

УДК 616.64:619.9:615.33:612.616:577.213/.217.

Определение концентраций макролидов и доксициклина в крови и сперме больных с урогенитальным хламидиозом и их влияние на ДНК сперматозоидов

А.Г. Захаренко, Н.М. Данющенко, В.К. Окулич

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Determination of concentrations of several macrolides and doxycycline in serum blood and sperm in patients with urogenital chlamidiasis and the influence of these drugs on spermatozoidal DNA

A.G. Zakharenka, N.M. Danushenkova, V.K. Okulich

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

С помощью методики диффузии в агар изучены показатели концентрации современных макролидов и доксициклина в плазме крови и сперме у 59 мужчин с неосложненным урогенитальным хламидиозом и влияние данных антибиотиков на ДНК сперматозоидов.

Концентрация в сперме была особенно высокой для азитромицина (максимальна на 6 час – $6,28 \pm 1,75$ мкг/мл; на 7 сутки в эякуляте – $1,34 \pm 0,9$ мкг/мл) и кларитромицина (на 7 сутки в эякуляте – $8,69 \pm 1,23$ мкг/мл) и значительно превышала МПК₉₀ для хламидий ($0,06-0,25$ мг/л и $0,007$ мг/л соответственно).

Макролиды по данным хроматингетерогенного теста не оказывали повреждающего действия на ДНК сперматозоидов, что делает их препаратами выбора в лечении хламидиоза у мужчин репродуктивного возраста.

В то же время отмечено повреждение ДНК сперматозоидов доксициклином, сохраняющееся на протяжении 3 месяцев после окончания лечения ($38,2 \pm 1,23\%$), что требует ограничения его применения при лечении хламидиоза у молодых мужчин.

Ключевые слова

Макролиды, доксициклин, плазма крови, сперма, метод диффузии в агар, хламидиоз, хроматингетерогенный тест

Summary

Concentrations of modern macrolides and doxycycline in serum and sperm of patients with non-complicated urogenital chlamidiasis and their influence on DNA of spermatozoids were studied with agar diffusion methodology.

Concentration in sperm was high for all preparations studied especially for azithromycin (maximal at 6th hour after administration – $6,28 \pm 1,75$ µg/ml; on the 7 day – $1,34 \pm 0,9$ µg/ml) and claritromycin (on the 7 day – $8,69 \pm 1,23$ µg/ml) and markedly exceeded MIC₉₀ for chlamidias ($0,06-0,25$ µg/ml and $0,007$ µg/ml, correspondently).

There were no destructing actions of macrolides on spermatogenesis according with findings of chromatin heterogenic test (after one month of drug treatment test results doesn't exceed 30%), thus making these preparations the drugs of choice for treatment of chlamidiasis in men of reproductive age.

High percentage of damaged DNA was found under the action of doxycycline, which was constant for three months ($38,2 \pm 1,23\%$). This requires limitation of its usage for treatment of chlamidiasis in young men.

Keywords

Macrolides, doxycycline, serum, sperm, agar diffusion method, chromatin heterogenic test, chlamidiasis.

В настоящее время хорошо изучены побочные эффекты антибактериальных препаратов: аллергические реакции, нефро-, нейро-, ототоксичность, поражение печени, изменения со стороны крови, дисбактериоз, фотосенсибилизация и др. Однако, недостаточно исследована проблема воздействия лекарственных средств на репродуктивную функцию человека. В наших работах [1, 2, 3] показано, что доксициклин характеризуется высоким уровнем токсического воздействия в отношении генеративных клеток мужчин, эффект его сохраняется и через 3 месяца после прекращения применения. В тоже время макролидные антибиотики оказывают меньшее повреждающее действие на сперматозоиды [4, 5, 6].

В этой связи представляет значительный интерес определение концентраций антибиотиков в сыворотке крови, секрете предстательной железы, плазме и эякуляте, что позволит судить о дозозависимых эффектах воздействия антибиотиков на репродуктивную функцию.

Материалы и методы

С целью определения концентраций антибиотиков в сыворотке крови, секрете предстательной железы, плазме и эякуляте использовали метод диффузии в агар [7], который основан на сравнении степени угнетения роста тест-микроба определёнными концентрациями антибиотика в испытуемом материале с угнетением его роста с известными концентрациями стандарта антибиотика. Подавление роста тест-микроба осуществляется за счёт диффузии антибиотика из исследуемого материала в плотную питательную среду.

Рабочими стандартами служили специально изготовленные очищенные образцы антибиотиков, активность которых устанавливали по международным стандартным препаратам и сохраняли в запаянных ампулах при 4°C. На этикетке указывали содержание единиц или микрограммов активного вещества в 1 мг препарата. В работе были использованы следующие антибиотики: доксициклин (Sigma Chemical Co., США), азитромицин (SOURPLIVA-ZAGREB), кларитромицин (Abbot Laboratories Ltd, Англия), рокситромицин, мидакамицин (Working Standard Grade Lot NO:MEWS-15-16) в соответствии с инструкциями производителей. В экспериментах по определению МПК и МБК использовали двукратные разведения антибиотиков от 0,0025 до 1,28 мкг/мл для кларитромицина, от 0,01 до 5,12 мкг/мл

для доксициклина, азитромицина, мидакамицина, рокситромицина. Разведения антибиотиков готовили непосредственно перед каждым экспериментом. Для определения концентрации антибиотика в сыворотке, кровь после образования сгустка центрифугировали, сыворотку отсасывали, и вносили в специальные цилиндрики металлического штампа-репликатора.

Вязкий эякулят тщательно перемешивали в адекватном объеме буферного раствора, образовавшейся взвеси давали отстояться и использовали для исследования жидкую фазу.

Подготовка чашек со средами и тест-микробами. Определение концентрации антибиотиков в биологических субстратах проводили на двух слоях питательной среды (агара Мюллер-Хинтон).

Для приготовления агара Мюллер-Хинтон 38 г порошка суспензировали в 1 л дистиллированной воды, тщательно перемешивали, суспензию нагревали и кипятили до полного растворения порошка, автоклавировали при температуре 121°C в течение 15 минут.

Первый слой агара охлаждали и разливали в стерильные чашки Петри на строго горизонтальной поверхности. Чашки подсушивали с приоткрытыми крышками в термостате при температуре 35°C – 10 минут, чтобы удалить избыток конденсата. Для приготовления 2-го слоя в питательный агар Мюллер-Хинтон, охлажденный до 70°C вносили споры тест-культуры *Bacillus cereus* (или другой стандартный штамм споровой культуры) по 10^7 микробных тел на 1 мл среды, заливали на первый слой, на который предварительно устанавливали штамп-репликатор для получения стандартных лунок. После застывания агара штамп-репликатор удаляли. Для приготовления растворов стандарта антибиотика делали точную навеску препарата на аналитических весах. Дальнейшие разведения готовили путем доведения основных растворов до нужных концентраций. Для улучшения диффузии антибиотиков в агар для разведений использовали буферные растворы с определенным солевым составом и оптимальным значением pH. Растворы стандарта и испытуемого образца вносили в лунки автоматической пипеткой в объеме 5 мкл. Для построения калибровочной кривой использовали чашки со стандартными разведениями антибиотика, биологические пробы вносили в свободные лунки этой чашки или, при недостатке свободных мест, в лунки другой чашки. Чашки инкубировали при 37°C в течение

ние 18 часов, далее измеряли диаметры задержки роста тест-микроба в мм.

Концентрацию антибиотиков в испытуемом субстрате определяли по стандартной калибровочной кривой. Для построения стандартной кривой использовали пять концентраций раствора стандартного препарата. С целью повышения точности результатов оценку производили с использованием модели нелинейной регрессии (в программе Statgraphics Plus, Version 5.1). При расчете результатов с помощью линейной функции, результаты достоверны только на ограниченном участке графика, а именно в области средних значений. В тоже время при использовании (подборе модели с наибольшим значением корреляции) нелинейной модели точность расчетов повышается на всей калибровочной кривой. Нелинейные – более точно логарифмические модели отражают реальную зависимость зоны задержки роста от концентрации препарата, так как диффузия антибиотика из лунки подчиняется логарифмической зависимости.

Для изучения концентраций антибиотиков в биосубстратах нами были обследованы 59 мужчин с неосложненным урогенитальным хламидиозом. Клинический диагноз был подтвержден с помощью метода прямой иммунофлюоресценции («ХламиСкан», «БТК Лаблиагностика», Россия) и ПЦР. В качестве контрольной группы были обследованы 25 здоровых волонтеров. Проведено 84 определения концентраций антибиотиков.

Азитромицин (Сумамед фирмы «Pliva») назначался в дозе 1,0 г однократно до еды.

Кларитромицин (Фромилид фирмы KRKA) в дозе 0,5 г 2 раза в сутки до еды в течение 7 дней.

Мидекамицин (Макропен фирмы KRKA) в дозе 0,4 г 3 раза в сутки до еды в течение 11 дней.

Рокситромицин (Рулид фирмы Hoechst) в дозе 0,15 г по 1 таблетке 2 раза в сутки до еды 10 дней.

Доксициклин (завод «Белмедпрепараты») – в дозе 0,1 г по 1 капсуле 2 раза в день после еды в течение 10 дней.

Режим дозирования антибиотиков был стандартным в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Временные интервалы забора крови для исследования некоторых параметров фармакокинетики изучаемых антибиотиков выбирались на основании уже известных данных [8, 9].

При назначении азитромицина кровь из вены в количестве 5,0 мл забирали через 3 и 6 час

после приема препарата, затем через 72 часа и 168 часов. Эякулят доставляли в лабораторию через 6 часов после приема препарата, а также через 72 часа и 168 часов. При назначении остальных препаратов забор крови производился на 2 сутки приема препаратов и в день его завершения через два часа от момента перорального употребления антибиотика. Эякулят доставлялся в лабораторию также на 2 и последний день приема препарата, через 2-2,5 часа от момента перорального приема.

Для исследования состояния ДНК сперматозоидов человека был использован хроматингетерогенный тест [10], который основан на свойствах флюорохром-акридин-оранжевого красителя давать зеленое свечение в состоянии, связанном с нативной ДНК. При контакте с денатурированной ДНК выявляется желто-оранжево-красное свечение. Этот тест позволяет визуально охарактеризовать состояние мужских половых клеток. Показано, что аномально высокий процент (более 30%) денатурированных головок спермиев сочетается с пониженной способностью к оплодотворению. Высокий процент спермиев, дающих зеленое свечение, свидетельствует о высокой биологической продуктивности половых клеток.

Свежеполученную сперму в количестве 1 мл смешивали с 3 мл стерильного раствора Тироде (раствор Рингера с хлоридом магния и фосфатом натрия) с последующим центрифугированием при 1300 оборотах в течение 5 минут. Надосадочную жидкость сливали, добавлялся раствор Тироде (3 мл) и центрифугирование повторяли. После удаления надосадочной жидкости делали на предметных стеклах толстые мазки из осадка, с последующим их высушиванием на воздухе в течение 20 минут. Полученные препараты фиксировали в жидкости Карнуа (этиловый спирт, хлороформ и ледяная уксусная кислота в соотношениях 6:3:1) на протяжении 2 часов. На фиксированные препараты наносили 2-3 мл акридинового-оранжевого и выдерживали 5 минут. Полученные препараты промывали дистиллированной водой, накрывали покровным стеклом и микроскопировали. У всех испытуемых (89 мужчин в возрасте 18-23 лет и массой тела 65-75 кг) до назначения антибиотика проводили двукратно стандартное исследование спермы по критериям ВОЗ и хроматингетерогенный тест. В исследование не включались лица с отклонениями в анализе спермы и при показателях хроматингетерогенного теста более 30%. В дальнейшем хроматингетерогенный

тест проводили параллельно с определением концентрации антибиотика в сперме, через 1 и 3 месяца после завершения приема препарата.

Полученные данные были обработаны статистически на компьютере с использованием пакета статистических программ.

Результаты и их обсуждение

Азитромицин. Концентрация в плазме крови у больных неосложненным урогенитальным хламидиозом через 3 часа от момента приема препарата внутрь составила $0,9 \pm 0,26$ мкг/мл. На 6-й час – $0,78 \pm 0,32$ мкг/мл, на 3 сутки (72 часа) – $0,12 \pm 0,08$ мкг/мл, на 7 день (168 часов) – не определялась. У волонтеров концентрация антибиотика в плазме крови через 3 часа от момента приема составила $0,95 \pm 0,23$ мкг/мл, через 6 часов – $0,8 \pm 0,29$ мкг/мл, на 3 сутки – $0,13 \pm 0,09$ мкг/мл, на 7 день – не определялась.

Таким образом, максимальная концентрация азитромицина в плазме крови у больных и волонтеров была отмечена на 3 час от момента приема, на 3 сутки была минимальной, на 7 сутки – не определялась.

Концентрация азитромицина в эякуляте больных составила после приема на 6 час – $6,28 \pm 1,75$ мкг/мл, на 3 сутки – $2,68 \pm 1,3$ мкг/мл, на 7 сутки – $1,34 \pm 0,9$ мкг/мл. У доноров ($n=5$) концентрация антибиотика в эякуляте на 6 час после приема составила $6,36 \pm 1,58$ мкг/мл, на 3 сутки – $2,81 \pm 1,29$ мкг/мл, на 7 сутки – $1,54 \pm 0,98$ мкг/мл. Концентрация азитромицина в эякуляте была максимальной на 6 час от момента приема, на 3 и 7 сутки была также достаточной для подавления возбудителей с внутриклеточным типом развития, так как значительно превышала их МПК₉₀ (для хламидий МПК₉₀ – $0,06-0,25$ мг/л).

Полученные данные свидетельствуют о хорошей тканевой фармакокинетики азитромицина в органах репродукции и обоснованности лечения неосложненного урогенитального хламидиоза приемом 1,0 г препарата однократно.

Для антибактериальных препаратов, применяемых для фармакотерапии заболеваний, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазмы) важен не только уровень препарата в крови и тканях, но в большей степени соотношение тканевых концентраций и значений МПК для возбудителей инфекций.

Концентрация азитромицина эякулята превышала значение МПК₉₀ указанных микроорганизмов во все сроки наблюдения, что позволяет сделать заключение о его высокой эффек-

тивности при лечении урогенитального хламидиоза. Для лекарственных препаратов важное значение имеет их безопасность, отсутствие повреждающего воздействия на репродуктивные органы. Нами были изучены показатели хроматингетерогенного теста у больных с урогенитальным хламидиозом и у доноров. До приема азитромицина показатели хроматингетерогенного теста у больных составили – $28 \pm 1,56\%$, у доноров – $24,3 \pm 1,8\%$. Через 6 часов после приема азитромицина показатель хроматингетерогенного теста составил у больных – $29 \pm 1,65\%$, на 3 сутки – $31 \pm 1,25\%$, на 7 сутки – $33 \pm 2,15\%$, через 1 месяц после приема – $29 \pm 1,23\%$, через 3 месяца – $25 \pm 1,35\%$. У волонтеров показатель хроматингетерогенного теста через 6 часов после приема составил $28,2 \pm 1,23\%$, на 3 сутки – $32,1 \pm 1,36\%$, на 7 сутки – $34,2 \pm 1,25\%$, через 1 месяц после приема – $25,1 \pm 1,28\%$, через 3 месяца – $25,6 \pm 1,23\%$.

Таким образом, азитромицин по данным хроматингетерогенного теста не вызывал значительного повреждения ДНК головок сперматозоидов, так как через 1 месяц после окончания приема препарата показатели не превышали 30% (норма до 30%). Таким образом, азитромицин является не только высокоэффективным антибиотиком для лечения инфекций половой сферы, обусловленных внутриклеточными возбудителями, но и безопасным препаратом в отношении генеративных клеток мужчин.

Кларитромицин. Концентрация кларитромицина в плазме крови больных с урогенитальным хламидиозом через 2 часа после приема на 2 сутки исследования составила $4,04 \pm 1,3$ мкг/мл. У волонтеров ($n=5$) концентрация в плазме крови через 2 часа после приема на 2 сутки составила $4,58 \pm 1,23$ мкг/мл. Концентрация кларитромицина в эякуляте больных через 2 часа на 2 сутки после приема составила $8,04 \pm 1,2$ мкг/мл. Концентрация кларитромицина в эякуляте доноров на 2 сутки составила $8,25 \pm 1,28$ мкг/мл. У волонтеров концентрация кларитромицина на 7 сутки в плазме крови составила $5,11 \pm 1,26$ мкг/мл, а в эякуляте – $8,69 \pm 1,23$ мкг/мл. Концентрация кларитромицина в плазме крови больных через 2 часа после приема на 7 сутки составила $4,18 \pm 1,2$ мкг/мл, в эякуляте – $8,19 \pm 1,1$ мкг/мл ($p < 0,05$), что значительно превышает МПК₉₀ для хламидий ($0,007$ мг/л).

Соотношение концентрации в эякуляте к концентрации в плазме составило 2,0, что говорит о достаточно хорошей фармакокинетики препарата для органов половой сферы. До на-

значения препарата показатель хроматингетерогенного теста у больных составил $25 \pm 1,25\%$, у волонтеров - $23 \pm 1,25\%$. На 7 день приема кларитромицина показатель хроматингетерогенного теста составил у больных - $29 \pm 2,14\%$, у доноров - $28,26 \pm 1,26\%$, через 1 месяц у больных - $18,29 \pm 1,25\%$, у волонтеров - $21,12 \pm 1,25\%$

Таким образом, кларитромицин по данным ХГТ не оказывал повреждающего действия на ДНК сперматозоидов, что позволяет рекомендовать данный препарат как эффективное и безопасное средство у молодых мужчин при ИППП.

Мидекамицин. Концентрация в плазме крови больных с урогенитальным хламидиозом через 2 часа после приема на 2 сутки исследования составила $1,3 \pm 0,56$ мкг/мл, на 11 сутки - $1,4 \pm 0,72$ мкг/мл. У волонтеров (n=5) концентрация в плазме крови на 2 день приема составила $1,3 \pm 0,72$ мкг/мл, на 11 сутки - $1,4 \pm 0,76$ мкг/мл.

Концентрация в эякуляте больных на 2 сутки исследования составила $2,68 \pm 0,8$ мкг/мл, на 11 сутки - $2,71 \pm 0,67$ мкг/мл. В эякуляте доноров концентрация мидекамицина в плазме крови на 2 день приема составила $2,78 \pm 0,05$ мкг/мл, на 11 сутки - $2,65 \pm 0,71$ мкг/мл.

Соотношение концентрации в эякуляте к концентрации в плазме составило 2,0, что также позволяет сделать заключение о достаточном накоплении препарата в половых органах, МПК₉₀ для хламидий - 0,06 мг/л. До применения мидекамицина показатели хроматингетерогенного теста составили $19,2 \pm 1,25\%$ у больных и $22,1 \pm 1,28\%$ у волонтеров. На 11 день приема препарата показатели данного теста составили у больных - $31 \pm 1,24\%$, у волонтеров - $29,6 \pm 1,26\%$. Через 1 месяц показатели хроматингетерогенного теста у больных были - $26,2 \pm 2,15\%$, у волонтеров - $23,12 \pm 1,8\%$.

По данным хроматингетерогенного теста мидекамицин не оказывал достоверного повреждающего действия на ДНК головок сперматозоидов, что позволяет рекомендовать его к широкому использованию для лечения ИППП у молодых мужчин.

Рокситромицин. Концентрация в плазме крови у больных через 2 часа после приема на 2 сутки исследования составила $3,34 \pm 1,4$ мкг/мл, на 10 сутки - $3,4 \pm 1,2$ мкг/мл, в эякуляте на 2 сутки - $4,08 \pm 1,6$ мкг/мл, на 10 сутки - $4,2 \pm 1,3$ мкг/мл.

У волонтеров (n=5) концентрация в плазме крови на 2 день приема была $3,3 \pm 1,3$ мкг/мл, на

10 сутки - $3,38 \pm 1,4$ мкг/мл. Концентрация в эякуляте на 2 сутки составила $4,1 \pm 1,5$ мкг/мл, на 10 сутки - $4,09 \pm 1,6$ мкг/мл.

Соотношение концентрации в эякуляте к концентрации в плазме было 1,2, что указывает на достаточное проникновение препарата в половые органы, МПК₉₀ для хламидий - 0,03 мг/л. До назначения рокситромицина показатель хроматингетерогенного теста у больных составил - $25,1 \pm 1,26$, у волонтеров - $23,1 \pm 1,25\%$. На 10 день приема показатель вышеуказанного теста у больных было - $32,21 \pm 1,23\%$, у волонтеров - $30 \pm 1,29\%$, через 1 месяц у больных - $26,23 \pm 1,28\%$, у доноров - $25,23 \pm 1,29\%$.

По данным ХГТ также не отмечено повреждающего действия ДНК головок сперматозоидов, что дает возможность применять препарат при ИППП у молодых мужчин.

Доксициклин. Концентрация в плазме крови у больных через 2 часа после приема на 2 сутки исследования составила $2,1 \pm 1,12$ мкг/мл, на 10 сутки - $2,2 \pm 1,15$ мкг/мл. Концентрация в эякуляте на 2 сутки оказалась $3,5 \pm 1,26$ мкг/мл, на 10 сутки - $3,58 \pm 1,3$ мкг/мл.

У доноров концентрация в плазме крови через 2 часа после приема на 2 сутки применения составила $2,2 \pm 1,13$ мкг/мл, на 10 сутки - $2,3 \pm 1,3$ мкг/мл; в эякуляте на 2 сутки - $3,52 \pm 1,3$ мкг/мл, на 10 сутки $3,55 \pm 1,28$ мкг/мл.

Соотношение концентрации в эякуляте к концентрации в плазме равнялось 1,6, что говорит о достаточном накоплении препарата в половых органах, МПК₉₀ для хламидий 0,06 мг/л. До назначения препарата показатели хроматингетерогенного теста составили у больных - $21,12 \pm 1,2\%$, у доноров - $23,1 \pm 1,23\%$. На 10 день приема доксициклина показатели данного теста были у больных - $62,12 \pm 1,29\%$, у доноров - $59,2 \pm 1,23\%$, через 1 месяц у больных - $45,2 \pm 1,25\%$, у волонтеров - $39,2 \pm 2,15\%$, через 3 месяца у больных - $38,2 \pm 1,23\%$, у доноров - $36,5 \pm 1,23\%$.

По данным хроматингетерогенного теста доксициклин вызывал значительное повреждающее действие на ДНК головок сперматозоидов (на 10 день применения до 60% повреждения при норме не более 30%). Восстановление поврежденных ДНК головок сперматозоидов происходило медленно. Через 3 месяца (полный цикл сперматогенеза) после окончания приема доксициклина состояние ДНК головок сперматозоидов не было полностью восстановлено, что можно объяснить повреждением клеток Сертоли.

Выводы:

1. Макролиды (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин) хорошо проникают в половые органы мужчин, создавая высокие концентрации в эякуляте (особенно азитромицин и кларитромицин), которые значительно превосходят МПК₉₀ для хламидий; при этом они не повреждают ДНК генеративных клеток мужчин, что делает их препаратами выбора у мужчин репродуктивного возраста для лечения хламидиоза.
2. Концентрации доксициклина достаточны в эякуляте, но он вызывает значительное повреждающее действие на ДНК головок сперматозоидов, которые медленно восстанавливаются, что ограничивает его использование для лечения хламидиоза у молодых мужчин.

Литература

1. Захаренко А.Г., Степанов А.В. Характеристика состояния ДНК генеративных клеток человека при использовании метронидазола и доксициклина. Вестник ВГМУ. 2003; 1 : 14-7.
2. Захаренко А.Г. Характеристика состояния ДНК генеративных клеток человека при использовании метронидазола и доксициклина. Сборник научных трудов «45 лет фармацевтическому факультету». 2004: 228-32.
3. Захаренко А.Г., Степанов А.В. Характеристика показателей хроматингетерогенного теста у лиц, применяющих метронидазол и доксициклин. Вестник Смоленской медицинской академии. 2000; 3: 14-5.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н.. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
5. Periti P., Mazzei T., Mini E. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Clin. Pharmacokinet. 1989; 16: 193-214.
6. Markham A., Faubds D. Roxithromycin: an update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs; 1994, 48: 297-326.
7. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г., Презван С.П., Карп В.П. Клинические аспекты современной клинической микробиологии. ТОО «Лабинформ»; 1997: 184.
8. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М. : Медицина; 1982; 5: 72.
9. Комаров Р.В., Деревянко И.И., Яковлев С.В. Фармакокинетика азитромицина при урогенитальных инфекциях. Consilium medicum. 2001; 3 (6).
10. Сексология и андрология. - Под ред. А.Ф. Возианова и И.И. Горпинченко. Киев: Абрис. 1997: 714-5.