



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.296>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими антибиотиками

О.А. Громова, И.Ю. Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Антибиотики различаются спектром воздействия на бактериальные патогены, в т.ч. их антибиотикорезистентные штаммы. Установление спектров действия антибиотиков и механизмов резистентности к ним является важной задачей для поиска эффективной и безопасной антибиотикотерапии.

Цель: хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими макролидами (джозамицином, азитромицином, кларитромицином) и респираторным фторхинолоном (моксифлоксацином).

Материал и методы. Оценка проведена посредством современных методов анализа (теорий анализа размеченных графов, метрического анализа данных, комбинаторной теории разрешимости, топологической теории анализа плохо формализованных задач), развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию.

Результаты. Хемоинформационное и фармакоинформационное профилирование показало существенные отличия молекулы спирамицина от молекул сравнения с точки зрения эффективности, безопасности и механизмов действия. Отмечены характерные особенности действия спирамицина: ингибирование синтеза белка посредством воздействия на рибосому с возможными ингибированием бактериальной топоизомеразы, синтеза ДНК, снижением потенциала и дестабилизации мембран, в т.ч. через ионофорные механизмы. Анализ корреляций между хомогенными профилями указал на выраженную схожесть эффектов трех из пяти исследованных молекул (джозамицина, азитромицина, кларитромицина) при существенном отличии действия спирамицина от свойств других исследованных макролидов. Механизмы резистентности к спирамицину потенциально включают гены из функциональных групп «сборка наружной мембраны грамотрицательных бактерий», «транспорт сорбитола», «трансмембранный транспортер L-лейцина» и др. Спирамицин характеризовался наилучшим профилем безопасности с точки зрения антимикронутриентных эффектов (увеличение риска выведения жизненно важных микронутриентов всего на 7%).

Заключение. Существенное отличие хомогенных, хемоинформационных и фармакоинформационных профилей спирамицина от остальных антибиотиков (в т.ч. других макролидов) позволяет предполагать низкую резистентность к спирамицину на уровне популяций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

антибиотики, макролиды, механизмы действия, механизмы резистентности, фармакоинформатика, Дорамитцин ВМ

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими антибиотиками. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (1): xx–xx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.296>.

Chemoinformatic study of spiramycin in comparison with other antibiotics

O.A. Gromova, I.Yu. Torshin

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Antibiotics have different spectra of action on bacterial pathogens, including their antibiotic-resistant strains. Establishing the spectra of action of antibiotics and mechanisms of resistance to them is an important task for finding effective and safe antibiotic therapy.

Objective: a chemoinformatic study of the macrolide spiramycin in comparison with moxifloxacin, josamycin, azithromycin, and clarithromycin.

Material and methods. The analysis was carried out using modern data analysis methods (theories of labeled graph analysis, metric data analysis, combinatorial solvability theory, topological theory of ill-formalized problem analysis) developed within the algebraic approach to recognition.

Results. Chemomicrobiomic and pharmacoinformatic profiling of spiramycin indicated significant differences between the spiramycin molecule and the comparison molecules in terms of efficacy, safety and mechanisms of action. Characteristic features of spiramycin action were inhibition of protein synthesis by influencing the ribosome, with possible inhibition of bacterial topoisomerase, DNA synthesis and with anti-membrane activity, including through ionophore mechanisms. Analysis of correlations between chemogenomic profiles of molecules indicated a pronounced similarity of the effects of three of the five studied molecules (josamycin, azithromycin, clarithromycin) with a significant difference in the effects of spiramycin from the effects of other studied macrolides. Mechanisms of resistance to spiramycin potentially include genes from the functional groups “assembly of the outer membrane of gram-negative bacteria”, “sorbitol transport”, “transmembrane transporter of L-leucine”, etc. Spiramycin was characterized by the best safety profile in terms of antimicronutrient effects (increase in the risk of excretion of a particular micronutrient by only 7%).

Conclusion. The significant difference between the chemogenomic, chemomicrobiomic and pharmacoinformatic profiles of spiramycin and other antibiotics (including other macrolides) suggests low resistance to spiramycin at the population level.

KEYWORDS

antibiotics, macrolides, mechanisms of action, resistance mechanisms, pharmacoinformatics, Spiramycin WM

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu. Chemoinformatic study of spiramycin in comparison with other antibiotics. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (1): xx–xx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.296>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Спирамицин – природный антибиотик из группы макролидов (с 16-членным макроциклическим лактонным кольцом). Макролиды имеют весьма высокий уровень безопасности и в целом хорошо переносятся пациентами различного возраста
- ▶ По сравнению с другими макролидами спирамицин обладает менее выраженными побочными эффектами, включающими не только негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт, но и аллергические реакции, а также последствия негативного влияния на ионные каналы, поддерживающие обмен минералов и электрический потенциал клетки

Что нового дает статья?

- ▶ Хемомикробиомное и фармакоинформационное профилирование спирамицина указало на существенные отличия данной молекулы от молекул сравнения с точки зрения механизмов действия, эффективности и безопасности
- ▶ Хемомикробиомный анализ эффектов изученных антибиотиков в среднем по изученной выборке штаммов ряда представителей патогенной флоры показал, что антибактериальное действие спирамицина не уступает антибиотикам сравнения (а для некоторых штаммов – превосходит)

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Существенное отличие хемогеномных, хемомикробиомных и фармакоинформационных профилей спирамицина от остальных антибиотиков (в т.ч. других макролидов) позволяет предполагать низкую резистентность к спирамицину на уровне популяции

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Spiramycin is a natural antibiotic from the macrolide group (with a 16-membered macrocyclic lactone ring). Macrolides have a very high level of safety and are generally well tolerated by patients of various ages
- ▶ Compared to other macrolides, spiramycin is characterized by less pronounced side effects, including not only negative impact on the gastrointestinal tract, but also allergic reactions and the consequences of negative effects on ion channels that support mineral metabolism and electrical potential of the cell

What are the new findings?

- ▶ Chemomicrobiomic and pharmacoinformatic profiling of spiramycin indicated significant differences between this molecule and the comparison molecules in terms of mechanisms of action, efficacy and safety
- ▶ Chemomicrobiomic analysis of the effects of the studied antibiotics on the average of the studied sample of strains of a number of pathogenic flora representatives showed that the antibacterial action of spiramycin is not inferior to the comparison antibiotics (and for some strains, it is superior)

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The significant difference in the chemogenomic, chemomicrobiomic and pharmacoinformatic profiles of spiramycin from other antibiotics (including other macrolides) suggests low resistance to spiramycin at the population level

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Клиническая практика указывает на широкое распространение бактериальных штаммов с лекарственной устойчивостью. Например, не менее 40% штаммов патогена *Streptococcus pneumoniae* (вызывает внебольничные пневмонии, бактериемии, менингит, отиты, синуситы) в европейских популяциях характеризуются резистентностью к β-лактамам и макролидам [1]. В Китае и Японии резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину распространена среди 94% штаммов [2], а в северном Китае более 99% штаммов *S. pneumoniae* резистентны одновременно к макролидам, линкозамидам и стрептограминам [3]. Среди россиян резистентность

S. pneumoniae к эритромицину найдена для 24% штаммов, к кларитромицину – для 29%, к азитромицину – для 31% [4].

В условиях широкого распространения резистентности к антибиотикам среди бактериальных патогенов становится особенно важен поиск стратегий для эффективной и безопасной антибиотикотерапии. Одной из таких стратегий является использование антибиотиков, которые не так часто применялись в предыдущие десятилетия в той или иной популяции, поэтому резистентность к ним не имеет массового характера.

Спирамицин – природный антибиотик из группы макролидов (с 16-членным макроциклическим лактонным кольцом). Как из-

вестно, макролиды имеют весьма высокий уровень безопасности и в целом хорошо переносятся пациентами различного возраста. Спектр антимикробной активности макролидов включает преимущественно грамположительные возбудители и ряд грамотрицательных бактерий [5]. Исходно спирамицин был обнаружен в продуктах жизнедеятельности *Streptomyces ambofaciens* и поэтому считается антибиотиком природного происхождения. Он по-прежнему характеризуется минимальным уровнем потребления в России [6].

Спирамицин проявляет бактериостатическое и бактерицидное действие, взаимодействуя с активным центром пептидилтрансферазы рибосом, формируя остановку синтеза белков бактериями, в т.ч. среди штаммов с устойчивостью к пенициллину. Бактерицидный/бактериостатический эффект спирамицина, как и других макролидов, дозозависим (дозы более 3 млн МЕ соответствуют преимущественно бактерицидному действию) [7]. Установлен весьма умеренный профиль побочных эффектов спирамицина – тошнота, диарея, повышение активности трансаминаз (редко), в то время как воздействие на показатели электрокардиограммы и свертывание крови практически не встречается.

Спирамицин продемонстрировал высокую активность против *Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательных стафилококков, β -гемолитических стрептококков, пневмококков, *Haemophilus influenzae*, ряда патогенов *Neisseria*, *Bordetella*, *Corynebacterium*, *E. coli*, риккетсий, легионелл, хламидий, микоплазм, токсоплазм и др., а среди грамотрицательных микроорганизмов – против *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. В клинических исследованиях показана эффективность спирамицина для эрадикации *H. pylori*, при инфекциях дыхательных путей, инфекциях *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* и токсоплазмозе беременных. Важно отметить, что при концентрации спирамицина в среде питания бактерий более 30 мкг/мл (что соответствует приему взрослым человеком порядка 150 мг спирамицина, т.е. около 600 тыс. МЕ) он тормозит формирование биопленок в 2 раза и более [6].

Для спирамицина характерны плейотропные эффекты, не связанные собственно с антибактериальным действием: противовирусный (против вируса гриппа H1N1, энтеровируса A71, коксакивируса A16), регенераторный (клетки печени, селезенки и головного мозга), противовоспалительный (снижение секреции макрофагами интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β , индуцибельной синтазы оксида азота, ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF- κ B), митоген-активируемых протеинкиназ (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), молекул адгезии на нейтрофилах и эндотелиоцитах), иммуномодулирующий, антипролиферативный [7].

Другие макролиды, в отличие от спирамицина, имеют более выраженные побочные эффекты, включающие не только негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт (снижение аппетита, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, диарея), но и аллергические реакции, а также последствия негативного влияния на ионные каналы, поддерживающие обмен минералов и электрический потенциал клетки.

Например, для джозамицина характерны аллергические реакции (крапивница), нарушения функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, холестатический гепатит), псевдомембранозный энтероколит, гиповитаминозы и дисмикророзлементозы, снижение слуха, отеки.

Для азитромицина (15-членный макролид) наиболее частыми побочными эффектами являются диарея (5%), тошнота (3%), боли в животе (3%), нервозность, кожные реакции, холестаза, ано-

мальные изменения в электрической активности сердца (удлинение интервала Q–T на фоне гипокалиемии и гипомagneзмии), наращивание избыточной массы тела.

Для кларитромицина (14-членный макролид) характерны побочные эффекты со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, тревожность, страх, бессонница, редко – дезориентация, галлюцинации, спутанность сознания, шум в ушах, дисгевзия), дисфункция печени (повышение трансаминаз, холестатический гепатит), нарушения системы гемостаза (тромбоцитопения и кровотечения).

Считаем важным отметить, что в одном из последних руководств по инфекциям нижних дыхательных путей эксперты Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society, ERS) рекомендуют добавление именно макролидов, а не респираторных фторхинолонов к β -лактамам антибиотикам для эмпирической терапии [8].

Антибиотики других групп могут проявлять еще более выраженные побочные эффекты. Необходимо помнить, что, несмотря на микробиологическую эффективность фторхинолонов, их применение ограничено второй линией терапии вследствие неблагоприятного профиля безопасности. В частности, моксифлоксацин (фторхинолон IV поколения), имея широкий спектр антибактериальной активности, характеризуется при этом многочисленными побочными эффектами, обусловленными, прежде всего, негативным воздействием на минеральный обмен организма (нарушение активности белков-транспортеров ионов K⁺/Na⁺/Ca²⁺, усиленное выведение ионов Mg²⁺). Побочные эффекты моксифлоксацина включают не только обычные диарею, головокружение и головную боль, но и обострение миастении и даже спонтанные разрывы сухожилий, повреждение нервов, тахикардию, повышение артериального давления, усиление сердцебиения, боль в груди, удлинение интервала Q–T. Многие из этих эффектов очевидным образом связаны с потерями магния [9]. Между ионами магния и определенными антибиотиками (прежде всего, аминокликозидами и фторхинолонами) существуют антагонистические взаимодействия: антибиотикотерапия вызывает выраженную гипомагнезмию, что обуславливает необходимость назначения препаратов магния [6].

Таким образом, спирамицин является перспективным антибиотиком для широкого применения в амбулаторной клинической практике, характеризующимся умеренным профилем побочных эффектов и хорошей эффективностью против широкого круга бактериальных внутриклеточных патогенов. Перед проведением обширных экспериментальных и клинических исследований представляется перспективным оценить антибиотические эффекты спирамицина в сравнении с другими антибиотиками.

Информационные технологии хемомикробиоминого и фармакоинформационного анализа, разработанные в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлёва, позволяют определять свойства различных молекул по сотням и даже тысячам показателей и сравнивать исследуемые молекулы между собой. Посредством хемомикробиомных скринингов препаратов, проводимых на основе современных информационных технологий анализа больших данных, можно оценивать эффекты веществ на различные типы бактерий-комменсалов в желудочно-кишечном тракте человека и на различные штаммы болезнетворных бактерий [10, 11].

Цель – хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими макролидами (джозамицином, азитромицином, кларитромицином) и респираторным фторхинолоном (моксифлоксацином).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Исследованные молекулы / The studied molecules

Проведено хемоинформационное исследование для оценки эффектов спирамицина, джозамицина, азитромицина, кларитромицина и моксифлоксацина. Химические структуры изученных молекул приведены на рисунке 1.

Методы анализа / Methods for analysis

Хемоинформационный анализ [10] основан на хемоинформационном подходе и теории анализа размеченных графов [12], теории метрического анализа данных, комбинаторной теории разрешимости [13], топологической теории анализа плохо формализованных задач [14] и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [15, 16].

Для каждой из исследованных молекул были получены оценки значений площади под кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 152 безвредные бактерии, которые более подробно описаны в работах [10–12]. Для всех молекул, представленных на рисунке 1, выполнены:

- определение значений минимальных ингибирующих концентраций (англ. minimum inhibitory concentration, MIC) на основании информации в базах данных Human Microbiome Project [17], iHMP [18], PubChem [19];
- оценка свойств антибиотиков (по данным AntibioticDB [20]);
- хомогенное [21] исследование (оценка механизмов действия и формирования резистентности);
- фармакоинформационное исследование (оценка антимикронутриентных свойств антибиотиков);
- хемоинформационный анализ (оценки воздействия молекул на штаммы различных бактериальных патогенов);
- анализ механизмов действия антибиотиков (по алгоритмам, полученным по базе данных AntibioticsDB);
- хомогенный анализ (воздействие исследованных молекул на библиотеку мутантов *E. coli* с целью формулировки механизмов действия и резистентности);

– анализ антивитаминовых и антимикроэлементных свойств антибиотиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Хемоинформационный анализ / Chemomicrobiomic analysis

Хемоинформационный анализ эффектов изученных антибиотиков на различные штаммы ряда представителей патогенной флоры (табл. 1) показал, что антибактериальное действие спирамицина не уступает антибиотикам сравнения. Среднее значение констант ингибирования MIC составило 9,8 мкг/мл, что сопоставимо с эффектами азитромицина (9,5 мкг/мл), кларитромицина (9,8 мкг/мл), джозамицина (11 мкг/мл) и существенно эффективнее по сравнению с фторхинолоном моксифлоксацином (45,4 мкг/мл). В ряде случаев спирамицин показал наилучшее антибактериальное действие – например, для *Haemophilus influenza* (2,7 мкг/мл; остальные молекулы: 2,9–21,4 мкг/мл) и для метициллинорезистентного штамма *Staphylococcus aureus* MRSA (3,7 мкг/мл; остальные молекулы: 4,1–19,4 мкг/мл).

Более детальный анализ показал, что антибактериальные эффекты спирамицина в существенной степени зависят от конкретных штаммов исследованных патогенов. Рассмотрим эти отличия на примерах профилей штамм-специфического действия рассматриваемых веществ против *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (рис. 2).

В случае *Klebsiella pneumoniae* (патоген, вызывающий внутрибольничные инфекции, включая пневмонию, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, бактериемию, менингит, абсцессы в печени, особенно при иммунодефицитах) спирамицин был наиболее эффективен против штаммов «09-8» (15 мкг/мл; остальные молекулы: 30–35 мкг/мл) и «13882» (2,4 мкг/мл; остальные: 2,4–19 мкг/мл). Против всех остальных штаммов эффективность спирамицина была сопоставима с эффективностью других исследованных антибиотиков.

Для *Staphylococcus aureus* (внутрибольничные инфекции, кожные инфекции – прыщи, целлюлит, карбункулы, пневмо-

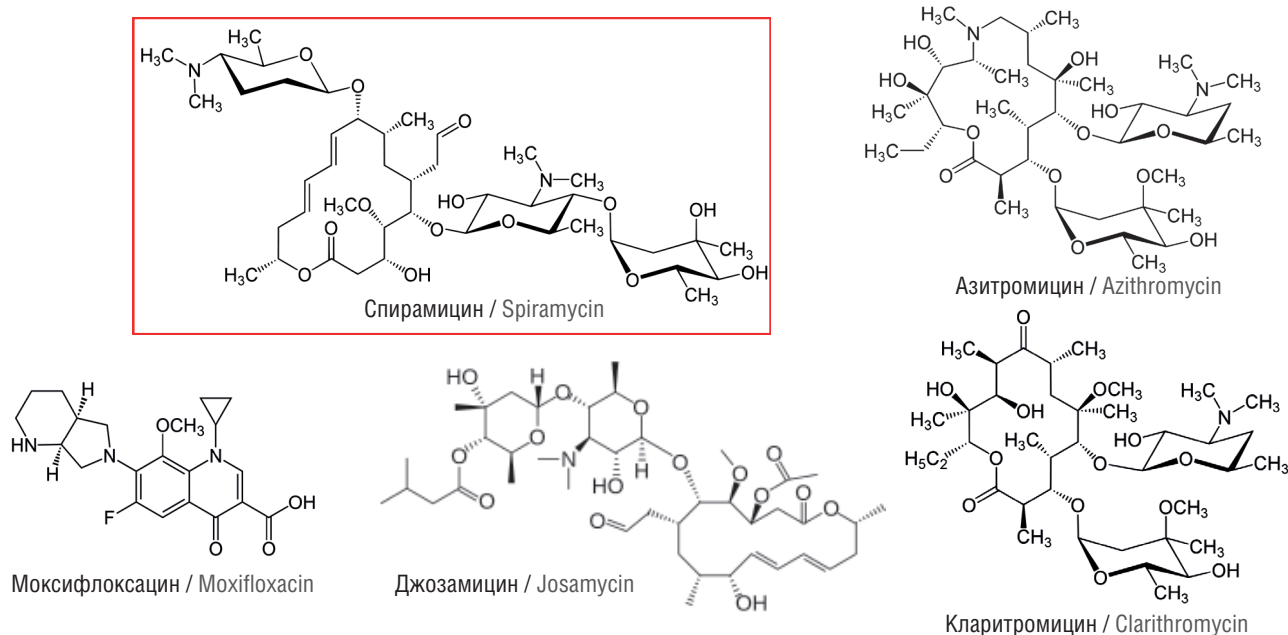


Рисунок 1. Химические формулы исследованных молекул

Figure 1. Chemical formulas of the studied molecules

Таблица 1. Значения констант минимальных ингибирующих концентраций (англ. minimum inhibitory concentration, MIC) патогенных и условно-патогенных бактерий, для которых были найдены достоверные различия между молекулами в результате проведения хемомикробиомного анализа, мкг/мл

Table 1. Values of minimum inhibitory concentration (MIC) constants of pathogenic and opportunistic bacteria for which reliable differences between molecules were found as a result of chemomicrobiomic analysis, µg/ml

Бактерия / Bacterium	N*	Описание / Description	Спирамицин / Spiramycin	Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Джозамицин / Josamycin	Азитромицин / Azithromycin	Кларитромицин / Clarithromycin
<i>Aspergillus flavus</i>	6	Наиболее частый возбудитель аспергиллеза, продуцент афлатоксинов / The most common causative agent of aspergillosis, aflatoxin producer	20,2±3,1	263,3±11,4	22,2±3,3	30,2±3,8	31,4±3,9
<i>Aspergillus fumigatus</i>	13	Вызывает аспергиллезы, иммунодефицитные состояния и новообразования (аспергилломы) / Causes aspergilloses, immunodeficiency and neoplasms (aspergillomas)	8,0±2,0	228,1±10,6	10,6±2,3	13,6±2,6	12,8±2,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	Участвует в газообразовании, гнойно-воспалительные заболевания после травм / Participates in gas formation, purulent-inflammatory diseases after injuries	9,7±2,2	4,8±1,5	13,9±2,6	4,9±1,6	12,9±2,5
<i>Clostridium difficile</i>	3	Основная причина больничной диареи / The main cause of hospital diarrhea	1,3±0,8	47,7±5,2	1,0±0,8	1,2±0,8	1,0±0,8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	11	Криптококкоз, дыхательная недостаточность, может поражать головной и спинной мозг / Cryptococcosis, respiratory failure, can affect the brain and spinal cord	7,2±1,9	11,9±2,4	7,3±1,9	7,0±1,9	7,1±1,9
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	4	Возбудитель отита, синусита, постангинального сепсиса, гнойного тромбоза яремной вены / The causative agent of otitis, sinusitis, postanginal sepsis, purulent thrombophlebitis of the jugular vein	0,5±0,5	0,9±0,7	0,4±0,5	0,4±0,5	0,4±0,5
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3	Бактерии зубного налета, запускают воспалительные процессы, приводящие к образованию атеросклеротических бляшек и артриту / Plaque bacteria, trigger inflammatory processes that lead to the formation of atherosclerotic plaques and arthritis	0,3±0,4	0,5±0,5	0,2±0,4	0,2±0,4	0,2±0,4
<i>Haemophilus influenza</i>	2	Возбудитель гриппа / Influenza causative agent	2,7±1,2	2,9±1,3	21,4±3,5	4,0±1,5	7,0±2,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	3	При попадании в кровь вызывает септический шок / In case of contact with blood, causes septic shock	16,5±3,0	12,9±2,7	20,9±3,4	12,4±2,6	11,8±2,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	Больничная инфекция, резистентная к антибиотикам, колит и сепсис / Nosocomial infection resistant to antibiotics; colitis and sepsis	7,1±2,0	0,2±0,4	8,1±2,1	7,1±2,0	8,1±2,1
<i>Proteus mirabilis</i>	7	Инфекции мочевыводящих путей / Urinary tract infections	27,5±3,7	19,8±3,1	13,0±2,5	11,4±2,4	9,0±2,1
<i>Proteus vulgaris</i>	9	Инфекции мочевыводящих путей / Urinary tract infections	23,1±3,4	17,5±2,9	27,9±3,7	33,0±4,0	27,1±3,6
<i>Serratia marcescens</i>	7	Конъюнктивит, кератит, эндофтальмит, инфекции слезных протоков / Conjunctivitis, keratitis, endophthalmitis, tear duct infections	9,6±2,2	5,6±1,7	3,4±1,3	3,0±1,2	3,3±1,3
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	2	Внутрибольничные инфекции, кожные инфекции (прыщи, целлюлит, карбункулы), пневмония, менингит, эндокардит / Nosocomial infections, skin infections (acne, cellulite, carbuncles), pneumonia, meningitis, endocarditis	3,7±1,4	19,4±3,3	4,1±1,5	4,6±1,6	4,7±1,6

Примечание. * N – число штаммов, по которым проводилось усреднение.

Note. * N – number of strains for which averaging was performed.

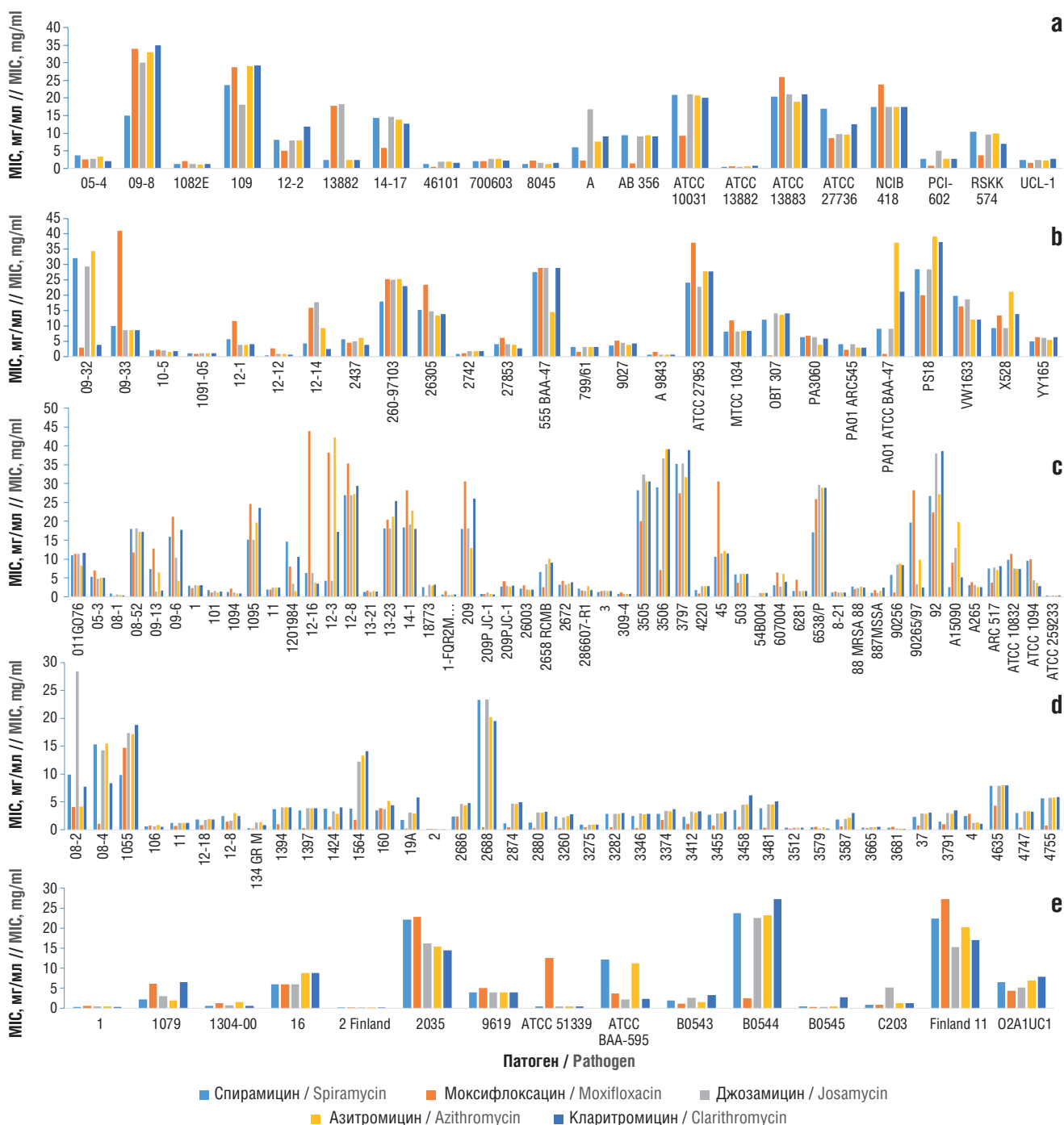


Рисунок 2. Профили штамм-специфических эффектов исследованных веществ (по результатам хемомикробиомного исследования) против патогенов: **a** – *Klebsiella pneumoniae*; **b** – *Pseudomonas aeruginosa*; **c** – *Staphylococcus aureus*; **d** – *Streptococcus pneumoniae*; **e** – *Streptococcus pyogenes*. MIC (англ. minimum inhibitory concentration) – минимальная ингибирующая концентрация

Figure 2. Profiles of strain-specific effects of the studied substances (based on the results of chemomicrobiomic study) against pathogens: **a** – *Klebsiella pneumoniae*; **b** – *Pseudomonas aeruginosa*; **c** – *Staphylococcus aureus*; **d** – *Streptococcus pneumoniae*; **e** – *Streptococcus pyogenes*. MIC – minimum inhibitory concentration

ния, менингит, эндокардит, бактериемия, сепсис) спирамицин более эффективно, чем остальные молекулы, ингибировал штаммы «1095» (15 мкг/мл; остальные: 15–25 мкг/мл), «45» (10 мкг/мл; остальные: 12–30 мкг/мл), «6538/P» (17 мкг/мл; остальные: 25–29 мкг/мл), «A15090» (2,5 мкг/мл; остальные: 5–12 мкг/мл).

Для патогена *Streptococcus pneumoniae* (возбудитель внебольничной пневмонии, менингита, среднего отита, синусита, эндокардита, септического артрита, перитонита) спирамицин был наибо-

лее эффективен против штаммов «1055» (9,87 мкг/мл; остальные: 15–19 мкг/мл), «2686» (2,36 мкг/мл; остальные: 2,36–4,8 мкг/мл), «A 9585» (0,10 мкг/мл; остальные: 0,3–10,5 мкг/мл), «АТСС 13883» (1,61 мкг/мл; остальные: 2–23 мкг/мл).

Механизмы действия исследованных антибиотиков / Mechanisms of action of studied antibiotics

Результаты хемореактного моделирования исследованных антибиотиков на основе базы данных AntibioticDB показали, что

различия между молекулами связаны, в первую очередь, с механизмами действия на бактериальные патогены (рис. 3а).

Характерными особенностями действия спирамицина были ингибирование синтеза белка посредством воздействия на рибосомы (субъединицы 50S) с возможными ингибированием бактериальной топоизомеразы, синтеза ДНК и антимаембранной активностью, в т.ч. посредством ионофорных механизмов (т.е. через усиление транспорта ионов через клеточные мембраны патогена). Различий в бактериостатическом действии изученных молекул не обнаружено. Спирамицин может использоваться как антибиотик-адъювант при пневмониях, он потенциально эффективен против мультирезистентных штаммов, ванкомицинорезистентных энтерококков и ряда других бактериальных патогенов: *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (рис. 3б).

Генетическая природа антибиотикорезистентности бактерий / Genetic nature of bacterial antibiotic resistance

Приведенную выше характеристику антибиотиков с точки зрения патогенов и механизмов действия целесообразно дополнить данными о возможных механизмах формирования резистентности к каждому из них. Общеизвестно, что наличие антибиотикорезистентности у тех или иных штаммов патогенных бактерий обычно связывают с наличием отдельных генов устойчивости к антибиотикам (ГУА). Действительно, патогенные бактерии могут приобретать ряд ГУА посредством обмена плазмидами (кольцеобразными фрагментами негеномной ДНК), чему сопутствует выраженная резистентность к тетрациклинам (гены *TET*), сульфаниламидам (гены *SUL*), β-лактамам (гены *BLA*), макролидам (гены *ERM*), аминогликозидам (гены *AAC*), фторхинолонам (гены *FCA*, *GYR*), ванкомицину (гены *VAN*), а также мультилекарственная

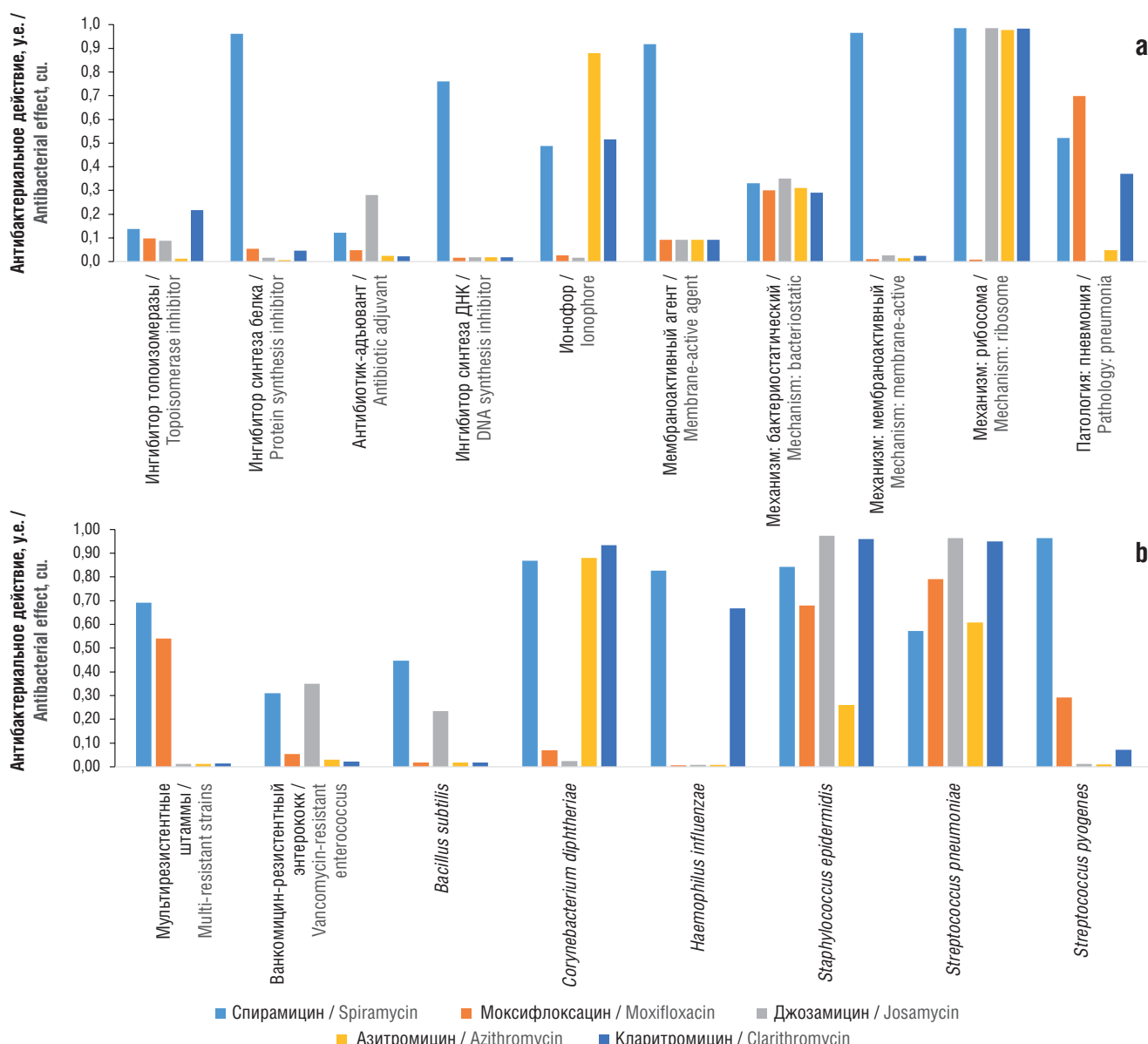


Рисунок 3. Результаты хемореактивного моделирования исследованных антибиотиков на основе базы данных AntibioticDB:

а – потенциальные механизмы действия; б – патогены.
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Figure 3. Results of chemoreactomic modeling of the studied antibiotics based on the AntibioticDB database:

а – potential mechanisms of action; б – pathogens.
DNA – deoxyribonucleic acid

резистентность (гены *MDR*) [22]. Переносу ГУА способствует и перегрузка среды токсичными микроэлементами (так называемыми тяжелыми металлами) [23].

Однако помимо антибиотикорезистентности, приобретаемой посредством генов на плазидах, существует еще и внутренняя, фенотипическая устойчивость бактерий к определенному антибиотику, обусловленная присущими данной бактерии структурными и/или функциональными свойствами. Такая устойчивость бактерий к лекарственным препаратам может быть врожденной, возникать вследствие мутаций или приобретаться через бактериальную рекомбинацию – перенос геномной (неплазмидной) ДНК из одних бактерий в другие. В частности, внутри биопленок существует огромное количество внеклеточной ДНК, которая может распространяться между бактериями в биопленке [24]. Молекулярные механизмы формирования такой резистентности существенно различаются.

Во-первых, внутриклеточная концентрация антибиотиков снижается из-за улучшенного оттока антибиотиков. Некоторые антибиотики могут быть эффективно устранены из бактериальной клетки посредством механизмов оттока ксенобиотиков (конечно, после того, как они проникли в клетки через пориновые белки в мембране). Другие антибиотики могут даже не проникать через пориновые белки определенных бактериальных штаммов. Экспрессия бактериальных систем лекарственного оттока обычно контролируется транскрипционными регуляторами, которые ингибируют или активируют транскрипцию. Например, сниженная экспрессия белков-поринов в *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* способствует поддержанию устойчивости этих бактерий к карбапенему и цефалоспорином [25].

Во-вторых, антибиотики внутри бактерий могут инактивироваться посредством химических модификаций [26, 27]. Ферментативно катализируемые реакции модификации антибиотиков (гидролиз, модификация β-лактамазами, ацетилтрансферазами, фосфотрансферазами, нуклеотидилтрансферазами и др.) являются основными механизмами антибиотикорезистентности.

В-третьих, большинство антибиотиков действуют, связываясь с целевым белком с высоким сродством и специфичностью, тем самым подавляя нормальную активность и функцию целевого белка. Целевые белки антибиотиков в бактериях могут модифицироваться в результате мутаций генома или же посттрансляционных модификаций целевого белка, сложным образом зависящих от состояния среды, окружающей бактериальную клетку. Важно отметить, что такие изменения в структуре целевого белка могут эффективно предотвращать связывание им антибиотиков, не влияя на внутриклеточную функцию этого целевого белка [26].

В-четвертых, существуют малоизученные и недостаточно понимаемые механизмы антибиотикорезистентности. Например, известен механизм, посредством которого белки аденозинтрифосфатазы (АТФаз) типа «ABC» участвуют в резистентности к многочисленным клинически важным классам антибиотиков, поддерживая рибосомальную резистентность [28].

Хемогеомный анализ спирамицина и молекул сравнения на модели *E. coli* / Chemogenomic analysis of spiramycin and comparison molecules on *E. coli* model

Представленные выше результаты хеомикробиомного анализа указывают на различия в эффектах исследованных молекул антибиотиков на штаммы ряда бактериальных патогенов. Оценить различия в возможных механизмах молекулярного действия антибиотиков возможно с использованием хемогеомного анализа,

в ходе которого оцениваются эффекты исследуемых молекул на мутантные штаммы бактерий (так называемые одногенные делеции). С целью определения механизмов резистентности рассматриваемых антибиотиков проведен хемогеомный анализ *E. coli*, в результате которого получены оценки воздействия исследованных молекул на библиотеку одногенных мутантов *E. coli*.

Хемогеомный анализ позволяет получить количественные оценки воздействия антибиотиков на мутантные формы бактерий (в т.ч. и те, которые проявляют резистентность или, наоборот, повышенную чувствительность к антибиотикам). Для этого вычисляются оценки эффектов исследуемых молекул на обширной библиотеке одногенных мутантов одной и той же бактерии. В настоящее время такая библиотека имеется только для граммотрицательной бактерии *E. coli*: в базе данных ACDB¹ [29] представлены результаты измерения эффектов более 80 молекул на жизнеспособность 3950 одногенных мутантов *E. coli* (что соответствует ингибированию 3950 из 4531 известного гена бактерии), полученные в рамках обширного хемогеомного эксперимента [21].

Для заданной молекулы антибиотика и его концентрации хемогеомный анализ позволяет получить профиль воздействия молекулы на интенсивность роста мутантных бактерий из исследуемой библиотеки мутантов. Компонентами этого профиля (3950-мерный вектор в случае анализируемой библиотеки мутантов *E. coli*) являются числа от -10 до +10, количественно характеризующие интенсивность роста колонии бактерий в условных единицах: положительные числа указывают на повышение интенсивности роста, а отрицательные – на ингибирование роста соответствующих мутантов.

Анализ корреляций между этими хемогеомными профилями (табл. 2) продемонстрировал выраженную схожесть хемогеомных эффектов трех из пяти исследованных молекул. Так, значения попарных коэффициентов корреляции для джозамицина, азитромицина, кларитромицина лежали в диапазоне 0,49–0,64, что указывает на высокую схожесть хемогеомных эффектов этих трех молекул. В то же время хемогеомные эффекты спирамицина и моксифлоксацина существенно отличались (абсолютные значения коэффициентов корреляции составили <0,3).

Анализ дозозависимых эффектов каждого из антибиотиков на каждый из 3950 мутантов проводился для «низкой», «средней» и «высокой» концентраций. Абсолютные значения этих концентраций отличаются для индивидуальных молекул: например, для амоксициллина они составляют 0,25, 0,5 и 1 мкг/мл, а для ампициллина – 1, 4 и 8 мкг/мл [21].

При оценке дозозависимости эффектов молекулы может быть найдена отрицательная дозозависимость (возрастание концентрации антибиотика сильнее снижает рост бактерий-мутантов) или положительная (неотрицательная) дозозависимость (возрастание концентрации антибиотика не ингибирует рост бактерий-мутантов). Отрицательная дозозависимость соответствует повышению чувствительности бактерии к антибиотику при делеции гена и указывает на механизмы резистентности к антибиотику. Положительная дозозависимость указывает на то, что при делеции того или иного гена эффект антибиотика существенно ослабляется, что означает участие данного гена в реализации молекулярных эффектов этого антибиотика.

Отрицательная дозозависимость для спирамицина (соответствующая механизмам резистентности) наблюдалась для мутантов *E. coli*, полученных при делециях отдельных генов из функциональных групп «сборка наружной мембраны граммотрицательных бактерий», «комплекс белков *Wat*» (фолдинг и вставка β-бачко-

¹ www.acdb.plus.

Таблица 2. Корреляции между хемогеномными профилями исследованных антибиотиков

Table 2. Correlations between chemogenomic profiles of the studied antibiotics

Антибиотик / Antibiotic	Спирамицин / Spiramycin	Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Джозамицин / Josamycin	Азитромицин / Azithromycin	Кларитромицин / Clarithromycin
Спирамицин / Spiramycin	1,00	0,16	0,18	0,08	0,28
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	0,16	1,00	-0,19	-0,16	-0,09
Джозамицин / Josamycin	0,18	-0,19	1,00	0,64	0,64
Азитромицин / Azithromycin	0,08	-0,16	0,64	1,00	0,49
Кларитромицин / Clarithromycin	0,28	-0,09	0,64	0,49	1,00

Примечание. Приведены значения коэффициентов корреляции со знаком корреляции. Полужирным шрифтом выделены высокие значения коэффициентов корреляции между хемогеномными профилями молекул.

Note. The values of the correlation coefficients with the correlation sign are given. High values of the correlation coefficients between the chemogenomic profiles of the molecules are highlighted in bold.

образных белков-поринов во внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий), «транспорт сорбитола», «активность трансмембранного транспортера L-лейцина», «активность цитохрома *bo3* убиноксидазы» и др. (рис. 4а). Иначе говоря, активность генов в этих группах противодействует антибиотическому действию спирамицина. Штаммы, в которых эти гены менее активны, будут более восприимчивы к воздействию спирамицина.

Положительная дозозависимость для спирамицина наблюдалась у одногенных мутантов *E. coli*, полученных при делециях генов из следующих функциональных групп: «биосинтез пуриновых нуклеотидов», «комплекс транспортера АТФ-связывающей кассеты ABC», «метаболизм соединений серы», «активность АТФазы», «бактериальный жгутикосекреторный аппарат», «система III секреции белка», «сборка бактериальных жгутиков» и др. Другими словами, гены из этих функциональных групп участвуют в механизмах реализации антибиотических (как бактериостатических, так и бактерицидных) эффектов спирамицина (рис. 4б). Штаммы, в которых активность этих генов снижена, будут менее восприимчивы к спирамицину.

В случае моксифлоксацина очевидны существенные отличия в списках генов с отрицательной и положительной дозозависимостью. Одногенные мутанты *E. coli*, показавшие отрицательную дозозависимость для моксифлоксацина, отражают возможные механизмы врожденной резистентности к этому антибиотику. Эти гены относятся к функциональным группам «активность ДНК-хеликазы», «транспорт органического фосфоната», «окисление формиата», «протеин-фосфоцистеин фосфотрансфераза», «катаболизм глюкозы» и др. Отрицательная дозозависимость по отношению к моксифлоксацину одногенных мутантов *E. coli*, сформированных делециями генов из вышеперечисленных функциональных групп, указывает на то, что бактериальные штаммы, в которых эти гены менее активны, будут более восприимчивы к воздействию моксифлоксацина.

Одногенные мутанты *E. coli* с положительной дозозависимостью, характеризующие дополнительные механизмы антибиотического действия моксифлоксацина, были получены при делециях генов, вовлеченных в биосинтез пуриновых нуклеотидов, секрецию жгутиков бактериального типа, метаболизм серных соединений, биосинтез жирных кислот, метаболизм глутамин, путресцина, инозинфосфата (рис. 5). Положительная дозозависимость одногенных мутантов на основе генов из вышеперечисленных функциональных групп указывает на то, что штаммы, в которых активность этих генов снижена, будут менее восприимчивы к моксифлоксацину.

Для кларитромицина (как и джозамицина, азитромицина, принимая во внимание схожесть их хемогеномных профилей – см. табл. 2) отрицательная дозозависимость (наличие которой отражает механизмы антибиотикорезистентности) установлена для одногенных мутантов *E. coli*, полученных в результате делеций генов из функциональных групп «вставка белка в мембрану», «активность изомеразы протеина дисульфида», «транспорт бактериоцицина», «комплекс белка *Wat*», «транспорт кобаламина», «биосинтез жирных кислот», «метаболизм глутамин». Иначе говоря, отрицательная дозозависимость генов этих групп указывает на то, что бактериальные штаммы, в которых данные гены менее активны, будут более восприимчивы к воздействию кларитромицина.

Положительная дозозависимость одногенных мутантов *E. coli* (которая отражает механизмы действия кларитромицина) связана с генами, белки которых участвуют в функционировании протонотранспортирующей АТФ-синтазы, импорте железа в клетку, секреции жгутиков бактерий, биосинтезе убиноксидина и транскрипции РНК-полимеразы. Иначе говоря, положительная дозозависимость с практической точки зрения указывает штаммы, которые будут менее восприимчивы к кларитромицину вследствие сниженной активности генов из этих функциональных групп (рис. 6).

Воздействие антибиотиков на обмен микронутриентов / The effect of antibiotics on micronutrient metabolism

Различные фармацевтические препараты, в особенности антибиотики, зачастую проявляют побочное действие через отрицательное влияние на обмен витаминов и микроэлементов, стимулируя усиленные потери эссенциальных микронутриентов организмом. Практически все микронутриенты в той или иной форме участвуют в поддержке антибактериального и противовирусного иммунитета, проявляют выраженные противовоспалительные и антиоксидантные свойства [30]. Поэтому анализ свойств лекарств с точки зрения профилей антимикутритивного воздействия имеет большое значение для оценки безопасности исследуемых соединений. Проведенный анализ указал на существенные различия изученных молекул антибиотиков по данному параметру.

Наиболее выраженным антимикутритивным действием характеризовались моксифлоксацин и кларитромицин, которые могут стимулировать выведение витаминов группы В (В1, В2, В6), витаминов С, D и К (рис. 7а), лития, магния, цинка, железа, калия (рис. 7б). В то же время спирамицин продемонстрировал наилучший профиль безопасности с этой точки зрения: суммарный балл авитаминозного действия составил всего $0,90 \pm 0,08$,

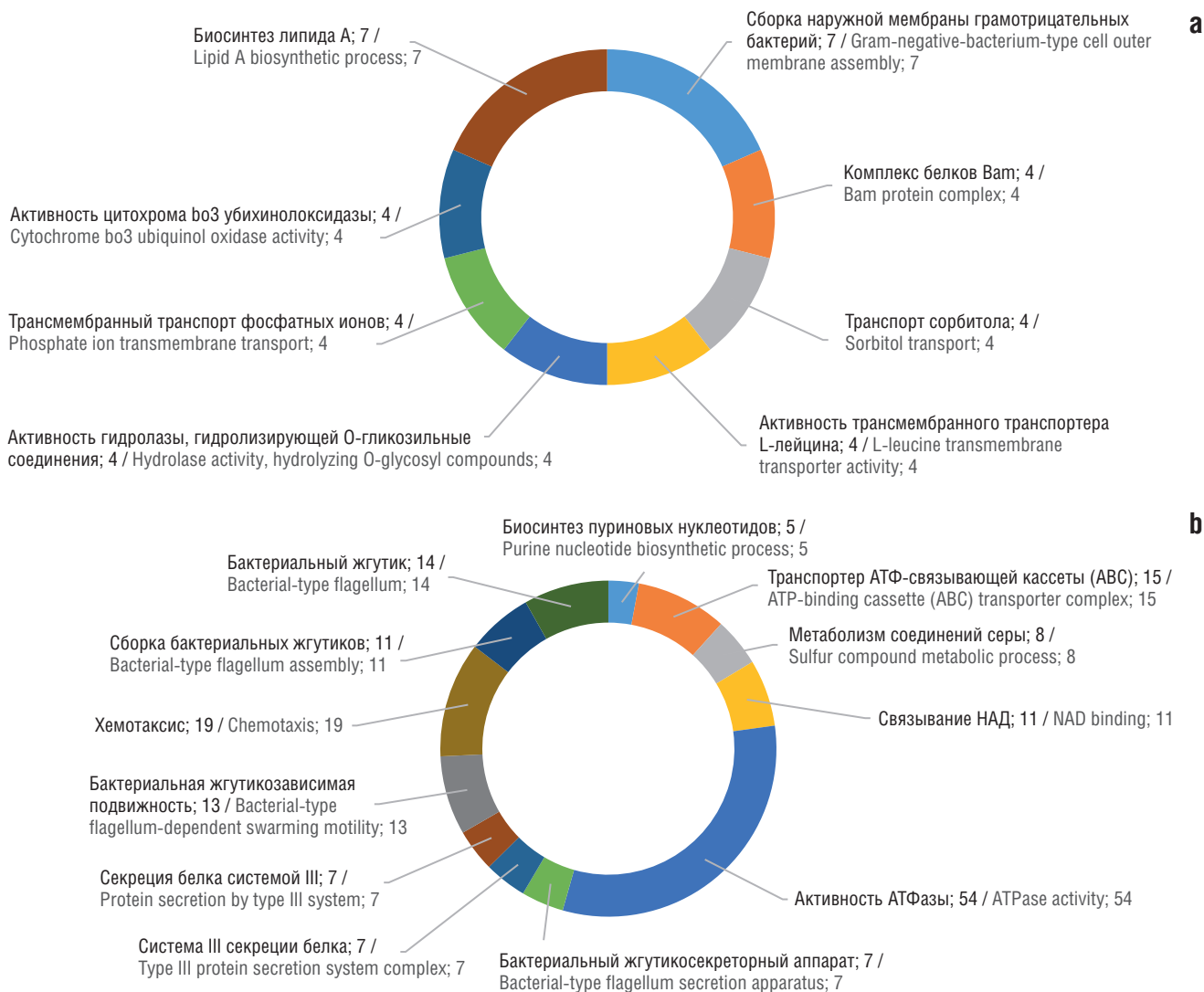


Рисунок 4. Результаты хемогеономного анализа *E. coli* для спирамицина. Приведены числа генов бактерии в каждой из категорий GO (Gene Ontology), описывающей функции генов:

а – отрицательная дозозависимость (механизмы резистентности); **б** – положительная дозозависимость (механизмы действия).

АТФ – аденозинтрифосфат; НАД – никотинамидадениндинуклеотид

Figure 4. Results of chemogenomic analysis of *E. coli* for spiramycin. The numbers of bacterial genes in each of the GO (Gene Ontology) categories describing gene functions are given:

a – negative dose dependence (resistance mechanisms); **b** – positive dose dependence (mechanisms of action).

ATP – adenosine triphosphate; NAD – nicotinamide adenine dinucleotide

антиминеральных эффектов – $0,66 \pm 0,07$ (рис. 7с). Суммарный балл для спирамицина по витаминам и микроэлементам составил 1,56, что соответствует в среднем увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 7%. Очевидно, что для других антибиотиков суммарные баллы антимикронутриентного действия существенно выше (от 3,6 для джозамицина до 7,3 для моксифлоксацина).

Таким образом, спирамицин характеризуется наиболее благоприятным профилем воздействия на гомеостаз микронутриентов. Важно отметить, что минимальный отрицательный эффект спирамицина на обмен магния полностью соответствует тому, что препараты на его основе практически не влияют на длительность интервала Q–T на электрокардиограмме.

Спирамицин в составе препарата Дорамитцин ВМ / Spiramycin in Doramitcin WM composition

В России зарегистрировано несколько препаратов спирамицина, в т.ч. Дорамитцин ВМ (World Medicine, Турция) (код анатомо-

терапевтической-химической классификации J01FA02), который послужил предметом хемоинформационного исследования.

Спирамицин применяется для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острых риносинуситов, отитов, тонзиллофарингитов, негонококкового уретрита, бактериального простатита, хламидиоза, токсоплазмоза, инфекций кожи и мягких тканей (пиодермия, рожа, фурункулы, импетиго), стоматита, периодонтита, гингивита, а также является препаратом выбора при аллергии к β-лактамам.

В 2024 г. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии протестировала *in vitro* активность фармацевтической субстанции спирамицина, из которой производится Дорамитцин ВМ. Исследование было проведено на библиотеке из 350 штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей из 16 городов России. В целом 70,5% штаммов *S. pneumoniae* и 94,7% штаммов *S. pyogenes* были чувствительны к спирамицину. При этом 25–36% штаммов *S. pneumoniae* и 69,6–97,3% изолятов



Рисунок 5. Результаты хемогеномного анализа *E. coli* для моксифлоксацина. Приведены числа генов бактерии в каждой из категорий GO (Gene Ontology), описывающей функции генов:

a – отрицательная дозозависимость (механизмы резистентности); **b** – положительная дозозависимость (механизмы действия).

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Figure 5. Results of *E. coli* chemogenomic analysis for moxifloxacin. The numbers of bacterial genes in each of the GO (Gene Ontology) categories describing gene functions are given: **a** – negative dose dependence (resistance mechanisms); **b** – positive dose dependence (mechanisms of action).

DNA – deoxyribonucleic acid

S. pyogenes, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину), сохраняли чувствительность к спирамицину².

In vitro анализ 350 клинических изолятов от пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей (200 – *S. pneumoniae*, 150 – *S. pyogenes*) оценил активность макролидных антибиотиков. Резистентными к 14- и 15-членным макролидам эритромицину, кларитромицину, азитромицину были 41,5%, 42% и 40,5% изолятов *S. pneumoniae*. Как чувствительные к спирамицину оценены 70,5% изолятов *S. pneumoniae*. Среди исследованных изолятов *S. pyogenes* резистентными к 14- и 15-членным макролидам эритромицину, кларитромицину, азитромицину были 19,3%, 22% и 26,7%, а как чувствительные к спирамицину могут быть расценены 94,7%. Таким образом, 16-членный макролид спирамицин может сохранять *in vitro* активность в отношении существенной доли изолятов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* [31].

В проспективном исследовании с участием 50 пациентов 28–59 лет с инфекциями нижних дыхательных путей (20 (40%) с пневмонией, 10 (20%) с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения, 9 (18%) с хроническим бронхитом в стадии

обострения, 11 (22%) с острым бронхитом) оценены эффекты применения спирамицина в дозе 3 млн МЕ 3 раза в сутки в течение 10 сут на фоне базовой терапии (бронходилататоры короткого действия, мукоактивные средства). Использование спирамицина привело к клиническому, лабораторному и рентгенологическому улучшению у всех больных независимо от нозологии. В результате терапии у всех пациентов отмечена нормализация температуры тела, уменьшилось число больных с кашлем, гнойным характером мокроты, одышкой. Среди объективных показателей констатировали исчезновение хрипов в легких, снижение уровня С-реактивного белка и достижение нормальных показателей лейкоцитов периферической крови. У пациентов с пневмонией удалось достигнуть уменьшения/редукции инфильтративно-очаговых изменений в легких. Нежелательных явлений не зарегистрировано [32].

Результаты проспективного когортного исследования 246 новорожденных с риском врожденного токсоплазмоза, проведенного в Бразилии с октября 2003 г. по октябрь 2011 г., показали эффективность лечения матерей спирамицином. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать препарат беременным с I триместра. При применении спирамицина во время беремен-

² <https://pharmvestnik.ru/content/news/lzuchena-in-vitro-aktivnost-makrolidov-v-otnoshenii-S-pneumoniae-i-S-pyogenes.html>.

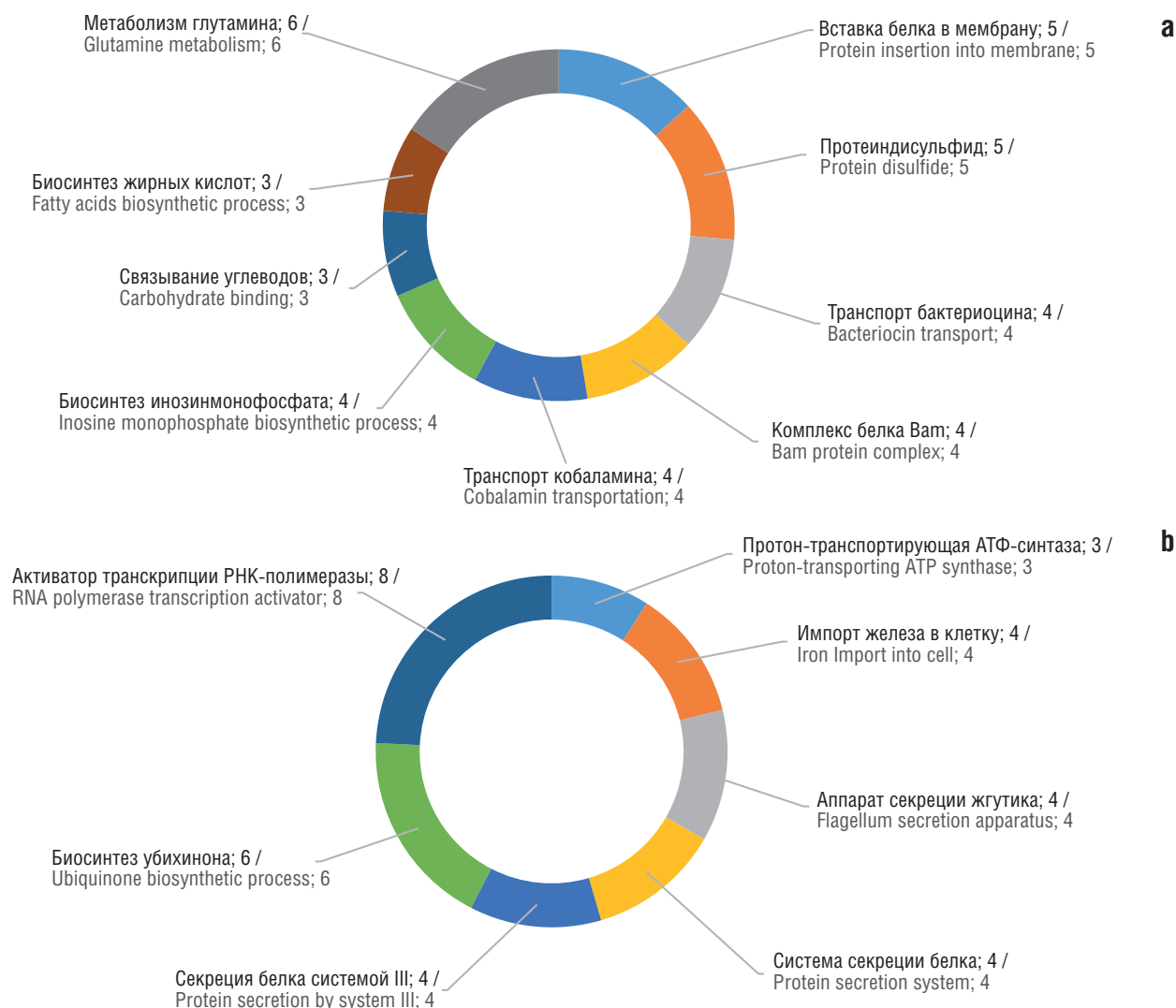


Рисунок 6. Результаты хемогеомного анализа *E. coli* для кларитромицина. Приведены числа генов бактерии в каждой из категорий GO (Gene Ontology), описывающей функции генов:

а – отрицательная дозозависимость (механизмы резистентности); **б** – положительная дозозависимость (механизмы действия).

АТФ – аденозинтрифосфат; РНК – рибонуклеиновая кислота

Figure 6. Results of *E. coli* chemogenomic analysis for clarithromycin. The numbers of bacterial genes in each of the GO (Gene Ontology) categories describing gene functions are given: **a** – negative dose dependence (resistance mechanisms); **b** – positive dose dependence (mechanisms of action).

ATP – adenosine triphosphate; RNA – ribonucleic acid

ности в I триместре отмечено уменьшение риска передачи токсоплазмоза плоду с 25% до 8%, а при использовании антибиотика во II триместре – снижение риска с 65% до 44% [33]. В целом по данным многолетних наблюдений при применении препарата Дорамитцин ВМ в прекоцепции и во время беременности не отмечено тератогенных или фетотоксических нежелательных эффектов³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Хемоинформационное исследование спирамицина, природного антибиотика из группы 16-членных макролидов, проводилось в сравнении с моксифлоксацином, джозамицином, азитромицином и кларитромицином. Анализ подтвердил, что основное действие спирамицина и других макролидов осуществляется посредством ингибирования рибосомального синтеза белка. Отличительными особенностями дополнительных механизмов действия

спирамицина являются возможное ингибирование бактериальной топоизомеразы, синтеза ДНК и дестабилизации мембран, в т.ч. через ионофорные механизмы.

Хемогеомный анализ эффектов спирамицина на библиотеке мутантов *E. coli* позволил детализировать потенциальные механизмы антибактериального действия спирамицина. К этим механизмам осуществления бактериостатического и бактерицидного (в зависимости от дозы) эффектов спирамицина относятся ингибирование биосинтеза пуриновых нуклеотидов, активности транспортных белков (комплекс транспортера АТФ-связывающей кассеты ABC), угнетение энергетического метаболизма (снижение активности АТФазы и метаболизма серосодержащих соединений), а также торможение процессов сборки бактериальных жгутиков. Потенциальные механизмы резистентности к спирамицину включают активности белков из функциональных групп «сборка наружной мембраны грамотрицательных бактерий», «транспорт сорбитола», «трансмембранный транспортер L-лейцина».

³ <https://grls.pharm-portal.ru/grls/a189cae4-cdfe-4d68-9840-29e29e65ef91#summary>.

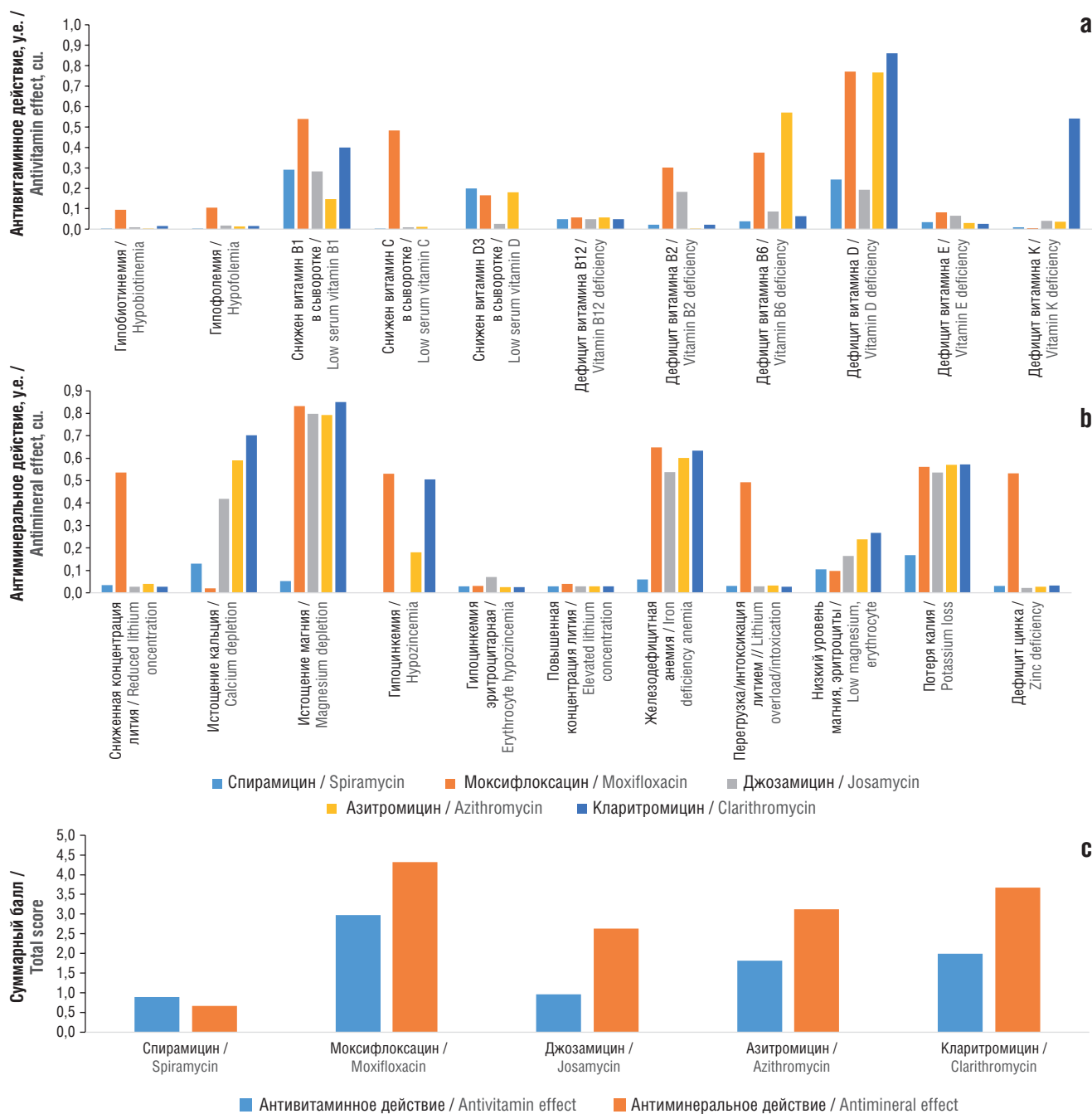


Рисунок 7. Фармакоинформационные оценки антивитаминовых и антимиеральных свойств исследованных молекул антибиотиков:

a – антивитаминовое действие; **b** – антимиеральное действие; **c** – суммарные баллы

Figure 7. Pharmacoinformatic assessments of antivitamin and antimineral properties of the studied antibiotic molecules:

a – antivitamin action; **b** – antimineral action; **c** – total scores

Анализ корреляций между хемогенными профилями указал на выраженную схожесть эффектов трех из пяти исследованных молекул (джозамицина, азитромицина, кларитромицина) при существенном отличии действия спирамицина от свойств других изученных макролидов.

Спирамицин характеризовался наилучшим профилем безопасности среди исследованных антибиотиков с точки зрения антимиеральных эффектов. Принимая во внимание весьма умеренные антивитаминовые и антимиеральные показатели (в частности, минимальное воздействие на обмен магния), у спирамицина очевидным образом отсутствуют такие серьезные побочные эффекты, обычно ассоциируемые с влиянием макролидов и фторхинолонов на K^+/Ca^{++} и Na^+ -каналы, поддерживающие

электрический потенциал клеток, как артериальная гипотония, удлинение интервала Q–T по данным электрокардиографии (ассоциировано с гипомagneземией), развитие пароксизмальной желудочковой тахикардии (связана с гипокалиемией, гипомagneземией), гепатотоксичности (характерна для азитромицина, кларитромицина, эритромицина), прокинетики болей при приеме препарата и диареи (характерна для эритромицина).

Существенное отличие хемогенных, хемомикробиомных и фармакоинформационных профилей спирамицина от остальных антибиотиков (в т.ч. других макролидов) в сочетании с плеiotропными эффектами данной молекулы (противовирусный, противоопухолевый, снижение избыточной массы тела) позволяет предполагать низкую популяционную резистентность к данному препарату.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 17.01.2025 В доработанном виде: 14.02.2025 Принята к печати: 17.02.2025 Опубликована онлайн: 19.02.2025</p>	<p>Received: 17.01.2025 Revision received: 14.02.2025 Accepted: 17.02.2025 Published online: 19.02.2025</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
Авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	The authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. The authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 О.А. Громова, И.Ю. Торшин; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 O.A. Gromova, I.Yu. Torshin. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zahari N.I.N., Engku Abd Rahman E.N.S., Irekeola A.A., et al. A review of the resistance mechanisms for β -lactams, macrolides and fluoroquinolones among streptococcus pneumoniae. *Medicina*. 2023; 59 (11): 1927. <https://doi.org/10.3390/medicina59111927>.
- Gergova R., Boyanov V., Muhtarova A., Alexandrova A. A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics*. 2024; 13 (4): 360. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13040360>.
- Zhou X., Liu J., Zhang Z., et al. Characterization of Streptococcus pneumoniae macrolide resistance and its mechanism in Northeast China over a 20-year period. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (5): e0054622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00546-22>.
- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В. и др. Антибиотико-резистентность клинических штаммов Streptococcus pneumoniae в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПЕГАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (3): 230–7. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
- Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., et al. Antibiotic resistance of clinical strains of Streptococcus pneumoniae in Russia: results of the multicenter epidemiological study “PEHASus 2014–2017”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21 (3): 230–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.3.230-237>.
- Vázquez-Laslop N., Mankin A.S. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci*. 2018; 43 (9): 668–84. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.011>.
- Бутранова О.И., Зырянов С.К., Абрамова А.А. Спирамицин: прошлое и будущее антибиотика с плеiotропными эффектами в терапии внебольничных инфекций. *Фармация и фармакология*. 2024; 12 (2): 150–71. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171>.
- Butranova O.I., Zyryanov S.K., Abramova A.A. Spiramycin: the past and future of an antibiotic with pleiotropic effects in the therapy of community-acquired infections. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024; 12 (2): 150–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-2-150-171>.
- Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., et al. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects, and effects of bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against Streptococcus pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41 (4): 781–4. <https://doi.org/10.1128/AAC.41.4.781>.
- Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B., et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023; 49 (6): 615–32. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 800 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and the “diseases of civilization”. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 800 pp. (in Russ.)
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Захарова И.Н., Максимов В.А. Хемомикробный анализ Лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 164 (4): 111–21. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zakcharova I.N., Maximov V.A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 164 (4): 111–21 (in Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Максимов В.А. Хемомикробный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (3): 270–82. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Naumov A.V., Maximov V.A. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and

- non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (3): 270–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.
12. Торшин И.Ю. О применении топологического подхода к анализу плохо формализуемых задач для построения алгоритмов виртуального скрининга квантово-механических свойств органических молекул I: основы проблемно ориентированной теории. *Информатика и ее применения*. 2022; 16 (1): 39–45. <https://doi.org/10.14357/19922264220106>.
- Torshin I.Yu. On the application of a topological approach to analysis of poorly formalized problems for constructing algorithms for virtual screening of quantum-mechanical properties of organic molecules I: the basics of the problem-oriented theory. *Informatics and Applications*. 2022; 16 (1): 39–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264220106>.
13. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Вопросы разрешимости задачи распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения*. 2010; 4 (2): 25–35.
- Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Solvability problems in the protein secondary structure recognition. *Informatics and Applications*. 2010; 4 (2): 25–35 (in Russ.).
14. Торшин И.Ю. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal*. 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
15. Торшин И.Ю. О задачах оптимизации, возникающих при применении топологического анализа данных к поиску алгоритмов прогнозирования с фиксированными корректорами. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (2): 2–10. <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
- Torshin I.Yu. On optimization problems arising from the application of topological data analysis to the search for forecasting algorithms with fixed correctors. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (2): 2–10 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230201>.
16. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаковых описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023; 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
- Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023; 17 (3): 2–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
17. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012; 486 (7402): 215–21. <https://doi.org/10.1038/nature11209>.
18. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 16 (3): 276–89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>.
19. Kim S., Chen J., Cheng T., et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47 (D1): D1102–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>.
20. Farrell L.J., Lo R., Wanford J.J., et al. Revitalizing the drug pipeline: AntibioticDB, an open access database to aid antibacterial research and development. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (9): 2284–97. <https://doi.org/10.1093/jac/dky208>.
21. Nichols R.J., Sen S., Choo Y.J., et al. Phenotypic landscape of a bacterial cell. *Cell*. 2011; 144 (1): 143–56. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.052>.
22. He Y., Yuan Q., Mathieu J., et al. Antibiotic resistance genes from livestock waste: occurrence, dissemination, and treatment. *npj Clean Water*. 2020; 3: 4. <https://doi.org/10.1038/s41545-020-0051-0>.
23. Zhu Y.G., Johnson T.A., Su J.Q., et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (9): 3435–40. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222743110>.
24. Jian Z., Zeng L., Xu T., et al. Antibiotic resistance genes in bacteria: occurrence, spread, and control. *J Basic Microbiol*. 2021; 61: 1049–70. <https://doi.org/10.1002/jobm.202100201>.
25. Fernández L., Hancock R.E. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25 (4): 661–81. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>.
26. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009; 78: 119–46. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.082907>.
27. Wright G.D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chem Commun*. 2011; 47 (14): 4055–61. <https://doi.org/10.1039/c0cc05111j>.
28. Sharkey L.K., Edwards T.A., O'Neill A.J. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *mBio*. 2016; 7 (2): e01975. <https://doi.org/10.1128/mBio.01975-15>.
29. Lv J., Liu G., Dong W., et al. ACDB: An Antibiotic Combination DataBase. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 869983. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.869983>.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 832 с.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients and reproductive health. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022: 832 pp. (in Russ.).
31. Козлов П.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. In vitro активность макролидных антибиотиков в отношении Streptococcus pneumoniae и Streptococcus pyogenes в Российской Федерации: «Status praesens». *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2024; 26 (3): 318–26. <https://doi.org/10.36488/ctmac.2024.3.318-326>.
- Kozlov P.S., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich A.V. In vitro activity of macrolides against Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes in the Russian Federation: “Status praesens”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024; 26 (3): 318–26 (in Russ.). <https://doi.org/10.36488/ctmac.2024.3.318-326>.
32. Байгозина Е.А., Подгурская Е.П., Сенина О.А. и др. Возможности применения и клиническая эффективность спирамицина в эмпирической терапии инфекции нижних дыхательных путей в современных условиях. *Русский медицинский журнал*. 2024; 1: 47–51.
- Baigozina E.A., Podgurskaya E.P., Senina O.A., et al. Potential for use and clinical efficacy of spiramycin in the empirical treatment of lower respiratory tract infection in present day. *Russian Medical Journal*. 2024; 1: 47–51 (in Russ.).
33. Avelino M.M., Amaral W.N., Rodrigues I.M., et al. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-33>.

Сведения об авторах / About the authors

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.) – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.