

УДК 615.33



Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плейотропными эффектами в терапии внебольничных инфекций

О.И. Бутранова¹, С.К. Зырянов^{1,2}, А.А. Абрамова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,

117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы

«Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,

127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Получена 03.05.2024

После рецензирования 28.09.2024

Принята к печати 06.10.2024

Цель. Поиск и анализ работ, посвященных фармакокинетическим (ФК) и фармакодинамическим (ФД) параметрам спирамицина, позволяющим оценить потенциал данного макролида в терапии внебольничных инфекций.

Материалы и методы. Для поиска материалов были использованы реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и eLibrary.ru. В работе использовали следующие ключевые запросы: «фармакокинетика спирамицина», «фармакокинетические параметры спирамицина», «pharmacokinetics of spiramycin», «pharmacokinetic parameters of spiramycin», «фармакодинамика, спирамицина», «механизм действия спирамицина», «мишени для спирамицина», «фармакодинамические эффекты спирамицина», «pharmacodynamics of spiramycin», «mechanism of action of spiramycin», «targets for spiramycin», «pharmacodynamic effects of spiramycin». Глубина поиска – 69 лет (1955–2024 гг.), общее число публикаций, включённых в литературный обзор по направлениям «фармакокинетика» и «фармакодинамика» – 72. Общее число использованных в статье источников составило 152.

Результаты. В условиях распространения феномена антибиотикорезистентности (АБР) среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций, актуальным для врача является поиск стратегий, позволяющих сохранить возможность использования антибактериальных препаратов (АБП) первой линии в ведении пациентов с инфекционными заболеваниями. Спирамицин в последние десятилетия характеризовался минимальным уровнем потребления среди населения, в связи с чем имеет потенциал для терапии инфекционных заболеваний. Анализ ФК параметров спирамицина свидетельствует о способности формировать эффективные концентрации в различных тканях и органах, а также о минимальном риске лекарственных взаимодействий, способных изменить терапевтический ответ. Оценка его антибактериальной активности *in vitro* и *in vivo* даёт различные результаты, свидетельствующие о способности препарата проявлять значительно большую эффективность в условиях живого организма. В основе этого парадокса могут лежать плейотропные эффекты спирамицина, вовлекающие как клетки организма хозяина (иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, способность благотворно воздействовать на процессы регенерации тканей, противоопухолевая активность, угнетение адипогенеза), так и мишени возбудителей (способность снижать вирулентность *P. aeruginosa*, противовирусное действие, снижение способности кокков к адгезии).

Заключение. ФК и ФД параметры и свойства спирамицина наряду с результатами опубликованных клинических исследований, оценивавших его эффективность, указывают на то, что, несмотря на меньшую активность *in vitro*, наличие дополнительных плейотропных эффектов может быть залогом его превосходства над традиционными макролидами в методах *in vivo*.

Ключевые слова: спирамицин; макролиды; внебольничные инфекции дыхательных путей; токсоплазмоз; плейотропные эффекты

Список сокращений: АБП — антибактериальные препараты; АБР — антибиотикорезистентность; ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИЛ — интерлейкин; КОЕ — колониеобразующие единицы; МЕ — международные единицы; МПК — минимальная подавляющая концентрация;

Для цитирования: О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.А. Абрамова. Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плейотропными эффектами в терапии внебольничных инфекций. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):150-171. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171

© О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.А. Абрамова, 2024

For citation: O.I. Butranova, S.K. Zyryanov, A.A. Abramova. Spiramycin: The past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2):150-171. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171

НР — нежелательная реакция; ОР — отношение рисков; ОШ — отношение шансов; ПАЭ — постантибиотический эффект; ПМЯЛ — полиморфоядерные лейкоциты; РНК — рибонуклеиновая кислота; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика; аР2 — активирующий белок; АUC — площадь под фармакокинетической кривой; C/EBP α — цитозин-цитозин-аденозин-аденозин-тимидин/альфа-белок, связывающий энхансер; clogp — логарифм коэффициента распределения октанол-вода; C_{max} — максимальная концентрация; CYP3A4 — цитохром P450 3A4; ERK — внеклеточная сигнальная регулируемая киназа; ERM — эритромицин-рибосомальная метилаза; GLUT4 — глюкозный транспортёр тип 4; I(Kr) — блокада калиевого тока задержанного выпрямления; IC₅₀ — среднеингибирующая концентрация; iNOS — индуцируемая форма синтазы оксида азота; JNK — Jun N-концевые киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF- κ B — ядерный фактор κ B; Pgp — P-гликопротеин; PPAR γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; Ro5 — правило пяти Липински; SASP — секреторный фенотип, связанный со старением; SREBP1c — белок, связывающий регуляторный элемент стерола-1; T_{1/2} — период полувыведения.

Spiramycin: The past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections

O.I. Butranova¹, S.K. Zyryanov^{1,2}, A.A. Abramova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

² Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department,
10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Received 03 May 2024

After peer review 28 Sep 2024

Accepted 06 Oct 2024

The aim of the work was to search and analyze works on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters of spiramycin, allowing to evaluate the potential of this macrolide in the therapy of community-acquired infections.

Materials and methods. The abstract databases of PubMed, Google Scholar, EMBASE, the ResearchGate scientific information network and elibrary.ru were used to search for the materials. The following key queries were used in the work: "pharmacokinetics of spiramycin", "pharmacokinetic parameters of spiramycin", "pharmacodynamics of spiramycin", "mechanism of action of spiramycin", "targets for spiramycin", "pharmacodynamic effects of spiramycin". The search depth – 69 years (1955–2024), the total number of publications included in the literature review in the areas of "pharmacokinetics" and "pharmacodynamics" was 72. The total number of the sources used in the article amounted is 152.

Results. With the spread of the antibiotic resistance (AR) among the pathogens of both nosocomial and community-acquired infections, it is important for physician to search for strategies to preserve the possibility of using first-line antibacterial drugs (ABDs) in patients with infectious diseases. Spiramycin has been characterized by a minimal consumption by the population in the last decades, thus, it has a potential for the therapy of infectious diseases. The analysis of the PK spiramycin parameters indicates the ability to form effective concentrations in various tissues and organs, as well as a minimal risk of drug interactions that can alter the therapeutic response. The evaluation of its antibacterial activity *in vitro* and *in vivo* yields different results, indicating the ability of the drug to exhibit significantly greater efficacy *in vivo*. This paradox may be based on pleiotropic effects of spiramycin involving both host cells (immunomodulatory and anti-inflammatory effects, the ability to favorably affect the tissue regeneration, the antitumor activity, the inhibition of adipogenesis) and pathogen targets (the ability to reduce the virulence of *P. aeruginosa*, the antiviral effect, the reduction of the adhesion ability of cocci).

Conclusion. The PK and PD parameters and the properties of spiramycin along with the results of the published clinical studies evaluating its efficacy indicate that, despite its lower *in vitro* activity, the presence of additional pleiotropic effects may be the key to its superiority over the traditional macrolides in *in vivo* methods.

Keywords: spiramycin; macrolides; community-acquired respiratory tract infections; toxoplasmosis; pleiotropic effects

Abbreviations: ABDs – antibacterial drugs; AR – antibiotic resistance; CI – confidence interval; DNA – deoxyribonucleic acid; GIT – gastrointestinal tract; IL – interleukin; CFU – colony-forming unit; IUs – international units; MIC – minimum inhibitory concentration; AR – adverse reaction; RR – relative risk; OR – odds ratio; PAE – post-antibiotic effect; PMNs polymorphonuclear leukocytes; RNA – ribonucleic acid; PD – pharmacodynamics; PK – pharmacokinetic; аР2 – activating protein 2; АUC – area under the curve; C/EBP α – CCAAT/enhancer-binding protein alpha; clogp – logarithm of the octanol-water distribution coefficient; C_{max} – maximum concentration; CYP3A4 – cytochrome P450 3A4; ERK – extracellular signal-regulated kinase; ERM – erythromycin ribosomal methylase; GLUT4 – glucose transporter type 4; I(Kr) – K⁺-delayed rectification current; IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration; iNOS – inducible form of nitric oxide synthase; JNK – Jun N-terminal kinases; MAPK – mitogen-activated protein kinase; NF- κ B – nuclear factor κ B; Pgp – P-glycoprotein; PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; Ro5 – Lipinski's rule of five; SASP – senescence-associated secretory phenotype; SREBP1c – sterol regulatory element-binding protein; T_{1/2} – half-life period.

ВВЕДЕНИЕ

В истории применения антибактериальных препаратов (АБП) XXI век представляет собой отдельную веху, свидетельствующую о том, что победу над бактериальными инфекциями человечество так и не одержало. Анализ более чем 100-летнего периода применения данной фармакологической группы (если считать за точку отсчета 1910 год, когда был впервые использован первый АБП сальварсан [1]) указывает на тот факт, что чем активнее мы используем АБП, тем интенсивнее развиваются механизмы антибиотикорезистентности (АБР) бактерий. Современная клиническая практика обнаруживает драматические тенденции распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью среди возбудителей инфекционных заболеваний [2]. Важно отметить, что проблема АБР в настоящее время актуальна не только для возбудителей нозокомиальных инфекций, но и для тех, что вызывают внебольничные. Так мировая практика демонстрирует, что около 40% штаммов *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), основного возбудителя внебольничной пневмонии (а также частого возбудителя бактериемии, менингита, отитов и синуситов), характеризуются резистентностью к таким АБП выбора, как бета-лактамы и макролиды [3]. Оценка резистентности *S. pneumoniae* к макролидам на национальном уровне в США установила более высокий уровень именно у амбулаторных пациентов (45,3 против 37,8% у госпитализированных). При этом доля резистентных изолятов, выделенных из дыхательных путей, составила 47,3%, а доля выделенных из крови была достоверно ниже – 29,6% [4]. В Европе резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину максимальна в Болгарии (58,5%), в странах Азии это явление практически абсолютно: в Китае и Японии уровень составляет более 94% [5–8]. Опубликованы исследования, свидетельствующие о том, что более 99% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Китае (северные области), имеют одновременную резистентность к макролидам, линкозамидам и стрептограминам [9]. По данным исследования Mohammadi Gharibani K. и соавт., проведённого в Иране, резистентность пневмококков как к эритромицину, так и к азитромицину, превышала 70% [10].

В РФ ситуация с резистентностью *S. pneumoniae* может быть проиллюстрирована результатами многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». В нём было установлено, что к эритромицину резистентность проявили 24,3% штаммов, к кларитромицину – 28,5%, к азитромицину – 31% [11].

Ещё один возбудитель внебольничных инфекций, *S. pyogenes*, характеризуется сравнительно невысоким уровнем резистентности к макролидам (от 0 до 25%) в странах Европы и США, но чрезвычайно высоким в Китае (о 75 до 100%) [12]. По данным,

полученным в РФ (2013–2018 гг., 601 штамм, выделенный при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов в 14 городах РФ), резистентность *S. pyogenes* к эритромицину была отмечена в 10,5%, к кларитромицину – почти в 12%, а к азитромицину – в 16,5% [13].

Среди распространённых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей можно выделить *Mycoplasma pneumoniae*, возбудителя, характеризующегося внутриклеточной локализацией и природным отсутствием чувствительности к бета-лактамам АБП. Макролиды являются препаратами выбора в ведении пациентов с микоплазменными инфекциями, но возможности их эффективного применения также быстро снижаются в последние годы вследствие активного распространения резистентных штаммов. Так по данным многоцентрового исследования, проведённого в Китае (11 клиник Пекина, 822 ребёнка с внебольничными инфекциями дыхательных путей, из них 341 с подтверждённым инфицированием *M. pneumoniae*), 87,69% штаммов оказались резистентными к макролидам (эритромицину, азитромицину, джозамицину) [14]. В странах Европы распространённость резистентных к макролидам микоплазм на порядок ниже, что следует из результатов систематического обзора и метаанализа 22 исследований. Тем не менее, большинство из вошедших в анализ работ были опубликованы в 2011–2015 годах, что ограничивает ценность указанного метаанализа для понимания современной картины динамика АБР *M. pneumoniae* в Европейском регионе [15].

Еще один возбудитель широко распространённых внебольничных инфекций в человеческой популяции – *Toxoplasma gondii*. Считается, что данным возбудителем может быть инфицировано до трети человеческой популяции (распространённость максимальна в развивающихся странах, где может достигать 90%) [16–18]. Среди выделяемых штаммов уровень резистентности максимально высок к пириметамину и сульфадиазину. Также отмечается распространение генов резистентности к макролидам и линкозамидам [19].

Анализируя спектр типично используемых для терапии внебольничных инфекций макролидов, можно отметить, что эритромицин, кларитромицин и азитромицин являются одними из наиболее применяемых АБП выбора как в мире, так и в РФ [20–22]. Увеличение доли штаммов бактерий, резистентных к ним в амбулаторной практике, запускает каскад событий, усугубляющих явление АБР в целом. В частности, невозможность использовать АБП первой линии в терапии внебольничных инфекций вынуждает врача назначать препарат резерва, что в перспективе способствует значимому ограничению инструментов антибиотикотерапии.

Спирамицин – представитель 16-членных

макролидов, использование которого в клинической практике в последние десятилетия было минимальным. Исходно он был обнаружен в 1952 году в продуктах жизнедеятельности *Streptomyces ambofaciens*, в настоящее время разработаны методы интенсификации его продукции, в частности, под действием 0,5% метил- β -циклодекстрина [23]. В форме для приёма внутрь начал применяться с 1955 года, а с 1987 стал доступен парентеральный спирамицин [24]. Особенности строения макролактонного кольца спирамицина лежат в основе его улучшенных фармакодинамических характеристик. Молекулы спирамицина способны глубже проникать в белковый выходной туннель рибосом, блокируя максимальное количество доменов пептидил-трансферазного центра для сборки белков патогена. Такое действие способствует снижению вирулентности прокариот, а также ряда клинических преимуществ, включая улучшенную переносимость (например, меньшую выраженность нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта) и меньший риск лекарственных взаимодействий [25, 26]. Отсутствие истории широкого применения данного препарата может предполагать успех его использования в качестве альтернативы прочим макролидам, характеризующимся выраженным ростом АБП [27].

Для понимания места и роли спирамицина в ведении пациентов с различными инфекционными заболеваниями необходимо понимание как индивидуальных характеристик пациента, возбудителя и локализации инфекции, а также знания фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) характеристик препарата. В отношении последних, необходимо отметить, что ФК / ФД индексы АБП определяют выбор и пути оптимизации режима дозирования, так как описывают количественную связь между ФК и ФД параметрами. Существует три основных варианта ФК / ФД индексов, описывающие эффективность АБП [28, 29]:

- отношение площади под кривой концентрация – время (AUC) от нуля до 24 ч (AUC_{0-24}) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) – $f_{AUC} / \text{МПК}$;
- отношение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) к МПК – $f_{C_{\text{max}}} / \text{МПК}$;
- время, в течение которого свободная концентрация в плазме превышает МПК – $\%f_T > \text{МПК}$.

Несмотря на то, что макролиды проявляют бактериостатическое действие, при определённых обстоятельствах они обнаруживают и бактерицидную активность. Соответственно, макролиды отличаются от других классов АБП тем, что для них важен не один ФК / ФД индекс, а одновременно $\%f_T > \text{МПК}$ и $f_{AUC} / \text{МПК}$ [30, 31]. Значимыми ФД факторами, определяющими эффективность макролидов, являются также постантибиотический эффект (ПАЭ) [32–34] и эффекты, не связанные с антибактериальным действием (например, иммуномодуляция и противовоспалительное действие) [27, 35–38].

ЦЕЛЬ. Провести анализ опубликованных работ, посвященных ФК и ФД параметрам спирамицина, для оценки потенциала данного макролида в качестве АБП для терапии внебольничных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск материалов для написания данного литературного обзора включал следующие реферативные базы данных: PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и научно-электронная библиотека (elibrary.ru). Каждый из авторов осуществил независимый поиск публикаций с целью исключения ошибок по двум направлениям: «фармакокинетика спирамицина» и «фармакодинамика спирамицина». Ключевые слова для первого направления поиска включали «фармакокинетика спирамицина», «фармакокинетические параметры спирамицина», «pharmacokinetics of spiramycin», «pharmacokinetic parameters of spiramycin»; для второго – «фармакодинамика спирамицина», «механизм действия спирамицина», «мишени для спирамицина», «фармакодинамические эффекты спирамицина», «pharmacodynamics of spiramycin», «mechanism of action of spiramycin», «targets for spiramycin», «pharmacodynamic effects of spiramycin». Глубина поиска составила 69 лет (публикации в указанных реферативных базах данных с 1955 по 2024 гг.). Всего было найдено 5720 публикаций, после исключения дубликатов, невалидных работ, публикаций с отсутствием свободного доступа к полному тексту, – итоговое число работ, включённых в настоящий литературный обзор по направлению ФК и ФД, составило 72. Общее число источников в статье 152.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетика спирамицина

Спирамицин состоит из 16-членного лактонного кольца с 2 аминсахарами и 1 нейтральным сахаром. Считается, что клиническая эффективность спирамицина ограничена средними величинами периода полувыведения ($T_{1/2}$) и пероральной биодоступности [39]. В отношении периода полувыведения необходимо отметить, что он в определённой степени компенсируется наличием у спирамицина ряда дополнительных ФД эффектов, помимо антибактериального действия, речь о которых пойдет ниже (например, ПАЭ, противовоспалительный и иммуномодулирующий). Биодоступность спирамицина, эритромицина и азитромицина составляет около 40% при пероральном приёме (табл. 1). На биодоступность препаратов влияют проницаемость мембраны, растворимость и скорость растворения препарата; причем последние два фактора являются основными. Спирамицин оценивается как вещество с низкой растворимостью и медленной скоростью растворения в воде, среди

методов повышения его растворимости можно отметить синтез в микронизированной форме [40]. Тем не менее, современные данные свидетельствуют о том, что поведение спирамицина при растворении является более сложным, чем это считалось ранее. Исторически сложилось так, что низкомолекулярные препараты разрабатывались с учётом правила пяти (Lipinski С.А. (Ro5) [41]). Согласно Ro5, пероральная абсорбция препарата выше, если его молекулярная масса ≤ 500 Да, число доноров водородных связей ≤ 5 , акцепторов ≤ 10 и расчётная липофильность (сLogP) ≤ 5 . Существуют гипотезы, предполагающие, что молекулы препаратов, выходящих за пределы Ro5, имеют определённую гибкость, позволяющую им скрывать полярные фрагменты при прохождении через клеточную мембрану и снова их раскрывать при попадании в водную среду [42]. Такие вещества называют молекулярными хамелеонами [43–45], они обнаруживают удовлетворительную растворимость, способность преодолевать клеточные барьеры и формировать в итоге удовлетворительные показатели абсорбции. Среди макролидов рокситромицин и спирамицин обозначают как «полные молекулярные хамелеоны» [43, 45]. Эффект «хамелеона» важен как с точки зрения анализа ФК (абсорбции и формирования биодоступности), так с точки зрения ФД, так как делает возможным взаимодействие молекул препарата с труднодоступными мишенями (например, плоскими, не имеющими выраженных стереохимических конфигураций).

Еще один фактор, влияющий на биодоступность макролидов, – насыщение кишечного эффлюкса при назначении препаратов в высоких дозах [46, 47]. Макролиды – субстраты для ряда белков-транспортёров включая, прежде всего, Р-гликопротеин (Pgp), среди них азитромицин, рокситромицин и эритромицин проявляют достаточно выраженные свойства ингибиторов Р-гликопротеина (Pgp). Несмотря на сравнительно низкую проницаемость мембран для макролидов в апикально-базолатеральном направлении, в обратном базолатерально-апикальном они перемещаются значительно более активно. При насыщении белков-транспортёров (Pgp) большим числом молекул азитромицина, рокситромицина и эритромицина с ростом пероральной биодоступности [47], может наблюдаться повышение риска токсических реакций указанных макролидов при их использовании в высоких дозах. Спирамицин то же является субстратом Pgp, но не имеет свойств ингибитора или индуктора, в связи с чем величина его биодоступности является стабильной, что обеспечивает стабильный терапевтический ответ.

Доза спирамицина стандартно рассчитывается в международных единицах (МЕ), что связано с природным происхождением препарата – 1 мг спирамицина соответствует 3 000 МЕ.

Все макролиды, включая спирамицин, обладают

высоким значением объёма распределения. В крови макролиды преимущественно связываются с альфа-1-кислым гликопротеином, большинство – в значительной степени (табл. 1), может сопровождаться изменением величины фармакологически активной фракции вследствие лекарственных взаимодействий или изменений концентрации белков плазмы. Альфа-1-кислый гликопротеин является одним из белков острой фазы, его содержание возрастает на фоне воспаления, в особенности при септицемии, сепсисе, осложнённых хирургических вмешательствах, злокачественных новообразованиях. Тяжёлое течение инфекций – основной фактор значимого роста концентраций данного белка, его повышенное содержание может приводить к уменьшению фармакологически активной фракции тех макролидов, которые обладают значимой степенью связывания (см. табл. 1), а значит и снижению их терапевтической эффективности.

Спирамицин характеризуется минимальным связыванием с белками плазмы вне зависимости от принятой дозы. Это отличает его от азитромицина, для которого величина связывания зависит от концентрации: при уровне, равном 0,02 мкг/мл, она составляет 51%, а при повышении в 100 раз снижается до 7% [48, 49]. С учетом того, что фармакологически активная (не связанная с белками плазмы) фракция спирамицина составляет 75%, он проникает в высоких концентрациях в органы и ткани, что предполагает его неизменную эффективность при состояниях, сопровождающихся выраженными нарушениями содержания белков плазмы.

Для макролидов характерно накопление в лёгочной жидкости и в фагоцитах (благодаря способности формировать высокие концентрации в лизосомах). В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что через 3 ч после однократного перорального приема 3 г (9 000 000 МЕ) спирамицина концентрация в сыворотке достигала 2,8 мг/л [50], после внутривенного введения 500 мг (1 500 000 млн МЕ) в течение одного часа – 3,10 мг/л [51]. Сравнивая максимальные концентрации макролидов в крови, можно отметить, что величина, формируемая при пероральном приеме спирамицина, превосходит таковую большинства макролидов (см. табл. 1). Исследования продемонстрировали, что достигаемая при приеме спирамицина концентрация в плазме крови превышает МПК для большинства чувствительных возбудителей [52–55].

В отношении распределения спирамицина по другим жидкостям и тканям можно отметить следующее. Содержание спирамицина в слюне в 1,3–4,8 раза превышает таковое в сыворотке [56, 57]. Максимально высокие концентрации спирамицина формируются в тканях дыхательных путей: в лёгочной

ткани – 30–45 мг/кг, в слизистой оболочке бронхов – 6,5–36 мг/кг, в бронхиальном секрете и мокроте – от 1,5 до 7,3 мг/л, в слизистой оболочке синусов – от 8 до 13 мг/кг в тканях миндалин и аденоидов – от 15 до 29,5 мг/кг (режим многократных доз) [50]. Также можно отметить, что для спирамицина характерно замедленное высвобождение из внутриклеточного пространства [58].

Важная особенность таких макролидов, как кларитромицин и эритромицин, – достаточно высокий потенциал межлекарственных взаимодействий. Объяснением является их способность ингибировать изофермент CYP3A4 [59, 60], а также образование метаболитов со свойствами ингибиторов цитохромов (ангидроэритромицина [61], 14(R)-гидроксикларитромицина и N-десметилкларитромицина [62]). Выгодное отличие спирамицина – неспособность к значимым метаболическим превращениям и отсутствие ингибирующего, либо индуцирующего воздействия на ферменты, принимающие участие в биотрансформации ксенобиотиков. Благодаря этому риск лекарственных взаимодействий спирамицина минимален, что ограничивает факторы, способствующие терапевтическим неудачам на фоне его приема.

Выведение всех макролидов осуществляется преимущественно с желчью. В процессе принимают участие белки-транспортёры, включая Pgp. Для макролидов характерно связывание с различными желчными кислотами, которое наиболее выражено в случае азитромицина и кларитромицина, проявляющими максимальное сродство к холатным и дезоксихолатным мицеллам [63].

С клинической точки зрения снижение связывания макролидов с желчными кислотами (наблюдающееся у представителей с меньшей липофильностью) приводит к снижению скорости их выведения и увеличению периода полувыведения, соответственно, время экспозиции увеличивается. Наоборот, использование более липофильных макролидов, характеризующихся лучшим связыванием с желчными кислотами, сопровождается более быстрым их удалением из организма [63, 64]. Параметры липофильности спирамицина позволяют отнести его к умеренно липофильным препаратам, для которых не характерно ускоренное выведение из организма. Дополнительным фактором стабильного выведения спирамицина из организма является отсутствие его индуцирующего, либо ингибирующего влияния на Pgp, что выгодно отличает его от ряда других макролидов (см. табл. 1) [65, 66].

Фармакодинамика

Макролиды – ингибиторы синтеза бактериальных белков, взаимодействующие с 50S субъединицей 70S рибосомы. Для реализации действия необходимо связывание молекул макролида с областями туннеля

выхода формирующегося пептида из бактериальной рибосомы (NPET), располагающимися вблизи пептидилтрансферазного центра. Традиционная гипотеза, объясняющая механизм действия макролидов, состоит в остановке процесса трансляции путем закрытия NPET [72]. Исследования, выявившие отсутствие полной остановки белкового синтеза у некоторых возбудителей, исследования, посвящённые структурным особенностям макролидов, а также особенностям генома бактерий и изменению синтеза бактериальных белков при длительном воздействии АБП, позволяют говорить о второй теории, освещающей детали механизма действия макроциклических АБП [73, 74]. Она состоит в том, что макролиды могут выступать в роли контекст-специфических ингибиторов образования пептидных связей, при этом, как особенности строения молекул АБП, так и особенности синтезируемых бактериями белков определяют границы и степень остановки белкового синтеза [72, 74].

Строение молекул макролида определяет во многом и тип антибактериального действия – будет ли оно бактериостатическим или бактерицидным [72, 75]. Макролиды только с бактериостатическим действием и макролиды, способные также к бактерицидному эффекту, отличаются между собой, прежде всего, по таким параметрам, как кинетика связывания и диссоциации с рибосомой, а не просто степень сродства [76]. Представители с бактерицидным действием демонстрируют выраженное замедление скорости диссоциации от рибосомы, что связано с присутствием в их молекулах удлинённой боковой цепи. Чем дольше макролид связан с рибосомой, тем на более длительное время останавливается трансляция белка патогена, в итоге в бактериальной клетке могут полностью истощиться факторы, критически необходимые для возобновления экспрессии генов, и клетка гибнет [76]. Если молекула макролида быстро диссоциирует с рибосомой, то проявляется преимущественно бактериостатическое действие. Спирамицин, связывая три домена пептидилтрансферазного центра на рибосоме прокариота, обеспечивает длительную остановку трансляции, что обуславливает наличие у него бактерицидного эффекта [25, 26].

Сравнение выраженности бактерицидного эффекта различных макролидов (эритромицина, азитромицина, кларитромицина, диритромицина, рокситромицина и спирамицина) по отношению к 10 штаммам пневмококков с различными уровнями восприимчивости к пенициллину было осуществлено в работе Fursted K. и соавт. (1997) [32]. В результате был установлен бактерицидный эффект (снижение числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на миллилитр $\geq 3 \log_{10}$ после 4 ч воздействия концентрации, в 10 раз превышающей МПК) у всех препаратов за исключением азитромицина.

Сравнительный анализ выраженности данного эффекта обнаружил, что спирамицин и кларитромицин имели значительно более высокие показатели уничтожения бактерий через 1 час после воздействия в сравнении с азитромицином, диритромицином и эритромицином. Среди всех макролидов после 4 часов воздействия спирамицин продемонстрировал наиболее выраженный бактерицидный эффект, сравнимый с пенициллином G, в то время как азитромицин показал минимальную бактерицидную активность. Скорость развития бактерицидного эффекта макролидов не зависела от чувствительности возбудителя к пенициллину [32].

Структурные особенности спирамицина (наличие дисахарида, состоящего из микаминозы и микарозы в положении атома углерода C5) обеспечивают выраженное связывание с пептидил-трансферазным центром в области NPET. С молекулярной точки зрения особенности макроциклического кольца спирамицина позволяют ему глубже проникать в туннель выхода белка и формировать более прочные связи при взаимодействии с рибосомой, что может свидетельствовать о его повышенной активности против резистентных штаммов бактерий и способности противодействовать формированию АБР в целом [25, 26]. Данный факт выгодно отличает спирамицин от 14-членных макролидов, использование которых способно запускать гены АБР по отношению не только к макролидам, но и к линкозамидам и стрептограминам (например, ERM) [26, 77]. Подтверждением указанного тезиса является тот факт, что 16-членные макролиды обнаруживают клинически значимую активность против штаммов *Staphylococcus aureus*, резистентных к эритромицину [26].

Для спирамицина характерно как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Последнее характерно при использовании АБР в дозировке, содержащей 3 000 000 МЕ в одной таблетке. Такая форма представлена препаратом «Дорамитцин ВМ».

Анализируя антибактериальную активность спирамицина, необходимо остановиться на его способности оказывать ПАЭ. Имея высокое сродство к тканям, спирамицин медленно высвобождается из клетки и обеспечивает как прямое антибактериальное действие, так и косвенное, путем реализации ПАЭ [78, 79]. В исследованиях штаммов *Staphylococcus aureus* было обнаружено, что ПАЭ спирамицина имеет большую выраженность и продолжительность в сравнении с эритромицином [78]. Величина ПАЭ спирамицина в отношении мутантных штаммов *E. coli* (штаммы ΔacrAB с наличием эффлюксной помпы) обнаружила значение, равное $1,7 \pm 0,26$ ч, что превышало показатели, полученные для эритромицина ($0,2 \pm 0,1$ ч.) и азитромицина ($1,3 \pm 0,28$ ч) [80]. В отношении *Streptococcus pneumoniae* средняя продолжительность ПАЭ для макролидов

значительно выше. Максимальное значение было установлено для спирамицина (3,88 ч), меньшие – для кларитромицина (3,60 ч), эритромицина (3,50 ч), рокситромицина (3,13 ч) и азитромицин (2,83 ч) [32].

Спектр антимикробной активности макролидов включает преимущественно грамположительных возбудителей и лишь некоторых грамотрицательных. Спирамицин продемонстрировал высокую активность против *Staphylococcus aureus* [30, 71], коагулаза-отрицательных стафилококков [30], β-гемолитических стрептококков [30], пневмококков [80, 81], *Haemophilus influenzae* [30, 71], некоторых патогенных видов *Neisseria* [30, 71, 82], *Bordetella* [30, 82], *Corynebacterium* [30], *E. Coli* [83], риккетсий [30], легионелл [30, 71], хламидий [30, 82, 84], микоплазм [30, 71, 82, 84], токсоплазм (*Toxoplasma gondii*) [82, 84, 85], некоторых видов *Cryptosporidium* [84] и моракселл [71].

Среди грамотрицательных микроорганизмов, чувствительных к спирамицину, основными являются внутриклеточные возбудители. Тем более интересны результаты исследований, изучивших действие спирамицина на возбудителей, входящих в группу особо опасных микроорганизмов для человека, ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). В работе Calcagnile M. и соавт. (2022) были продемонстрированы результаты действия спирамицина на синегнойную палочку, *Pseudomonas aeruginosa*, обладающую природной резистентностью как к данному АБР, так и к любым другим макролидам. Они обнаружили снижение вирулентных свойств указанного возбудителя, в частности уменьшение образования пиоцианина, пиовердина и рамнолипидов [86]. Исследования в этом направлении были развиты авторами далее, в более поздней работе они подтвердили способность спирамицина подавлять экспрессию детерминант вирулентности у *P. aeruginosa*: в его присутствии продукция пиовердина и пиоцианина были значительно снижены, концентрации, вызывавшие снижение, составили 15,6 и 7,8 мкг/мл соответственно. Спирамицин также обнаружил важное действие, касающееся угнетения образования биопленки (практически в два раза при концентрации спирамицина 30 мкг/мл и более), снижения роевой подвижности бактерий и продукции рамнолипидов. Обработка *P. aeruginosa* спирамицином (в концентрации от 60 до 180 мкг/мл) приводила к сенсбилизации бактериальной клетки повреждающим действием пероксида водорода. Результаты были получены как *in vitro*, так и *in vivo*, последние обнаружили снижение уровня смертности приблизительно на 50% при введении спирамицина на фоне заражения *P. aeruginosa* (модель с использованием *Galleria mellonella*), а также наличие иммуномодулирующей активности данного макролида [87].

Анализируя ФД спирамицина, необходимо вспомнить о таком понятии, как «парадокс спирамицина», использованном впервые в 1988 году [88]. Парадокс состоял в том, что антибактериальный эффект данного АБП уступал таковому у эритромицина *in vitro*, но превосходил его в исследованиях *in vivo*. Объяснением является сложный механизм действия спирамицина, который включает как прямое антибактериальное действие на клетки бактерий (и, как было установлено, на некоторых других возбудителей), так и влияние на клетки организма хозяина, изучение которого позволило выявить плейотропные эффекты рассматриваемого макролида.

Дополнительные фармакодинамические эффекты спирамицина

Противовирусная активность

Макролиды – группа препаратов, обнаруживших способность не только к антибактериальному, но и к противовирусному действию [89]. В основе этого действия лежит, рассмотренный выше эффект «хамелеона» макролидов. Именно макроциклические соединения-хамелеоны проявляют уникальную способность взаимодействовать с труднодоступными мишенями, которые как раз характерны для вирусов [43–45].

В ряду макролидов противовирусная активность была отмечена у ряда представителей, включая спирамицин. Ранние исследования обнаружили действие кларитромицина против вируса гриппа H1N1, но проведенное в 2014 году сравнительное исследование различных макролидов (джозамицина, спирамицина, эритромицина, кларитромицина) продемонстрировало, что он обладал наименьшей активностью, измеренной *in vivo* и оцененной по степени выживания лабораторных животных и динамики их веса после инфицирования летальной дозой H1N1. Наиболее эффективными были признаны 16-членные макролиды джозамицин и спирамицин [90].

Использование макролидов продемонстрировало определённые перспективы в лечении энтеровирусного везикулярного стоматита (возбудители энтеровирус А71 (EV-A71) и вирус Коксаки А16 (CV-A16)). В работе Zeng S. и соавт. (2019) были показаны результаты сравнительного исследования действия 8 макролидов (эритромицина, кларитромицина, диритромицина, рокситромицина, азитромицина, мидекамицина, джозамицина и спирамицина) на EV-A71 и CV-A16 *in vitro*, обнаружившие наличие противовирусной активности у спирамицина и азитромицина. Спирамицин наиболее выраженно снижал уровни РНК и белка EV-A71 путём вероятного нарушения репликации вирусной РНК. Среднеингибиторная концентрация (IC_{50})

спирамицина против EV-A71 и CV-A16 составила 15 и 75 мкМ соответственно. Значения для азитромицина составили 26 и 50 мкМ соответственно. Авторы отметили, что ингибирование репликации вируса под действием спирамицина и азитромицина не сопровождалось цитотоксическими реакциями, оба препарата проявили противовирусную активность, более выраженную против EV-A71 и менее для CV-A16. В отношении EV-A71 спирамицин оказался более сильным ингибитором репликации, чем азитромицин [91].

Действие на клетки и ткани организма человека

Способность спирамицина оказывать не только антибактериальное действие, но и влиять на клетки организма хозяина, вызывая комплексное улучшение их функции, было показано в ряде исследований, включавших пациентов с инфекциями различной этиологии. В частности, это касается такого типичного для спирамицина показания, как токсоплазмоз, где данный АБП способствует улучшению состояния тканей внутренних органов. В основе феномена может лежать улучшение показателей регенерации тканей в присутствии спирамицина, что было показано для клеток печени, селезёнки и головного мозга [92]. Обычный спирамицин через гематоэнцефалический барьер проходит плохо, но его модифицированная форма, созданная на основе наночастиц хитозана, обеспечивает эффективное преодоление гистогематических барьеров с формированием достаточных концентраций в ткани мозга [93]. Наночастицы, нагруженные спирамицином, показали максимальную эффективность при лечении острого токсоплазмоза, в том числе протекающего с поражением центральной нервной системы [94], клинические данные указывают на заметное снижение количества мозговых кист (на 88,7%) и улучшение состояния тканей мозга у пациентов с хроническим токсоплазмозом [95]. Также комплексное улучшение состояния органов и тканей наблюдалось при применении комбинации пробиотиков (*Lactobacilli acidophilus*) и спирамицина у пациентов с токсоплазмозом на фоне сахарного диабета [96].

Потенциал спирамицина в терапии ожирения

Для спирамицина была продемонстрирована способность подавлять адипогенез и уменьшать выраженность ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров. В основе снижения веса лежит спирамицин-индуцируемое подавление дифференциации преадипоцитов на фоне ослабления внутриклеточного накопления липидов. Спирамицин проявил себя как ингибитор экспрессии основных регуляторов адипоцитов (PPAR γ , C/EBP α и SREBP1c) и их целевых генов (FAS, aP2 и GLUT4),

а также в роли активатора фосфорилирования аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы, АМРК, в клетках линии 3T3-L1 во время их ранней дифференциации. В моделях *in vivo* спирамицин приводил к существенному снижению веса за счет уменьшения массы жировой ткани, а также способствовал минимизации накопления липидов в гепатоцитах. В печени было обнаружено уменьшение выраженности явлений стеатогепатоза на фоне применения спирамицина [97]. Обнаруженная у спирамицина способность противодействовать адипогенезу отличает его от прочих макролидов, для которых (прежде всего, для азитромицина) проведённые исследования, наоборот, выявили определённую взаимосвязь с развитием ожирения. Было установлено, что как в США, так и в Европе потребление макролидов на уровне популяции имело положительную связь с последующим детским ожирением, сохранявшуюся независимо от периода между применением АБП и формированием избыточной массы тела [98]. Еще одно масштабное исследование проанализировало взаимосвязь между потреблением наиболее распространённых макролидов и развитием ожирения у взрослых, выявив наличие у данной группы АБП способности индуцировать процессы, приводящие к увеличению массы тела [99].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты спирамицина

Макролиды обладают достаточно выраженными иммуномодулирующими свойствами, которые имеют потенциал в коррекции нарушения иммунной регуляции даже у пациентов, находящихся в критическом состоянии, но при этом они не угнетают эндогенные антимикробные защитные механизмы [100]. Противовоспалительный потенциал макролидов был продемонстрирован при моделировании септических процессов и повреждении тканей различной локализации, вызванных инфекционным процессом [101].

В основе противовоспалительного и иммуномодулирующего действия спирамицина лежит воздействие на несколько видов клеток, прежде всего, на макрофаги. Опубликованы результаты исследования, в котором оценивался противовоспалительный потенциал топического применения спирамицина у человека (нанесение на кожу). Они обнаружили способность данного АБП снижать секрецию макрофагами интерлейкинов, ИЛ (ИЛ-6 и ИЛ-1 β), уменьшать синтез NO, влияя на экспрессию индуцируемой формы синтазы оксида азота (iNOS) путём ингибирования сигнальных путей ядерного фактора κ B (NF- κ B) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [102]. В целом, было отмечено эффективное ослабление активации макрофагов в присутствии спирамицина

и его значимый потенциал применения в качестве топического противовоспалительного средства [102].

Еще одно исследование действия топического спирамицина (нанесение на слизистую оболочку носа) обнаружило его эффекты в отношении фибробластов. Анализ строения клеток, подвергшихся воздействию АБП, обнаружил отсутствие повреждений цитоскелета и ядер, сохранение веретенообразной формы. Спирамицин повышал жизнеспособность фибробластов и не оказывал на них повреждающего воздействия при кратковременном применении в течение 24 и 48 ч, но снижал жизнеспособность в дозах 50 и 100 мкМ при длительном применении в течение 72 ч. В итоге авторы рекомендовали использовать спирамицин в форме для местного применения при проведении процедур септоринопластики [57].

Было показано, что под действием макролидов возможно изменение дифференцировки и созревания мононуклеарных фагоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток и фибробластов [103]. Так обнаружено ингибирование активации воспалительных макрофагов фенотипа M1 и усиление образования макрофагов фенотипа M2, способствующих остановке воспалительных процессов и последующему заживлению [104].

Макролиды также выступают в роли ингибиторов экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах и эндотелиальных клетках. Этот эффект приводит к невозможности прилипания лейкоцитов к эндотелию в самом начале процесса диапедеза (перехода клеток из крови в ткани через сосудистую стенку, что типично для воспаления) [105]. Макролиды продемонстрировали способность индуцировать фагоцитоз и усиливать образование определённых линий макрофагов, при этом как в отношении макрофагов, так и в отношении нейтрофилов АБП данной группы продемонстрировали способность подавлять так называемый «окислительный взрыв» [100].

Интересны результаты применения спирамицина *Staphylococcus aureus* и различных видов стрептококков (*S. pyogenes*, *S. mutans*, *S. sanguis* и *S. faecalis*) с последующей оценкой степени их адгезии к буккальным клеткам и эффективности фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами. Предварительная обработка кокков серийными двукратными разведениями спирамицина (от 1/2 до 1/1024 МПК) привела к увеличению диаметра бактериальных клеток и снижению их адгезии к буккальным клеткам. Воздействие на стрептококки спирамицина привело к увеличению фагоцитарной способности полиморфноядерных лейкоцитов, при этом эффект наблюдался как при использовании терапевтической концентрацией (2 мг/л), так и при применении 1/4 МПК [53].

Еще один аспект действия макролидов – их влияние на секрецию слизи в дыхательных путях. В

основе лежит ингибирование цитокиновой индукции экспрессии гена муцина 5АС (MUC5АС) [106, 107].

Помимо противовоспалительного и иммуномодулирующего действия для макролидов важен такой эффект, как замедление процессов старения. Стареющие клетки могут продуцировать и секретировать провоспалительные цитокины, они называются «секреторный фенотип, связанный со старением (SASP)». SASP является одним из основных факторов хронического воспаления и повреждения тканей [108] и обладает тесной связью с инфламмосомами.

Опубликованы работы, продемонстрировавшие сенолитическую активность ряда макролидов (способность тормозить процессы старения в организме), проявляющуюся в виде гибели фибробластов легких, повреждённых процессами старения, на фоне отсутствия влияния на здоровые обычные фибробласты [109]. Особенности влияния спирамицина на ряд провоспалительных цитокинов и клеточные сигнальные пути позволил выделить его как препарат с потенциалом противоопухолевого действия. Этот потенциал был обнаружен, в частности, в экспериментах с клеточной линией MCF-7, представляющей линию клеток рака молочной железы человека с рецепторами эстрогена, прогестерона и глюкокортикоидов [110]. Механизм, лежащий в основе благотворного воздействия, включал способность к связыванию топоизомеразы II и ингибированию образования комплекса между этим ферментом и ДНК. Антипролиферативные свойства спирамицина проявлялись на фоне достаточно низкой его концентрации (IC_{50} 0,67±0,43 мкМ), очень близкой к концентрации стандартного противоопухолевого препарата из группы АБП, доксорубина. Сравнение противоопухолевого потенциала спирамицина, рокситромицина, кларитромицина и азитромицина, выполненное на клеточной линии MCF-7, обнаружило однозначное превосходство спирамицина [110].

Совокупность ФД эффектов спирамицина, дополняющих его антибактериальное действие, представлена на рисунке 1.

Клиническая эффективность спирамицина

Высокая внутриклеточная концентрация спирамицина, формируемая в клетках различных органов и тканей, наряду с его антимикробным спектром лежат в основе возможности достаточно широкого использования данного АБП в терапии внебольничных инфекций.

Одним из наиболее актуальных вопросов применения спирамицина является использование у пациентов с внебольничными бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности применения данного макролида у пациентов с фарингитом и тонзиллитом, что связано, в частности, с его высокими концентрациями в тканях

миндалин и глоточных тканях, высоким содержанием в слюне [56]. Сравнение эффективности спирамицина (3 000 000 МЕ (1 г) 2 р/сут, $n=49$) и амоксициллина (капсулы 500 мг 3 р/сут, $n=50$) в терапии пациентов с острыми внебольничными инфекциями верхних дыхательных путей обнаружило сопоставимые результаты (успех антибиотикотерапии в 89% в группе спирамицина и в 83,3% в группе амоксициллина) [111].

У пациентов с инфекциями нижних отделов дыхательных путей эффективность спирамицина демонстрируют результаты открытого многоцентрового исследования (Бразилия и Колумбия, $n=125$, пациенты с рентгенологически подтверждённым диагнозом пневмонии, острого бронхита или обострения хронического бронхита). Кларитромицин был назначен в дозе 500 мг каждые 12 ч, спирамицин – в дозе 3 000 000 МЕ (1 г) каждые 12 ч курсами по 5–10 дней. Показатели клинической эффективности препаратов не обнаружили достоверных отличий, равно как и показатели безопасности ($p=0,768$ и $0,236$ соответственно) [112]. Аналогично сравнимую эффективность спирамицина и кларитромицина продемонстрировало еще одно открытое рандомизированное многоцентровое исследование ($n=55$, пациенты с пневмонией и/или бронхитом). Успех антибиотикотерапии был отмечен у 96,15% пациентов в группе спирамицина и у 96,43% в группе кларитромицина. Побочные эффекты несколько реже регистрировались в группе спирамицина (7,69 против 10,71% для кларитромицина) [113].

Использование спирамицина (1 500 000 МЕ 3 р/сут) у 30 пациентов (взрослые в возрасте 16–65 лет) с внебольничной пневмонией обнаружило высокую клиническую эффективность – приблизительно у половины пациентов на 3-й день после старта АБП была отмечена положительная клиническая динамика. На момент окончания курса антибиотикотерапии клиническая эффективность составила 90,0%. НР наблюдались у 20,0% [114]. 100% эффективность спирамицина у пациентов с пневмонией была продемонстрирована еще в одном отечественном исследовании ($n=30$, среднетяжёлое течение, средний возраст 35±12 лет) [115].

В амбулаторной практике также была обнаружена высокая эффективность спирамицина (доза 3 000 000 МЕ, длительность приема – до 14 дней, $n=21$). Эффективность лечения составила 95,2%, побочных эффектов зарегистрировано не было [116]. Сравнение эффективности перорального спирамицина и ампициллина в ведении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей, миндалин и среднего уха обнаружило ряд преимуществ макролида. Исследование обнаружило выраженную положительную динамику: быстрое уменьшение лихорадки, боли в горле при глотании и симптомов интоксикации [117].

Таблица 1 – Сравнительные фармакокинетические параметры макролидов

Макролид	Биодоступность, %	C_{max} , мг/л	Объём распределения	Связывание с белками плазмы	$T_{1/2}$	Клиренс	Метаболизм	Выведение	Влияние на белки-транспортеры	Источник
Эритромицин	18–45%	1,5±0,6	2,34±1,76 л/кг	80–90%	2,4–3,1 ч	Здоровые лица: 0,53±0,13 л/ч/кг; При наличии цирроза: увеличен в 3 раза и более	Субстрат и ингибитор СУРЗА4	95% – с желчью и 5% – с мочой	Ингибитор Pgp	[59–61, 65, 66]
Рокситромицин	50–60%	2,3±0,39	0,43–0,44 л/кг	96%	12 ч	Снижен у пожилых	Практически не метаболизируется Слабый ингибитор СУРЗА4	53% – с калом; 10% – мочой	Ингибитор Pgp	[67,68]
Кларитромицин	50%	2,1±0,7	3–4 л/кг	70%	3–4 ч	29,2–58,1 л/ч	Субстрат для СУРЗА4 Ингибитор СУРЗА4	70–80% – с желчью; 20–30% – с мочой	Слабый ингибитор Pgp	[59, 60, 63, 65]
Азитромицин	37%	0,43±0,2	31,1 л/кг	51% – при концентрации 0,02 мкг/мл в плазме; 7% – при концентрации 2 мкг/мл в плазме	68 ч	Здоровые лица: 630 мл/мин	Минимальный метаболизм Нет влияния на цитохромы	94% – с желчью, 6% – с мочой	Ингибитор Pgp	[47–49, 63, 65, 66, 69]
Джозамицин	51%	1,64±0,67 мг/мл (внутривенно); От 0,05 до 0,71 мг/мл (внутри)	300 л	15%	1–2 ч	4,71 л/кг/ч	Субстрат для ряда цитохромов в печени. Вероятный ингибитор ряда изоферментов СУР450	75–80% – с желчью и 15–20% с мочой	Нет выраженного влияния на Pgp	[68, 70]
Спирамицин	30–39%	2,8 мг/мл (внутри); 3,1 мг/мл (внутривенно)	300 л (около 5 л/кг)	10–25%	В среднем: 6,2–7,7 ч В/в: молодые люди (от 18 до 32 лет): от 4,5 до 6,2 часов; пожилые (от 73 до 85 лет): от 9,8 до 13,5 часов. Перорально: 5,5–8,0 часов	1,42 л/мин (почечный клиренс – 144 мл/мин, внепочечный клиренс – 887 мл/мин)	Минимальный метаболизм Нет влияния на цитохромы	Более 80% – с желчью; До 14% – с мочой	Нет выраженного влияния на Pgp	[51, 71]

Примечание: C_{max} – максимальная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

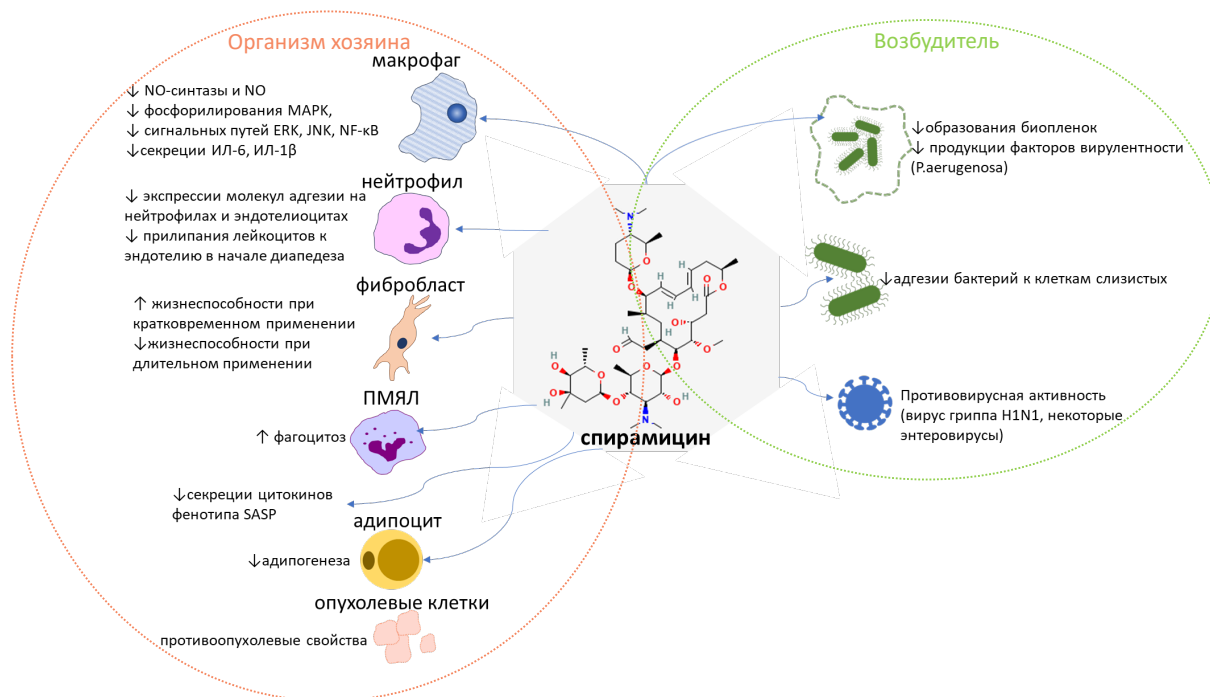


Рисунок 1 – Фармакодинамические эффекты, лежащие в основе плейотропного действия спирамицина

Примечание: MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK – внеклеточная сигнальная регулируемая киназа; JNK – Jun N-концевые киназа; NF-κB – ядерный фактор κB; ИЛ – интерлейкин; ПМЯЛ – полиморфоядерные лейкоциты.

Приведённые выше исследования были преимущественно опубликованы в XX веке, что привлекает повышенный интерес к современным данным, которые могли бы проиллюстрировать активность спирамицина в отношении штаммов стрептококков, циркулирующих в настоящее время. В 2024 году Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Россия) осуществила тестирование *in vitro* активности субстанции спирамицина производителя World Medicine, Турция (350 штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей из шестнадцати городов РФ). Результаты продемонстрировали чувствительность 70,5% штаммов *S. pneumoniae* и 94,7% штаммов *S. pyogenes* к спирамицину. Среди стрептококков, устойчивых к 14- и/или 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину) 25–36% штаммов *S. pneumoniae* и 69,6–97,3% изолятов *S. pyogenes* обнаружили чувствительность к спирамицину¹.

Близким анатомическим отделом по отношению к верхним дыхательным путям является ротовая полость. Высокое содержание спирамицина в слюне, деснах и костях делает его перспективным

¹ Изучена *in vitro* активность макролидов в отношении *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* // Фармацевтический вестник. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/izuchena-in-vitro-aktivnost-makrolidov-v-otnoshenii-S-pneumoniae-i-S-pyogenes.html>

препаратом для применения в стоматологической практике, что было подтверждено рядом исследований [118–120].

Helicobacter pylori, основной этиологический фактор язвенной болезни желудка, является возбудителем с быстро растущим уровнем АБР. Традиционно использующимся в эрадикации *H. pylori* макролидом является кларитромицин, при этом рост резистентности возбудителя в отношении данного АБП является драматическим [121–123]. Спирамицин не имеет истории применения в качестве традиционного компонента эрадикационных схем несмотря на то, что в 90-е годы XX века было опубликовано несколько работ, указывавших на его эффективность в эрадикации *H. pylori*, сравнимую с тетрациклином [124], окситетрациклином [125] и амоксициллином [126]. Современная оценка эффективности и безопасности спирамицина при использовании в составе тройной терапии первой линии эрадикации *H. pylori* была осуществлена в исследовании, включавшем 122 пациента с подтверждённым инфицированием *H. pylori* и отсутствием эрадикационной терапии в анамнезе (70 человек – исследуемая группа, получали пантопразол 40 мг 2 р/сут, спирамицин 1 500 000 МЕ и метронидазол 250 мг 3 р/сут в течение 10 дней; 52 человека – контрольная группа, получали пантопразол, кларитромицин и амоксициллин в течение 14 дней). Через месяц после завершения терапии оценивался статус *H. pylori*.

В исследуемой группе эрадикация была отмечена у 74,3%, в контрольной – у 86,58%. При этом достоверных отличий между группами обнаружено не было ($p=0,097$). Побочные эффекты наблюдались у 54,5% в исследуемой группе и у 45,5% в контроле (тошнота, боли в животе и диарея), статистически значимые отличия отсутствовали между группами ($p=0,266$). Авторы сделали вывод о сравнимой эффективности макролидов на фоне удовлетворительного профиля безопасности, что предполагает потенциал спирамицина в эрадикации *H. pylori* в условиях возрастающей резистентности к кларитромицину [127].

Высокая активность спирамицина против внутриклеточных возбудителей включает хламидий. Риск распространения хламидиоза в мире и в популяции РФ обнаруживает тенденции роста [128]. Опубликованные исследования свидетельствуют об эффективности спирамицина при инфекциях дыхательных путей, вызванных *Chlamydia pneumoniae* [129], генитальных инфекциях, вызванных *C. trachomatis* [130]. Интересна публикация, описывающая применение спирамицина у пациента 30 лет с острым плевро-миокардитом, развившемся на фоне внебольничной пневмонии, вызванной *C. psittaci* (в результате профессионального контакта с птицами). Пациент получал внутривенно 1 г амоксициллина и 1 500 000 МЕ спирамицина 3 р/сут в сочетании с 0,5 мг колхицина 4 р/сут и 1 г ацетилсалициловой кислоты 3 р/сут. Положительная динамика была отмечена начиная с третьего дня приема АБП (отсутствие лихорадки и боли в груди), лабораторные анализы обнаружили нормализацию числа лейкоцитов и лимфоцитов крови, а также снижение С-реактивного белка до 23 мг/л на пятый день. Амоксициллин был отменен, спирамицин пациент продолжил принимать в течение 14 дней, никаких побочных эффектов зарегистрировано не было, дальнейшее наблюдение в течение 3-х месяцев обнаружило нормальные показатели ЭКГ, в течение 2-х лет нарушений со стороны сердца выявлено не было [131].

Выше мы перечислили заболевания, при которых применение спирамицина в настоящее время не является распространённым и большинство опубликованных исследований относится к XX веку. Иная ситуация наблюдается в отношении такого инфекционного заболевания, как токсоплазмоз. Спирамицин является основным препаратом для лечения токсоплазмоза у различных категорий пациентов [132–135], включая беременных женщин [136, 137]. Он не обладает тератогенным потенциалом и является безопасным для использования в первом триместре беременности, что выгодно отличает его от пириметамина и сульфадиазина, которые не должны применяться до второго триместра беременности из-за значимого отрицательного воздействия на плод [134].

По данным метаанализа 2015 г. спирамицин был признан препаратом с высокой эффективностью против инфекций, вызванных *T. gondii*. Значения объединённого отрицательного коэффициента конверсии (положительный тест до лечения, отрицательный тест после) для спирамицина, азитромицина и триметоприма-сульфаметоксазола составили 83,4% (95% доверительный интервал (ДИ): от 72,1 до 90,8%); 82,5% (95% ДИ: от 75,9 до 87,6%) и 85,5% (95% ДИ: от 71,3 до 93,3%). Анализ частоты вертикальной передачи возбудителя от матери ребенку после курса спирамицина у беременных с первичной инфекцией включал 11 публикаций ($n=3596$) и обнаружил минимальное значение, равное 9,9% (95% ДИ: от 5,9 до 16,2%). Оценка эффективности спирамицина при токсоплазмозном энцефалите основывалась на данных 14 публикаций ($n=727$), объединённый показатель излечения составил 49,4% (95% ДИ: от 37,9 до 60,9%) [138].

В 2021 году были опубликованы результаты еще одного метаанализа, посвящённого оценке эффективности применения спирамицина у беременных с последующим использованием пириметамина–сульфонамида–фолиновой кислоты или без него, по сравнению с отсутствием лечения. Оценка основывалась на данных о частоте передачи *T. gondii* от матери ребенку и частоте / тяжести последствий у детей. Метаанализ объединил 33 исследования (32 когортных и 1 поперечное исследование, количество матерей составило $n=15\ 406$, родившихся детей – $n=15\ 250$). Частота вертикальной передачи у пациенток, получавших монотерапию спирамицином, была значительно ниже – 17,6% (95% ДИ: от 9,9 до 26,8%) по сравнению с группой отсутствия терапии – 50,7% (95% ДИ: от 31,2 до 70%; $p < 0,001$), что свидетельствует об однозначной эффективности спирамицина [139]. Высокая эффективность в излечении беременных пациенток от токсоплазмоза и предотвращении вертикальной передачи была обнаружена для комбинации спирамицина с ко-тримоксазолом (данные ретроспективного исследования, включавшего 120 беременных и 123 новорождённых, период с 1992 по 2011 гг.) [140].

Анализ данных 685 беременных пациенток с токсоплазмозом, получавших лечение спирамицином в Германии (спирамицин является стандартом терапии в клинических рекомендациях страны), подтвердил эффективность его применения (с момента постановки диагноза до 16-й недели беременности с последующим назначением пириметамина, сульфадиазина и фолиновой кислоты в течение не менее 4-х недель) в сочетании со стандартизированной программой последующего наблюдения для снижения трансплацентарной передачи и бремени заболевания у новорожденного [141].

По данным российского проекта клинических

рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике врождённого токсоплазмоза макролиды относятся к препаратам второй линии этиотропной терапии новорождённых, среди них препаратом выбора является спирамицин (первая линия – пириметамин+сульфадимезин в течение 4–6 недель)².

Режим дозирования спирамицина у беременных с токсоплазмозом по данным клинических рекомендаций 2023 г., Германия, следующий [135]: до 14+6 недель гестации – спирамицин (3,0 г или 9 000 000 МЕ/сут); от 15+0 недель гестации – в течение как минимум 4 недель комбинация пириметамина (50 мг в 1-й день и 25 мг со 2-го дня)+сульфадиазин (50 мг/кг/сут; 3 г/сут при массе тела до 80 кг; 4 г/сут при массе тела от 80 кг и более)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить).

При непереносимости / невозможности использования сульфадиазина: 15+0 недель гестации: спирамицин (3,0 г или 9 000 000 МЕ/сут)+ко-тримоксазол (2×960 мг/день)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, приём фолиевой кислоты необходимо прекратить) или ко-тримоксазола (2×960 мг/сут)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить) или пириметамин (50 мг/сут)+клиндамицин (3×600 мг/сут)+фолиевая кислота (10–15 мг/сут, прием фолиевой кислоты необходимо прекратить).

Подводя итоги рассмотренных результатов клинического применения спирамицина, можно отметить, что его применение в дозе 3 000 000 МЕ 2 р/сут обеспечивает эффект превосходящий, либо сопоставимый с таковым для других 14- или 15-членных макролидов и аминопенициллинов. Сравнивая приведённый в исследованиях режим дозирования спирамицина с режимом второго 16-членного макролида, джозамицина (1–2 г в сутки, разделённые на 2 или 3 приема) можно предполагать аналогичный результат, что основывается на данных анализа ФК и ФД характеристик препаратов.

Побочные эффекты

Макролиды имеют весьма высокий уровень безопасности и в целом хорошо переносятся пациентами различного возраста. Тем не менее, реальная клиническая практика обнаружила ряд характерных для данной группы НР, спектр которых зависит от конкретного макролида. Кохрановский обзор, включивший 183 исследования и почти четверть миллиона пациентов, получавших

макролиды ($n=252\ 886$) [142], обнаружил наибольший риск НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (отношение шансов, ОШ=2,16 [95% ДИ: от 1,56 до 3,00]). Среди НР со стороны ЖКТ лидировали боль в животе (ОШ=1,66 [95% ДИ: от 1,22 до 2,26]), диарея (ОШ=1,70 [95% ДИ: от 1,34 до 2,16]) и тошнота (ОШ=1,61 [95% ДИ: от 1,37 до 1,90]). Диарея, вызываемая макролидами, в большинстве случаев не является следствием нарушения микрофлоры кишечника, но связана с активацией мотилиновых рецепторов. Было обнаружено, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин имеют по отношению к ним выраженное сродство, сопоставимое, собственно, с самим мотилином, и проявляют свойства их агонистов, что приводит к выраженному стимулирующему воздействию на моторику кишечника [143]. Это отличает их от 16-членных макролидов, которые не вызывают подобной реакции вследствие своих структурных особенностей, не позволяющих им осуществлять связывание с указанным типом рецепторов. Таким образом, можно отметить связь между структурой и функцией макролидных АБП и их побочных эффектов со стороны ЖКТ [64, 144].

Нарушения вкуса – еще один типичный побочный эффект макролидов, в сравнении с плацебо ОШ возникновения данной НР составило 4,95 (95% ДИ: от 1,64 до 14,93) [142]. Данные основаны на результатах применения наиболее распространённых представителей группы (азитромицин, эритромицин, кларитромицин, рокситромицин).

Нарушения слуха являются редкой НР, возникающей у некоторых пациентов, принимающих макролиды. По данным Кохрановского обзора у пациентов, принимавших наиболее распространённые АБП данной группы, потеря слуха наблюдалась несколько чаще (ОШ=1,30, 95% ДИ: от 1,00 до 1,70) в сравнении с плацебо [142]. О связи макролидов и нарушениях слуха свидетельствуют и результаты систематического обзора и метаанализа 2024 года (включено 13 исследований, 1 142 021 пациент, из них 267 546 получали макролиды, 875 089 – группа контроля), продемонстрировавшие объединённое ОШ, равное 1,25 (95% ДИ: от 1,07 до 1,47) [145]. Близкое ОШ нарушений слуха – 1,25 (95% ДИ: от 1,07 до 1,46) было обнаружено и в результатах анализа, осуществлённого в рамках популяционного Роттердамского исследования (стартовало в Роттердаме, Нидерланды, в 1989 г., поперечный анализ – 4286 пациентов, продольный – 636) [146].

Отрицательное влияние макролидов на сердце длительное время вызывало дискуссию. Кохрановский обзор не обнаружил свидетельств значимого повышения риска сердечной патологии, связанного с приемом макролидов (ОШ=0,87,

² Клинические рекомендации [проект] по диагностике, лечению и профилактике врожденного токсоплазмоза. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.raspm.ru/files/toksoplazmoz.pdf>

95% ДИ: от 0,54 до 1,40), по сравнению с плацебо [142]. Иные результаты демонстрирует метаанализ 80 исследований с участием почти 40 млн. пациентов. По сравнению с группой пациентов, не принимавших макролиды, у тех, кто их использовал, был отмечен значительный риск возникновения желудочковой аритмии или внезапной сердечной смерти: для азитромицина отношение рисков (ОР), составило – 1,53 (95% ДИ: от 1,19 до 1,97), для кларитромицина – 1,52 (95% ДИ: от 1,07 до 2,16). Также авторы [147] обнаружили связь между приемом азитромицина и более высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР=1,63; 95% ДИ: от 1,17 до 2,27) и повышенным риском инфаркта миокарда (ОР=1,08; 95% ДИ: от 1,02 до 1,15).

Предполагается, что в основе кардиотоксичности макролидов лежит способность некоторых из них пролонгировать интервал QT и вызывать желудочковую тахикардию типа пирует (Torsades de pointes, TdP). Данный факт связан с пролонгацией третьей фазы потенциала действия, нарушением процессов деполяризации и реполяризации. В свою очередь, данные процессы – следствие блокирования особых калиевых каналов в мембране кардиомиоцитов (блокада калиевого тока задержанного выпрямления – I(Kr)) [148]. Известно, что выраженность блокады I(Kr) под действием макролидов представлена следующим образом: кларитромицин≈рокситромицин>эритромицин [147, 149]. Уровень доказательств в ОР развития TdP для кларитромицина и эритромицина – В, рокситромицина – С [148]. Аналогичные механизмы кардиотоксичности имеют и фторхинолоны, группа АБП, представителей которых часто используют как альтернативу макролидам.

Азитромицин долгое время считался одним из самых безопасных макролидов, но популяционный анализ обнаружил значительную связь между его применением и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [147]. При этом отмечено увеличение не только риска инфаркта миокарда, но и желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. В основе кардиотоксичности азитромицина лежат несколько иные механизмы, отличающие его от кларитромицина, рокситромицина, эритромицина и фторхинолонов. Было установлено, что высокая концентрация данного макролида вызывает учащение сердечных сокращений и резкое сокращение интервала QT. На субклеточном уровне было отмечено изменение активности лизосом, сопровождающееся избыточным образованием аутофагосом, приводившем к формированию вакуолей, повреждению саркомеров и гибели кардиомиоцитов [150].

В рассмотренных выше исследованиях, оценивавших профиль НР, характерных для

макролидных АБП, фигурируют наиболее распространённые препараты: азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, эритромицин. Метаанализов по исследованиям спирамицина, нет, что связано с его редким использованием в современной практике. Тем не менее, в свете потенциального влияния на сердечно-сосудистую систему интересны результаты длительного применения спирамицина у пациента с острым миокардитом, свидетельствующие о его безопасности и отсутствии кардиотоксических свойств [131]. Также показательны данные широкого применения спирамицина у беременных, не выявившие случаев нарушений со стороны сердца у новорожденных [151]. В целом, анализ свидетельств безопасности применения спирамицина у человека свидетельствует о его благоприятном профиле, отсутствии влияния на моторику ЖКТ, гепатотоксичности и кардиотоксичности [152].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макролидные АБП в последние годы утратили лидирующие позиции и сегодня являются препаратами альтернативы в лечении внебольничных инфекций. Интересно отметить, что для данной группы эффективность *in vitro* не всегда идентична эффективности *in vivo*. Яркая иллюстрация этого тезиса – спирамицин, чьи МПК в отношении многих возбудителей достаточно высоки, но, тем не менее, благодаря дополнительным плейотропным эффектам результаты его клинического применения могут превосходить таковые для многих традиционных макролидов. Данные эффекты включают, прежде всего, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что позволяют спирамицину эффективно устранять симптоматику инфекционных заболеваний на фоне улучшения состояния тканей различных органов, повреждённых в результате заболевания. Рассмотренные в нашем литературном обзоре свойства спирамицина объясняют его большую эффективность в исследованиях *in vivo* в сравнении с теми, что проводились *in vitro*, и позволяют считать данный АБП эффективным инструментом антибиотикотерапии внебольничных инфекций. При невозможности использовать джозамицин, такой 16-членный макролид как спирамицин может выступать в роли альтернативы при выборе АБП³.

³ Специалист заявил об успешном импортозамещении японского антибиотика // Фармацевтический вестник. 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Specialist-zayavil-ob-uspeshnom-importozameshenii-yaponskogo-antibiotika.html>). Появление на российском фармацевтическом рынке нового препарата «Дорамитцин ВМ» в дозировке 3 000 000 МЕ позволяет добавить в арсенал врачей макролид с плейотропными благоприятными эффектами и низким уровнем АБР, что выгодно отличает его от традиционных представителей данной группы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзор выполнен при поддержке ООО «Орней» (Россия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Бутранова – поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание и редактирование текста рукописи; С.К. Зырянов – поиск и анализ источников литературы, редактирование текста рукописи; А.А. Абрамова – поиск и анализ источников литературы, написание и редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // *Curr Opin Microbiol.* – 2019. – Vol. 51. – P. 72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
- Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusro A., Zidan B.R.M., Mitra S., Emran T.B., Dhama K., Ripon M.K.H., Gajdacs M., Sahibzada M.U.K., Hossain M.J., Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects // *J Infect Public Health.* – 2021. – Vol. 14, No. 12. – P. 1750–1766. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.10.020
- Zahari N.I.N., Engku Abd Rahman E.N.S., Irekeola A.A., Ahmed N., Rabaan A.A., Alotaibi J., Alqahtani S.A., Halawi M.Y., Alamri I.A., Almogbel M.S., Alfaraaj A.H., Ibrahim F.A., Almaghaslah M., Alissa M., Yean C.Y. A Review of the Resistance Mechanisms for β -Lactams, Macrolides and Fluoroquinolones among *Streptococcus pneumoniae* // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59, No. 11. – P. 1927. DOI: 10.3390/medicina59111927
- Gupta V., Yu K.C., Schranz J., Gelone S.P. A Multicenter Evaluation of the US Prevalence and Regional Variation in Macrolide-Resistant *S. pneumoniae* in Ambulatory and Hospitalized Adult Patients in the United States // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8, No. 7. – P. ofab063. DOI: 10.1093/ofid/ofab063
- Gergova R., Boyanov V., Muhtarova A., Alexandrova A. A Review of the Impact of Streptococcal Infections and Antimicrobial Resistance on Human Health // *Antibiotics (Basel).* – 2024. – Vol. 13, No. 4. – P. 360. DOI: 10.3390/antibiotics13040360
- Alexandrova A., Pencheva D., Setchanova L., Gergova R. Association of pili with widespread multidrug-resistant genetic lineages of non-invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates // *Acta Microbiol Immunol. Hung.* – 2022. – Vol. 69. – P. 177–184. DOI: 10.1556/030.2022.01816
- Okada T., Sato Y., Toyonaga Y., Hanaki H., Sunakawa K. Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan // *Pediatr Int.* – 2016. – Vol. 58. – P. 192–201. DOI: 10.1111/ped.12781
- Fu J., Yi R., Jiang Y., Xu S., Qin P., Liang Z., Chen J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in China: A meta-analysis // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – P. 424. DOI: 10.1186/s12887-019-1722-1
- Zhou X., Liu J., Zhang Z., Cui B., Wang Y., Zhang Y., Xu H., Cheng G., Liu Y., Qin X. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* Macrolide Resistance and Its Mechanism in Northeast China over a 20-Year Period // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. e0054622. DOI: 10.1128/spectrum.00546-22
- Mohammadi Gharibani K., Azami A., Parvizi M., Khademi F., Mousavi S.F., Arzanlou M. High Frequency of Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Respiratory Tract of Healthy Children in Ardabil, Iran // *Tanaffos.* – 2019. – Vol. 18, No. 2. – P. 118–125.
- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сивая О.В., Муравьев А.А., Стребкова В.В., Кочнева Н.А., Аминова П.Г., Исхакова Л.М., Дик Н.Г., Морозова О.А., Лазарева А.В., Чернявская Ю.Л., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Жолобова А.Ф., Гудкова Л.В., Хохлявин Р.Л., Бурасова Е.Г., Холодок Г.Н., Панина О.А., Ершова М.Г. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 230–237. DOI: 10.36488/смас.2019.3.230-237
- Berbel D., González-Díaz A., López de Egea G., Cámara J., Ardanuy C. An Overview of Macrolide Resistance in *Streptococci*: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics // *Microorganisms.* – 2022. – Vol. 10, No. 12. – P. 2316. DOI: 10.3390/microorganisms10122316
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний // *РМЖ. Медицинское обозрение.* – 2019. – Т. 3, № 9(II). – С. 78–83.
- Guo D.X., Hu W.J., Wei R., Wang H., Xu B.P., Zhou W., Ma S.J., Huang H., Qin X.G., Jiang Y., Dong X.P., Fu X.Y., Shi D.W., Wang L.Y., Shen A.D., Xin D.L. Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: A multicenter study // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2019. – Vol. 19, No. 3. – P. 288–296. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4053
- Loconsole D., De Robertis A.L., Sallustio A., Centrone F., Morcavallo C., Campanella S., Accogli M., Chironna M. Update on the Epidemiology of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Europe: A Systematic Review // *Infect Dis Rep.* – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 811–820. DOI: 10.3390/idr13030073
- Molan A., Nosaka K., Hunter M., Wang W. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: systematic review and prevalence snapshots // *Trop Biomed.* – 2019. – Vol. 36, No. 4. – P. 898–925.
- Khabisi S.A., Almasi S.Z., Zadeh S.L. Seroprevalence and Risk Factors Associated with *Toxoplasma gondii* Infection in the Population Referred to Rural and Urban Health Care Centers in Zahedan, Primary Referral Level, in Southeastern Iran // *J Parasitol Res.* – 2022. – Vol. 2022:7311905. DOI: 10.1155/2022/7311905

18. Yu C.P., Chen B.C., Chou Y.C., Hsieh C.J., Lin F.H. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007–2020 period // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, No. 8. – P. e0290769. DOI: 10.1371/journal.pone.0290769
19. Montazeri M., Mehrzadi S., Sharif M., Sarvi S., Tanzifi A., Aghayan S.A., Daryani A. Drug Resistance in *Toxoplasma gondii* // *Front Microbiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2587. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02587
20. Adriaenssens N., Bruyndonckx R., Versporten A., Hens N., Monnet D.L., Moltenberghs G., Goossens H., Weist K., Coenen S.; ESAC-Net study group. Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017 // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. – Vol. 76, No. 12 (Suppl 2). – P. ii30–ii36. DOI: 10.1093/jac/dkab175
21. Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара // *Медицинский Совет*. – 2021. – № 16. – С. 118–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128
22. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220–225. DOI: 10.36488/смас.2022.3.220-225
23. Calcagnile M., Bettini S., Damiano F., Talà A., Tredici S.M., Pagano R., Di Salvo M., Siculella L., Fico D., De Benedetto G.E., Valli L., Alifano P. Stimulatory Effects of Methyl- β -cyclodextrin on Spiramycin Production and Physical-Chemical Characterization of Nonhost@Guest Complexes // *ACS Omega*. – 2018. – Vol. 3, No. 3. – P. 2470–2478. DOI: 10.1021/acsomega.7b01766
24. Vacek V. Spiramycin [Spiramycin] // *Cas Lek Cesk*. – 1994. – Vol. 133, No. 2. – P. 56–60. Czech
25. Arsic B., Barber J., Čikoš A., Mladenovic M., Stankovic N., Novak P. 16-membered macrolide antibiotics: a review // *Int J Antimicrob Agents*. – 2018. – Vol. 51, No. 3. – P. 283–298. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.020
26. Breiner-Goldstein E., Eyal Z., Matzov D., Halfon Y., Cimicata G., Baum M., Rokney A., Ezernitchi A.V., Lowell A.N., Schmidt J.J., Rozenberg H., Zimmerman E., Bashan A., Valinsky L., Anzai Y., Sherman D.H., Yonath A. Ribosome-binding and anti-microbial studies of the mycinamicins, 16-membered macrolide antibiotics from *Micromonospora griseorubida* // *Nucleic Acids Res*. – 2021. – Vol. 49, No. 16. – P. 9560–9573. DOI: 10.1093/nar/gkab684
27. Яковлев С.В., Суворова М.П. Ренессанс спирамицина в клинической практике // *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 7–8. – С. 83–89. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89
28. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S., Baybulatova E.A. Pharmacokinetics of Antibacterial Agents in the Elderly: The Body of Evidence // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 6. – P. 1633. DOI: 10.3390/biomedicines11061633
29. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 3. – P. 940. DOI: 10.3390/biomedicines11030940
30. Baietto L., Corcione S., Pacini G., Perri G.D., D'Avolio A., De Rosa F.G. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for pharmacogenetics? // *Curr Drug Metab*. – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 581–598. DOI: 10.2174/1389200215666140605130935
31. Nielsen E.I., Cars O., Friberg L.E. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: a step toward model-based dose optimization // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2011. – Vol. 55, No. 10. – P. 4619–4630. DOI: 10.1128/AAC.00182-11
32. Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., Poulsen R.L., Rehm D. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects, and effects of bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1997. – Vol. 41, No. 4. – P. 781–784. DOI: 10.1128/AAC.41.4.781
33. Wang L., Zhang Y. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of tilmicosin, erythromycin and tiamulin on erythromycin-resistant *Streptococcus suis* // *Braz J Microbiol*. – 2009. – Vol. 40, No. 4. – P. 980–987. DOI: 10.1590/S1517-838220090004000033
34. Odenholt-Tornqvist I., Löwdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1995. – Vol. 39, No. 1. – P. 221–226. DOI: 10.1128/AAC.39.1.221
35. Kricke J.A., Page C.P., Gardarsson F.R., Baldrusson O., Gudjonsson T., Parnham M.J. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development // *Pharmacol Rev*. – 2021. – Vol. 73, No. 4. – P. 233–262. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000300
36. Pollock J., Chalmers J.D. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease // *Pulm Pharmacol Ther*. 2021. – Vol. 71. – P. 102095. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102095
37. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 68, No. 5. – P. 479–503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x
38. Culić O., Eraković V., Parnham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics // *Eur J Pharmacol*. – 2001. – Vol. 429, No. 1–3. – P. 209–229. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01321-8
39. Cao X., Du X., Jiao H., An Q., Chen R., Fang P., Wang J., Yu B. Carbohydrate-based drugs launched during 2000–2021. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Oct. – Vol. 12, No. 10. – P. 3783–3821. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.05.020
40. Zhang X., Wu X., Xie F., Wang Z., Zhang X., Jiang L. Physicochemical Properties and In Vitro Dissolution of Spiramycin Microparticles Using the Homogenate-Antisolvent Precipitation Process // *Applied Sciences*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 10. DOI: 10.3390/app7010010
41. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2001. – Vol. 46, No. 1–3. – P. 3–26. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0
42. Matsson P., Doak B.C., Over B., Kihlberg J. Cell permeability beyond the rule of 5 // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2016. – Vol. 101. – P. 42–61. DOI: 10.1016/j.addr.2016.03.013
43. Danelius E., Poongavanam V., Peintner S., Wieske L.H.E., Erdélyi M., Kihlberg J. Solution Conformations Explain the Chameleonic Behaviour of Macrocyclic Drugs // *Chemistry*. – 2020. – Vol. 26, No. 23. – P. 5231–5244. DOI: 10.1002/chem.201905599
44. Erckes V., Steuer C. A story of peptides, lipophilicity and chromatography - back and forth in time // *RSC Med Chem*. – 2022. – Vol. 13, No. 6. – P. 676–687. DOI: 10.1039/d2md00027j

45. Wieske L.H.E., Atilaw Y., Poongavanam V., Erdélyi M., Kihlberg J. Going Viral: An Investigation into the Chameleonic Behaviour of Antiviral Compounds // *Chemistry*. – 2023. – Vol. 29, No. 8. – P. e202202798. DOI: 10.1002/chem.202202798
46. Padovan J., Ralić J., Letfus V., Milić A., Bencetić Mihaljević V. Investigating the barriers to bioavailability of macrolide antibiotics in the rat // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. – 2012. – Vol. 37, No. 3. – P. 163–171. DOI: 10.1007/s13318-011-0074-5
47. Doak B.C., Over B., Giordanetto F., Kihlberg J. Oral druggable space beyond the rule of 5: insights from drugs and clinical candidates // *Chem Biol*. – 2014. – Vol. 21, No. 9. – P. 1115–1142. DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.08.013
48. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44, No. 5. – P. 750–799. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00007
49. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues // *J Antimicrob Chemother*. – 1990. – Vol. 25 (Suppl A). – P. 73–82. DOI: 10.1093/jac/25.suppl_a.73
50. Chabbert Y. In vitro studies on spiramycin; activity, resistance, antibiogram, humoral concentrations // *Ann Inst Pasteur (Paris)*. – 1955. – Vol. 89, No. 4. – P. 434–446. French
51. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., Kaplan P., Djebbar F., Cournot A., Duchier J., Gaillot J. Pharmacokinetics of spiramycin in man // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 93–103. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.93
52. Hamilton-Miller J.M. In-vitro activities of 14-, 15- and 16-membered macrolides against gram-positive cocci // *J Antimicrob Chemother*. – 1992. – Vol. 29, No. 2. – P. 141–147. DOI: 10.1093/jac/29.2.141
53. Desnottes J.F., Diallo N., Moret G. Effect of spiramycin on adhesiveness and phagocytosis of gram-positive cocci // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 25–32. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.25
54. Ridgway G.L., Mumtaz G., Fenelon L. The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) // *J Antimicrob Chemother*. – 1991. – Vol. 27 (Suppl A). – P. 43–45. DOI: 10.1093/jac/27.suppl_a.43
55. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus* // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 33–39. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.33
56. Chavanet P., Portier H. Treatment of acute pharyngitis // *Rev Prat*. – 1992. – Vol. 42, No. 3. – P. 303–307.
57. Yagiz Aghayarov O., Bayar Muluk N., Veyselova Sezer C., Kutlu H.M., Cingi C. Evaluation of spiramycin for topical applications: a cell culture study // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2023. – Vol. 27, No. 2. – P. 44–50. DOI: 10.26355/eurrev_202303_31701
58. Rubinstein E., Keller N. Spiramycin renaissance // *J Antimicrob Chemother*. – 1998. – Vol. 42, No. 5. – P. 572–576. DOI: 10.1093/jac/42.5.572
59. Chan T.S., Scaringella Y.S., Raymond K., Taub M.E. Evaluation of Erythromycin as a Tool to Assess CYP3A Contribution of Low Clearance Compounds in a Long-Term Hepatocyte Culture // *Drug Metab Dispos*. – 2020. – Vol. 48, No. 8. – P. 690–697. DOI: 10.1124/dmd.120.090951
60. Akiyoshi T., Ito M., Murase S., Miyazaki M., Guengerich F.P., Nakamura K., Yamamoto K., Ohtani H. Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2013. – Vol. 28, No. 5. – P. 411–415. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-134
61. Krasniqi S., Matzneller P., Kinzig M., Sorgel F., Huttner S., Lackner E., Muller M., Zeitlinger M. Blood, tissue, and intracellular concentrations of erythromycin and its metabolite anhydroerythromycin during and after therapy // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2012. – Vol. 56, No. 2. – P. 1059–1064. DOI: 10.1128/AAC.05490-11
62. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics // *Pharmacogenet Genomics*. – 2017. – Vol. 27, No. 4. – P. 164–167. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000270
63. Glanzer S., Pulido S.A., Tutz S., Wagner G.E., Kriechbaum M., Gubensäk N., Trifunovic J., Dorn M., Fabian W.M., Novak P., Reidl J., Zangger K. Structural and functional implications of the interaction between macrolide antibiotics and bile acids // *Chemistry*. – 2015. – Vol. 21, No. 11. – P. 4350–4358. DOI: 10.1002/chem.201406413
64. Lenz K.D., Klosterman K.E., Mukundan H., Kubicek-Sutherland J.Z. Macrolides: From Toxins to Therapeutics // *Toxins (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, No. 5. – P. 347. DOI: 10.3390/toxins13050347
65. Fassbender M., Lode H., Schiller C., Andro R., Goetschi B., Borner K., Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of macrolide antibiotics and concentrations achieved in polymorphonuclear leukocytes and saliva // *Clin Microbiol Infect*. – 1996. – Vol. 1, No. 4. – P. 235–243. DOI: 10.1016/s1198-743x(15)60281-6
66. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reising M., Bachmakov I., König J., Dörje F., Mürdter T.E., Ackermann A., Dormann H., Gassmann K.G., Hahn E.G., Zierhut S., Brune K., Fromm M.F. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from in vitro and pharmacoepidemiological studies // *Clin Pharmacokinet*. – 2007. – Vol. 46, No. 12. – P. 1039–1049. DOI: 10.2165/00003088-200746120-00004
67. Puri S.K., Lassman H.B. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide // *J Antimicrob Chemother*. – 1987. – Vol. 20 (Suppl B). – P. 89–100. DOI: 10.1093/jac/20.suppl_b.89
68. Yamazaki H., Shimada T. Comparative studies of in vitro inhibition of cytochrome P450 3A4-dependent testosterone 6 β -hydroxylation by roxithromycin and its metabolites, troleandomycin, and erythromycin // *Drug Metab Dispos*. – 1998. – Vol. 26, No. 11. – P. 1053–1057.
69. Singlas E. [Clinical pharmacokinetics of azithromycin]. *Pathol Biol (Paris)*. – 1995. – Vol. 43, No. 6. – P. 505–511.
70. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // *Biopharm Drug Dispos*. – 1998. – Vol. 19, No. 1. – P. 21–29. DOI: 10.1002/(sici)1099-081x(199801)19:1<21::aid-bdd69>3.0.co;2-g
71. Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance // *Clin Pharmacokinet*. – 1998. – Vol. 34, No. 4. – P. 303–310. DOI: 10.2165/00003088-199834040-00003
72. Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. How Macrolide Antibiotics Work // *Trends Biochem Sci*. – 2018. – Vol. 43, No. 9. – P. 668–684. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.011
73. Kannan K., Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. Selective protein synthesis by ribosomes with a drug-obstructed exit tunnel // *Cell*. – 2012. – Vol. 151, No. 3. – P. 508–520. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.018
74. Aleksandrova E.V., Ma C.X., Klepacki D., Alizadeh F,

- Vázquez-Laslop N., Liang J.H., Polikanov Y.S., Mankin A.S. Macrolones target bacterial ribosomes and DNA gyrase and can evade resistance mechanisms // *Nat Chem Biol.* – 2024. DOI: 10.1038/s41589-024-01685-3
75. Credito K.L., Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activity of telithromycin (HMR 3647) against anaerobic bacteria compared to those of eight other agents by time-kill methodology // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, No. 8. – P. 2027–2031. DOI: 10.1128/AAC.43.8.2027
 76. Svetlov M.S., Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. Kinetics of drug-ribosome interactions defines the cidal activity of macrolide antibiotics // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2017. – Vol. 114, No. 52. – P. 13673–13678. DOI: 10.1073/pnas.1717168115
 77. Lewis J.S. 2nd, Jorgensen J.H. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? // *Clin Infect Dis.* – 2005. – Vol. 40, No. 2. – P. 280–285. DOI: 10.1086/426894
 78. Pernodet J.L., Alegre M.T., Blondelet-Rouault M.H., Guérineau M. Resistance to spiramycin in *Streptomyces ambofaciens*, the producer organism, involves at least two different mechanisms // *J Gen Microbiol.* – 1993. – Vol. 139, No. 5. – P. 1003–1011. DOI: 10.1099/00221287-139-5-1003
 79. Davoodi S., Daryaei F., Chang A., Walker S.G., Tonge P.J. Correlating Drug-Target Residence Time and Post-antibiotic Effect: Insight into Target Vulnerability // *ACS Infect Dis.* – 2020. – Vol. 6, No. 4. – P. 629–636. DOI: 10.1021/acscinfecdis.9b00484
 80. Kamme C., Kahlmeter G., Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens. Possible use of spiramycin for middle ear infections and for gonococcal and meningococcal nasopharyngeal carriage // *Scand J Infect Dis.* – 1978. – Vol. 10, No. 2. – P. 135–142. DOI: 10.3109/inf.1978.10.issue-2.07
 81. Kavi J., Webberley J.M., Andrews J.M., Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22:105–110. DOI: 10.1093/jac/22.Supplement_B.105
 82. Elazab S.T., Elshater N.S., Hashem Y.H., Al-Atfeehy N.M., Lee E.B., Park S.C., Hsu W.H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Spiramycin against *Mycoplasma synoviae* in Chickens // *Pathogens.* – 2021. – Vol. 10, No. 10. – P. 1238. DOI: 10.3390/pathogens10101238
 83. Brisson-Noël A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22 Suppl B. – P. 13–23. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.13
 84. Pedra-Rezende Y., Macedo I.S., Midlej V., Mariante R.M., Menna-Barreto R.F.S. Different Drugs, Same End: Ultrastructural Hallmarks of Autophagy in Pathogenic Protozoa // *Front Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 856686. DOI: 10.3389/fmicb.2022.856686
 85. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effect on extracellular pathogens // *Clin Infect Dis.* – 1998. – Vol. 27, No. 1. – P. 28–32. DOI: 10.1086/514619
 86. Calcagnile M., Alifano P. Off-Target Activity of Spiramycin Disarms *Pseudomonas aeruginosa* by Inhibition of Biofilm Formation, Pigment Production and Phenotypic Differentiation // *Medical Sciences Forum.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 42. DOI: 10.3390/eca2022-12723
 87. Calcagnile M., Jeguirim I., Tredici S.M., Damiano F., Alifano P. Spiramycin Disarms *Pseudomonas aeruginosa* without Inhibiting Growth. *Antibiotics (Basel).* – 2023. – Vol. 12, No. 3. – P. 499. DOI: 10.3390/antibiotics12030499
 88. Smith C.R. The spiramycin paradox // *J Antimicrob Chemother.* – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 141–144. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.141
 89. Poddighe D., Aljofan M. Clinical evidences on the antiviral properties of macrolide antibiotics in the COVID-19 era and beyond // *Antivir Chem Chemother.* – 2020. – Vol. 28. – P. 2040206620961712. DOI: 10.1177/2040206620961712
 90. Sugamata R., Sugawara A., Nagao T., Suzuki K., Hirose T., Yamamoto K., Oshima M., Kobayashi K., Sunazuka T., Akagawa K.S., Ōmura S., Nakayama T., Suzuki K. Leucomycin A3, a 16-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A virus infection and disease progression // *J Antibiot (Tokyo).* – 2014. – Vol. 67, No. 3. – P. 213–222. DOI: 10.1038/ja.2013.132
 91. Zeng S., Meng X., Huang Q., Lei N., Zeng L., Jiang X., Guo X. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo // *Int J Antimicrob Agents.* – 2019. – Vol. 53, No. 4. – P. 362–369. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018
 92. Hagra N.A., Mogahed N.M.F.H., Sheta E., Darwish A.A., El-Hawary M.A., Hamed M.T., Elwakil B.H. The powerful synergistic effect of spiramycin/chitosan loaded chitosan/alginate nanoparticles on acute murine toxoplasmosis // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2022. – Vol. 16, No. 3. – P. e0010268. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010268
 93. Allam A.F., Hagra N.A., Farag H.F., Osman M.M., Shalaby T.I., Kazem A.H., Shehab A.Y., Mogahed N.M.F.H. Remarkable histopathological improvement of experimental toxoplasmosis after receiving spiramycin-chitosan nanoparticles formulation // *J Parasit Dis.* – 2022. – Vol. 46, No. 1. – P. 166–177. DOI: 10.1007/s12639-021-01431-9
 94. Hagra N.A., Allam A.F., Farag H.F., Osman M.M., Shalaby T.I., Fawzy Hussein Mogahed N.M., Tolba M.M., Shehab A.Y. Successful treatment of acute experimental toxoplasmosis by spiramycin-loaded chitosan nanoparticles // *Exp Parasitol.* – 2019. – Vol. 204. – P. 107717. DOI: 10.1016/j.exppara.2019.107717
 95. Abdel-Wahab A.A., Shafey D.A., Selim S.M., Sharaf S.A., Mohsen K.K., Allam D.M., Elkhady S.W., Gouda M.A. Spiramycin-loaded maltodextrin nanoparticles as a promising treatment of toxoplasmosis on murine model // *Parasitol Res.* – 2024. – Vol. 123, No. 7. – P. 286. DOI: 10.1007/s00436-024-08280-4
 96. El Saftawy E.A., Turkistani S.A., Alghabban H.M., Albadawi E.A., Ibrahim B.E., Morsy S., Farag M.F., Al Hariry N.S., Shash R.Y., Elkazaz A., Amin N.M. Effects of *Lactobacilli acidophilus* and/or spiramycin as an adjunct in toxoplasmosis infection challenged with diabetes // *Food Waterborne Parasitol.* – 2023. – Vol. 32. – P. e00201. DOI: 10.1016/j.fawpar.2023.e00201
 97. Kim M.O., Ryu H.W., Choi J.H., Son T.H., Oh S.R., Lee H.S., Yuk H.J., Cho S., Kang J.S., Lee C.W., Lee J., Lee C.K., Hong S.T., Lee S.U. Anti-Obesity Effects of Spiramycin In Vitro and In Vivo // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, No. 7. – P. e0158632. DOI: 10.1371/journal.pone.0158632
 98. Kenyon C., Laumen J., Manoharan-Basil S.S., Buyze J. Strong association between adolescent obesity and consumption of macrolides in Europe and the USA: An ecological study // *J Infect Public Health.* – 2020. – Vol. 13, No. 10. – P. 1517–1521. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.06.024
 99. Ternák G., Németh M., Rozanovic M., Márovics G., Bogár L. “Growth-Promoting Effect” of Antibiotic Use Could Explain the Global Obesity Pandemic: A European

- Survey. Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11, No. 10. – P. 1321. DOI: 10.3390/antibiotics11101321
100. Reijnders T.D.Y., Saris A., Schultz M.J., van der Poll T. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 6. – P. 619–630. DOI: 10.1016/S2213-260(20)30080-1
101. Pons S., Arrii E., Arnaud M., Loisele M., Ferry J., Nouacer M., Lion J., Cohen S., Mooney N., Zafrani L. Immunomodulation of endothelial cells induced by macrolide therapy in a model of septic stimulation // *Immun Inflamm Dis.* – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. 1656–1669. DOI: 10.1002/iid3.518
102. Kang J.K., Kang H.K., Hyun C.G. Anti-Inflammatory Effects of Spiramycin in LPS-Activated RAW 264.7 Macrophages // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, No. 10. – P. 3202. DOI: 10.3390/molecules27103202
103. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications // *Clin Microbiol Rev.* – 2010. – Vol. 23, No. 3. – P. 590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09
104. Parnham M.J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Perletti G., Verleden G.M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 143, No. 2. – P. 225–245. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003
105. Pohl K., Grimm X.A., Caceres S.M., Poch K.R., Rysavy N., Saavedra M., Nick J.A., Malcolm K.C. Mycobacterium abscessus Clearance by Neutrophils Is Independent of Autophagy // *Infect Immun.* 2020. – Vol. 88, No. 8. – P. e00024–20. DOI: 10.1128/IAI.00024-20
106. Kawamoto Y., Morinaga Y., Kaku N., Uno N., Kosai K., Sakamoto K., Hasegawa H., Yanagihara K. A novel macrolide, solithromycin suppresses mucin overexpression induced by *Pseudomonas aeruginosa* LPS in airway epithelial cells // *J Infect Chemother.* – 2020. – Vol. 26, No. 9. – P. 1008–1010. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.06.014
107. Imamura Y., Yanagihara K., Mizuta Y., Seki M., Ohno H., Higashiyama Y., Miyazaki Y., Tsukamoto K., Hirakata Y., Tomono K., Kadota J., Kohno S. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, No. 9. – P. 3457–3461. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3457-3461.2004
108. Tominaga K. The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology // *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* – 2015. – Vol. 5. – P. 27743. DOI: 10.3402/pba.v5.27743
109. Ozsvári B., Nuttall J.R., Sotgia F., Lisanti M.P. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of “senolytic” drugs that target senescent human fibroblasts // *Aging (Albany NY).* – 2018. – Vol. 10, No. 11. – P. 3294–3307. DOI: 10.18632/aging.101633
110. Farouk F., Elmaaty A.A., Elkamhawy A., Tawfik H.O., Alnajjar R., Abouehab M.A.S., Saleh M.A., Eldehna W.M., Al-Karmalawy A.A. Investigating the potential anticancer activities of antibiotics as topoisomerase II inhibitors and DNA intercalators: *in vitro*, molecular docking, molecular dynamics, and SAR studies // *J Enzyme Inhib Med Chem.* – 2023. – Vol. 38, No. 1. – P. 2171029. DOI: 10.1080/14756366.2023.2171029
111. Bunnag C., Jareoncharsri P., Voraprayoon S., Vitavasiri A., Supatchaipisit P., Kongpatanakul S. Efficacy of spiramycin as an alternative to amoxicillin in the treatment of acute upper respiratory tract infections // *Clin Drug Investig.* – 1998. – Vol. 15, No. 6. – P. 461–466. DOI: 10.2165/00044011-199815060-00001
112. Rocha R.T., Awad C.E., Ali A., Matyas R., Vital A.C., Silva C.O., Dainesi S.M., Salazar M.S., Nakatani J. Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections // *Int J Clin Pract.* – 1999. – Vol. 53, No. 6. – P. 433–436.
113. Bocheńska-Marciniak M., Kupryś I., Krzywiecki A., Sliwowski A., Kuna P. Clinical efficacy and safety of spiramycin and clarithromycin in the treatment of outpatients with lower respiratory tract infections // *Pol Arch Med Wewn.* – 1998. – Vol. 100, No. 3. – P. 222–235.
114. Strachunskii L.S., Sudilovskaia N.N., Melikhov O.G. Rovamycin (spiramycin)—a macrolide antibiotic for intravenous administration: a trial in the treatment of pneumonia // *Ter Arkh.* 1995. – Vol. 67, No. 3. – P. 7–11. Russian
115. Gel'tser B.I., Rubashek I.A., Semisotova E.F., Kramar A.V. The macrolide antibiotic rovamycin in the treatment of pneumonias // *Ter Arkh.* 1996. – Vol. 68, No. 12. – P. 22–25. Russian
116. Strachunskii L.S., Sudilovskaia N.N., Shiriaeva N.V., Nechaeva N.B. Spiramycin (rovamycin), a macrolide antibiotic for oral treatment of outpatient pneumonia // *Klin Med (Mosk).* – 1995. – Vol. 73, No. 2. – P. 45–48. Russian
117. Otsiians E.N., Rziankina M.F., D'iachenko V.G., Suleimanov S.Sh., Zakharova E.I., Bachaldina O.M. Use of spiramycin in the treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract in children in ambulatory conditions // *Antibiot Khimioter.* – 1998. – Vol. 43, No. 11. – P. 34–37.
118. Rotzetter P.A., Le Liboux A., Pichard E., Cimasoni G. Kinetics of spiramycin/metronidazole (Rodogyl) in human gingival crevicular fluid, saliva and blood // *J Clin Periodontol.* – 1994. – Vol. 21, No. 9. – P. 595–600. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00749.x
119. Rams T.E., Dujardin S., Sautter J.D., Degener J.E., van Winkelhoff A.J. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota // *Anaerobe.* – 2011. – Vol. 17, No. 4. – P. 201–205. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.017
120. Poulet P.P., Duffaut D., Barthet P., Brumpt I. Concentrations and *in vivo* antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination // *J Antimicrob Chemother.* – 2005. – Vol. 55, No. 3. – P. 347–351. DOI: 10.1093/jac/dki013
121. Kocsmár É., Buzás G.M., Szirtes I., Kocsmár I., Kramer Z., Sziártó A., Fadgyas-Freyler P., Szénás K., Rügge M., Fassan M., Kiss A., Schaff Z., Röst G., Lotz G. Primary and secondary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and mathematical modeling of the role of macrolides // *N at Commun.* – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 2255. DOI: 10.1038/s41467-021-22557-7
122. Mégraud F., Graham D.Y., Howden C.W., Trevino E., Weissfeld A., Hunt B., Smith N., Leifke E., Chey W.D. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates From Clinical Trial Patients Across the US and Europe // *Am J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 118, No. 2. – P. 269–275. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002045
123. Perfilova K.M., Butina T.Yu., Neumoina N.V., Shutova I.V., Kuznetsova I.A., Troshina T.A., Shmakova T.V., Levina S.N. Macrolide resistance of *H.pylori* due to *ermB* gene during *H. pylori* infection in real practice // *Opera Medica et Physiologica.* – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 129–138. DOI: 10.24412/2500-2295-2024-2-129-138
124. Berstad A., Berstad K., Wilhelmssen I., Hatlebakk J.G., Nesje L.B., Hausken T. Spiramycin in triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. An open pilot study with 12-month follow-up // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1995. – Vol. 9, No. 2. – P. 197–200. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00371.x

125. Olafsson S., Berstad A., Bang C.J., Nysaeter G., Coll P., Tefera S., Hatlebakk J.G., Hausken T., Olafsson T. Spiramycin is comparable to oxytetracycline in eradicating *H. pylori* when given with ranitidine bismuth citrate and metronidazole // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 13, No. 5. – P. 651–659. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00517
126. Kalach N., Raymond J., Benhamou P.H., Bergeret M., Senouci L., Gendrel D., Dupont C. Spiramycin as an alternative to amoxicillin treatment associated with lansoprazole/metronidazole for *Helicobacter pylori* infection in children // *Eur J Pediatr.* – 1998. – Vol. 157, No. 7. – P. 607–608. DOI: 10.1007/s004310050891
127. Telaku S., Islamaj E., Veliu A., Bytyqi J., Telaku M., Fejza H., Alidema F. The Efficacy of Spiramycin-based Triple Therapy for First-Line *Helicobacter Pylori* Eradication // *Pharmakeftiki.* – 2023. – Vol. 35, No. 4. – P. 64–70. DOI: 10.60988/pj.v35i4.28
128. Михайлова В.В., Лобова Т.П., Шишкина М.С., Скворцова А.Н., Зюзгина С.В., Зиновьева О.Е. Обзор эпизоотической ситуации по хламидиозу животных и птиц на территории Российской Федерации за период с 2019 по 2021 год // *Аграрная наука.* – 2024. – № 3. – С. 57–61. DOI: 10.32634/0869-8155-2024-380-3-57-61
129. Fesolowicz S., Kwiatkowski A., Wszola M., Podsiadly E., Ostrowski K., Durlik M., Paczek L., Tylewska-Wierzbanowska S., Rowinski W., Chmura A. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients after kidney transplantation treated with spiramycin // *Transplant Proc.* – 2009. – Vol. 41, No. 1. – P. 167–169. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.09.062
130. Dylewski J., Clecner B., Dubois J., St-Pierre C., Murray G., Bouchard C., Phillips R. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1993. – Vol. 37, No. 6. – P. 1373–1374. DOI: 10.1128/AAC.37.6.1373.
131. Sreiri N., Ben Abdallah Y., Belfeki N., Klopfenstein T., Zayet S. *Chlamydia psittaci*-related pleuropneumonia // *Braz J Infect Dis.* – 2024. – Vol. 28, No. 2. – P. 103739. DOI: 10.1016/j.bjid.2024.103739
132. Gomes Ferrari Strang A.G., Ferrar R.G., Falavigna-Guilherme A.L. Gestational toxoplasmosis treatment changes the child's prognosis: A cohort study in southern Brazil // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2023. – Vol. 17, No. 9. – P. e0011544. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011544
133. Briciu V., Ionică AM., Flonta M., Almaş A., Muntean M., Topan A., Horvat M., Ungureanu L., Lupşeu M. Toxoplasmosis Screening during Pregnancy in a Romanian Infectious Diseases Tertiary Center: Results of a 15 Years Follow-Up Program // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11, No. 9. – P. 2189. DOI: 10.3390/microorganisms11092189
134. Schneider M.O., Faschingbauer F., Kagan K.O., Groß U., Enders M., Kehl S.; AGG Section Maternal Diseases. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy - Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG – Section on Maternal Disorders) // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2023. – Vol. 83, No. 12. – P. 1431–1445. DOI: 10.1055/a-2111-7394
135. Avci M.E., Arslan F., Çiftçi Ş., Ekiz A., Tüten A., Yildirim G., Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, No. 13. – P. 2073–2076. DOI: 10.3109/14767058.2015.1074998
136. Felín M.S., Wang K., Moreira A., Grose A., Leahy K., Zhou Y., Clouser FA., Siddiqui M., Leong N., Goodall P., Michalowski M., Ismail M., Christmas M., Schrantz S., Caballero Z., Norero X., Estriepaut D., Ellis D., Raggi C., Castro C., Moossazadeh D., Ramirez M., Pandey A., Ashi K., Dovgin S., Dixon A., Li X., Begeman I., Heichman S., Lykins J., Villalobos-Cerrud D., Fabrega L., Montalvo J.L.S., Mendivil C., Quijada MR., Fernández-Pirla S., de La Guardia V., Wong D., de Guevara M.L., Flores C., Borace J., García A., Caballero N., Rengifo-Herrera C., de Saez M.T.M., Politis M., Wroblewski K., Karrison T., Ross S., Dogra M., Dhamsania V., Graves N., Kirchberg M., Mathur K., Aue A., Restrepo C.M., Llanes A., Guzman G., Rebellon A., Boyer K., Heydemann P., Noble A.G., Swisher C., Rabiah P., Withers S., Hull T., Su C., Blair M., Latkany P., Mui E., Vasconcelos-Santos D.V., Villareal A., Perez A., Galvis C.A.N., Montes M.V., Perez N.I.C., Ramirez M., Chittenden C., Wang E., Garcia-López L.L., Muñoz-Ortiz J., Rivera-Valdivia N., Bohorquez-Granados M.C., de-la-Torre G.C., Hernandez J.D.V., Celis-Giraldo D., Dávila J.A.A., Torres E., Oquendo M.M., Arteaga-Rivera J.Y., Nicolae D.L., Rzhetsky A., Roizen N., Stillwaggon E., Sawers L., Peyron F., Wallon M., Chapey E., Levigne P., Charter C., De Frias M., Montoya J., Press C., Ramirez R., Contopoulos-Ioannidis D., Maldonado Y., Liesenfeld O., Gomez C., Wheeler K., Zehar S., McAuley J., Limone D., Houze S., Abraham S., Piarroux R., Tesic V., Beavis K., Abeleda A., Amarir F., El Bissati K., Holfels E., Frim D., McLone D., Penn R., Cohen W., de-la-Torre A., Britton G., Motta J., Ortega-Barria E., Romero I.L., Meier P., Grigg M., Gómez-Marín J., Kosagisharaf J.R., Llorens X.S., Reyes O., McLeod R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part I: Introduction and Overview // *Curr Pediatr Rep.* – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 57–92. DOI: 10.1007/s40124-022-00269-w
137. Felín M.S., Wang K., Moreira A., Grose A., Leahy K., Zhou Y., Clouser FA., Siddiqui M., Leong N., Goodall P., Michalowski M., Ismail M., Christmas M., Schrantz S., Caballero Z., Norero X., Estriepaut D., Ellis D., Raggi C., Castro C., Moossazadeh D., Ramirez M., Pandey A., Ashi K., Dovgin S., Dixon A., Li X., Begeman I., Heichman S., Lykins J., Villalobos-Cerrud D., Fabrega L., Montalvo J.L.S., Mendivil C., Quijada MR., Fernández-Pirla S., de La Guardia V., Wong D., de Guevara M.L., Flores C., Borace J., García A., Caballero N., Rengifo-Herrera C., de Saez M.T.M., Politis M., Ross S., Dogra M., Dhamsania V., Graves N., Kirchberg M., Mathur K., Aue A., Restrepo C.M., Llanes A., Guzman G., Rebellon A., Boyer K., Heydemann P., Noble AG., Swisher C., Rabiah P., Withers S., Hull T., Frim D., McLone D., Su C., Blair M., Latkany P., Mui E., Vasconcelos-Santos D.V., Villareal A., Perez A., Galvis C.A.N., Montes M.V., Perez N.I.C., Ramirez M., Chittenden C., Wang E., Garcia-López L.L., Padriou G., Muñoz-Ortiz J., Rivera-Valdivia N., Bohorquez-Granados M.C., de-la-Torre G.C., Hernandez J.D.V., Celis-Giraldo D., Dávila J.A.A., Torres E., Oquendo M.M., Arteaga-Rivera J.Y., Nicolae D.L., Rzhetsky A., Roizen N., Stillwaggon E., Sawers L., Peyron F., Wallon M., Chapey E., Levigne P., Charter C., De Frias M., Montoya J., Press C., Ramirez R., Contopoulos-Ioannidis D., Maldonado Y., Liesenfeld O., Gomez C., Wheeler K., Zehar S., McAuley J., Limone D., Houze S., Abraham S., Piarroux R., Tesic V., Beavis K., Abeleda A., Sautter M., El Mansouri B., El Bachir A., Amarir F., El Bissati K., Holfels E., Frim D., McLone D., Penn R., Cohen W., de-la-Torre A., Britton G., Motta J., Ortega-Barria E., Romero I.L., Meier P., Grigg M., Gómez-Marín J., Kosagisharaf J.R., Llorens X.S., Reyes O., McLeod R. Building Programs to Eradicate Toxoplasmosis Part IV: Understanding and Development of Public Health Strategies and Advances “Take a Village” // *Curr Pediatr Rep.* – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 125–154. DOI: 10.1007/s40124-022-00268-x

138. Wei H.X., Wei S.S., Lindsay D.S., Peng H.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. e0138204. DOI: 10.1371/journal.pone.0138204
139. Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., Siliman G., Yoon S.S., Drake-Shanahan E., Zhu C., Akbary A., McLeod R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies // *Eur J Med Res*. – 2021. – Vol. 26, No. 1. – P. 143. DOI: 10.1186/s40001-021-00606-7
140. Valentini P., Buonsenso D., Barone G., Serranti D., Calzetta R., Ceccarelli M., Speziale D., Ricci R., Masini L. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy // *J Perinatol*. – 2015. – Vol. 35, No. 2. – P. 90–94. DOI: 10.1038/jp.2014.161
141. Hotoz A., Hlobil H., Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 54, No. 11. – P. 1545–1552. DOI: 10.1093/cid/cis234
142. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K., Beller E.M., Glasziou P.P., Hoffmann T.C., Clark J., Del Mar C.B. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 1, No. 1. – P. CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2
143. You C., Zhang Y., Xu Y., Xu P., Li Z., Li H., Huang S., Chen Z., Li J., Xu H.E., Jiang Y. Structural basis for motilin and erythromycin recognition by motilin receptor // *Sci Adv*. – 2023. – Vol. 9, No. 11. – P. eade9020. DOI: 10.1126/sciadv.ade9020
144. Itoh Z., Suzuki T., Nakaya M., Inoue M., Mitsuhashi S. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1984. – Vol. 26, No. 6. – P. 863–869. DOI: 10.1128/AAC.26.6.863
145. Shim S.R., Lee Y., In S.M., Lee K.I., Kim I., Jeong H., Shin J., Kim J.Y. Increased risk of hearing loss associated with macrolide use: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep*. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 183. DOI: 10.1038/s41598-023-50774-1
146. Vanoverschelde A., Oosterloo B.C., Ly N.F., Ikram M.A., Goedegebure A., Stricker B.H., Lahousse L. Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss // *J Antimicrob Chemother*. – 2021. – Vol. 76, No. 10. – P. 2708–2716. DOI: 10.1093/jac/dkab232
147. Wu Y., Bi W.T., Qu L.P., Fan J., Kong X.J., Ji C.C., Chen X.M., Yao F.J., Liu L.J., Cheng Y.J., Wu S.H. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1117254. DOI: 10.3389/fcvm.2023
148. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная тахикардия типа «пируэт» // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 11–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.9.11-20
149. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., Lin J., Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2002. – Vol. 302, No. 1. – P. 320–327. DOI: 10.1124/jpet.302.1.320
150. Wang X., Pan Z., Wang J., Wang H., Fan H., Gong T., Sun Q., Feng Y., Liang P. Characterization of the molecular mechanisms underlying azithromycin-induced cardiotoxicity using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *Clin Transl Med*. – 2021. – Vol. 11, No. 9. – P. e549. DOI: 10.1002/ctm2.549
151. Prasil P., Sleha R., Kacerovsky M., Bostik P. Comparison of adverse reactions of spiramycin versus pyrimethamine/sulfadiazine treatment of toxoplasmosis in pregnancy: is spiramycin really the drug of choice for unproven infection of the fetus? // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2023. – Vol. 36, No. 1. – P. 2215377. DOI: 10.1080/14767058.2023.2215377
152. Descotes J., Vial T., Delattre D., Evreux J.C. Spiramycin: safety in man // *J Antimicrob Chemother*. – 1988. – Vol. 22 (Suppl B). – P. 207–210. DOI: 10.1093/jac/22.supplement_b.207

АВТОРЫ

Бутранова Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсаринвич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы; заместитель главного

врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Абрамова Анна Андреевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ РУДН им. Патриса Лумумбы. ORCID ID: 0009-0003-5739-4610. E-mail: abramova-aa@rudn.ru