

Два полюса противовоспалительного действия азитромицина

Е. Н. Лазарева, ORCID: 0000-0002-6081-1740, elniklazareva@yandex.ru

Ж. Б. Понежева, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

Ю. В. Кузнецова, ORCID: 0009-0007-5629-3972, Juliavpavluk@mail.ru

Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Резюме. Прорыв в лечении инфекционных заболеваний произошел с началом эры антибиотиков. Эпидемиологические исследования в отношении внутриклеточных возбудителей, таких как микоплазмы, хламидии, кампилобактерии и легионеллы, в XX веке послужили стимулом для разработки и внедрения в клинику новых антибиотиков из группы макролидов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и микробиологическими параметрами. Высокая биодоступность, низкие дозировки и малая кратность введения, широкий спектр действия на патогены, хорошая клиническая и биологическая переносимость новых генераций макролидов способствовали улучшению клинической эффективности при лечении многих инфекционных болезней и бактериальных осложнений в хирургической практике. На сегодняшний день существуют три поколения представителей этой группы, одним из них является азитромицин. Данный антибиотик получен в результате модификации эритромицина путем включения атома азота в лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода, при этом кольцо превращается в 15-членное. Способность азитромицина концентрироваться в макрофагах, влиять на белки барьерной активности эпителия дыхательных путей, проявлять антифибротический эффект с ремоделированием соединительной ткани, а также проявлять противовирусную активность, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие позволяет позиционировать этот макролид как перспективное противовоспалительное фармакологическое средство с широким спектром применения при различных патологических состояниях. В последнее десятилетие прогрессивные клинические исследования и исследования *in vitro* свидетельствуют о растущем признании фармакологического профиля азитромицина как лекарственного препарата.

Ключевые слова: азитромицин, зонулин, фибробласты, металлопротеазы, олигодендроциты.

Для цитирования: Лазарева Е. Н., Понежева Ж. Б., Кузнецова Ю. В. Два полюса противовоспалительного действия азитромицина // *Лечащий Врач*. 2023; 5 (26): 42-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.5.007

Two poles of the anti-inflammatory action of azithromycin

Elena N. Lazareva, ORCID: 0000-0002-6081-1740, elniklazareva@yandex.ru

Zhanna B. Ponezheva, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

Yuliya V. Kuznetsova, ORCID: 0009-0007-5629-3972, Juliavpavluk@mail.ru

Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

Abstract. A breakthrough in the treatment of infectious diseases occurred with the advent of the era of antibiotics. Epidemiological studies on intracellular pathogens such as mycoplasmas, chlamydia, campylobacter and legionella in the 20th century served as an incentive for the development and introduction into the clinic of new macrolide antibiotics with improved pharmacokinetic and microbiological parameters. High bioavailability, low dosages and low frequency of administration, a wide spectrum of action on pathogens, good clinical and biological tolerance of new generations of macrolides contributed to the improvement of clinical efficacy in the treatment of many infectious diseases and bacterial complications in surgical practice. To date, there are three generations of representatives of this group, one of them is azithromycin. This antibiotic was obtained by modifying erythromycin by including a nitrogen atom in the lactone ring between the 9th and 10th carbon atoms, while the ring becomes 15-membered. The ability of azithromycin to concentrate in macrophages, affect proteins of the barrier activity of the respiratory tract epithelium, exhibit an antifibrotic effect with the ability to remodel connective tissue, as well as exhibit antiviral activity, antioxidant and immunomodulatory effects, allows positioning this macrolide as a promising anti-inflammatory pharmacological agent with a wide range of applications in various pathological conditions states. In the last decade, progressive clinical and *in vitro* studies have indicated a growing acceptance of the pharmacological profile of azithromycin as a drug.

Keywords: azithromycin, zonulin, fibroblasts, metalloproteases, oligodendrocytes.

For citation: Lazareva E. N., Ponezheva Zh. B., Kuznetsova Yu. V. Two poles of the anti-inflammatory action of azithromycin // *Lechaschi Vrach*. 2023; 5 (26): 42-46. DOI: 10.51793/OS.2023.26.5.007

Более 200 лет тому назад население Земли составляло всего миллиард человек, а средняя продолжительность жизни — максимум 40 лет. За все время существования человечество сталкивалось со множеством испытаний, и, пожалуй, самыми страшными были и остаются пандемии и эпидемии, при которых ранее опустошались целые деревни и города, происходили смены политических формаций. Представления об этиологии инфекционных болезней возникли еще в античном мире. Однако прорыв в их лечении наметился только в XX веке, когда стали широко применять пенициллин, при этом смертность сократилась в разы, а прирост населения увеличился более чем в 4 раза. С открытием этого вещества началась новая эра антибиотиков.

Начиная с 1940-х годов каждое десятилетие ознаменовывалось регистрацией новых групп антибиотиков. Эпидемиологические исследования в отношении внутриклеточных возбудителей (микоплазм, хламидий, кампилобактерий и легионелл) в 1970–1990-е послужили стимулом для разработки и внедрения в клинику новых антибиотиков из группы макролидов, обладающих улучшенными фармакокинетическими и микробиологическими параметрами. Высокая биодоступность, низкие дозировки и малая кратность введения, широкий спектр действия на патогены, хорошая клиническая и биологическая переносимость новых генераций макролидов способствовали улучшению клинической эффективности лечения многих инфекционных болезней и бактериальных осложнений в хирургической практике.

Сегодня существуют три поколения представителей этой группы, где последнюю нишу занимает азитромицин. Данный антибиотик получен путем модификации эритромицина в результате включения атома азота в лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода, при этом кольцо превращается в 15-членное [1]. Такое изменение структуры молекулы активного вещества обуславливает абсолютную пероральную биодоступность препарата в отличие от 14-членных макролидов. За счет концентрирования азитромицина в фагоцитах с превышением сывороточного уровня более чем в 200 раз с последующей его доставкой к очагам инфекции однократный прием в дозе 500 мг позволяет длительно сохранять минимальную ингибирующую активность (MIC₉₀) препарата, тем самым поддерживая антибактериальный эффект в течение 68 часов [2].

Бактериостатические свойства в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая хламидии и легионеллы, а в больших концентрациях и бактерицидный эффект достигаются за счет ингибирования синтеза бактериального белка путем нацеливания на 50S-субъединицу чувствительной бактериальной рибосомы. Через ван-дер-ваальсовы связи азитромицин размещается в участке вблизи пептидилтрансферазного центра 23S рРНК, называемого выходным туннелем зарождающегося пептида, и частично перекрывает его [3].

Для повышения биодоступности при пероральном введении на сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке присутствует диспергируемая форма таблеток азитромицина, в частности, Азитромицин ЭКСПРЕСС. Принципиальным отличием от таких традиционных лекарственных форм, как таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и капсулы, является их производство по технологии прессования с применением гранулирования. Данная лекарственная форма в течение короткого времени обра-

зует в водной среде мелкодисперсную взвесь частиц в виде суспензии с быстрым и равномерным высвобождением действующего вещества. Как при приеме внутрь таблетки «ЭКСПРЕСС» этого макролида, так и при растворении ее в 50 мл воды перед употреблением сохраняется оптимальное соотношение «антибиотик/стабилизатор» в разовой дозе, чего не всегда удается достичь при создании жидкой лекарственной формы — суспензии.

Также необходимо отметить удобство применения лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток с возможностью приготовления суспензии в виде одноразовой дозы при отсутствии необходимости проглатывания таблетки целиком у пациента с дисфагией той или иной степени выраженности. Исследование кинетики растворения диспергируемых таблеток продемонстрировало более стабильную кинетику растворения, которая в меньшей степени зависела от кислотности среды по сравнению с традиционными технологиями изготовления лекарственных форм, что сопровождается более высокой клинической эффективностью с низким риском развития нежелательных реакций (НЯ) при приеме препарата.

В последнее десятилетие прогрессивные клинические исследования и исследования *in vitro* свидетельствуют о растущем признании фармакологического профиля азитромицина как лекарственного препарата, обладающего противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

На сегодняшний день известно, что апикальные соединительные комплексы, состоящие из зонулина-1, клаудина, окклюдина, адгезивного белка E-кадгерина, поддерживают барьерную функцию эпителия дыхательных путей (ДП) [4, 5]. Клинические данные подтвердили, что экспрессия этих белков ухудшает не только физиологическую барьерную активность эпителия ДП, но и дополнительно подвергает субэпителиальные слои воздействию экзогенных веществ, что приводит к ряду патологических процессов, таких как воспаление, ремоделирование, гиперреактивности ДП. Именно эти структурно-морфологические изменения являются ключевым звеном в возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в лечении которой достигнут большой прогресс, в то же время современные методы лечения в основном являются паллиативными [4].

Для пациентов со стабильной ХОБЛ, у которых развиваются обострения на фоне терапии ингаляционными бронходилататорами и глюкокортикоидами, в качестве противовоспалительного средства был предложен азитромицин. Вначале его применяли как антибактериальный препарат широкого спектра действия на грамположительные, грамотрицательные и атипичные бактерии в периоды обострения ХОБЛ, однако несколько рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали значительное снижение частоты обострений ХОБЛ при длительном лечении этим макролидом [5, 6]. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ непрерывная терапия азитромицином в сочетании с небулизированным колистином способствовала предотвращению обострения ХОБЛ, а профилактический прием препарата снижал частоту обострений и улучшал качество жизни пациентов с ХОБЛ [7, 8].

В некоторых работах отмечали прямой антиоксидантный эффект азитромицина. Благодаря своей химической структуре он способен путем неионной диффузии проникать в клетки с наибольшим сосредоточением кислых лизосом внутри. Так, легочные макрофаги, взятые у пациентов после

трансплантации легких и получавших азитромицин в дозе 250 мг три раза в неделю, значительно лучше переносили воздействие окислителей, а их лизосомы были эффективно защищены от активных форм кислорода, несмотря на то, что уровень Fe^{2+} с минимальной концентрацией глутатиона значительно превышал уровень здоровых лиц. При этом цитопротекторная активность азитромицина в молярном выражении была намного выше, чем у высокомолекулярного производного Fe-хелатора десферриоксамина или хлорида аммония. Данный результат подкреплен и клиническими наблюдениями в течение 2 лет за реципиентами трансплантата, которые на азитромицине демонстрировали значительно меньшую частоту возникновения синдрома облитерирующего бронхита, чем получавшие плацебо [9].

Известно, что структурное и последующее функциональное разрушение эпителиального барьера является типичным признаком хронического воспаления ДП. В экспериментальных условиях на мышинной модели, индуцированной оксидом серы, было доказано, что лечение азитромицином способствовало снижению воспалительной реакции и значительно уменьшению количества поврежденных эпителиальных клеток после травмы, а также существенно улучшило характеристики эпидермиса (частично за счет усиления регуляции синтеза белков плотных соединений в эпителиальных клетках бронхов) [10, 11]. Помимо этого, азитромицин повышал уровень экспрессии ядерного фактора, связанного с эритроидом 2, фактора 2 (Nrf2), антиоксидантного фактора транскрипции, тем самым подавляя воспалительную реакцию, вызванную воздействием табачного дыма [12].

Экспериментальные и клинические наблюдения, проведенные Y. Song и соавт. (2023 г.), определили механизм негативного воздействия табачного дыма, который заключался в деградации белка TJ ZO-1 и белка AJ E-кадгерина с последующим снижением трансэндотелиального сопротивления, а также в повышении секреции провоспалительных цитокинов и стимуляции апоптоза клеток эпителия ДП [5]. Кроме того, другими исследователями было отмечено, что предварительная обработка азитромицином эпителиального барьера ДП способствовала ингибированию секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 в эпителиальных клетках бронхов, подвергшихся воздействию табачного дыма при курении [13].

Известно, что табачный дым достаточно сильно снижает уровень содержания глутатиона (GSH) в эпителии ДП за счет уменьшения концентрации основных молекул и активности ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме GSH [5]. GSH — это небелковое тиоловое соединение, защищающее клетку от токсичных свободных радикалов, определяя окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды, регулирующие клеточную пролиферацию, апоптоз, иммунную функцию и фиброгенез [14].

Еще в ранних работах указывали на антиоксидантный потенциал азитромицина, но не связывали его с влиянием на GSH и глутамат-цистеинлигазу (GCL). Тогда как на сегодняшний день доказаны значение сигнального пути Nrf2/GCL/GSH в поддержании барьерной функции эпителия ДП и регуляция его деятельности азитромицином через контроль метаболизма GSH. Азитромицин в значительной степени препятствовал подавлению Nrf2, которое было вызвано табачным дымом, *in vitro* и *in vivo*. Однако его воздействие зависело от активности сигнального пути Nrf2/GCL/GSH. При исходно незначительной экспрессии Nrf2, E-кадгерина и ZO-1 в контрольных клетках азитромицин практически

не влиял на Nrf2, но при увеличении степени выраженности влияния ксенобиотика он оказывал подавляющее действие [5]. В благоприятных условиях азитромицин не влиял на уровни ИЛ-6, GCL и GSH, что указывало на отсутствие отрицательного воздействия препарата на функционирование и стабильность нормальных клеток [15].

В начале XX века хронические воспалительные заболевания тканей пародонта (ХП), известные с давних времен, регистрировали преимущественно у лиц старше 40 лет с частотой от 30% до 98%. Начиная с 90-х годов прошлого столетия возраст больных ХП значительно помолодел. Заболевание характеризуется прогрессирующей атрофией зубных ячеек альвеолярных отростков и склеротическим изменением костной ткани. Основным методом лечения ХП является полное либо частичное удаление зубного налета и прием антибиотиков широкого спектра действия.

В клинических наблюдениях N. P. Lang и соавт. (2008 г.) при лечении больных с данной патологией наблюдали наилучший терапевтический результат при применении азитромицина в сравнении с другими антибиотиками и связывали это не только с воздействием на бактериальные возбудители, но и с противовоспалительным эффектом. В. Tokgoz и соавт. (2004) в своих работах указывали на регресс гиперплазии десен под влиянием азитромицина, которая была вызвана циклоспорином у пациентов после трансплантации почки.

В 2008 г. J.-Y. Kim и соавт. обнаружили, что у лиц, перенесших трансплантацию почек и получавших циклоспорин, данный макролид ингибировал пролиферацию фибробластов десны и активацию матриксных металлопротеиназ 1 и 2 (MMP-1 и MMP-2), играющих центральную роль в деградации коллагена, в результате чего происходила блокировка клеточной пролиферации и синтеза коллагена. Проведенный A. Kamemoto и соавт. в 2009 г. сравнительный анализ стимуляции выработки ИЛ-8 в фибробластах десны человека между макролидами выявил статистически значимое увеличение его уровня под влиянием азитромицина, что обосновывало более продолжительную стимуляцию миграции нейтрофилов к очагу воспаления у больных с ХП. Однако в более ранних работах сообщалось, что индуцированная экспрессия воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 липополисахаридом (ЛПС) была снижена под воздействием азитромицина. Противоречивость этих данных была вновь рассмотрена в экспериментальных исследованиях, где в ответ на стимуляцию ЛПС под влиянием азитромицина увеличивалась экспрессия MMP-1, генов *IL-6*, *IL-8* и стимулировалось фосфорилирование ядерного фактора каппа В (NF- κ B) в фибробластах десны человека. В то же время в фибробластах периодонтальных связок человека данный антибиотик не влиял на экспрессию проанализированных генов. Соответственно были сделаны выводы о способности азитромицина ремоделировать соединительную ткань за счет модификации воспалительной реакции увеличением экспрессии MMP-1 [16].

В последние годы интерес к использованию антибиотиков для лечения ревматоидного артрита (РА) возрос и обусловлен тем, что эти препараты препятствуют выработке простагландинов и лейкотриенов, поглощают свободные кислородные радикалы, ингибируют экспрессию синтазы оксида азота и усиливают действие природных ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Так, на модели артрита, индуцированного коллагеном, под влиянием азитромицина значительно уменьшалась выраженность отека

суставов, приостанавливалось разрушение суставного хряща и кости, наблюдалось уменьшение деформации и синовита у лабораторных животных. Эти данные свидетельствовали о терапевтическом потенциале азитромицина при РА.

Известно, что хронический стресс эндоплазматического ретикулума при РА способствует повышению экспрессии глюкокорегулируемого белка 78 (GRP78). Это служит основной причиной гиперпролиферации, избыточной продукции провоспалительных цитокинов в фибробластоподобных синовиоцитах и приобретения ими устойчивости к апоптозу, в результате происходит рост паннуса и ангиогенез. В данной ситуации также важен баланс мембранного гомеостаза, который зависит от активности биосинтеза холестерина, жирных кислот и контролируется белками, связывающими регуляторный элемент стерола (SREBP). Выраженная активность SREBP увеличивает экспрессию генов холестерина и липидогенных генов, что приводит к токсическому накоплению холестерина, липидов и индуцированию апоптоза. Прием азитромицина способствовал диссоциации SREBP от GRP78 и увеличению экспрессии генов, нацеленных на SREBP, при этом в процесс биосинтеза холестерина и липидов вовлекалось значительное количество поврежденных генов. Полученные данные указывают на то, что активация развернутого белкового ответа является дополнительной эффекторной программой, с помощью которой азитромицин оказывает свое противоартритное действие и может быть рассмотрен для применения в терапии больных РА [17].

Известно, что у младенцев с очень низкой массой тела при рождении клеточными мишенями при повреждении белого вещества головного мозга являются олигодендроциты (ОДЦ). Микроглия играет важную роль в индуцированном воспалении с повреждением ОДЦ. В экспериментальных условиях на крысах выявлена способность азитромицина предохранять ОДЦ от цитотоксичности, вызванной ЛПС путем блокирования активации микроглии. В присутствии данного макролида отмечалось значительное снижение концентрации TNF- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в кондиционированной среде микроглии, обработанной LPS, а также блокирование ядерной транслокации микроглиального ядерного фактора κ B p65. В результате азитромицин улучшал выживаемость ОДЦ и предотвращал их гибель. Эти данные указывают на то, что азитромицин является мощным ингибитором активации микроглии и может иметь терапевтический потенциал при применении у младенцев с очень низкой массой тела при рождении [18].

На сегодняшний день в экспериментальных и клинических исследованиях доказан противовирусный эффект азитромицина. Так, например, М. Menzel и соавт. (2016) регистрировали уменьшение репликации риновирусов и их высвобождение из эпителиальных клеток бронхов в присутствии азитромицина, а Е. Bosseboeuf и соавт. (2018) отмечали его способность тормозить репликацию вируса Зика в клетках Vero, а Н. Retallack и соавт. (2016) — снижать пролиферацию вируса с уменьшением цитопатического эффекта [19–21]. Подобные результаты продемонстрированы и в отношении вируса Эбола и лихорадки Денге [22–24]. Исследования D. H. Tran и соавт. (2019) указывали на то, что азитромицин подавляет проникновение вируса гриппа *A(H1N1)* в клетку-хозяина на ранней стадии инфекции и его действие не зависит от параллельного применения других этиотропных препаратов [25].

Ингибирование репликации *SARS-CoV-2* азитромицином было выявлено в опытах на клетках Vero, предварительно

обработанных препаратом, и объяснено тем, что этот макролид повышает pH крови, являясь слабым основанием, и создает неблагоприятные условия для выхода вируса из клетки-мишени после репликации, подобно другим вирусам, например, ВИЧ и гриппа [26]. Также считают, что азитромицин влияет и на другой рецептор *SARS-CoV-2* — CD147, снижая экспрессию матриксных металлопротеиназ, связанных с ним, что в конечном итоге приводит к ингибированию проникновения вируса в клетку [27]. Данная гипотеза опирается на ранее установленный факт ингибирования инвазии *Plasmodium falciparum* азитромицином [28]. В некоторых клинических наблюдениях за 1430 госпитализированными пациентами с COVID-19 продемонстрировано, что лечение азитромицином способствовало более низкой госпитальной смертности, тогда как у больных, принимавших гидроксихлорохин, данная тенденция отсутствовала [29].

Таким образом, за последние 50 лет наше восприятие азитромицина как препарата с антибактериальной активностью значительно расширилось. Его свойство концентрироваться в макрофагах, влиять на белки барьерной активности эпителия ДП, проявлять антифибротический эффект со способностью ремоделировать соединительную ткань, а также проявлять противовирусную активность, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие позволяет позиционировать этот макролид как перспективное противовоспалительное лекарственное средство с широким спектром применения при различных патологических состояниях. Возможность азитромицина модулировать множество физиологических процессов и иммунологических подсистем без существенного ущерба для гомеостаза позволяет отнести этот препарат к разряду безопасных, краткосрочных, адаптированных методов лечения. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Peters D. H., Friedel H. A., Mctavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy // *Drugs*. 1992; 44: 750–799. <https://doi.org/10.2165/00003495-199244050-00007>.
2. Kong F. Y., Rupasinghe T. W., Simpson J. A., et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men // *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174372. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174372>.
3. Heidary M., Samangani A. E., Kargari A., et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin // *J Clin Lab Anal*. 2022; 36 (6): e24427. <https://doi.org/10.1002/jcla.24427>.
4. Aghapour M., Raee P., Moghaddam S. J., et al. Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of cigarette smoke exposure // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58 (2): 157–169. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0200TR>.
5. Song Y., Fu W., Zhang Y., et al. Azithromycin ameliorated cigarette smoke-induced airway epithelial barrier dysfunction by activating Nrf2/GCL/GSH signaling pathway // *Respir Res*. 2023; 24: 69. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02375-9>.
6. Firth A., Prathapan P. Azithromycin: the first broad-spectrum therapeutic // *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112739. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112739>.
7. Montón C., Prina E., Pomares X., et al. Nebulized colistin and continuous cyclic azithromycin in severe COPD patients with chronic bronchial infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective cohort study //

- Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 2365-2373. <https://doi.org/10.2147/COPD.S209513>.
8. Albert R. K., Connett J., Bailey W. C., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD // *N Engl J Med*. 2011; 365 (8): 689-698. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>.
 9. Persson H. L., Vainikka L. K., Sege M., et al. Leaky lysosomes in lung transplant macrophages: azithromycin prevents oxidative damage // *Respir Res*. 2012; 13 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-83>.
 10. Joelsson J. P., Krickler J. A., Arason A. J., et al. Azithromycin ameliorates sulfur dioxide-induced airway epithelial damage and inflammatory responses // *Respir Res*. 2020; 21 (1): 233. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01489-8>.
 11. Arason A. J., Joelsson J. P., Valdimarsdottir B., et al. Azithromycin induces epidermal differentiation and multivesicular bodies in airway epithelia // *Respir Res*. 2019; 20 (1): 129. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1101-3>.
 12. Jain S., Durugkar S., Saha P., et al. Effects of intranasal azithromycin on features of cigarette smoke-induced lung inflammation // *Eur J Pharmacol*. 2022; 915: 174467. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174467>.
 13. Naderi N., Farias R., Abou Rjeili M., et al. Investigating the effect of pretreatment with azithromycin on inflammatory mediators in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke // *Exp Lung Res*. 2021; 47 (2): 98-109. <https://doi.org/10.1080/01902148.2020.1857470>.
 14. Dalle-Donne I., Garavaglia M. L., Colombo G., et al. Cigarette smoke and glutathione: focus on in vitro cell models // *Toxicol In Vitro*. 2020; 65: 104818. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104818>.
 15. Hassanein E. H. M., Sayed G. A., Alzoghaibi A. M., et al. Azithromycin mitigates cisplatin-induced lung oxidative stress, inflammation and necroptosis by upregulating SIRT1, PPAR γ , and Nrf2/HO-1 signaling // *Pharmaceuticals-Base*. 2022; 16 (1): 52. <https://doi.org/10.3390/ph16010052>.
 16. Nagano T., Yamaguchi T., Kajiyama S., et al. Effect of Azithromycin on Proinflammatory Cytokine Production in Gingival Fibroblasts and the Remodeling of Periodontal Tissue // *J Clin Med*. 2021; 10 (1): 99. <https://doi.org/10.3390/jcm10010099>.
 17. Zhang, Y., Ge, L., Song, G., et al. Azithromycin alleviates the severity of rheumatoid arthritis by targeting the unfolded protein response component of glucose-regulated protein 78 (GRP78) // *Br J Pharmacol*. 2022; 179 (6): 1201-1219. <https://doi.org/10.1111/bph.15714>.
 18. Ramarao S., Pang Y., Carter K., Bhatt A. Azithromycin Protects Oligodendrocyte Progenitor Cells against Lipopolysaccharide-Activated Microglia-Induced Damage // *Dev Neurosci*. 2022; 44 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1159/000519874>.
 19. Menzel M., Akbarshahi H., Bjermer L., Uller L. Azithromycin induces antiviral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients // *Sci Rep*. 2016; 28 (6): 28698. <https://doi.org/10.1038/srep28698>.
 20. Bosseboeuf E., Aubry M., Nhan T., et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus // *J Antivir Antiretrovir*. 2018; 10 (1): 6-11. <https://doi.org/10.4172/1948-5964.1000173>.
 21. Retallack H., Di Lullo E., Arias C., et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (50): 14408-14413. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>.
 22. Kouznetsova J., Sun W., Martínez-Romero C., et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs // *Emerg Microb Infect*. 2014; 3 (12): e84. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.88>.
 23. Du X., Zuo X., Meng F., et al. Combinatorial screening of a panel of FDA-approved drugs identifies several candidates with anti-Ebola activities // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 522 (4): 862-868. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.065>.
 24. Li C., Zu S., Deng Y. Q., et al. Azithromycin protects against Zika virus infection by upregulating virus-induced type I and III interferon responses // *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (12): e00394-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00394-19>.
 25. Tran D. H., Sugamata R., Hirose T., et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1)pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J. Antibiot (Tokyo)*. 2019; 72 (10): 759-768. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0204-x>.
 26. Touret F., Gilles M., Barral K., et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication // *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 13093. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>.
 27. Damle B., Vourvahis M., Wang E., et al. Clinical pharmacology perspectives on the antiviral activity of azithromycin and use in COVID-19 // *Clin Pharmacol. Ther*. 2020; 108 (2): 201-211. <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>.
 28. Wilson D. W., Goodman C. D., Sleebs B. E., et al. Macrolides rapidly inhibit red blood cell invasion by the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum* // *BMC Biol*. 2015; 18 (13): 52. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0162-0>.
 29. Khezri M. R., Zolbanin N. M., Ghasemnejadberenji N. M., Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection // *Eur J Pharmacol*. 2021; 15: 905: 174191. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174191>.

Сведения об авторах:

Лазарева Елена Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, российская инспекция по защите прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; elniklazareva@yandex.ru

Понезева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, российская инспекция по защите прав потребителей и благополучия человека;

111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru
Кузнецова Юлия Васильевна, ординатор клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, российская инспекция по защите прав потребителей и благополучия человека; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; Juliaavpavluk@mail.ru.

Information about the authors:

Elena N. Lazareva, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; elniklazareva@yandex.ru

Zhanna B. Ponezeva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Yuliya V. Kuznetsova, clinical resident of the Clinical Department at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; Juliaavpavluk@mail.ru

Поступила/Received 02.05.2023

Принята в печать/Accepted 04.05.2023

Азитромицин ЭКСПРЕСС

phs Фармстандарт

Антибиотик из группы макролидов-азалидов



АНТИБИОТИК С УЛУЧШЕННЫМИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ в форме диспергируемых таблеток*¹



Снижен риск **побочных реакций** со стороны ЖКТ*¹



Приятный
фруктовый вкус²



Показан **для взрослых и детей** старше 12 лет с массой тела > 45 кг²



Два варианта приема -
таблетку проглотить или
растворить в воде и выпить²

ДРУГИЕ АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ «ЭКСПРЕСС»:



Реклама

*по сравнению с другими пероральными формами 1. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии». 2. Инструкция по медицинскому применению Азитромицин Экспресс. Информация предназначена для специалистов здравоохранения