

УДК 615.03

DOI: 10.14427/jipai.2021.4.20

## Неантибактериальные эффекты макролидов: обзор литературы

А.А. Скрябина<sup>1</sup>, В.В. Никифоров<sup>1</sup>, М.З. Шахмарданов<sup>1</sup>, М.С. Застрожин<sup>2,3</sup>, Д.А. Сычев<sup>3</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», Москва

### Non-antimicrobial effects of macrolides: literature review

A.A. Skryabina<sup>1</sup>, V.V. Nikiforov<sup>1</sup>, M.Z. Shakhmardanov<sup>1</sup>, M.S. Zastrozhin<sup>2,3</sup>, D.A. Sychev<sup>3</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow<sup>2</sup> Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

#### Аннотация

Целью настоящей работы является обзор современных публикаций, посвященных неантибактериальным эффектам макролидов. Макролиды являются одними из наиболее широко назначаемых антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно при респираторных инфекциях. В настоящее время общепризнано, что лекарственные средства этой группы, в частности азитромицин, также оказывают иммуномодулирующее действие, что обуславливает их терапевтический эффект не только при инфекционных, но и при других хронических воспалительных заболеваниях. Однако частое и длительное применение макролидов при лечении заболеваний дыхательных путей, а в последнее время – азитромицина при лечении COVID-19, привело к росту бактериальной резистентности к антибиотикам данной группы.

По результатам обзора установлено, что одним из ключевых аспектов развития хронического воспаления дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни легких) является утрата защитного эпителиального барьера вследствие воздействия патогенов и загрязнителей. Показано, что азитромицин со временем усиливает барьерные свойства эпителиальных клеток дыхательных путей, что вносит важный вклад в его терапевтическую эффективность. Рассмотрены основные неантибактериальные эффекты макролидов, которые в перспективе могут применяться при лечении воспалительных заболеваний, связанных с повреждением эпителия дыхательных путей.

#### Ключевые слова

Макролиды, иммуномодуляторы, азитромицин, кларитромицин, ХОБЛ.

#### Summary

The aim of this work is to review current publications on the non-antibacterial effects of macrolides. Macrolides are among the most widely prescribed broad-spectrum antibacterial drugs, especially in patients with respiratory infections. It is now recognized that drugs of this group, in particular azithromycin, also have an immunomodulatory effect, which leads to their therapeutic effect not only in infectious but in other chronic inflammatory diseases also. However, the frequent and prolonged use of macrolides in the treatment of respiratory tract diseases, and recently azithromycin in the treatment of COVID-19, has led to an increase in bacterial resistance to antibiotics of this group.

Results: it was shown that one of the key aspects of the development of chronic inflammation of the respiratory tract (for instance, chronic obstructive pulmonary disease) is the loss of the protective epithelial barrier due to the effects of pathogens and pollutants. Azithromycin has been shown to enhance the barrier properties of airway epithelial cells over time, which makes an important contribution to its therapeutic effectiveness. The main non-antibacterial effects of macrolides are considered, which in the future can be applied in treatment of inflammatory diseases associated with airway epithelium damage.

#### Keywords

Macrolides, immunomodulators, azithromycin, clarithromycin, COPD.

## Введение

Макролиды представляют собой макроциклические соединения, содержащие в своей структуре лактонное кольцо, в состав которого входят от 12 до 16 атомов углерода. Соединения с 14-, 15- или 16-членными лактонными кольцами включают широко известные антибактериальные лекарственные средства эритромицин, азитромицин и кларитромицин. Эритромицин (в состав которого входит 14-членное кольцо) был первым выделенным и идентифицированным макролидом [1]. С момента открытия эритромицина в 1952 г. был получен ряд других безопасных полусинтетических производных, которые в настоящее время используются в клинической практике.

Внесение незначительных модификаций в структуру эритромицина (введение метокси-группы или метилзамещенного атома азота в лактонное кольцо) привело к повышению стабильности полученных кларитромицина и азитромицина в кислой среде желудка, что способствует их лучшей абсорбции и повышению эффективности в отношении бактерий. Все перечисленные макролиды имеют общий механизм антибактериального действия: они связываются с 50S субъединицей бактериальной рибосомы и ингибируют трансляцию мРНК, что обуславливает их активность в отношении грамположительных бактерий и слабую эффективность в отношении грамотрицательных бактерий [2]. Кларитромицин обладает выраженной активностью в отношении *Legionella spp.* и *Chlamydia pneumoniae*, в то время как азитромицин более эффективен против ряда грамотрицательных бактерий, включая бактерии, обладающие чувством кворума, такие как *Pseudomonas aeruginosa*. Строение азитромицина облегчает его быстрое проникновение в наружную мембрану грамотрицательных бактерий, в которой он ингибирует образование сигнальных молекул и биопленки [3-5]. Широкий спектр антибактериальной активности макролидов обуславливает их обширное применение при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, уха, глаз, зубов и кожи; при заболеваниях, передаваемых половым путем, а также при респираторных инфекциях. Многие из микроорганизмов, чувствительных к макролидам, являются респираторными патогенами, играющими роль в патогенезе обострений бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и муковисцидоза, в связи с чем ази-

тромицин зачастую используется для лечения респираторных заболеваний [6-9].

Установлено, что макролиды обладают обширным спектром действия, в том числе оказывая влияние на воспалительные и иммунные клетки, секрецию слизи и дифференцировку эпителиальных клеток [4, 10]. По сути, именно противовоспалительное и иммуномодулирующее действие предопределяет терапевтическую эффективность макролидов при большинстве инфекционных заболеваний, для лечения которых они одобрены, а также обуславливает их применение при других хронических воспалительных заболеваниях неинфекционной этиологии [9, 11-13].

Азитромицин появился на рынке в 1981 году и является единственным 15-членным макролидом, одобренным для клинического применения. Впоследствии азитромицин доказал свое превосходство над другими доступными макролидами в качестве безопасного лекарства для длительного лечения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [5], в том числе ХОБЛ, при которой длительная терапия азитромицином снижает частоту обострений на 30% в год [14, 15].

Однако длительность применения азитромицина и макролидных антибиотиков в целом ограничена возможностью развития бактериальной резистентности, главным образом – вследствие индукции макролидного эффлюксного переносчика макролидного эффлюксного белка А [6, 7]. Следовательно, существует актуальная потребность в синтезе новых неантибактериальных макролидов, которые обладали бы такими же терапевтическими свойствами, как азитромицин, но могли бы применяться для лечения хронических заболеваний без риска развития бактериальной резистентности. Это особенно важно для того, чтобы сохранить роль азитромицина в качестве ценного антибиотика для терапии тяжелых инфекционных заболеваний. Таким образом, несмотря на то, что азитромицин в настоящее время входит в Рекомендации Глобальной Инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [16], использование макролидов в рамках долгосрочного лечения хронических заболеваний является off-label применением, которое должно быть ограничено [5].

Обнаружение того, что макролиды обладают прямыми противовоспалительными и/или иммуномодулирующими свойствами, независимо от их действия на бактерии, произошло в 1960-е годы. В это время был опубликован ряд сообще-

ний, демонстрирующих резкое снижение активности заболевания и уровня смертности среди пациентов с диффузным панбронхиолитом в результате лечения макролидным антибиотиком эритромицином [17]. Диффузный панбронхиолит является хроническим заболеванием дыхательных путей, сопровождающимся диффузным воспалением бронхиол, гайморитом и хроническим продуктивным кашлем, часто усугубляемым колонизацией дыхательных путей *P.aeruginosa* [18]. Без лечения болезнь смертельна у 50% пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза, в то время как длительное лечение эритромицином эффективно у 90% пациентов с диагностированным диффузным панбронхиолитом. Это наблюдение привело к выводу, что эритромицин может оказывать прямое иммуносупрессивное действие и подавлять воспалительные каскады в дополнение к своей антибактериальной активности. На сегодняшний день молекулярные механизмы, лежащие в основе описанного действия макролидов, до конца не раскрыты [9, 10, 12, 19-22]. Однако, основываясь на проведенных исследованиях, в настоящее время становится все более очевидно, что благоприятные эффекты макролидов включают антибактериальную, противовирусную и противовоспалительную активность, а в случае азитромицина – ещё и восстановление целостности эпителия.

В данном обзоре мы изучим неантибактериальные эффекты макролидов, механизмы их реализации и перспективы клинического применения. Кроме того, мы коротко остановимся на попытках разработки новых противовоспалительных макролидов, лишенных антибактериального действия, которые получили название иммунолидов [12, 23], а также конъюгат «кортикостероид-макролид», названных в одной публикации стеролидами [24].

### **Описание неантибактериальных эффектов макролидов**

Макролидные антибиотики оказывают огромное количество биологических эффектов на различные клетки млекопитающих, включая фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки. Многие из затрагиваемых ими клеточных функций чрезвычайно важны для защиты хозяина и развития воспаления, особенно в отношении воспалительных заболеваний дыхательных путей. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов были подробно описаны рядом авторов [20, 21, 25].

### **Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты**

После приема внутрь макролиды и, в частности, азитромицин, накапливаются в различных клетках, включая фибробласты, эпителиальные клетки и лейкоциты [26]. Накопление азитромицина происходит особенно интенсивно в фагоцитах, в результате чего уровни его внутриклеточной концентрации в несколько сотен раз превышают плазменные. Это позволяет сделать предположение о том, что фагоциты могут являться эндогенными носителями, осуществляющими транспортировку данного лекарственного средства к очагам инфицирования и воспаления [4, 26]. Действительно, по данным проведенных исследований, азитромицин обнаруживается в воспаленных тканях уже через несколько часов после приема и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней, что позволило использовать его сначала коротким 3-дневным курсом, а впоследствии – и в качестве препарата с однократным дозированием у взрослых и детей [27]. Как показано в исследованиях на нейтрофилах, макрофагах и эпителиальных клеточных линиях, азитромицин накапливается внутри перечисленных клеток в гораздо большей степени, чем другие макролиды, и высвобождается из них медленнее [28]. Кроме того, подобно другим катионным амфифильным соединениям, азитромицин накапливается в лизосомах [4].

Следует подчеркнуть, что макролиды по своим свойствам являются именно иммуномодуляторами, активируя определенные механизмы противоинфекционной защиты и одновременно подавляя избыточную воспалительную реакцию респираторного тракта, приводящую к развитию фиброза [29].

Одним из первых открытий в ходе изучения иммуномодулирующих эффектов макролидов было обнаружение, что эритромицин и другие макролиды в условиях *in vitro* модулируют индуцированное бактериальным липополисахаридом высвобождение эндогенных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор [30, 31]. Впоследствии было установлено, что эритромицин ингибирует синтез ИЛ-8 нейтрофилами, стимулированными *P.aeruginosa*, что дало возможное объяснение ранее установленному в исследованиях феномену небольшого количества нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов, инфициро-

ванных *Paeruginosa*, и у пациентов с диффузным панбронхиолитом на фоне применения макролидов. Это может свидетельствовать об угнетении аттракции нейтрофилов в легкие [32], поскольку хемокин ИЛ-8 является эффективным хемотаксическим веществом для нейтрофилов [33]. Дальнейшие исследования, проведенные в условиях *in vitro*, показали, что в большинстве лейкоцитов и тканевых клеток макролиды ингибируют вызванное воспалением высвобождение провоспалительных цитокинов при одновременном усилении выброса противовоспалительного ИЛ-10 из макрофагов [25, 34]. В дополнение к ИЛ-8, являющемуся важной мишенью для макролидов, ИЛ-1 $\beta$ , выделяемый альвеолярными макрофагами, судя по всему, также играет роль мишени при воспалении легких, поскольку он способствует накоплению нейтрофилов в легких при проведении исследований на экспериментальных моделях воспаления [35-37]. Ингибирование высвобождения провоспалительных цитокинов напрямую или косвенно связано со многими полезными эффектами макролидов при их назначении пациентам с воспалительными заболеваниями дыхательных путей.

По результатам экспериментальных исследований, проведенных в условиях *in vivo*, у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, получавших макролиды (включая азитромицин), выявляется уменьшение нейтрофильной инфильтрации [4, 9, 21]. Было установлено, что азитромицин снижает уровни нейтрофильного хемоаттрактанта ИЛ-8 в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и назальных выделениях [21, 38]. Аналогичные наблюдения были сделаны при исследовании сыворотки здоровых добровольцев, получавших азитромицин [39]. В исследованиях, проведенных с использованием лейкоцитов, выделенных из мокроты, полученной от пациентов с ХОБЛ, азитромицин эффективно ингибировал высвобождение не только воспалительных цитокинов, но и нескольких хемокинов, проявляющих хемотаксические свойства в отношении нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [40]. Кроме того, доказано, что концентрация трипептида семейства гликолинов пролил-глицилпролина (PGP) снижается в мокроте пациентов с ХОБЛ, получавших азитромицин в течение 9-12 месяцев [41]. При этом известно, что ацетилированная по N-концу форма PGP может обладать свойствами хемоаттрактанта для нейтрофилов, связываясь с рецепторами CXCR2 [42].

Макролиды также влияют на функции различных клеток, участвующих в воспалительных

реакциях. Как описывалось выше, в настоящее время доказана роль макролидов в уменьшении нейтрофильной инфильтрации, но отсутствуют убедительные данные о непосредственном влиянии макролидов на генерацию или дифференцировку нейтрофилов [4, 9]. С другой стороны, макролиды модулируют дифференцировку и созревание мононуклеарных фагоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также фибробластов, которые могут играть активную роль в развитии воспалительного ответа [10]. Азитромицин способствует дифференцировке эпителиальных клеток человека из мейбомиевых желез глаза и клеток, полученных из эпителия дыхательных путей [43, 44]. Существуют свидетельства того, что макролиды способны ингибировать дифференцировку миофибробластов и пролиферацию фибробластов, а кларитромицин (в отличие от азитромицина) может ингибировать миграцию фибробластов [10, 45]. Кроме того, в экспериментах на мышях установлено, что азитромицин ингибирует блеомицин-индуцированный фиброз легких [46]. Азитромицин также способен ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход в эпителии легких [47, 48], что подтверждает его возможное применение в качестве средства, усиливающего барьерные свойства эпителиальных клеток дыхательных путей. Наконец, макролиды могут ингибировать высвобождение фактора роста эндотелия сосудов фибробластами, что может способствовать ингибирующему действию кларитромицина на ангиогенез при хроническом воспалении [10, 49, 50].

#### Подавление секреции слизи

Способность макролидов подавлять секрецию слизи секреторными клетками в дыхательных путях была впервые показана в исследованиях для эритромицина и впоследствии подтверждена в условиях *in vitro* и *in vivo* и для других макролидов [10, 51]. Влияние макролидов на секрецию слизи частично опосредовано ингибированием вызванной цитокинами индукции экспрессии гена *MUC5AC*, кодирующего белок муцин 5AC, который представляет собой гелеобразный муциновый продукт бокаловидных клеток. В исследованиях установлено, что кларитромицин и эритромицин снижают секрецию слизи эпителиальными клетками носа человека в условиях *in vitro* и вызывают ингибирование мРНК *MUC5AC* [52]. Недавно было описано сходное действие макролида солитромицина [53]. Кроме того, показано, что азитромицин подавляет индуцированную гиперсекрецию слизи в эпителиаль-

ных клетках NCI-H292 респираторного тракта посредством снижения экспрессии *MUC5AC* более чем на 90% как на уровне мРНК, так и на уровне белка [54]. Судя по всему, азитромицин уменьшает выработку *MUC5AC* посредством подавления фосфорилирования ERK1/2 и с-Jun N-терминальной киназы, а также ядерной транслокации NF-κB [22].

Аномальная секреция слизи является неотъемлемым звеном патогенеза ряда распространенных заболеваний легких, таких как бронхиальная астма и ХОБЛ [55, 56]. Кроме того, аномальная секреция слизи является важным компонентом при развитии муковисцидоза [51]. Поскольку гиперсекреция слизи сопряжена с худшими исходами при бронхиальной астме и ХОБЛ, применение макролидов при указанных заболеваниях может оказаться эффективным благодаря снижению продукции слизи [57]. Однако следует помнить, что гиперсекреция слизи также может являться необходимым компенсаторным механизмом защиты, и в этом случае она не должна чрезмерно подавляться, поскольку это может ослабить защиту легких. Таким образом, применение макролидов в течение длительного времени с целью подавления гиперсекреции слизи вызывает сомнения с точки зрения безопасности [58].

#### Усиление барьерных свойств эпителия

Эпителиальный барьер, присутствующий в таких органах, как кожа, дыхательная, мочеполовая и желудочно-кишечная системы, позволяет организму противостоять внешним угрозам со стороны инфекционных агентов и токсичных химических веществ. Укрепляя целостность эпителиального барьера, можно препятствовать инвазии экзогенных агентов и повреждениям вследствие их воздействия [51]. Параклеточная проницаемость в значительной степени зависит от межклеточных соединений, особенно плотных контактов, которые представляют собой белковые комплексы, соединяющие соседние эпителиальные клетки и образованные более чем 40 видами различных белков (включая трансмембранные белки: клаудины, окклюдин, молекулы соединительной адгезии и трицеллюлин; а также белки периферических мембран) [59]. Функцию плотных контактов можно оценить в условиях *in vitro* посредством измерения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER) и параклеточного потока: при инфекционных заболеваниях отмечается снижение величины TEER и увеличение параклеточного потока, что свидетельствует об ослаблении и повышенной

восприимчивости барьера [51]. В исследовании 2016 г. было показано, что азитромицин эффективно увеличивает TEER на фоне уменьшения параклеточного потока меченого декстрана [60].

В 2006 г. было установлено, что применение азитромицина сопряжено с увеличением показателя TEER в эпителиальных клетках легких, культивируемых на границе раздела воздух-жидкость (air-liquid interface, ALI) [61]. Было также обнаружено, что добавление азитромицина к эпителиальным клеткам легких в культуре ALI приводило к индукции синтеза белков плотных контактов клаудина-1 и клаудина-4, окклюдина, а также молекулы соединительной адгезии А. Эти эффекты были обратимы и специфичны для азитромицина, поскольку подобного эффекта не отмечалось при добавлении к клеткам пенициллина или эритромицина [61]. Укрепление эпителиального барьера азитромицином вследствие воздействия на плотные контакты и другие молекулы адгезии может также быть обусловлено способностью азитромицина ингибировать эпителиально-мезенхимальный переход в эпителии легких, поскольку подавление молекул адгезии является ранним событием в рамках эпителиально-мезенхимального перехода [51]. Усиление барьерных свойств эпителия дыхательных путей на фоне применения азитромицина может также быть обусловлено его длительным периодом полураспада, накоплением внутри клеток и образованием ламиллярных гранул [44]. Кроме того, способность азитромицина подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов и ферментов внеклеточного матрикса, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП) 2 и 9, может стабилизировать микросреду и усиливать барьерные свойства эпителия [51].

#### Разработка неантибактериальных макролидов

Множество синтетических производных 14- и 15-членных макролидов рассматривались в качестве потенциальных неантибактериальных противовоспалительных/иммуномодулирующих препаратов. Одним из первых среди них было исследовано синтетическое производное эритромицина EM900, а впоследствии описан целый ряд его синтетических производных [62]. На сегодняшний день проведено большое количество экспериментальных исследований препарата EM900, результаты которых показали, что EM900 и его аналог EM703 подавляют всплеск окислительного стресса [63]. Подобно эритромицину, EM900 ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и гена

*MUC5AC* в эпителиальных клетках линии A549, подавляет секрецию слизи и сопоставим с кларитромицином в качестве ингибитора ИЛ-8, также известного как хемотаксический фактор нейтрофилов, в эпителиальных клетках носа человека в условиях *in vitro* [64]. В отличие от кларитромицина, EM900 также оказывает положительное влияние на выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа H1N1: предположительно, посредством воздействия на воспалительную активность в макрофагах [65]. Интересно, что, несмотря на отсутствие антибактериальной активности, применение EM900 также способствовало эрадикации *S.pneumoniae* у мышей после назальной инокуляции за счет стимуляции рекрутинга и активации макрофагов [66].

На сегодняшний день, на основе азитромицина и эритромицина синтезирован целый ряд неантибактериальных макролидов, обладающих противовоспалительным/иммуномодулирующим действием. Указанные препараты продемонстрировали в исследованиях противовоспалительные эффекты, обусловленные ингибированием активности воспалительных (M1-подобных) макрофагов или стимуляцией M2-подобных макрофагов [51]. Многие из этих соединений, также называемых иммунолидами, были предложены в качестве потенциальных эффективных средств лечения заболеваний, сопровождающихся повышением количества нейтрофилов, включая ХОБЛ, бронхоэктатическую болезнь, облитерирующий бронхит и муковисцидоз [23]. Другая группа соединений, макролактоныды (конъюгаты кортикостероида с макролидом), первоначально названные стеролидами, были синтезированы для аэрозольного применения при бронхиальной астме, но не получили распространения в клинической практике [24].

На протяжении последнего десятилетия в научных публикациях все большее внимание уделяется эпителиальной выстилке дыхательных путей как важнейшей анатомической структуре, необходимой для поддержания здоровья дыхательных путей посредством создания защитного барьера. Повреждение эпителия дыхательных путей приобретает все большее значение в свете присоединения вируса SARS-CoV-2 к числу факторов окружающей среды, служивших основными движущими силами ХОБЛ в мире на протяжении последних десяти лет. В этом контексте вызывает интерес синтез барриолидов – новых 15-членных макролидов, лишенных антибактериальной активности и предназначенных для укрепления эпителиального барьера и повышения целостности эпителия [51].

Разработка неантибактериальных макролидов обусловлена имеющимися данными об эффективности макролидов при их off-label применении с целью длительной терапии ряда заболеваний дыхательных путей. В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 можно ожидать сохранения наметившейся тенденции к избыточному назначению азитромицина и гидроксихлорохина, которая подкреплена результатами исследования, показавшего снижение титров вируса SARS-CoV-2 в носоглотке на фоне лечения пациентов комбинацией указанных лекарственных средств [67].

Таким образом, дальнейшая разработка неантибактериальных производных макролидов (в частности, азитромицина), с одной стороны, внесет важный вклад в эффективную терапию заболеваний, сопровождающихся воспалением и повреждением эпителия, а с другой стороны – позволит сохранить роль доступных на рынке макролидов в качестве эффективных антибактериальных препаратов.

## Литература

1. Park J.W., Yoon Y.J. Recent advances in the discovery and combinatorial biosynthesis of microbial 14-membered macrolides and macrolactones. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2019 Mar;46(3-4):445-458. doi: 10.1007/s10295-018-2095-4.
2. Шишкина А.В., Макарова Т.М., Терещенков А.Г. и соавт. Моделирование взаимодействий производных эритромицина с рибосомой. *Биохимия.* 2016. Т. 81. № 1. С. 106-114.
3. Imperi F., Leoni L., Visca P. Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2014 Apr 22;5:178. doi: 10.3389/fmicb.2014.00178.
4. Parnham M.J., Erakovic H.V., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
5. Kruger D., Prathapan P. Azithromycin: The first broad-spectrum therapeutic. *J Transl Autoimmun.* 2020 Aug 20;100062. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100062.
6. Gibson P.G., Yang I.A., Upham J.W. et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Aug 12;390(10095):659-668. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
7. Vermeersch K., Belmans A., Bogaerts K. et al. Treatment failure and hospital readmissions in severe COPD exacerbations treated with azithromycin versus placebo – a post-hoc analysis of the BACE randomized controlled trial. *Respir Res.* 2019 Oct 29;20(1):237. doi: 10.1186/s12931-019-1208-6.

8. Bush A. Azithromycin is the answer in paediatric respiratory medicine, but what was the question? *Paediatr Respir Rev.* 2020 Apr;34:67-74. doi: 10.1016/j.prrv.2019.07.002.
9. Reijnders T.D.Y., Saris A., Schultz M.J. et al. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):619-630. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30080-1.
10. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):590-615. doi: 10.1128/CMR.00078-09.
11. Kwiatkowska B., Maślińska M. Macrolide therapy in chronic inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:636157. doi: 10.1155/2012/636157.
12. Steel H.C., Theron A.J., Cockeran R. et al. Pathogen- and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:584262. doi: 10.1155/2012/584262.
13. Oliver M.E., Hinks T.S.C. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2163. doi: 10.1002/rmv.2163.
14. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):689-98. doi: 10.1056/NEJMoa1104623.
15. Uzun S., Djamin R.S., Kluytmans J.A. et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):361-8. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70019-0.
16. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1;195(5):557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
17. Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases. *Am J Med.* 2004 Nov 8;117 Suppl 9A:12S-19S. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.07.024.
18. Azuma A., Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology.* 2006 May;11(3):249-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00845.x.
19. Shinkai M., Henke M.O., Rubin B.K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther.* 2008 Mar;117(3):393-405. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.11.001.
20. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S. et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 1: biological mechanisms. *Respiration.* 2011;81(1):67-74. doi: 10.1159/000320319.
21. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N. et al. The immunomodulatory effects of macrolides—a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018 Mar 13;9:302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.
22. Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res.* 2020 Jun;48(6):300060520932104. doi: 10.1177/0300060520932104.
23. Fecik R.A., Nguyen P.L., Venkatraman L. Approaches to the synthesis of immunolides: selective immunomodulatory macrolides for cystic fibrosis. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2005 Nov;8(6):741-7.
24. Tomašković L., Komac M., Makaruha Stegić O. et al. Macrolactonolides: a novel class of anti-inflammatory compounds. *Bioorg Med Chem.* 2013 Jan 1;21(1):321-32. doi: 10.1016/j.bmc.2012.10.036.
25. Bartold P.M., du Bois A.H., Gannon S. et al. Antibacterial and immunomodulatory properties of azithromycin treatment implications for periodontitis. *Inflammopharmacology.* 2013 Aug;21(4):321-38. doi: 10.1007/s10787-012-0165-1.
26. Matzneller P., Krasniqi S., Kinzig M. et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1736-42. doi: 10.1128/AAC.02011-12.
27. Карпов О.И. Макролиды как противовоспалительные агенты. *Consilium Medicum.* 2006. Т. 8. № 10. С. 32-36.
28. Bosnar M., Kelnerić Z., Munić V. et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jun;49(6):2372-7. doi: 10.1128/AAC.49.6.2372-2377.2005.
29. Рвачева А.В., Стецюк О.У., Андреева И.В. Иммуномодулирующие свойства азитромицина: от экспериментальных данных к клиническому применению при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 3. С. 12-19.
30. Bailly S., Pocardalo J.J., Fay M. et al. Differential modulation of cytokine production by macrolides: interleukin-6 production is increased by spiramycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Oct;35(10):2016-9. doi: 10.1128/AAC.35.10.2016.
31. Morikawa K., Watabe H., Araake M. et al. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Jun;40(6):1366-70. doi: 10.1128/AAC.40.6.1366.
32. Новикова Л.Н., Лебедева Е.С., Двораковская И.В. и соавт. Оценка влияния антибиотиков на развитие экспериментального блеомицинового пневмофиброза. *Пульмонология.* 2008. № 2. С. 82-85.
33. Oishi K., Sonoda F., Kobayashi S. et al. Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infect Immun.* 1994 Oct;62(10):4145-52. doi: 10.1128/iai.62.10.4145-4152.1994.
34. Vrančić M., Banjanac M., Nujić K. et al. Azithromycin distinctively modulates classical activation of human monocytes in vitro. *Br J Pharmacol.* 2012 Mar;165(5):1348-60. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01576.x.
35. Bosnar M., Bosnjak B., Cuzic S. et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Oct;331(1):104-13. doi: 10.1124/jpet.109.155838.
36. Bosnar M., Čužić S., Bošnjak B. et al. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1 $\beta$  production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *Int Immunopharmacol.* 2011 Apr;11(4):424-34. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.010.
37. Gualdoni G.A., Lingscheid T., Schmetterer K.G. et al. Azithromycin inhibits IL-1 secretion and non-canonical inflammasome activation. *Sci Rep.* 2015 Jul 8;5:12016. doi: 10.1038/srep12016.
38. Simpson J.L., Powell H., Baines K.J. et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014 Aug 22;9(8):e105609. doi: 10.1371/journal.pone.0105609. eCollection 2014.
39. Culić O., Eraković V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol.* 2002 Aug 30;450(3):277-289. doi: 10.1016/s0014-2999(02)02042-3.
40. Marjanović N., Bosnar M., Michielin F. et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro. *Pharmacol Res.* 2011 May;63(5):389-97. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.001.
41. O'Reilly P.J., Jackson P.L., Wells J.M. et al. Sputum PGP is reduced by azithromycin treatment in patients with COPD and correlates with exacerbations. *BMJ Open.* 2013 Dec 23;3(12):e004140. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004140.

42. Бондаренко Н.С. Защитные эффекты регуляторного пептида пролил - глицил - пролина (PGP) при воспалении. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ). Биологический факультет. Москва, 2012.
43. Liu Y., Kam W.R., Ding J. et al. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea*. 2015 Mar;34(3):342-6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000351.
44. Arason A.J., Joelsson J.P., Valdimarsdottir B. et al. Azithromycin induces epidermal differentiation and multivesicular bodies in airway epithelia. *Respir Res*. 2019 Jun 24;20(1):129. doi: 10.1186/s12931-019-1101-3.
45. Gouzou M., Ramezani M., Bassiouni A. et al. Antibiotics affect ROS production and fibroblast migration in an in-vitro model of sinonasal wound healing. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Mar 19;10:110. doi: 10.3389/fcimb.2020.00110.
46. Wuyts W.A., Willems S., Vos R. et al. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model. *Exp Lung Res*. 2010 Dec;36(10):602-14. doi: 10.3109/01902148.2010.492895.
47. Banerjee B., Musk M., Sutanto E.N. et al. Regional differences in susceptibility of bronchial epithelium to mesenchymal transition and inhibition by the macrolide antibiotic azithromycin. *PLoS One*. 2012;7(12):e52309. doi: 10.1371/journal.pone.0052309.
48. Pu Y., Liu Y., Liao S. et al. Azithromycin ameliorates OVA-induced airway remodeling in Balb/c mice via suppression of epithelial-to-mesenchymal transition. *Int Immunopharmacol*. 2018 May;58:87-93. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.016.
49. Yatsunami J., Hayashi S. Fourteen-membered ring macrolides as anti-angiogenic compounds. *Anticancer Res*. Nov-Dec 2001;21(6B):4253-8.
50. Uehara H., Das S.K., Cho Y.K. et al. Comparison of the anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of two antibiotics: clarithromycin versus moxifloxacin. *Curr Eye Res*. 2016 Apr;41(4):474-84. doi: 10.3109/02713683.2015.1037926.
51. Krickler J.A., Page C.P., Gardarsson F.R. et al. Nonantimicrobial Actions of Macrolides: Overview and Perspectives for Future Development. *Pharmacol Rev*. 2021 Oct;73(4):233-262. doi: 10.1124/pharmrev.121.000300.
52. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. et al. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):581-7. doi: 10.1164/rccm.200212-1437OC.
53. Kawamoto Y., Morinaga Y., Kaku N. et al. A novel macrolide, solithromycin suppresses mucin overexpression induced by *Pseudomonas aeruginosa* LPS in airway epithelial cells. *J Infect Chemother*. 2020 Sep;26(9):1008-1010. doi: 10.1016/j.jiac.2020.06.014.
54. Imamura Y., Yanagihara K., Mizuta Y. et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Sep;48(9):3457-61. doi: 10.1128/AAC.48.9.3457-3461.2004.
55. Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):205-19. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x.
56. Barnes P.J., Burney P.G., Silverman E.K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 3;1:15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76.
57. Martínez-Rivera C., Crespo A., Pinedo-Sierra C. et al. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations. *Respir Med*. 2018 Feb;135:22-28. doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.013.
58. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010 Jun;19(116):127-33. doi: 10.1183/09059180.00003510.
59. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Т. 30. № 4. С. 52-59.
60. Slater M., Torr E., Harrison T. et al. The differential effects of azithromycin on the airway epithelium in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 May;50(5):1805-12. doi: 10.1128/AAC.50.5.1805-1812.2006.
61. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G.H. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 May;50(5):1805-12. doi: 10.1128/AAC.50.5.1805-1812.2006.
62. Sugawara A, Sueki A, Hirose T et al. Novel 12-membered non-antibiotic macrolides, EM900 series with anti-inflammatory and/or immunomodulatory activity; synthesis, structure-activity relationships and in vivo study. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012 Sep;65(9):487-90. doi: 10.1038/ja.2012.51.
63. Nozoe K., Aida Y., Fukuda T. et al. Mechanisms of the macrolide-induced inhibition of superoxide generation by neutrophils. *Inflammation*. 2016 Jun;39(3):1039-48. doi: 10.1007/s10753-016-0333-3.
64. Wakayama N., Matsune S., Takahara E. et al. Anti-inflammatory effects of EM900 on cultured human nasal epithelial cells. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(5):265-270. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2018\_85-42.
65. Sugamata R., Sugawara A., Nagao T. et al. Leucomycin A3, a 16-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A virus infection and disease progression. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014 Mar;67(3):213-22. doi: 10.1038/ja.2013.132.
66. Iwanaga N., Nakamura S., Oshima K. et al. Macrolides promote CCL2-mediated macrophage recruitment and clearance of nasopharyngeal pneumococcal colonization in mice. *J Infect Dis*. 2015 Oct 1;212(7):1150-9. doi: 10.1093/infdis/jiv157.
67. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

## Сведения об авторах

Скрябина Анна Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>;

Никифоров Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>;

Шахмарданов Мурад Зияудинович – д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>;

Застрожин Михаил Сергеевич – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», доцент кафедры наркологии РМАНПО, <https://orcid.org/0000-0002-3964-9726>;

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

Поступила 24.11.2021 г.