

УДК 619:615.33

UDC 619:615.33

06.02.02 – Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология (ветеринарные науки)

06.02.02 - Veterinary microbiology, virology, epizootology, mycology with mycotoxicology and immunology (veterinary sciences)

СОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЗНАЧЕНИЕ МАКРОЛИДОВ В МЕДИЦИНЕ

MODERN APPLICATION AND SIGNIFICANCE OF MACROLIDES IN MEDICINE

Козлов Юрий Васильевич
канд. вет. наук, доцент
РИНЦ SPIN-код: 8012-4040, AuthorID: 671789
[E-mail: yvk78@mail.ru](mailto:yvk78@mail.ru)

Kozlov Yuri Vasilievich
Cand.Vet.Sci., Associate Professor
RSCI SPIN-code: 8012-4040, AuthorID: 671789
E-mail: yvk78@mail.ru

Ломидзе Мария Артуровна
Студент
РИНЦ SPIN-код: 2886-1484, AuthorID: 1068561
[E-mail: marylomidze@bk.ru](mailto:marylomidze@bk.ru)
Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия

Lomidze Maria Arturovna
student
RSCI SPIN-code: 2886-1484, AuthorID: 1068561
[E-mail: marylomidze@bk.ru](mailto:marylomidze@bk.ru)
Kuban state agrarian University named after I. T. Trubilin, Krasnodar, Russia

Макролиды представляют большое семейство ингибиторов белкового синтеза, представляющих большой клинический интерес благодаря их применимости в медицине. В обзоре освещаются исследования и важные функции макролидов в качестве антибиотиков, противовирусных, противопаразитарных, противогрибковых и иммунодепрессивных препаратов. Проведено актуальное сравнение и применение макролидов в зависимости от их структуры, поколения и размера кольца макроциклического лактона. При исследовании различных групп макролидов была описана их фармакокинетика и фармакодинамика при попадании в организм животного или человека. Оценены результаты использования препарата на основе макролидов. Проведены исследования, которые выявили потенциальные клинические преимущества макролидов при лечении хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, в отношении гемолитических кокков и бактерий группы кишечной палочки, при лечении заболеваний, передающихся половым путем, кожных и желудочно-кишечных инфекций, инфекций, применяются для лечения острого среднего отита и стрептококкового фарингита. Полиеновые макролиды являются одними из наиболее эффективных терапевтических средств против грибковых инфекций. Исследования показали эффективность использования макролидов для контроля микоплазменных инфекций крупного рогатого скота. Морские макролидные токсины оказывают потенциальные терапевтические свойства против рака и грибковых или паразитарных инфекций. Широкий спектр биологической

Macrolides represent a large family of protein synthesis inhibitors of great clinical interest due to their applicability in medicine. The review highlights the research and important functions of macrolides as antibiotics, antiviral, antiparasitic, antifungal and immunosuppressive drugs. The actual comparison and application of macrolides depending on their structure, generation and ring size of macrocyclic lactone is carried out. During the study of various groups of macrolides, their pharmacokinetics and pharmacodynamics were described when ingested by an animal or a human. The results of using a macrolide-based preparation are evaluated. Studies have been conducted that have revealed the potential clinical benefits of macrolides in the treatment of chronic inflammatory diseases of the respiratory tract, against hemolytic cocci and bacteria of the E. coli group, in the treatment of sexually transmitted diseases, skin and gastrointestinal infections, infections used for the treatment of acute otitis media and streptococcal pharyngitis. Polyene macrolides are one of the most effective therapeutic agents against fungal infections. Studies have shown the effectiveness of the use of macrolides for the control of mycoplasma infections in cattle. Marine macrolide toxins have potential therapeutic properties against cancer and fungal or parasitic infections. The wide range of biological activity found in the macrolide group underscores the importance of discovering new drugs

активности, обнаруженный в группе макролидов, подчеркивает важность открытия новых лекарств

Ключевые слова: МАКРОЛИДЫ, АНТИБИОТИК, ПРОТИВОГРИБКОВЫЙ, ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЙ, ПРОТИВОВИРУСНЫЙ, ИММУНОДЕПРЕССАНТ, ТОКСИНЫ МОРСКИХ МАКРОЛИДОВ, ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, ПОКОЛЕНИЯ МАКРОЛИДОВ

Keywords: MACROLIDES, ANTIBIOTIC, ANTIFUNGAL, ANTIPARASITIC, ANTIVIRAL, IMMUNOSUPPRESSANT, MARINE MACROLIDE TOXINS, IMMUNOMODULATORS, MACROLIDE GENERATIONS

<http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-182-011>

Введение. Открытие антибиотиков произвело революцию в лечении бактериальных инфекций. К сожалению, широкое и неадекватное использование антибактериальных препаратов в медицине и ветеринарии, а также в пищевой промышленности привело к селекции и распространению резистентных бактерий и повышению коэффициента неэффективности лечения. Не менее важным стало понимать механическую основу действия используемых в настоящее время антибиотиков, поскольку это может привести к рациональным, инновационным стратегиям разработки более эффективных методов лечения.

Было обнаружено много макролидов, которые проявляют фармацевтические свойства, что дает им потенциал в качестве антибиотиков, противовирусных, противопаразитарных, противогрибковых или иммунодепрессивных препаратов [11].

В 1949 г. был выделен из культуры *Saccharopolyspora erythraea* первый макролид – эритромицин. В 1950 г. из штамма *Streptomyces* был выделен макролидный антибиотик пикромицин, который получил свое название из-за горького вкуса (от древнегреческого слова *pikro*, означающий горький). Основной химической характеристикой пикромицина, общей для всех более поздних изолированных макролидов, является наличие макроциклического лактонного кольца [5, 10].

<http://ej.kubagro.ru/2022/08/pdf/11.pdf>

Антибиотики-макролиды классифицируются в зависимости от размера кольца макроциклического лактона как 12-, 14-, 15- или 16-членные макролиды (рисунок 1). В дополнение к размеру лактонового кольца макролиды также могут отличаться друг от друга тем, что содержат либо дисахарид, либо моносахарид, присоединенный к лактоновому кольцу. Большинство макролидов содержат фрагменты аминсахара и/или нейтрального сахара, соединенные с лактоновым кольцом гликозильной связью [10]. Обычно назначаемые макролидные антибиотики включают азитромицин, эритромицин и кларитромицин. Эти макролиды состоят из 14- или 15-членного алкилированного лактонного кольца с гидроксильными группами на С3, С5, С6, С11 и С12 и сахаров дезозамина и декладинозы на С3 и С5 (рисунок 1) [8].

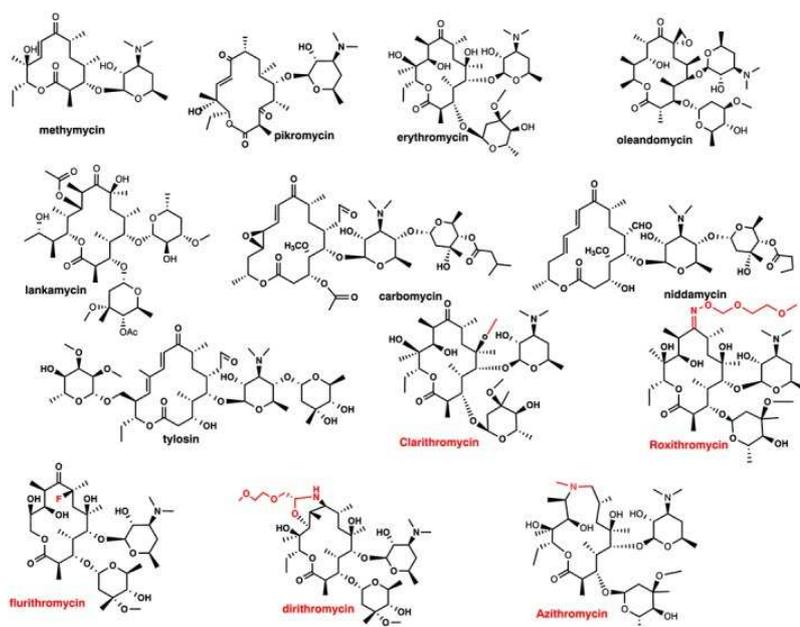


Рисунок 1 – Макролидные структуры. Первое поколение: 12-членные (метимицин), 14-членные (пикромицин, эритромицин, олеандомицин и ланкамицин) и 16-членные (карбомицин, ниддамицин и тилозин). Второе поколение: 14-членные (кларитромицин, рокситромицин, флуриромицин, диритромицин) и 15-членные (азитромицин). Красный цвет указывает на

модификации, вставленные в молекулу эритромицина для создания второго поколения 14- и 15-членных макролидов [10].

Почти все макролиды продуцируются штаммами *Streptomyces*. Однако было обнаружено, что несколько видов рода *Micromonospora* продуцируют либо 14-, либо 16-членные макролиды. Поскольку продуктивность *актиномицетов*, выделенных из образца почвы, очень низкая, более высокие урожаи были получены путем изучения различных условий культивирования и улучшения штамма-продуцента с использованием мутационных подходов [10, 12].

Макролиды очень активны по отношению к стафилококкам, стрептококкам и диплококкам, грамположительным бактериям, а среди грамотрицательных кокков — к *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* и *Neisseria meningitidis* [3, 11]. Но несмотря на то, что макролиды проявляют превосходную антибактериальную активность, в целом их плохая биодоступность, непредсказуемая фармакокинетика и низкая стабильность в кислой среде желудка побудили к ранним поискам новых производных с улучшенными свойствами. В результате в 1980-х г. появилось второе поколение макролидов, которые представляли собой полусинтетические производные первого поколения природного продукта. Полусинтетические препараты на основе эритромицина характеризуются лучшей биодоступностью и фармакокинетикой, чем природные макролиды, что позволяет уменьшить дозировку [5, 13].

Были разработаны и поступили на рынок пять производных эритромицина, а именно кларитромицин, диритромицин, рокситромицин, флуритромицин и азитромицин. Миокамицин и рокитамицин были единственными 16-членными соединениями второго поколения, разработанными для использования человеком. Тилмикозин,

полусинтетическое производное тилозина, был разработан исключительно для ветеринарного применения. Азитромицин является одним из самых популярных представителей макролидов благодаря своей активности против бактерий, связанной с 15-членной химической структурой. Кларитромицин и азитромицин широко продаются во всем мире, в то время как диритромицин, флуритромицин и рокситромицин имеют гораздо более ограниченное распространение [12, 14].

Введение в терапию макролидов второго поколения улучшило фармакокинетику и фармакодинамику этой группы антибиотиков, но не решило проблему повышения антибиотикорезистентности. В ответ на растущую нечувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам появилось третье поколение макролидов, таких как производные кетолидов и телитромицин, где 3-кетогруппа в лактонном кольце заменяет 1-кладинозу, присутствующую в эритромицине. Единственным макролидом третьего поколения на рынке сегодня является телитромицин, 14-членный «кетолид», который был получен из кларитромицина с использованием восьми химических стадий [10, 13].

Кетолиды телитромицин (15-членные), цетромицин и солитромицин обладают выдающейся активностью в отношении грамположительных аэробных патогенов, включая устойчивые к макролидам штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Кроме того, они проявляют хорошую активность в отношении некоторых грамотрицательных аэробов, таких как *Moraxella catarrhalis* и *H. influenzae*, и удовлетворительную активность в отношении атипичных и внутриклеточных возбудителей, таких как *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [15].

В результате была создана библиотека макролидных антибиотиков, содержащая более трехсот различных соединений. Некоторые из новых макролидов продемонстрировали высокую противомикробную активность

в отношении многих устойчивых к макролидам патогенных бактерий и проходят дальнейшую оценку.

Теоретическое обоснование. Одним из основных механизмов антибактериального действия макролидов является нарушение синтеза белка в бактериальных клетках. Антибиотики-макролиды ингибируют синтез белка, воздействуя на бактериальные рибосомы. Исследования показали, что специфическое связывание происходит с молекулой 23S рибосомной РНК внутри 50S рибосомной субъединицы. Макролиды связываются с формирующимся выходным туннелем пептида и частично закупоривают его. Таким образом, макролиды рассматривались как «туннельные пробки», которые останавливают синтез любого белка [8]. Однако структурные, биохимические и полногеномные исследования показали, что макролиды избирательно ингибируют трансляцию подмножества клеточных белков, при этом их действие в решающей степени зависит от последовательности возникающих белков и от структуры антибиотика. Следовательно, макролиды в большей степени выступают как модуляторы трансляции, чем как глобальные ингибиторы синтеза белка. Макролидные антибиотики также могут конкурировать с другими макролидами за связывание бактериальной рибосомы [11, 14].

Выделены три основных механизма устойчивости стафилококков к макролидам: модификация бактериальной рибосомы, отток макролидов из бактериальной клетки и защита рибосом через белки семейства АТФ-связывающих и ферментативной инактивации, но только первые два важны для развития резистентности у *S. aureus*. Гены устойчивости к макролидам находятся на плаزمиде, транспозонах и геномных островках и могут легко переноситься горизонтально между штаммами и видами [8]. Бактериальные штаммы с фенотипом индуктивной резистентности нечувствительны только к антибиотикам, индуцирующим синтез метилазы, т. е. к макролидам с 14- или 15-углеродным лактонным

кольцом. Устойчивость к макролидам с 16-членным кольцом, линкозамидам и стрептограмину возникает только в присутствии макролидов с 14- или 15-углеродным кольцом в качестве индукторов [12].

Фенотипы устойчивости стафилококковых штаммов к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В можно различить с помощью метода D-теста, при котором суспензия колоний, эквивалентная 0,5 единицы МакФарланда, инокулируется на агар Мюллера-Хинтона с дисками 15 мкг клиндамицина и 2 мкг эритромицина. Согласно рекомендации Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам, расстояние между краями дисков должно быть 12–20 мм. Размер и форму диаметра зоны интерпретируют после 18 ч инкубации при 35°C. В фенотипе стафилококков, с индуктивной устойчивостью диффузия эритромицина в агаре приводит к характерному уплощению зоны ингибирования роста вокруг диска клиндамицина на стороне диска эритромицина (D-образная форма) (рисунок 2-А) [13]. В фенотипе с конститутивной устойчивостью тестируемый штамм устойчив как к эритромицину, так и к клиндамицину (рисунок 2-В), в то время как в случае фенотипа стрептококка с устойчивостью к макролидам и стрептограминам В (рисунок 2-С) проявляется резистентность к эритромицину и чувствительность к клиндамицину. В обоих приведенных выше случаях изменения формы зон задержки роста не произошло. Индуктивную резистентность у стафилококков следует определять с помощью диско-диффузионного теста в связи с возможным развитием резистентности к линкозамиду-клиндамицину во время терапии, несмотря на фенотипическую чувствительность к этому антибиотику [13].

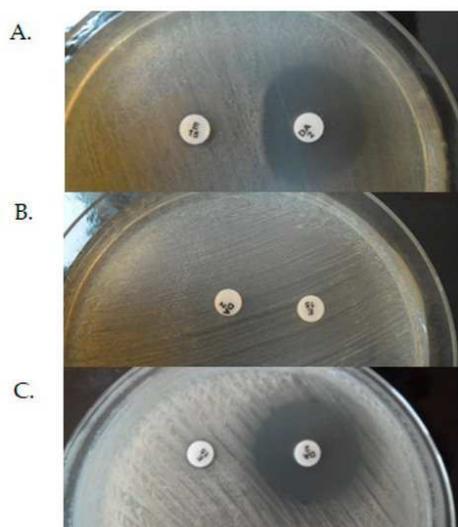


Рисунок 2 – Индуктивный фенотип стафилококков (А), конститутивный фенотип (В) и устойчивые к макролидам и стрептограминам В (С) фенотипы, определенные с помощью D-теста (Е-эритромицин, DA-клиндамицин) [13].

Результаты оценки эффективности макролидов в терапии. Макролиды — хорошо зарекомендовавший себя класс антибиотиков [3]. В то время как антибиотики используются в качестве препаратов первой линии при лечении инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, макролидные антибиотики также проявляют противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Они влияют на многие клетки, участвующие в иммунном ответе, например эритромицин предотвращает высвобождение интерлейкина-8, нейтрофильного аттрактанта эпителиальных клеток [6, 14]. Кроме того, что макролиды изменяют высвобождение нейтрофилов, макролиды также, вероятно, изменяют рекрутирование эозинофилов за счет ингибирования секреции эозинофильно-хемотаксических цитокинов, включая хемокиновый лиганд 5 и эотаксин [14].

Макролидные антибиотики проявляют бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении различных грамположительных и

граммотрицательных видов, а также некоторых грамотрицательных бактерий. И таким образом, макролиды используются в основном для лечения инфекций верхних дыхательных путей, пневмонии, заболеваний, передающихся половым путем, кожных и желудочно-кишечных инфекций, инфекций, вызванных *Salmonella* spp. и *Shigella* spp [6, 7].

Текущие руководства рекомендуют эмпирическое использование макролидов в качестве альтернативы для лечения острого среднего отита и стрептококкового фарингита [15]. Макролиды также могут быть использованы в качестве альтернативных вариантов лечения различных инфекций у пациентов, которые не могут принимать определенные препараты из-за аллергической реакции или непереносимости. Например, азитромицин можно использовать в качестве альтернативы цефтриаксону или фторхинолонам для лечения брюшного тифа, вызванного *Salmonella typhi*, или в качестве альтернативы фторхинолонам для лечения диареи, вызванной *Shigella dysenteriae*. Азитромицин и кларитромицин можно использовать в качестве альтернативы триметоприму и сульфаметоксазолу для лечения респираторных инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*. Могут использоваться в качестве альтернативы пенициллинам для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, вызванных стрептококками групп А, С и G, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [3, 4].

Следует упомянуть актуальность использования макролидов против гемолитических кокков и бактерий группы кишечной палочки после исследования степени контаминации купюр данными микроорганизмами. В основном выделенные штаммы проявляли устойчивость к макролидам на 60%, но реже к β -лактамам, хинолонам и аминогликозидам [2]. Фидаксомицин является уникальным антибиотиком и представляет собой

новейшее дополнение к макролидам. Проявляет бактерицидную активность в отношении *Clostridoides difficile* [15].

Кроме того, макролиды чрезвычайно активны в отношении различных микоплазм, хотя существуют некоторые различия в чувствительности между 14- и 16-членными макролидами. Микоплазмы лишены клеточной стенки и способности синтезировать фолиевую кислоту, что делает их внутренне устойчивыми ко всем бета-лактамам и сульфаниламидам и к другим антибиотикам, основной механизм действия которых заключается в подавлении процесса синтеза клеточной стенки бактерий. Поэтому антибиотиками, наиболее часто используемыми для контроля микоплазменных инфекций крупного рогатого скота, служат макролиды и тетрациклины. У крупного рогатого скота на откормочных площадках инфекции *Mycoplasma bovis* обычно проявляются респираторными заболеваниями крупного рогатого скота и синдромом хронической пневмонии и полиартрита [1, 10].

Макролиды были разработаны для парентерального введения или с кормом; однако только один макролид, тилозин тартрат, зарегистрирован в Канаде для использования в кормах. Тилозин обычно вводят в течение всего периода кормления и используют для контроля абсцессов печени.

Другими четырьмя основными макролидами, используемыми на откормочной площадке, являются: тилмикозин, тилдипирозин, тулатромицин и гамитромицин. Все они разработаны как инъекционные противомикробные препараты длительного действия и, в зависимости от препарата, могут иметь маркировку для контроля (метафилактики) и лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота. Отличительной фармакологической характеристикой макролидов, которая делает их идеально подходящими для использования на откормочных площадках крупного рогатого скота, является их склонность концентрироваться в легочной эпителиальной жидкости [1].

Телятам, которые считаются подверженными высокому риску развития респираторных заболеваний, в качестве профилактики назначают макролид тулатромицин. Тулатромицин представляет собой полусинтетический макролидный антимикробный препарат, который отличается от многих других макролидов тем, что обладает наибольшей продолжительностью действия, частично обусловленного тремя аминными группами в своем составе. По этой причине ему присвоен химический подкласс триамилиды [7]. Тулатромицин был разработан как безопасное и эффективное однократное средство для лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота и свиней. Он является антибиотиком широкого спектра действия с клиническим действием в отношении основных возбудителей респираторных заболеваний крупного рогатого скота таких, как *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Pasturella multocida*, *Mycoplasma bovis*. Эти патогены участвуют в комплексе респираторных заболеваний крупного рогатого скота, которые относятся к наиболее распространенным и дорогостоящим заболеваниям, поражающих мясной скот во всем мире. При использовании в таком случае тулатромицина он накапливается в нейтрофилах, макрофагах крови и бронхиальном секрете, и присутствуют в тканях легких в концентрациях, значительно превышающих концентрации в плазме. Однократной подкожной инъекции (2,5 мг тулатромицина на кг массы тела) достаточно для лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота [16].

Фармакокинетическое поведение тулатромицина характеризуется его быстрым высвобождением из места инъекции, быстрым распределением в тканях-мишенях, а также высокими и ранними концентрациями в очагах пневмонии. Липофильная природа тулатромицина приводит к обширному проникновению препарата в легочную ткань и легочную жидкость [1, 16]. Ключевые особенности фармакокинетики тулатромицина, позволяющие

проводить однократную инъекционную терапию крупного рогатого скота: медленное высвобождение (период полувыведения около 8 дней) из легких; высокая концентрация легочной и легочной жидкости в течение нескольких дней; внутриклеточное накопление в альвеолярных макрофагах в течение длительного периода времени (15 дней). Взаимосвязь фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) является эффективным инструментом для прогнозирования эффективности тулатромицина для ингибирования бактериальных патогенов при респираторных заболеваниях крупного рогатого скота (рисунок 3) [1, 7].

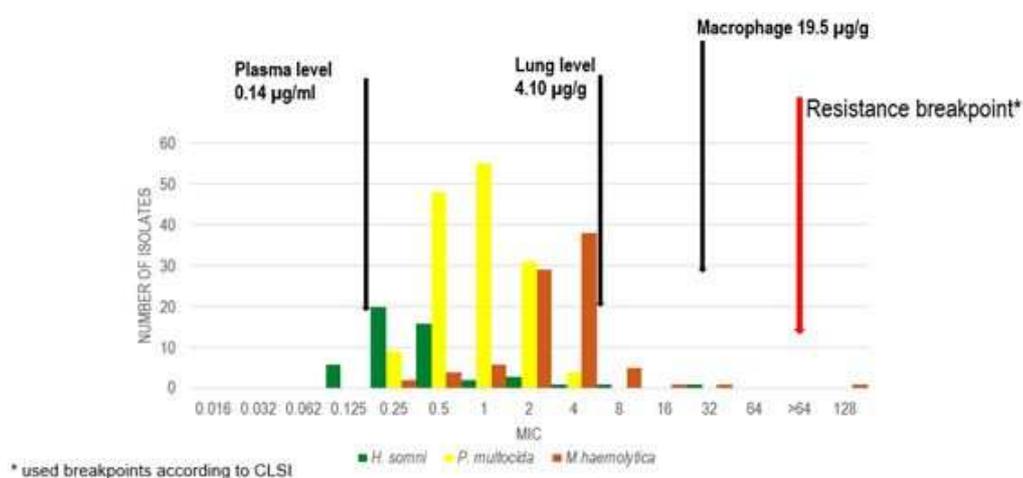


Рисунок 3 – Взаимосвязь ФК/ФД и устойчивость к тулатромицину у изолятов респираторных заболеваний крупного рогатого скота [16].

Выбор подходящей клинической дозы противомикробного агента имеет решающее значение для оптимизации клинической эффективности и предотвращения устойчивости бактерий к лекарственным препаратам [1, 6].

Помимо антибиотических свойств было показано, что макролиды проявляют противовирусное, противопаразитарное, противогрибковое и иммунодепрессивное действие. Открытие макролидов, обладающих противовирусными и антигельминтными свойствами, значительно снизило

заболеваемость вирусными и паразитарными заболеваниями. Макролиды используются для лечения контагиозной вирусной болезни крупного рогатого скота – инфекционного ринотрахеита [7, 8].

Ивермектин, один из наиболее широко используемых противопаразитарных макролидов, представляет собой полусинтетическую смесь двух производных авермектина. После успешного применения в сельском хозяйстве и ветеринарии ивермектин был введен для лечения онхоцеркоза. Было показано, что ивермектин обладает широким спектром противопаразитарных свойств и используется для лечения лимфатического филяриатоза, стронгилоидоза, чесотки и головных вшей [9].

Макролидные антибиотики, нацеленные на грибки, включая Амфотерицин В и Нистатин, являются одними из наиболее эффективных терапевтических средств против потенциально опасных для жизни грибковых инфекций. Большинство подобных противогрибковых соединений представляют собой полиеновые макролиды, и только одно из них (круэнтарен) представляет собой салицилатный макролид [4, 9].

Макролидные иммунодепрессанты представляют собой недавно открытый класс препаратов, которые используются для предотвращения отторжения трансплантата органов и лечения воспалительных заболеваний кожи. Такролимус для местного применения является первым не глюкокортикоидным препаратом, доказавшим свою эффективность при лечении атопического дерматита. Пимекролимус — производное аскомицина, разработанное специально для лечения воспалительных заболеваний кожи, включая псориаз и атопический дерматит [14].

Многие макролиды помимо терапевтических свойств проявляют токсическую биологическую активность, что может быть причиной неблагоприятных побочных эффектов, наблюдаемых в ответ на введение макролидных препаратов. Некоторые из наиболее хорошо охарактеризованных макролидов представляют собой токсины,

продуцируемые морскими бактериями, морскими губками и другими видами. Морские макролидные токсины представляют особый интерес, поскольку количество известных токсинов значительно увеличилось за последние 50 лет. Важно изучить механизм токсичности, чтобы выявить потенциальное терапевтическое применение. Этот механизм действия был изменен для нацеливания на раковые клетки, и производное токсина галихондрин В было одобрено для лечения некоторых видов рака [8, 12].

Многие морские макролидные токсины действуют как биомиметические молекулы для естественных актин-связывающих белков, влияя на полимеризацию актина, в то время как другие токсины действуют на различные компоненты цитоскелета. Цитоскелетные белки играют жизненно важную роль в здоровье эукариотических клеток, и нарушение естественного образования этих белков вызывает некоторые цитотоксические эффекты, наблюдаемые при воздействии макролидных токсинов [6]. Макролиды, содержащие тризоксазольное кольцо, такие как кабирамиды, жаспизамиды, микалолиды и улапулиды, синтезируются морскими губками, специфически и с высоким сродством связывают актин.

Морские макролидные токсины также представляют интерес из-за своих потенциальных терапевтических свойств против рака и грибковых или паразитарных инфекций, а также из-за способности действовать как иммунодепрессанты. Токсины, продуцируемые видами бактерий, такими как миколактоны *Mycobacteriumulfans.*, также имеют широкий спектр эффектов [10, 14].

Многие токсины макролидов были исследованы на предмет их антимикробных свойств. Галихондрамид показал сильную противогрибковую активность против *Candida albicans* и *Trichophyton mentagrophytes*. Было показано, что вентурицидин А, продуцируемый актиномицетами, является эффективным адъювантом при лечении

резистентных к лекарственным средствам бактериальных инфекций. При использовании в сочетании с антибиотиком гентамицином вентурицидин А повышал бактерицидную активность в отношении полирезистентных стафилококков, энтерококков, синегнойной палочки и метициллинрезистентных золотистых стафилококков [5, 12].

Однако из-за относительно низкой токсичности антибиотикомакролиды часто выбирают как наиболее безопасный вариант антибактериального лечения. Это преимущество усиливается тем, что аллергические реакции на макролидные антибиотики отмечаются редко по сравнению с другими классами антибиотиков, но могут включать легкие или тяжелые кожные реакции, а также системные опасные для жизни реакции, такие как анафилаксия. Однако реакции гиперчувствительности в результате применения макролидов возникают нечасто (0,4–3%). Следовательно, если у пациента имеется тяжелая реакция гиперчувствительности на макролид, то необходимо оценить соотношение пользы и риска при использовании агента этого класса [15].

Одним из наиболее частых побочных эффектов макролидных антибиотиков является желудочно-кишечный дистресс, характеризующийся диареей, болью в животе, тошнотой и рвотой. Было обнаружено, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин оказывали сильное стимулирующее действие на двигательную активность желудочно-кишечного тракта, в то время как 16-членные макролиды лейкомицин, ацетилспирамицин и тилозин не вызывали такого же ответа. Эти данные указывают на структурно-функциональную связь между макролидными антибиотиками и желудочно-кишечными побочными эффектами [7, 11].

Электрофизиологические воздействия на сердце возможны при приеме макролидных антибиотиков. Эти эффекты включают пролонгированную реполяризацию сердца, проаритмогенный эффект и

потенциально фатальную желудочковую тахикардию. Сообщалось, что эритромицин связан с двойным риском внезапной сердечной смерти. Однако сердечно-сосудистые риски, связанные с применением этих макролидных антибиотиков, могут быть снижены с помощью других макролидных антибиотиков, таких как азитромицин.

Холестатический гепатит является редким, но хорошо задокументированным побочным эффектом применения макролидных антибиотиков. Холестатическое состояние может вызвать рвоту, повышение уровня трансаминаз и повышение уровня билирубина, среди других симптомов. Считается, что холестаза вызывается гиперчувствительностью к макролидам, а не состоянием токсичности [3, 9].

Учитывается фармакокинетика и фармакодинамика при попадании макролидов в организм животного или человека. Макролидные антибиотики различаются по фармакокинетике в зависимости от их строения. Кларитромицин и азитромицин кислотоустойчивы, что приводит к меньшей деградации в желудке, более длительному периоду полувыведения и более высоким концентрациям в тканях. Эти взаимодействия могут определять выбор антибиотиков в зависимости от необходимой продолжительности лечения [6, 8].

Природные макролиды могут иметь ограниченное применение в качестве лекарств, по причине нестабильности в желудочной среде, что приводит к нежелательным фармакокинетическим свойствам, таким как неполное всасывание, приводящее к снижению биодоступности. Для преодоления этих проблем были разработаны синтетические производные макролидов. Азитромицин в значительной степени заменил эритромицин в клинической практике из-за более широкого спектра действия, лучшего фармакокинетического профиля и меньшего количества побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того,

азитромицин связан с меньшим количеством лекарственных взаимодействий, чем эритромицин и кларитромицин [10, 15].

Макролиды характеризуются хорошим проникновением в такие клетки, как макрофаги и гранулоциты. Более того, они достигают высоких концентраций в клетках и тканях [13]. Макролидные антибиотики, включая эритромицин и кларитромицин, эффективны при лечении бактериальных инфекций, образующих биопленки, например *Pseudomonas aeruginosa* в легких. Биопленка состоит из набора бактерий, встроенных в полисахаридную матрицу, которая может прикрепляться к слизистой оболочке дыхательных путей. Этот матрикс позволяет бактериям избегать фагоцитоза, большинства антибиотиков и цилиарных сил эпителиальных клеток в дыхательных путях хозяина [3, 6].

Заключение. Макролиды, хорошо известные своей цитотоксической активностью, также обладают рядом полезных биологических свойств, важных для здоровья человека и животных. Было показано, что некоторые токсины сами по себе проявляют противораковые и антимикробные свойства. В то время как использование некоторых макролидных антибиотиков в качестве фармацевтических препаратов ограничено из-за плохой фармакокинетики или неблагоприятных побочных эффектов, синтетические смеси смогли решить эти проблемы. Макролидные противовирусные препараты оказались эффективными при лечении многих заболеваний. Иммунодепрессанты макролиды успешно используются для предотвращения отторжения трансплантата органов и лечения атопического дерматита.

Широкий спектр биологической активности, обнаруженный в группе макролидов, подчеркивает важность открытия новых лекарств. Некоторые соединения могут быть первоначально обнаружены как токсины, но позже обнаружено, что они имеют терапевтическое применение. Важно изучать механизм токсичности, чтобы выявлять потенциальное терапевтическое

применение. Например, многие макролидные токсины нацелены на цитоскелет, чтобы нарушить клеточные процессы. Этот механизм действия был изменен для нацеливания на раковые клетки и изучен, благодаря исследованиям соединений морских токсинов.

Некоторые молекулы макролидов проявляют биомиметические свойства благодаря своей химической структуре, которая позволяет им связываться и взаимодействовать с компонентами клеток человека и животного. Применение макролидов оказало глубокое влияние на медицину. Многие другие потенциально полезные функции еще предстоит обнаружить в классе макролидов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абед Алхуссен М., Кирпиченко В. В., Яцентюк С. П., Нестеров А. А., Бьядовская О. П., Жбанова Т. В., Спрыгин А. В. Патогенные микоплазмы крупного рогатого скота *Mycoplasma bovis*, *M. Bovigenitalium* и *M. Dispar*: краткая характеристика возбудителей (обзор) // С.-х. биол., Сельхозбиология, S-h biol, Sel-hoz biol, Sel'skokhozyaistvennaya biologiya, Agricultural Biology. 2021. №2.
2. Буймистров С.В., Чечнева К.В., Хайруллина А.Р. Эпидемическое значение обсеменённости денежных купюр номиналом 200, 2000 рублей // FORCIPE. 2020. №S.
3. Кондратенко, Л. Н. Статистика общих болезней человека и животных / Л. Н. Кондратенко, М. А. Ломидзе // Итоги и перспективы развития агропромышленного комплекса : Сборник материалов Международной научно-практической конференции, с. Солёное Займище, 21–22 мая 2020 года. – с. Солёное Займище: ФГБНУ "Прикаспийский аграрный федеральный научный центр Российской академии наук", 2020. – С. 706-710.
4. Коррекция гомеостаза организма крупного рогатого скота при нодулярном дерматите / Ш. В. Вацаев, О. Ю. Черных, А. А. Лысенко [и др.] // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2018. – № 138. – С. 149-159.
5. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике / Н. Б. Лазарева, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2019. – № 1. – С. 66-77.
6. Научно-обоснованная система лечебно-профилактических мероприятий на животноводческих комплексах по недопущению незаразных болезней молодняка / В. А. Антипов, А. А. Лысенко, Л. А. Хахов, Ю. В. Козлов // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – № 52. – С. 149-154.
7. Рускин А.С. Респираторный синдром телят: две инъекции для выздоровления // Эффективное животноводство. 2019. №7 (155).
8. Тимоневич, А. В. Макролиды и азалиды: выделение, очистка, контроль качества / А. В. Тимоневич, Е. С. Кулешова, О. А. Ильина // Новая наука: стратегии и вектор развития: Материалы Международной (заочной) научно-практической

конференции, Нур-Султан, 23 декабря 2020 года / под общей редакцией А.И. Вострецова. – Нефтекамск: Научно-издательский центр "Мир науки" (ИП Вострецов Александр Ильич), 2020. – С. 114-119.

9. Усенко, В. В. Видовые аспекты атопического дерматита / В. В. Усенко, И. В. Тарабрин, М. А. Ломидзе // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 174. – С. 346-358.

10. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967-2983.

11. Kinnear, A.; McAllister, T. A.; Zaheer, R.; Waldner, M.; Ruzzini, A. C.; Andrés-Lasheras, S.; Parker, S.; Hill, J. E.; Jelinski, M. D. Investigation of Macrolide Resistance Genotypes in *Mycoplasma bovis* Isolates from Canadian Feedlot Cattle. *Pathogens* 2020, 9, 622.

12. Kobuchi, S.; Kabata, T.; Maeda, K.; Ito, Y.; Sakaeda, T. Pharmacokinetics of Macrolide Antibiotics and Transport into the Interstitial Fluid: Comparison among Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. *Antibiotics* 2020, 9, 199.

13. Miklasinska-Majdanik, M. Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* 2021, 10, 1406.

14. Qiu S., Zhong X. Macrolides: a promising pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. March 2017:147-155.

15. Shaer, K.M.; Chahine, E.B.; Varghese Gupta, S.; Cho, J.C. Macrolide Allergic Reactions. *Pharmacy* 2019, 7, 135.

16. Zhou Q, Zhang G, Wang Q, Liu W, Huang Y, Yu P, Li Y, Ding H, Fang B. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tulathromycin against *Pasteurella multocida* in a Porcine Tissue Cage Model. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 28;8:392.

References

1. Abed Alhussen M., Kirpichenko V. V., Jacentjuk S. P., Nesterov A. A., B'jadovskaja O. P., Zhananova T. V., Sprygin A. V. Patogennyye mikoplazmy krupnogo rogatogo skota *Mycoplasma bovis*, *M. Bovigenitalium* i *M. Dispar*: kratkaja karakteristika vzbuditelej (obzor) // S.-h. biol., Sel'hozbiologija, S-h biol, Sel-hoz biol, Sel'skokhozyaistvennaya biologiya, Agricultural Biology. 2021. №2.

2. Bujmistrov S.V., Chechneva K.V., Hajrullina A.R. Jepidemicheskoe znachenie obsemenjonnosti denezhnyh kupjur nominalom 200, 2000 rublej // FORCIPE. 2020. №S.

3. Kondratenko, L. N. Statistika obshhijh boleznej cheloveka i zhivotnyh / L. N. Kondratenko, M. A. Lomidze // Itogi i perspektivy razvitija agropromyshlennogo kompleksa : Sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, s. Solenoe Zajmishhe, 21–22 maja 2020 goda. – s. Solenoe Zajmishhe: FGBNU "Prikaspijskij agrarnyj federal'nyj nauchnyj centr Rossijskoj akademii nauk", 2020. – S. 706-710.

4. Korrekciya gomeostaza organizma krupnogo rogatogo skota pri noduljarnom dermatite / Sh. V. Vacaev, O. Ju. Chernyh, A. A. Lysenko [i dr.] // Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2018. – № 138. – S. 149-159.

5. Makrolidy: sovremennaja pozicija v pul'monologicheskoy praktike / N. B. Lazareva, E. V. Rebrova, A. Ju. Rjazanova [i dr.] // Prakticheskaja pul'monologija. – 2019. – № 1. – S. 66-77.

6. Nauchno-obosnovannaja sistema lecebno-profilakticheskijh meroprijatij na zhivotnovodcheskijh kompleksah po nedopushheniju nezaraznyh boleznej molodnjaka / V. A.

Antipov, A. A. Lysenko, L. A. Hahov, Ju. V. Kozlov // Trudy Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2015. – № 52. – S. 149-154.

7. Russkin A.S. Respiratornyj sindrom teljat: dve in#ekcii dlja vyzdorovlenija // Jefferktivnoe zhivotnovodstvo. 2019. №7 (155).

8. Timonevich, A. V. Makrolidy i azalidy: vydelenie, ochistka, kontrol' kachestva / A. V. Timonevich, E. S. Kuleshova, O. A. Il'ina // Novaja nauka: strategii i vektor razvitija: Materialy Mezhdunarodnoj (zaочноj) nauchno-prakticheskoj konferencii, Nur-Sultan, 23 dekabrtja 2020 goda / pod obshhej redakciej A.I. Vostrecova. – Neftekamsk: Nauchno-izdatel'skij centr "Mir nauki" (IP Vostrecov Aleksandr Il'ich), 2020. – S. 114-119.

9. Usenko, V. V. Vidovye aspekty atopicheskogo dermatita / V. V. Usenko, I. V. Tarabrin, M. A. Lomidze // Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – 2021. – № 174. – S. 346-358.

10. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol. 2017;174(18):2967-2983.

11. Kinnear, A.; McAllister, T. A.; Zaheer, R.; Waldner, M.; Ruzzini, A. C.; Andrés-Lasheras, S.; Parker, S.; Hill, J. E.; Jelinski, M. D. Investigation of Macrolide Resistance Genotypes in Mycoplasma bovis Isolates from Canadian Feedlot Cattle. Pathogens 2020, 9, 622.

12. Kobuchi, S.; Kabata, T.; Maeda, K.; Ito, Y.; Sakaeda, T. Pharmacokinetics of Macrolide Antibiotics and Transport into the Interstitial Fluid: Comparison among Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. Antibiotics 2020, 9, 199.

13. Miklasinska-Majdanik, M. Mechanisms of Resistance to Macrolide Antibiotics among Staphylococcus aureus. Antibiotics 2021, 10, 1406.

14. Qiu S., Zhong X. Macrolides: a promising pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. March 2017:147-155.

15. Shaer, K.M.; Chahine, E.B.; Varghese Gupta, S.; Cho, J.C. Macrolide Allergic Reactions. Pharmacy 2019, 7, 135.

16. Zhou Q, Zhang G, Wang Q, Liu W, Huang Y, Yu P, Li Y, Ding H, Fang B. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tulathromycin against Pasteurella multocida in a Porcine Tissue Cage Model. Front Pharmacol. 2017 Jun 28;8:392.