

УДК 615.281:616.24-002.5

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

# ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА ПРИ ИХ КОМБИНИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА

ВАЙЛЕНКО Д.С. \*, ТАНАНАКИНА Т.П., ПУСТОВОЙ Ю.Г., БАРАНОВА В.В., ШМАТКОВ В.И., ЗАНИН А.Р.

*ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, Россия*

## Резюме

**Цель.** Определить фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия левофлоксацина, канамицина и линезолида, применяемых при комбинированной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза во фтизиатрической практике и возможности их одновременного приема больными туберкулезом.

**Материалы и методы.** Были изучены фармакологическое взаимодействие лекарственных препаратов левофлоксацин (Lfx), канамицин (Km) и линезолид (Lzd), их возможность одновременного приема пациентом с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. При выполнении данной работы применялось пользовательское обеспечение с открытым и/или частично открытым исходным кодом: GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold.

**Результаты.** При анализе фармакологического взаимодействия установлено, что левофлоксацин может взаимодействовать по карбоксильной группе –COOH с соединениями, содержащими аминокислоты, в частности с линезолидом и канамицином, с образованием карбамидной связи –CO-NH-. Также левофлоксацин способен образовывать азометиновую связь по карбонильной группе –C=O в своём составе с содержащими первичную аминокислоту препаратами, к которым относятся и канамицин, и линезолид. При исследовании фармакодинамики выбранных препаратов Lfx-Km-Lzd,

по результатам программного анализа были визуализированы 3D-модели соединения препаратов с белками плазмы и определены белковые совпадения парного приема препаратов: пара левофлоксацин – линезолид – 181 совпадение, левофлоксацин – канамицин – 11 совпадений, канамицин – линезолид – 8 совпадений соответственно. При анализе фармакокинетики препаратов установлено, что через 1,5–2 часа приема левофлоксацина – линезолида – канамицина в крови они достигают пиковых концентраций. Для левофлоксацина и линезолида основные процессы метаболизма происходят в одном органе – печени, канамицин не метаболизируется вообще, но выводятся все три изучаемых препарата почками.

**Заключение.** Анализ с помощью технологии Galaxy Sagittarius - AlphaFold демонстрирует значительный уровень белковых совпадений с препаратами при их парном применении: левофлоксацина и линезолида – 181 совпадение и менее выраженное при одновременном применении левофлоксацин – канамицин – 11 белковых совпадений, что может являться конкурирующим фактом при формировании соединений лиганд-рецептор с белками плазмы. Взаимодействие линезолида, левофлоксацина и канамицина, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального их комбинирования.

## Для цитирования:

Вайленко Д.С., Тананакина Т.П., Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Шматков В.И., Занин А.Р. Изучение взаимодействия антибактериальных препаратов широкого спектра при их комбинированном использовании в практике фтизиатра. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 8-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Вайленко Дарья Сергеевна, 291045, Россия, ЛНР, г.о. Луганский, г. Луганск, в-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г, E-mail: [daryavailenko@mail.ru](mailto:daryavailenko@mail.ru)  
© Вайленко Д.С. и др.

**Ключевые слова:** лекарственное взаимодействие, левофлоксацин, линезолид, канамидин, комбинированная терапия.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и по-

тенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования**

Собственные средства.

**ORIGINAL RESEARCH**

## COMBINED USE OF BROAD-SPECTRUM ANTIBIOTICS IN PHTHISIOLOGY

DARIA S. VAILENKO \*, TATIANA P. TANANAKINA, YURIY G. PUSTOVOY, VICTORIA V. BARANOVA, VITALIY I. SHMATKOV, ALEXANDER R. ZANIN

*Saint Luka Lugansk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Lugansk, People's Republic of Lugansk, Russian Federation*

### Abstract

**Aim.** To investigate pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of levofloxacin, kanamycin and linezolid in combined chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis.

**Materials and Methods.** We investigated pharmacological interactions between levofloxacin, kanamycin and linezolid using GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold software.

**Results.** We found that levofloxacin can interact through the carboxyl group (–COOH) with compounds containing an amino group, in particular with linezolid and kanamycin, in order to form a carbamide bond –CO–NH–. Levofloxacin is also able to form an azomethine bond via the carbonyl group –C = O with drugs containing the primary amino group (kanamycin and linezolid). 3D models of the drug compounds with plasma proteins were visualized and protein matches of paired intake of drugs were determined: Levofloxacin – Linezolid

pair – 181 matches, Levofloxacin – Kanamycin pair – 11 matches, Kanamycin – Linezolid pair – 8 matches. After 1.5-2 hours after the intake of levofloxacin – linezolid - kanamycin, these drugs reached peak concentrations. Levofloxacin and linezolid were primarily metabolized in the liver and kanamycin has not been metabolized at all. All three drugs were excreted by the kidneys.

**Conclusion.** The analysis demonstrated effectiveness of Galaxy Sagittarius - AlphaFold technology and found a significant level of drug-protein complexes. The interaction of linezolid, levofloxacin and kanamycin led to an increase in the effectiveness and safety of pharmacotherapy, underlying their rational combination.

**Keywords:** drug interaction, levofloxacin, linezolid, kanamycin, combination therapy.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

◀ English

**For citation:**

Daria S. Vailenko, Tatyana P. Tananakina, Yuriy G. Pustovoy, Viktoriya V. Baranova, Vitaly I. Shatkiv., Alexander R. Zanin. Combined use of broad-spectrum antibiotics in phthisiology. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 8-16. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16>

**\*Corresponding author:**

Dr. Daria S. Vailenko, 1g, kv-1 50th Anniversary of the defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, Lugansk, 291045, Russian Federation, E-mail: [daryavailenko@mail.ru](mailto:daryavailenko@mail.ru)  
© Daria S. Vailenko, et. al.

### Введение

Для преодоления сложностей, связанных с лечением химиорезистентного туберкулеза, ВОЗ рекомендовала разработать индивидуализированные схемы на основе результатов тестирования лекарственной чувствительности и

в соответствии с новыми группами противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1, 2]. Согласно новым дефинициям, принятым ВОЗ в 2021 г., в схемах лечения пациентов с лекарственно-резистентным туберкулёзом не могут быть полноценно использованы эффективные препара-

ты только одной группы [1, 3]. Проблема в появлении новых ПТП и схем лечения туберкулеза обуславливает использование препаратов, зарегистрированных для лечения других инфекций, в том числе и антибиотиков широкого спектра действия (АБШСД) [4, 5]. Данные лекарственных препараты относятся к группе жизненно важных средств. К сожалению, при антибиотикотерапии (АБТ) отмечается множество нежелательных эффектов, наибольшее число которых связано с ошибками при назначении АБТ и выборе отдельных препаратов. По данным специалистов ВОЗ, около 75% назначений АБТ сопровождаются различными нарушениями [6]. Проблема подбора эффективной и безопасной комбинации АБШСД более актуальной стала в период пандемии COVID-19. В связи с тем, что Временные рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, создававшиеся в разных странах, невольно привели к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии, включая дыхательные фторхинолоны – левофлоксацин, аминогликозиды – канамицин и оксазолидиноны – линезолид. Как показала клиническая практика, интенсивная терапия при комбинированном их использовании, в свою очередь, способствовала увеличению числа известных нежелательных лекарственных реакций [7]. Так, резкий рост частоты случаев кардиотоксического действия лекарственных средств (ЛС) повлек за собой увеличение летальных исходов заболевания, которые специалисты связывали с назначением комбинации антибактериальных, противовирусных и препаратов симптоматической терапии [8].

Необходимо отметить, что во фтизиатрической практике при лечении туберкулеза использование традиционно комбинированных режимов (назначение не менее 4 препаратов) является обязательным, в большей степени для предотвращения формирования устойчивости возбудителя к химиопрепаратам [9]. Следующим принципом лечения больных туберкулезом является прием всех препаратов одновременно один раз в день для организации контролируемого проведения химиотерапии. Такой подход к лечению туберкулеза прогнозируемо сопровождается развитием различных нежелательных лекарственных обусловленных реакций. Экспертами ВОЗ официальным признается термин «неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция (adverse drug reaction)» – как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая воз-

никает при использовании лекарственного средства (ЛС) в рекомендуемых дозах с целью лечения и профилактики заболеваний или для коррекции физиологических функций. Это означает, что существует причинно-следственная связь между нанесением вреда здоровью человека и применением ЛС. Как известно, лекарственные средства (ЛС) могут взаимодействовать между собой. По данным авторов, 17–23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными, т.е. могут повысить риск развития неблагоприятных побочных реакций (НПР), хотя лишь у 6–8% больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются НПР [10]. Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования препаратов [11].

В клинической практике рассматриваются следующие виды взаимодействия ЛС: фармацевтическое; фармакокинетическое и фармакодинамическое. Фармацевтическое взаимодействие может происходить до поступления ЛС в организм пациента, в его основе лежат физико-химические реакции между ЛС. Наибольшее клиническое значение имеют фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие ЛС. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие может происходить по разным механизмам, знание которых позволяет врачу избегать применения нерациональных и потенциально опасных комбинаций и, в тоже время, выбирать рациональные комбинации ЛС [11].

При попадании в кровь нескольких биологически активных веществ, конкурирующих за один и тот же участок связывания на белках плазмы крови, возможна существенная модификация их токсичности и продолжительности действия [12]. Пептид-белковые взаимодействия участвуют в различных фундаментальных клеточных функциях, их идентификация имеет решающее значение для разработки эффективных пептидных терапевтических средств [13, 14]. Разработка различных технологий по изучению связывания белковых структур плазмы и лекарственных препаратов, а также моделирование белок-белковых взаимодействий (PPI – Protein-Protein Interaction) в настоящее время получило бурное развитие. Технологии нейронных сетей глубокого обучения, применяемые для модели-

рования, позволяют не только представить 3D модель различных белковых структур, но и проанализировать различные варианты их взаимодействий [15]. Методы молекулярной динамики используются для изучения активации рецепторов, то есть процесса, при котором рецептор взаимодействует с лигандом (молекулой) и вызывает изменения в структуре, динамике и свойствах рецептора и лиганда, а также для моделирования взаимодействия между ними [16].

## Цель исследования

Определить фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия перепрофилированных антибактериальных препаратов широкого спектра действия: левофлоксацина, канамицина и линезолида, применяемых при комбинированной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза во фтизиатрической практике и возможности их одновременного приема больными туберкулезом.

## Материалы и методы

Для анализа изучения фармакологического взаимодействия были взяты лекарственные препараты левофлоксацин (Lfx), канамицин (Km) и линезолид (Lzd), которые рекомендованы при составлении схемы лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Рассматривалась их возможность одновременного приема пациентом, с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

При выполнении данной работы применялось пользовательское обеспечение с открытым и частично открытым исходным кодом: GalaxyWEB GalaxySagittarius – AlphaFold. В данное обеспечение входит: AutoDock 2, Sagittarius, AlphaFold. Обработка и визуализация полученных результатов производилась при помощи Python 3 (Pandas, Scipy, Matplotlib) и Excel. Использовались открытые базы данных PubChem и RCSB Protein Data Bank.

Autodock (AD) программное обеспечение, используется в молекулярной биологии с 1990 года. Со времен создания формула алгоритма менялась, однако общий вид заключался в работе двух

программ – autodock – собственно программа, выполняющая молекулярный докинг и autogrid – программа, создающая сеть потенциалов молекул. Molecular docking («стыковка») – группа алгоритмов поиска энергетически наиболее выгодных расположений лиганда в центре связывания макромолекулы – мишени. Этот метод молекулярного моделирования позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы – лиганда (от лат. «Ligare» «связывать») по отношению к другой – рецептора (лат. «Receptor» – приёмник, получатель) [17, 18].

Механизм работы заключается в создании тематического куба в области рецептора (docking box). AutoGrid – создает для рецептора набор бинарных файлов (сеток потенциалов), для каждого атома в docking box создается описание потенциала взаимодействия с пробным атомом определенного химического элемента. Набор атомов определяется химическими элементами, входящими в состав лиганда. Для расчета потенциала используется скоринг-функция, основанная на теоретическом, практическом или смешанном обосновании. В последующем сетка потенциала используется для расчета свободной энергии. Лиганд, кроме совокупности связей, атомов и зарядов, описывается набором чисел – положением в docking box, поворотом всех активных торсионных углов. Autodock перебирает все возможные комбинации этих чисел, для того чтобы найти оптимальное с точки зрения свободной энергии положение лиганда в docking box. Это обуславливает форму docking box в форме куба со стороной 10–30 Å таким образом, чтобы он включал в себя активный центр рецептора [5]. Для оптимизации перебора всех возможных положений в активном центре и всех конформаций лиганда применяются алгоритмы поиска глобального минимума: Монте-Карло, имитацию отжига, а также генетические алгоритмы: LGA (Ламаркианский генетический алгоритм) [18].

AD остается актуальным методом исследованием в биоинформатике. [19, 20]. Последнее обновление вышло в 2012 году, с этого времени принцип AD можно описать так:

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{bond} \sum_{i,j} E(t) \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{e(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j - S_j V_i) e^{-r_{ij}^2 / 2\sigma^2}$$

AlphaFold (AF) – программа на базе искусственного интеллекта (artificial intelligence (AI)), разработанная Google Deep Mind, которая выполняет предсказания пространственной структуры белка. Программа разработана как система глубокого обучения [21]. Программа представлена в 2 вариантах, первой и второй версией. В 2021 году в журнале Nature был опубликован открытый исходный код Alphafold 2 [22]. В своей структуре AF является нейросетью глубокого обучения, позволяющей предсказывать структуру белка после его изменения.

В начале алгоритма используется пакетная программа HMMER для поиска гомологов входной последовательности на основе базы данных Uniprot&MGnify – открытая база данных последовательностей белков. Затем используется пакет HH-suite (программный пакет с открытым исходным кодом для поиска белковых последовательностей) для поиска 3D структур в PDB (интерактивный отладчик для работы в программе Python), которые могли соответствовать гомологам поданных на вход выравниванию. При существовании готовой структуры происходит гомологичное моделирование белка, алгоритм создает таблицу парного представления остатков – квадратную таблицу, где каждый элемент является описанием векторов взаимодействия ( $i \times j$  – векторы координатных осей:  $i$  – единичный вектор оси абсцисс;  $j$  – единичный вектор оси ординат)

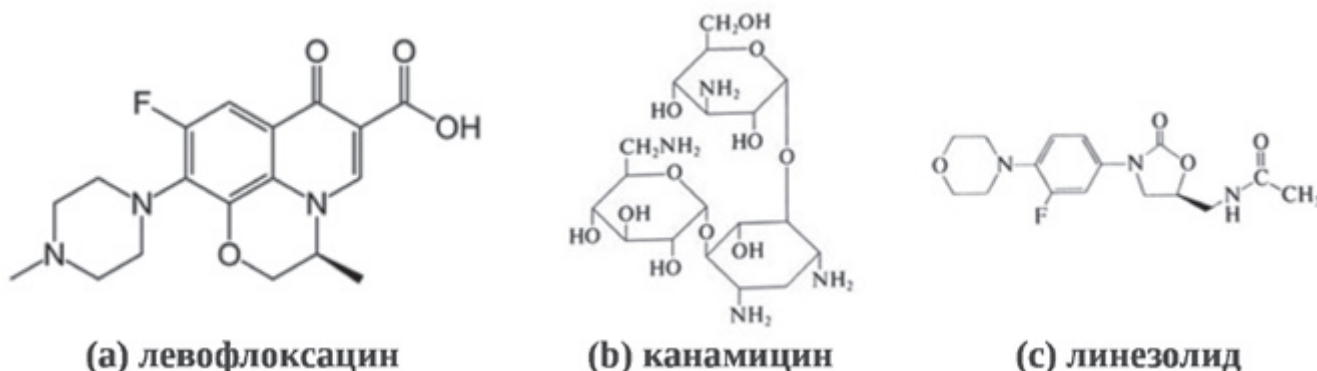
аминокислот (АК). Далее AF2 генерирует векторные эмбединги (представления) из АК остатков в выравнивании и из пар остатков в парном представлении [22]. Затем следует ядро AF2. End-to-end нейросеть (завершающий этап анализа от начала до окончания процесса анализа данных), основанная на архитектуре трансформера. Получая на вход эмбединги выравнивания и парного представления, итеративно улучшает их на глубоких слоях, возвращая 3D структуру на их основе. В медицинской практике возможна следующая интерпретация: большое количество совпадений белковых структур при применении нескольких антибиотиков может коррелировать со снижением эффективности терапии и увлечением ее токсичности для пациента [23].

## Результаты

При анализе фармакологического взаимодействия обращает на себя внимание тот факт, что левофлоксацин может взаимодействовать по карбоксильной группе  $-\text{COOH}$  с соединениями, содержащими аминогруппу, в частности с линезолидом и канамицином, с образованием карбамидной связи  $-\text{CO}-\text{NH}-$ . Также левофлоксацин способен образовывать азометиновую связь по карбонильной группе  $-\text{C}=\text{O}$  в своём составе с содержащими первичную аминогруппу препаратами, к которым относятся и канамицин, и линезолид (рисунк 1).

**Рисунок 1.**  
Химические формулы препаратов:  
а) левофлоксацин,  
б) канамицин,  
с) линезолид.

**Figure 1.**  
Chemical formulas of levofloxacin (a), kanamycin (b), and linezolid (c).



Метаболиты, образованные в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия. Так как вещества, подвергшиеся превращению в результате ферментативных реакций, могут иметь более высокую реакционную способность, чем предшественники, их совместное применение может кумулировать и потенцировать действие друг друга. В связи с этим при

возникновении нежелательных явлений стоит думать о раздельном применении данных препаратов с учетом дальнейшего изучения их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

При исследовании фармакодинамики выбранных препаратов Lfx-Km-Lzd по результатам программного анализа были визуализированы 3D-модели соединения препаратов с белками плазмы и определены белковые совпадения парного приема препаратов (рисунк 2).





**Рисунок 2.**  
3D-модель соединения препаратов с белками плазмы: (a) – левофлоксацин, (b) – канамицин, (c) – линезолид.

**Figure 2.**  
3D model of the interactions between drugs and plasma proteins. Levofloxacin (a), kanamycin (b), and linezolid (c).

№ п/п	Варианты парного применения препаратов / Paired drug intake	Количество белковых совпадений с препаратами при их парном применении / Number of drug-protein matches in case of their paired intake
1	Левофлоксацин – Линезолид Levofloxacin – Linezolid	181
2	Левофлоксацин – Канамицин Levofloxacin – Kanamycin	11
3	Канамицин – Линезолид Kanamycin – Linezolid	8

**Таблица 1.** Белковые совпадения с лекарственными препаратами, применяемыми при комбинированной терапии химиорезистентного туберкулеза.

**Table 1.**  
Drug-protein matches with the drugs used in combined treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

Варианты парных взаимодействий конкурирующих ЛС, количество белковых совпадений с препаратами, применяемыми одновременно при терапии химиорезистентного туберкулеза, – левофлоксацином, канамицином, и линезолидом (**таблица 1**):

Группа значительных совпадений выделяется на фоне других ЛС: пара левофлоксацин – линезолид – 181 совпадение. Одновременный прием этих лекарственных препаратов может приводить к возникновению фармакокинетического взаимодействия, снижению терапевтического эффекта и увеличению риска возникновения нежелательных реакций.

При анализе фармакокинетики анализируемых препаратов Lfx-Km-Lzd обращает на себя внимание тот факт, что при одновременном назначении левофлоксацина и линезолида пиковых концентраций в крови они достигают через два часа, а канамицин – через 1,5 часа при его внутримышечном введении. То есть и действие на макроорганизм будет практически одновременным. В том случае, если у больного есть провоцирующие факторы развития нежелательных побочных реакций, их действие может усиливаться и оказывать различные эффекты: суммации, потенцирования, аддитивного действия, синергизма или синерго-антагонизма. В связи с этим необходимо понимать и процессы метаболизма рассматриваемых лекарственных препаратов (**таблица 2**).

Необходимо отметить, что основные процессы метаболизма для левофлоксацина и линезолида происходят в одном органе – печени, канамицин не метаболизируется вообще. На этом фоне все три изучаемых препарата выводятся почками, что при их одновременном применении может быть причиной более выраженных нефротоксических лекарственно индуцированных процессов.

## Заключение

Одновременное назначение перепрофилированных антибактериальных препаратов широкого спектра действия – левофлоксацина, канамицина и линезолида (Lfx-Lzd-Km) при фармакологическом взаимодействии может быть причиной образования метаболитов, образованных в результате биотрансформации выбранных ксенобиотиков, которые могут оказывать токсический эффект как при монотерапии, так и в результате протекания реакций взаимодействия, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Анализ с помощью технологии Galaxy Sagittarius - AlphaFold демонстрирует значительный уровень белковых совпадений с препаратами при их парном применении: левофлоксацина и линезолида – 181 совпадение и менее выраженное при одновременном применении левофлоксацин – канамицин – 11 белковых совпадений, что может являться конкурирующим фактом при формировании соединений лиганд-рецептор с белками плазмы и изменять не

**Таблица 2.** Фармакокинетика перепрофилированных препаратов АБШСД, применяемых при комбинированной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

**Table 2.** Pharmacokinetics of the drugs used in combined treatment of multidrug-resistant tuberculosis.

№ п/п	Препарат / Drug	Всасывание препарата / Absorption of drug	Метаболизм препарата / Metabolism of drug	T1/2 препарата / T1/2 of drug	C max препарата в плазме / C max of drug in plasma
1	Группа аминогликозидов (Канамицин) Aminoglycoside group (Kanamycin)	После в/м введения всасываются быстро и полностью. After intramuscular administration, they are absorbed quickly and completely.	Не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. They are not metabolized and are excreted unchanged by the kidneys through glomerular filtration, creating high concentrations in the urine.	Для всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2–4 часа. For all aminoglycosides in adults with normal renal function, 2–4 hours	Пиковые концентрации развиваются через 30 мин. после окончания в/в инфузии и через 0,5–1,5 часа после в/м введения. Peak concentrations develop after 30 minutes after the end of the i.v. infusion and 0.5–1.5 hours after i.m. administration
2	Группа оксазолидинонов (Линезолид) Oxazolidinone group (Linezolid)	Биодоступность составляет около 100% Bioavailability is about 100%	Линезолид выводится почками и через ЖКТ в виде двух неактивных метаболитов. Ферменты системы P 450 не участвуют в метаболизме. Linezolid is excreted by the kidneys and through the gastrointestinal tract in the form of two inactive metabolites. Enzymes of the P 450 system are not involved in metabolism.	Для линезолида – 3,8 часа (прием 2р/сут.) Выведение линезолида – 50%-30% с мочой, печенью – 70%. For linezolid – 3.8 hours (dose 2 times / day). Linezolid excretion – 50%–30% in the urine, liver – 70%.	Время достижения максимальной концентрации линезолида в крови (TCmax) – 2 ч, The time to reach the maximum concentration of linezolid in the blood (TCmax) is 2 hours,
3	Группа хинолонов/фторхинолонов (Левифлоксацин) Quinolone/fluoroquinolone group (Levofloxacin)	Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99–100%. Absolute bioavailability when taken orally is 99–100%.	Метаболизируется в печени. Выведение преимущественно через почки (более 85% принятой дозы). Частично выводится с желчью. Metabolized in the liver. Excretion is primarily through the kidneys (more than 85% of the dose taken). Partially excreted in bile.	После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы (T1/2 – 6–8 часов). After oral administration, levofloxacin is eliminated from plasma relatively slowly (T1/2 – 6–8 hours).	Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1–3 ч после приема внутрь и достигаются в течение 1–2 часов. Maximum concentrations in the blood are reached on average 1–3 hours after oral administration and are achieved within 1–2 hours.

только терапевтическую эффективность лечения, но и повысить риск развития нежелательных побочных реакций.

Среди пациентов, принимающих данное лечение, лекарственно-индуцированные поражения органов экскреции являются распространенными, поэтому остается актуальным вопрос об их совместном воздействии на организм пациента. При одновременном применении препаратов, имеющих одни и те же белковые мишен-

ни, стоит учитывать интервалы и способы их введения. Необходимо оценивать фармакокинетические и фармакодинамические свойства, лекарственные формы данных препаратов для коррекции схем комбинации линезолида, левофлоксацина и канамицина, возможности их одновременного применения для снижения риска развития нежелательных побочных реакций и повышения клинической эффективности терапии туберкулеза.

## Литература :

1. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Бета-лактамы антибиотики – препараты резерва для лечения лекарственно-резистентного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(5-6):78-85. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Ссылка активна на 23.02.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
3. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Ссылка активна на 23.02.2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>
4. Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P., Chakaya J., Rustomjee R., Migliori G.B. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect. Dis.* 2016;16:34-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0)
5. Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):27-42. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.27-42>
6. Портнягина Е.В., Раднаев Г.Г. Рациональная антибактериальная терапия и вопросы предупреждения бактериальной резистентности: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2022.
7. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – пандемия антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимик-*

- кробная химиотерапия: 2021;23(1):5-15. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
8. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
  9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Издательство Пре100 Принт, 2016.
  10. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215-220. <https://doi.org/10.1159/000218100>
  11. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов. Х.: Мегаполис, 2001.
  12. Куценко С.А. Основы токсикологии. Saint Petersburg: Фолиант, 2004; 715.
  13. Lei Y., Li S., Liu Z., Wan F., Tian T., Li S., Zhao D., Zeng J. A deep-learning framework for multi-level peptide-protein interaction prediction. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5465. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25772-4>
  14. Zhao Z., Peng Z., Yang J. Improving Sequence-Based Prediction of Protein-Peptide Binding Residues by Introducing Intrinsic Disorder and a Consensus Method. *J. Chem. Inf. Model.* 2018;58(7):1459-1468. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00019>
  15. Wan F., Zhu Y., Hu H., Dai A., Cai X., Chen L., Gong H., Xia T., Yang D., Wang M.W., Zeng J. DeepCPI: A Deep Learning-based Framework for Large-scale in silico Drug Screening. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(5):478-495. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.04.003>
  16. Глушко А.А. Изучение лиганд-рецепторного взаимодействия методом молекулярной динамики : монография. Казань: Бук, 2022.
  17. Lengauer T., Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996;6(3):402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
  18. Fan M., Wang J., Jiang H., Feng Y., Mahdavi M., Madduri K., Kandemir M.T., Dokholyan N.V. GPU-Accelerated Flexible Molecular Docking. *J. Phys. Chem. B*. 2021;125(4):1049-1060. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09051>
  19. Zhang Y., Sanner M.F. Docking Flexible Cyclic Peptides with AutoDock CrankPep. *J. Chem. Theory Comput.* 2019;15(10):5161-5168. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00557>
  20. Holcomb M., Chang Y.T., Goodsell D.S., Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. *Protein. Sci.* 2023;32(1):e4530. <https://doi.org/10.1002/pro.4530>
  21. Marcu Ş.B., Tăbîrcă S., Tangney M. An Overview of AlphaFold's Breakthrough. *Front. Artif. Intell.* 2022;5:875587. <https://doi.org/10.3389/frai.2022.875587>
  22. Evans R., O'Neill M., Pritzel A., Antropova N., Senior A., Green T., Židek A., Bates R., Blackwell S., Yim J., Ronneberger O., Bodenstein S., Zielinski M., Bridgland A., Potapenko A., Cowie A., Tunyasuvunakool K., Jain R., Clancy E., Kohli P., Jumper J., Hassabis D. Protein Complex Prediction with AlphaFold-Multimer. *BioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.04.463034>
  23. Goulet A., Cambillau C. Structure and Topology Prediction of Phage Adhesion Devices Using AlphaFold2: The Case of Two Oenococcus Oeni Phages. *Microorganisms*. 2021;9:2151. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102151>

## References:

1. Mozhokina G.N., Samoilova A.G., Vasilyeva I.A. Beta-lactam antibiotics as reserve medications for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Antibiot i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(5-6):78-85. (in Russ). <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-78-85>
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>. Accessed: February 23, 2022.
3. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>. Accessed: February 23, 2022.
4. Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, Chakaya J, Rustonjee R, Migliori GB. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:34-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00070-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00070-0)
5. Ruzanov DY, Skriagina AM, Buinevich IV, Goponiako SV, Balasaniants GS, Khimova ES. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? New schemes and new drugs in the treatment of tuberculosis: are we keeping up? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(1):27-42. (in Russ). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.27-425>
6. Portnyagina EV, Radnaev GG. Ratsional'naya antibakterial'naya terapiya i voprosy preduprezhdeniya bakterial'noy rezistentnosti: uchebnoe posobie. Irkutsk: IGMU; 2022. (in Russ).
7. Sinopalnikov AI. The COVID-19 pandemic is a pandemic of antibacterial therapy. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2021;23(№1):5-15. (in Russ). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
8. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud ME, Mulot M., Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
9. Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalsky VV, Spichak TV, edit. *Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice*. Eurasian clinical recommendations. M.: Publishing House Pre100 Prin; 2016. (in Russ).
10. Astrand B. Avoiding drug-drug interactions. *Chemotherapy*. 2009;55(4):215-220. <https://doi.org/10.1159/000218100>
11. Derimmedved LV, Pertsev IM, Shuvalova EV, Zupanets IA, Khomenko VN. Vzaïmodeystvie lekarstv i effektivnost' farmakoterapii. Spravochnoe posobie dlya vrachei i farmatsevtov. Kh.: Megapolis; 2001. (in Russ).
12. Kutsenko SA. Osnovy toksikologii. Saint Petersburg: Foliant; 2004; 715.
13. Lei Y, Li S, Liu Z, Wan F, Tian T, Li S, Zhao D, Zeng J. A deep-learning framework for multi-level peptide-protein interaction prediction. *Nat Commun.* 2021;12(1):5465. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25772-4>
14. Zhao Z, Peng Z, Yang J. Improving Sequence-Based Prediction of Protein-Peptide Binding Residues by Introducing Intrinsic Disorder and a Consensus Method. *J Chem Inf Model.* 2018;58(7):1459-1468. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00019>
15. Wan F, Zhu Y, Hu H, Dai A, Cai X, Chen L, Gong H, Xia T, Yang D, Wang MW, Zeng J. DeepCPI: A Deep Learning-based Framework for Large-scale in silico Drug Screening. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(5):478-495. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.04.003>
16. Glushko AA. Izuchenie ligand-retseptornogo vzaimodeystviya metodom molekulyarnoy dinamiki : monografiya. Kazan: Buk; 2022. (in Russ).
17. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr Opin Struct Biol.* 1996;6(3):402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
18. Fan M, Wang J, Jiang H, Feng Y, Mahdavi M, Madduri K, Kandemir MT, Dokholyan NV. GPU-Accelerated Flexible Molecular Docking. *J Phys Chem B.* 2021;125(4):1049-1060. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09051>
19. Zhang Y, Sanner MF. Docking Flexible Cyclic Peptides with AutoDock CrankPep. *J Chem Theory Comput.* 2019;15(10):5161-5168. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00557>
20. Holcomb M, Chang YT, Goodsell DS, Forli S. Evaluation of AlphaFold2 structures as docking targets. *Protein Sci.* 2023;32(1):e4530. <https://doi.org/10.1002/pro.4530>
21. Marcu ŞB, Tăbîrcă S, Tangney M. An Overview of AlphaFold's Breakthrough. *Front Artif Intell.* 2022 Jun 9;5:875587. doi: 10.3389/frai.2022.875587.



22. Evans R, O'Neill M, Pritzel A, Antropova N, Senior A, Green T, Židek A, Bates R, Blackwell S, Yim J, Ronneberger O, Bodenstern S, Zielinski M, Bridgland A, Potapenko A, Cowie A, Tunyasuvunakool K, Jain R, Clancy E, Kohli P, Jumper J, Hassabis D. Protein Complex Prediction with AlphaFold-Multimer. *BioRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.04.463034>
23. Goulet A, Cambillau C. Structure and Topology Prediction of Phage Adhesion Devices Using AlphaFold2: The Case of Two *Oenococcus Oeni* Phages. *Microorganisms*. 2021;9:2151. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102151>

## Сведения об авторах

**Вайленко Дарья Сергеевна**, ассистент кафедры медицинской химии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** внесла существенный вклад в получение и анализ данных, их интерпретацию; принимала активное участие в написании первого варианта статьи.

**ORCID:** 0009-0006-6013-4299

**Тананакина Татьяна Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных и их интерпретацию; участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания; утвердила окончательную версию для публикации.

**ORCID:** 0000-0002-0978-6009

**Пустовой Юрий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой физиологии, клинической иммунологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** внес вклад в концепцию и дизайн исследования, участвовал в переработке ее важного интеллектуального содержания; утвердил окончательную версию для публикации.

**ORCID:** 0009-0006-0507-9127

**Баранова Виктория Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии, клинической иммунологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных или их интерпретацию; принимала активное участие в написании первого варианта статьи и участвовала в переработке ее важного интеллектуального содержания; несет ответственность за все аспекты работы и гарантирует соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы

**ORCID:** 0009-0006-6153-7946

**Шматков Виталий Игоревич**, лаборант кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** работа с литературными источниками, работа в системе GalaxySagittarius- AlphaFold и обобщение полученных результатов.

**ORCID:** 0009-0002-4858-3594

**Занин Александр Романович**, лаборант научно-исследовательской химической лаборатории кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации (291045, Россия, г. Луганск, г. о. Луганский, Луганская Народная Республика, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г).

**Вклад в статью:** работа с литературными источниками, изучение фармацевтического взаимодействия препаратов и анализ с целью поиска возможных химических взаимодействий представленных соединений.

**ORCID:** 0009-0001-2366-1333

## Authors

**Dr. Daria S. Vailenko**, MD, Assistant Professor, Department of Medicinal Chemistry, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0006-6013-4299

**Prof. Tatiana P. Tananakina**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation)

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-0978-6009

**Prof. Yuriy G. Pustovoy**, MD, DSc, Professor, Head of Department of the Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Chief Scientific Officer, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0006-0507-9127

**Dr. Victoria V. Baranova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthysiology, Clinical Immunology and Medical Genetics, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation.)

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0006-6153-7946

**Dr. Vitaliy I. Shmatkov**, MD, Assistant Researcher, Department of Physiology, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation).

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0002-4858-3594

**Dr. Alexander R. Zanin**, MD, Assistant Researcher, Chemical Research Laboratory. Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Saint Luka Lugansk State Medical University (1g, District of 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russian Federation)

**Contribution:** performed literature search and analysis; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0009-0001-2366-1333

Статья поступила: 21.01.2024 г.

Received: 21.01.2024

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Accepted: 29.02.2024

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.