин - 54 мг / л і навіть через 3 тижні він залишається вище МПК для *C. trachomatis* - одного з найбільш частих збудників простатиту [15].

Високі концентрації азитроміцину, що перевищують МПК для *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* і *U. urealyticum*, створюються також в соку простати і спермі [3, 16]. Відзначено накопичення антибіотика і в інших органах малого тазу у жінок.

При застосуванні у вагітних в дозі 500 мг концентрація азитроміцину в сироватці пуповинної крові та амніотичній рідині були близькі до рівня в сироватці крові матері (0,028 мкг/мл). Найбільш висока концентрація спостерігалася у плаценті (2 мкг/кг). Азитроміцин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, створюючи дуже низькі концентрації в спинно-мозговій рідині [8].

Особливості фармакокінетики препарату дозволяють застосовувати його один раз в день, що забезпечує високу комплаєнтність лікування. При респіраторних і шкірних інфекціях однаковою мірою лікувальний ефект досягається при призначенні антибіотика як п'яти-, так і триденним курсом.

В останні роки накопичено досить багато даних, що свідчать про те, що висока ефективність азитроміцину при інфекціях дихальних шляхів і ЛОР-органів обумовлена не тільки його антимікробною активністю. Сприятливі результати лікування макролідами можуть бути в значній мірі обумовлені їх протизапальною та імуномодулюючою дією. І це не просто теоретичні вигадки: ряд досліджень вже підтвердив важливе значення цих ефектів у таких препаратах, як азитроміцин [35].

Перша фаза імуномодулюючої дії азитроміцину полягає в стимуляції дегрануляції нейтрофілів і оксидативного «вибуху», що оптимізує функціонування захисних механізмів запалення. Після досягнення початкового терапевтичного ефекту (наприклад, ерадикації бактерій) відзначаються зменшення концентрації цитокінів / хемокінів і стимуляція апоптозу нейтрофілів, що здатна мінімізувати вираженість запальної реакції (друга фаза дії азитроміцину) [2, 7].

Доведена вченими користь від застосування макролідів при дифузному панбронхіоліті [17] спонукала до оцінки перспектив використання цього класу антибіотиків при інших хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів: муковісцидозі, бронхоектатичній хворобі, бронхіальній астмі, облітеруючому бронхіоліті, хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) та хронічному риносинуситі [9].

Доведено, що навіть у невисоких концентраціях азитроміцин сприяє руйнуванню і гальмує подальше утворення біоплівки, що захищають мукоїдні штами *P. aeruginosa*. Крім того, при тривалому використанні антибіотики накопичуються всередині мікроорганізмів і порушують в них синтез білка, що, за деякими даними, може приводити до бактерицидного ефекту [34]. Азитроміцин інгібує у синьогнійної палички феномен «кооператив-

ної чутливості» (quorum sensing) шляхом зниження продукції аутоіндукторів з подальшим зменшенням утворення ІЛ-8.

В цілому застосування макролідів при муковісцидозі має як переваги, так і недоліки. До перших слід віднести зниження частоти інфекційних загострень, покращення функції легень. На жаль, початкове поліпшення функції легень зникає при тривалому лікуванні. Більш того, у хворих на муковісцидоз встановлено формування резистентності *S. aureus* до макролідів в процесі лікування [10]. Клінічне значення цього факту ще належить вивчити.

Застосування азитроміцину при інфекціях нижніх відділів респіраторного тракту (загострення хронічного бронхіту (ХБ), позалікарняних пневмоній (ВП)) засновано, по-перше, на його здатності створювати високі і довгостроково підтримуючі концентрації в бронхіальному секреті, слизовій бронхів, легеневої тканині і рідині, що вистилає епітелій альвеол, а по-друге, на високій активності антибіотика, як проти класичних (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так і атипичних респіраторних патогенів (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*). Він високоефективний і володіє не тільки всіма властивостями, властивими макролідам, а й додатковими протизапальними і постантибіотичними ефектами [6].

Відповідно до діючих рекомендацій макроліди є одним з компонентів комбінованої антибактеріальної терапії (АБТ) у госпіталізованих хворих з позалікарняною пневмонією (ПП) - як в загально-терапевтичних відділеннях, так і в відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (ВІТ) [1]. Призначають їх зазвичай разом з лактамами.

Як було доведено закордонними дослідниками, додавання макроліда до флактамного антибіотика призводило до зниження госпітальної летальності у хворих з пневмококовою ВП і бактеріємією. Переваги макролідів не поширювалися на інші антибіотики, які активні по відношенню до атипичних патогенів [30].

На сучасному етапі в урологічній практиці азитроміцин застосовується в основному для лікування захворювань, що передаються статевим шляхом [25, 37, 40]. Однією з найбільш проблемних уrogenітальних інфекцій є хламідіоз. Сечостатева сфера уражається серотипами *C. trachomatis* D. К. Отримані в результаті клінічних випробувань дані свідчать про те, що азитроміцин – це препарат з гарною тканинною фармакокінетикою, він у високому ступені накопичується в тканині і секреті передміхурової залози і довгий час там зберігається. Крім того, для антибактеріальних препаратів важливий не тільки рівень препарату в крові і тканинах, але більшою мірою співвідношення тканинних концентрацій і значень МПК (мінімально пригнічуючих концентрацій) для збудника інфекції.

Проведені клінічні дослідження показали, що в даний час азитроміцин є препаратом вибору для лікування уrogenітального хламідіозу у невагітних жінок і альтернативним засобом для лікування

цього захворювання в період вагітності. Він також грає важливу роль в профілактиці запальних захворювань органів малого таза [15].

Азитроміцин використовується в лікуванні захворювань, асоційованих з генітальними мікоплазмами. У чоловіків генітальні мікоплазми є причиною уретриту і його ускладнень: простатиту, везикуліту, епідидиміту, баланопоститу, у жінок - уретриту, вагініту, цервіцити, фононих захворювань шийки матки, ендометриту, сальпінгоофориту, передчасних пологів, самовільних викиднів, мертворождення. Ускладненнями запальних процесів, обумовлених генітальними мікоплазмами в органах урогенітальної системи, є безпліддя у чоловіків і жінок [26, 41].

За даними наукової літератури лікування із застосуванням азитроміцину (враховуючи його імуномодулюючий ефект, що виявляється, в першу чергу, в його протизапальній дії) рекомендується пацієнтам із значною або тривалою лімфаденопатією [24].

Азитроміцин є єдиним з напівсинтетичних макролідів, що відносяться до категорії В, яка включає препарати, що не викликають небажаного впливу на перебіг вагітності і плід в експериментах на тваринах [33]. З'явилися і клінічні дані, що свідчать про його безпеку у вагітних [36].

«Нові» макроліди, такі як азитроміцин і кларитроміцин, характеризуються істотно кращою переносимістю, що пов'язано з менш вираженим прокінетичним ефектом. За даними кількох контрольованих досліджень, частота диспептичних розладів (біль у животі, нудота, блювання і / або діарея) при призначенні азитроміцину становить 6-9% [6]. У дуже рідкісних випадках можуть відзначатися головні болі, алергічні реакції, зміни активності печінкових ферментів [4]. При внутрішньовенній інфузії азитроміцин переноситься набагато краще, ніж еритроміцин (рідше нудота, блювота) і кларитроміцин (менше виражена біль у місці введення).

Факторами ризику розвитку кардіотоксичних реакцій при застосуванні макролідів були літній вік, високі дози, повторне призначення препарату, наявність супутніх серцево-судинних захворювань і спільне застосування інших лікарських засобів, які подовжують інтервал QT [28].

По даним закордонних дослідників ризик гепатотоксичної дії у зв'язку з утворенням реактивних метаболітів і лікарських взаємодій найбільш високий для еритроміцину і вкрай малий для азитроміцину. Низький потенціал гепатотоксичності азитроміцину підтверджується і результатами фармакоепідеміологічних досліджень [31].

Частота розвитку важких гепатотоксичних реакцій складає менше 0,01 випадку на 100 тис. призначень, або менше 1 випадку на 10 млн. Зв'язок між азитроміцином і безсимптомним підвищенням активності печінкових ферментів у процесі лікування дітей добре документована [31].

Всмоктування азитроміцину у кишківнику може порушуватися при супутньому призначенні антацидів, що містять магній і алюміній. Тому не-

обхідно дотримуватися перерви в 2 год при одночасному застосуванні антацидів. Не рекомендується застосовувати азитроміцин в поєднанні з алкалоїдами ріжків, оскільки, хоча і не є підтверджених даних про їх взаємодію, не можна повністю виключити небезпеку розвитку ерготизму [29].

В літературі відсутні переконливі докази зміни протромбінового індексу при спільному призначенні варфарину та азитроміцину (у звичайних дозах), але для групи макролідів в комбінації з варфарином зазначено підвищення антикоагуляції, тому пацієнтам необхідний більш ретельний контроль протромбінового часу [13].

Комбінація макролідів з іншими антибіотиками може забезпечити синергічну або адитивну дію. Комбінація макролідів з б-лактамами, рифампіцином використовується при терапії важких позаликарняних пневмоній. Прийнятна комбінація з фторхінолонами і аміноглікозидами. [22].

Висновки.

Таким чином, унікальні властивості азитроміцину (можливість коротких курсів АБТ (3-5 днів), при використанні з лікувальною метою і прийом 1-3 рази на тиждень під час антибіотикопрофілактики, доведена ефективність, низький потенціал міжлікарських взаємодій, відсутність клінічно значущих змін фармакокінетики при одночасному застосуванні з цефалоспоринами III покоління, гарна переносимість, доведена безпека, імуномодулюючий та протизапальний ефекти роблять його пріоритетним препаратом для щоденної клінічної практики.

У сучасному великому арсеналі антибактеріальних препаратів, призначених для лікування бронхолегеневих інфекцій азитроміцин продовжує займати важливе місце. З урахуванням різних клінічних ситуацій азитроміцин використовується в різних позиціях (препарат першої лінії, альтернативний антибіотик, комбінація з б-лактамами).

Роботи останніх років виявляють все нові й нові галузі клінічного використання макролідів, це свідчить про те, що можливості даних препаратів ще далеко не вичерпані. Причому спостерігається перехід від первісного універсалізму в застосуванні макролідів до їх диференційованого призначення, виходячи з мікробіологічних і фармакокінетичних даних, підтверджених контрольованими клінічними дослідженнями.

З метою раціонального використання антибіотика потрібно приймати рішення про призначення азитроміцину, враховуючи цілий ряд факторів (клінічна і епідеміологічна ситуація, фармакокінетичні особливості препарату, рівень резистентності, дані доказової медицини, та ін.).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Aydin S., Aydin ME, Ulvi A. et. al. Antibiotics in hospital effluents: occurrence, contribution to urban wastewater, removal in a wastewater treatment plant, and environmental risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018; Vol. 8: 1122-1128.
2. Baines KJ, Wright TK, Gibson PG et. al. Azithromycin treatment modifies airway and blood

gene expression networks in neutrophilic COPD. *ERJ Open Res.* 2018; Vol. 5, N. 4 (4): 367-380.

3. Calado J., Castro R., Lopes Â. et. al. Antimicrobial resistance and molecular characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from MSM. *Int J Infect Dis.* 2018; Nov 6. pii: S1201-9712 (18) 34578-8.

4. Choi Y., Lim HS, Chung D. et. al. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int.* 2018; Vol. 14: 1574-1806.

5. Effectiveness of antibiotic therapy in pediatric patients with cat scratch disease. *J Burn Care Res.* 2018 Nov 15. DOI: 10.1093 / jbcrr / iry059.

6. El-Sokkary RH, Ramadan RA, El-Shabrawy M. et.al. Community acquired pneumonia among adult patients at an Egyptian university hospital: bacterial etiology, susceptibility profile and evaluation of the response to initial empiric antibiotic therapy. *Infect Drug Resist.* 2018; Vol. 3: 114-118.

7. Gharib SA, McMahan RS, Eddy WE et. al. Transcriptional and Functional Diversity of Human Macrophage Repolarization. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; Vol. 13: 359-373.

8. Goto A., Hagiwara-Nagasawa M., Izumi-Nakaseko H. et. al. Use of microminipigs for unveiling unknown mechanisms of azithromycin-induced cardiovascular death. *J Pharmacol Sci.* 2018 Oct 17. pii: S1347-8613 (18) 30187-7.

9. Herath SC, Normansell R., Maisey S. et. al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 30; 10: CD009764.

10. Islam T., Kubra K., Hassan Chowdhury MMJ Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals in Chittagong, Bangladesh: A Threat of Nosocomial Infection. *Microsc Ultrastruct.* 2018; Vol. 2, N. 6 (4): 188-191.

11. Izadi M., Dadsetan B., Najafi Z. et. al. Levofloxacin versus Ceftriaxone and Azithromycin Combination in the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2018; Vol. 3: 44-51.

12. Kasai A., Ohta A., Maeda Y. et.al. Novel mechanism responsible for high-level macrolide resistance in *Moraxella catarrhalis*. *Infect Drug Resist.* 2018; Vol. 2: 15-21.

13. Kawakami N., Namkoong H., Ohata T. et. al. A Fulminant Case of Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with *Mycoplasma Pneumonia* Treated with Nasal High-Flow Oxygen Therapy. *Case Rep Crit Care.* 2018; Vol. 21: 467-593.

14. Kenyon CR Association between intensity of STI screening and development of antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* in 12 cities in the USA: An ecological study Version 2. *F1000 Res.* 2018 Aug 10 [revised 2018 Jan 1]; 7: 1237.

15. Kim SH, Chun J., Ko K., H. et. al. Effects of antenatal azithromycin for *Ureaplasma* spp. on neonatal outcomes. *Pediatr Int.* 2018; Vol. 1: 1122-1134.

16. Kubanov AA, Runina AV, Chestkov AV et. al. Whole-Genome Sequencing of Russian *Neisseria Gonorrhoeae* Isolates Related to ST 1407 Genogroup. *Acta Naturae.* 2018; Vol.10 (3): 68-76.

17. Lin CY, Yeh TL, Liu SJ et. al. Effects of Macrolide Treatment during the Hospitalization of Children with Childhood Wheezing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2018; Vol. 9, N. 7 (11): 467-472.

18. Li X., Zeng Y., Chen F. et. al. Synthesis of Zeolite from Carbothermal Reduction Electrolytic Manganese Residue for the Removal of Macrolide Antibiotics from Aqueous Solution. *Materials (Basel).* 2018; Vol. 30, N. 11 (11): 36-44.

19. Loreto E. S, Tondolo JSM, de Jesus FPK et. al. Efficacy of azithromycin and miltefosine in experimental systemic pythiosis in immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Oct 29. pii: AAC.01385-18.

20. Magdaleno-Tapial J., Valenzuela-Oñate C., Giacaman-von der Weth MM et. al. *Haemophilus* Species Isolated in Urethral Exudates as a Possible Causative Agent in Acute Urethritis: A Study of 38 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Oct 31. pii: S0001-7310 (18) 30397-1.

21. Montazeri M., Mehrzadi S., Sharif M. et. al. Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Front Microbiol.* 2018; Vol. 9: 2587-2590.

22. Oldenburg CE, Arzika AM, Maliki R. et. al. Safety of azithromycin in infants under six months of age in Niger: A community randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Vol. 12, N. 12 (11): 56-77.

23. Ozsvári B., Nuttall JR, Sotgia F. et. al. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of "senolytic" drugs that target senescent human fibroblasts. *Aging (Albany NY).* 2018; Vol. 14: 1223-1234.

24. Panich J., Gooden A., Shirazi FM et. al. Warnings for drug-drug interactions in consumer medication information provided by community pharmacies. *J Am Pharm Assoc.* 2018; Vol. 8: 178-190.

25. Piñeiro L., Idigoras P., de la Caba I. et. al. Guided antibiotic therapy for *Mycoplasma genitalium* infections: Analysis of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; Vol. 2: 677-680.

26. Roca A., Camara B., Oluwalana C. et. al. Long-lasting effect of oral azithromycin taken by women during labor on infant nutrition: Follow-up cohort of a randomized clinical trial in western Gambia. *PLoS One.* 2018 Oct 25; 13 (10): e0206348.

27. Schiaffino F., Colston JM, Paredes Olortegui M. et. al. Antibiotic Resistance of *Campylobacter* spp. in a Pediatric Cohort Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; Vol. 12: 334-346.

28. Seys SF, Lokwani R., Simpson JL et. al. New insights in neutrophilic asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2018; Vol. 12: 768-771.

29. Shrestha B., Dixit SM The Assessment of Drug Use Pattern Using WHO Prescribing Indicators. *J Nepal Health Res Counc.* 2018; Vol. 3, N 16 (3): 279-284.

30. Sidhu H., O'Connor G., McAvoy D. Risk assessment of biosolids-borne ciprofloxacin and azithromycin. *Sci Total Environ.* 2019 Feb 15; 651 (Pt 2): 3151-3160. DOI: 10.1016 / j. sci-totenv.2018.10.194. Epub 2018 Oct 15.

31. Takano Y., Hoshino M., Iriyama S. et. al. Gallbladder agenesis with hepatic impairment: a case report. BMC Pediatr. 2018; Vol. 3, N. 18 (1): 360.
32. The Potential Impact of Azithromycin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018 Sep-Oct; 23 (5): 390-394. DOI: 10.5863 / 1551-6776-23.5.390.
33. Tian J., Sun S., Zhao Z. et. al. Pharmacokinetic interaction between shuanghuanglian and azithromycin injection: A nonlinear mixed-effects model analysis in rats. 2018; Vol. 20: 3-19.
34. Using Small Molecule Adjuvants to Repurpose Azithromycin for Use Against Pseudomonas aeruginosa. Eur Respir J. 2018 Nov 15. pii: 1800628. DOI: 10.1183 / 13993003.00628-2018.
35. Wu F., Zhao X., Li X. et. al. Population Pharmacokinetic Modeling of Azithromycin Eyedrops in Tears Following Single-Dose Topical Administration in Healthy Volunteers. J Drug Metab Pharmacokinet. 2018; Vol. 4: 1289-1293.
36. Wu YH, Tseng CK, Lin CK et. al. ICR suckling mouse model of Zika virus infection for disease modeling and drug validation. PLoS Negl Trop Dis. 2018; Vol. 24, N. 12 (10): 557-560.
37. Yéo A., Kouamé-Blavo B., Kouamé C., E. et. al. Establishment of a gonococcal antimicrobial surveillance program (GASP), in accordance with WHO standards, in Ivory Coast, West Africa, 2014-2017. Sex Transm Dis. 2018; Vol. 3: 234-245.
38. Yin JY, Zhang W., Yang DJ et. al. Etiological characteristics of Streptococcus pyogenes isolated from children with scarlet fever in Tianjin from 2012 to 2016. 2018; Vol. 6, N 52 (10): 1045-1049.
39. Yi X., Lin C., Ong E.J.L. et. al. Occurrence and distribution of trace levels of antibiotics in surface waters and soils driven by non-point source pollution and anthropogenic pressure. Chemosphere. 2019; Vol. 26: 213-223.
40. Yousfi K., Gaudreau C., Pilon PA et. al. Genetic mechanisms behind the spread of reduced susceptibility to azithromycin in Shigella isolated from men who have sex with men, in Québec, Canada. Antimicrob Agents Chemother. 2018; Vol. 19: 146-158.
41. Zhang J., van der Veen S. Neisseria gonorrhoeae 23S rRNA A2059G mutation is the only determinant necessary for high-level azithromycin resistance and improves in vivo biological fitness. J Antimicrob Chemother. 2018; Vol. 4: 880-900.

HISTORY OF DEVELOPMENT OF MAXILLOFACIAL TRAUMATOLOGY (FROM ANTIQUITY TO THE PRESENT). PART 8

Stolyarenko P.,

PhD, assistant professor of the Chair of maxillofacial surgery and dentistry Samara State Medical University

Bayrikov I.,

corresponding member of RAS, MsD, professor, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, head of the Chair of maxillofacial surgery and dentistry of Samara State Medical University

Dedikov D.,

Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Research Institute-Regional Clinical Hospital № 1 named. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar

Bayrikov A.

PhD, assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ (ОТ ИСТОКОВ ДО СОВРЕМЕННОСТИ). ЧАСТЬ 8

Столяренко П.Ю.,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Самарского государственного медицинского университета

Байриков И.М.,

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Самарского государственного медицинского университета

Дедиков Д.Н.,

заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Научно-исследовательского института-Краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар

Байриков А.И.

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии Самарского государственного медицинского университета, г. Самара, Россия