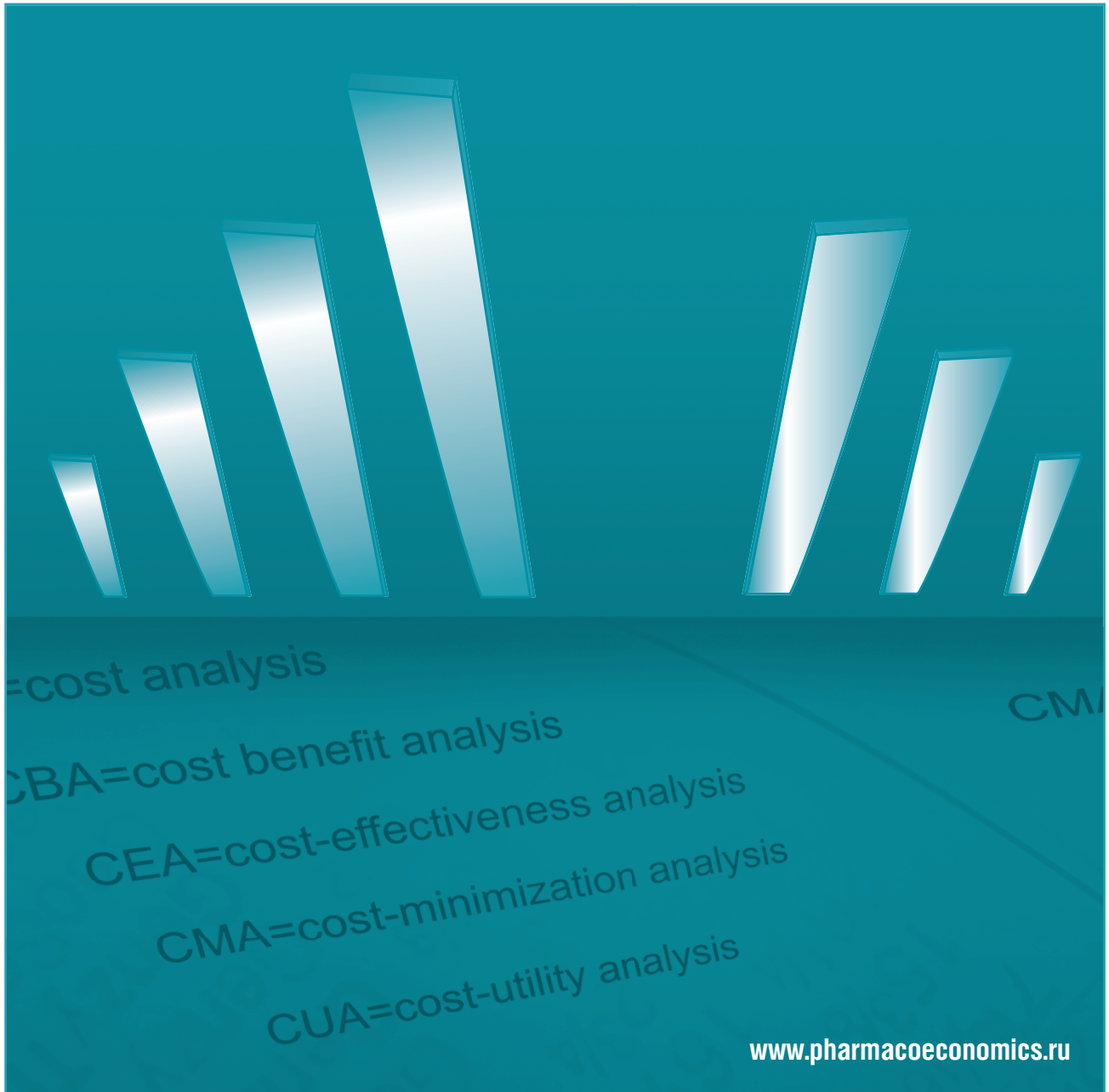


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2026 Vol. 19 No. 1

№1

Том 19

2026

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.353>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии спирамицина

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова¹, А.Н. Громов¹, В.А. Семёнов²¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово 650056, Российская Федерация)Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Спирамицин – антибиотик ряда макролидов, характеризующийся минимальной резистентностью к различным штаммам патогенных бактерий и хорошим профилем безопасности. Существует множество публикаций по фармакологии спирамицина, но систематизации этого массива научных данных ранее не проводилось.

Цель: систематизация всех имеющихся научных публикаций по фармакологии спирамицина.

Материал и методы. Изучены все существующие на данный момент публикации по фундаментальным и клиническим исследованиям спирамицина. По запросу “spiramycin OR rovamycin OR RP 5337” в научной биомедицинской базе PubMed/MEDLINE найдено 1755 записей. После загрузки данной выборки проведен систематический анализ этого массива публикаций с использованием топологического и метрического подходов научной школы академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова к анализу разнородных признаков описаний.

Результаты. Кластерный анализ наиболее информативных терминов, описывающих фармакологические свойства спирамицина, показал, что препарат является уникальной разновидностью макролидов, характеризующейся таргетным накоплением в тканях и отличающейся гораздо более высокой безопасностью, чем другие антибиотики. Именно безопасность спирамицина обуславливает успешность его использования для терапии токсоплазмоза беременных и профилактики передачи паразита *Toxoplasma gondii* от беременной к плоду. Перспективно применение спирамицина и в терапии других урогенитальных инфекций (хламидиоза, негонококкового уретрита), а также против патогенов полости рта, вызывающих кариес, гингивит и пародонтит (пародонтит). Таргетное накопление спирамицина в легочной ткани позволяет использовать его против патогенов, поражающих дыхательную систему, в т.ч. при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Установлены противовоспалительные, противоопухолевые и другие дополнительные эффекты спирамицина (например, противодействие ожирению).

Заключение. Спирамицин отличается таргетным накоплением в тканях, не проявляет серьезной сопутствующей токсичности, не способствует потерям микронутриентов (в т.ч. магния, дефицит которого стимулирует удлинение интервала QT кардиограммы) и, в отличие от некоторых других макролидов, не стимулирует развитие резистентности у бактериальных патогенов. Эти особенности молекулы спирамицина указывают на хорошие перспективы его применения для ингибирования и эрадикации бактериальных штаммов, резистентных к другим антибиотикам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

антибиотикотерапия, спирамицин, эффективность и безопасность, фармакоинформатика, интеллектуальный анализ данных, Дорамитцин ВМ

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Громов А.Н., Семёнов В.А. Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии спирамицина. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; 19 (1): 50–67. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.353>.

Systematic computer analysis of fundamental and clinical studies on spiramycin pharmacology

I.Yu. Torshin¹, O.A. Gromova¹, A.N. Gromov¹, V.A. Semenov²¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Kemerovo State Medical University (22a Voroshilov Str., Kemerovo 650056, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, email: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Spiramycin is a macrolide antibiotic characterized by minimal resistance to various strains of pathogenic bacteria and a good safety profile. Although the pharmacology of spiramycin has been the subject of many publications, these data are yet to be systematized.

Objective: To systematize all available scientific publications on spiramycin pharmacology.

Material and methods. All currently available publications on basic and clinical studies of spiramycin were analyzed. The query "spiramycin OR rovamycine OR RP 5337" returned 1,755 reports in the PubMed/MEDLINE biomedical database. This sample of publications was then systematically analyzed using the topological and metric approaches to the analysis of heterogeneous feature descriptions that are adopted by the scientific school of Yu.I. Zhuravlev and K.V. Rudakov (Academicians of the RAS).

Results. A cluster analysis of the most informative terms describing the pharmacological properties of spiramycin revealed that it is a unique macrolide characterized by targeted tissue accumulation and significantly higher safety than other antibiotics. This safety of spiramycin underlies its successful use to treat toxoplasmosis in pregnant women and prevent maternal-to-fetal transmission of the parasite *Toxoplasma gondii*. Spiramycin also holds promise for the treatment of other urogenital infections (chlamydia and non-gonococcal urethritis), as well as against oral pathogens that cause caries, gingivitis, and periodontitis. Spiramycin's targeted accumulation in lung tissue allows it to be used against respiratory pathogens, including upper and lower respiratory tract infections. Spiramycin was shown to have anti-inflammatory, anti-tumor, and other additional effects (e.g., anti-obesity).

Conclusion. Spiramycin is characterized by targeted tissue accumulation; it exhibits no significant concomitant toxicity, causes no micronutrient loss (including magnesium, whose deficiency results in QT interval prolongation on the electrocardiogram), and, unlike some other macrolides, has no stimulating effect on resistance development in bacterial pathogens. These properties of the spiramycin molecule indicate promising potential for its use in the inhibition and eradication of bacterial strains resistant to other antibiotics.

KEYWORDS

antibiotic therapy, spiramycin, efficacy and safety, pharmacoinformatics, data mining, Doramitcin WM

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Gromov A.N., Semenov V.A. Systematic computer analysis of fundamental and clinical studies on spiramycin pharmacology. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (1): 50–67 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.353>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Спирамицин – это 16-членный макролид с противопаразитарным действием, который, в отличие от 14-членных макролидов, взаимодействует не с одним, а с тремя доменами 50S-субъединицы рибосом, что обеспечивает продолжительный антибактериальный эффект
- ▶ Спирамицин отличается большим, чем у других антибиотиков, средством к тканям ротоглотки, бронхов, легких и мочеполовой системы, где достигаются концентрации препарата, во много раз превышающие концентрации вещества в сыворотке крови
- ▶ Спирамицин эффективен для лечения инфекции носоглотки, верхних и нижних дыхательных путей, а также в терапии токсоплазмоза, негонokokкового уретрита, хламидиоза

Что нового дает статья?

- ▶ Описаны противовоспалительные эффекты спирамицина в макрофагах, активированных бактериальными липополисахаридами
- ▶ Приведены данные о влиянии спирамицина на ожирение. Спирамицин ингибирует дифференцировку преадипоцитов, ослабляет накопление внутриклеточных липидов
- ▶ Пероральный прием спирамицина может быть использован в комплексной терапии рака, препарат снижает нейропатическую боль

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В отличие от ряда антибиотиков (моксифлоксацин, джозамицин, азитромицин, кларитромицин), спирамицин не вызывает дефицита магния, который является фактором риска опасных для жизни состояний

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Spiramycin is a 16-membered macrolide with antiparasitic activity. Unlike 14-membered macrolides, it interacts with three domains of the 50S ribosomal subunit rather than just one, which provides a long-lasting antibacterial effect
- ▶ Spiramycin has a greater affinity for the tissues of the oropharynx, bronchi, lungs, and genitourinary system than other antibiotics, where it reaches concentrations many times higher than serum levels
- ▶ Spiramycin is effective in the treatment of nasopharyngeal, upper and lower respiratory tract infections, as well as toxoplasmosis, non-gonococcal urethritis, and chlamydia

What are the new findings?

- ▶ The anti-inflammatory effects of spiramycin in macrophages activated by bacterial lipopolysaccharides are described
- ▶ Data on the effect of spiramycin on obesity are presented. Spiramycin inhibits preadipocyte differentiation and reduces the accumulation of intracellular lipids
- ▶ Administration of spiramycin *per os* can be used in combination with cancer therapy; it reduces neuropathic pain

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

- ▶ Unlike several antibiotics (moxifloxacin, josamycin, azithromycin, and clarithromycin), spiramycin does not cause magnesium deficiency, which is a risk factor for life-threatening conditions

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Спирамицин – 16-членный антибиотик-макролид с противопаразитарным действием. Данное вещество было выделено в 1954 г. как продукт метаболизма актинобактерии *Streptomyces ambofaciens*, которая использует спирамицин против других микроорганизмов. Штаммы *Streptomyces*, обитающие в корнях растений, синтезируют спирамицин и другие натуральные антибиотические продукты для защиты растений от бактериальных патогенов [1].

Спирамицин проявляет преимущественно бактерицидное действие, обусловленное подавлением синтеза белка посредством обратимого связывания с 50S-субъединицами бактериальных рибосом (что приводит к блокаде последовательного удлинения пептидной цепи, а также к блокаде транслокации синтезируемого белка из рибосом внутрь клеточной среды). В отличие от 14-членных макролидов, спирамицин блокирует не один, а все три домена 50S-субъединицы рибосом патогена, что обеспечивает более продолжительный и бактерицидный антибактериальный эффект [2].

Спектр антибактериального действия спирамицина включает грамположительные кокки и палочки, грамотрицательные кокки, а также легионеллы, микоплазмы, хламидии, некоторые виды спирохет [3]. Микроорганизмы, чувствительные к спирамицину, включают [4, 5]:

- грамположительные бактерии *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*;
- грамотрицательные бактерии *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Haemophilus influenzae*;
- прочие патогенные микроорганизмы (*Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cryptosporidium*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Spirochaetes* и др.).

Несмотря на то что в исследованиях *in vitro* спирамицин не продемонстрировал особенных значений константы минимального ингибирования (англ. minimum inhibitory concentration, MIC) роста бактерий, клинические данные *in vivo* указывают на его высокую антибактериальную активность против широкого круга болезнетворных микроорганизмов (так называемый парадокс спирамицина). Данное отличие объясняется, прежде всего, большим, чем у других антибиотиков, сродством спирамицина к определенным тканям, где достигаются высокие концентрации препарата, во много раз превышающие концентрации антибиотика в обычно стерильной от бактерий сыворотке крови. К таким тропным спирамицину тканям относятся, в частности, ткани верхних и нижних дыхательных путей: миндалина, слюна, придаточные пазухи носа, бронхи и легкие [2]. Накапливаясь в иммунокомпетентных клетках крови (макрофагах, лимфоцитах), спирамицин активирует их метаболизм и концентрируется в очаге входных ворот инфекции. В результате наблюдается высокая клиническая эффективность спирамицина в живом организме, которую не создать на питательной среде в лаборатории *in vitro*.

В биомедицинской научной базе PubMed/MEDLINE зарегистрировано более 1700 работ о спирамицине. Эта выборка представляет достаточный массив данных для проведения систематического компьютерного анализа методами топологического анализа данных и комбинаторной теории разрешимости научной школы академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова.

Цель – систематизация всех имеющихся научных публикаций по фармакодинамике спирамицина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Поиск публикаций / Search for publications

В базе биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE по запросу “spiramycin OR rovamycine OR RP 5337” найдено 1755 статей. После загрузки данной выборки выполнен их анализ. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов проведено сравнение с контрольной выборкой из 1755 текстов, случайно отобранных из 403 199 публикаций, найденных по запросу “(Humans [MeSH Terms] OR Animals [MeSH Terms]) AND (Anti-Bacterial Agents/*pharmacology [MeSH Terms] OR Anti-Bacterial Agents/*therapeutic use [MeSH Terms] OR Microbial Sensitivity Tests [MeSH Terms]) NOT spiramycin NOT rovamycine NOT RP 5337”. Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [9, 10].

Методология анализа / Methodology for analysis

Методами топологического анализа данных изучен массив всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям спирамицина. Примеры используемой методологии представлены в работах [6–8]. Анализ основан на нахождении наиболее информативных терминов (ключевых слов, их сочетаний, рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра, разделов международной номенклатуры молекулярно-биологических процессов (англ. Gene Ontology, GO), MESH-рубрикаторов базы данных PubMed/MEDLINE и др.) при сравнении выборки литературы с контрольной выборкой. В качестве контрольной использовали описанную выше выборку публикаций из PubMed/MEDLINE.

В результате систематического анализа литературы определены наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие тексты исследований по теме (фармакология спирамицина) от публикаций в контроле. На основании полученного списка терминов осуществляли дальнейший поиск и отбор источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Кластерный анализ / Cluster analysis

В результате топологического анализа данных методами искусственного интеллекта с последующей экспертизой клинического фармаколога [9] выделено 42 наиболее информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по фармакологии спирамицина от публикаций в контроле. Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой GO позволила описать комплексную фармакологию спирамицина (рис. 1). При проведении кластеризации методами оценки множеств прецедентов [10] выделены четыре кластера терминов, описывающих фармакологию спирамицина: кластер 1 «Макролиды», кластер 2 «Фармакология антибиотиков», кластер 3 «Токсоплазмоз беременных и другие мочеполовые инфекции», кластер 4 «Инфекции дыхательных путей и полости рта».

В центре диаграммы расположен кластер 1, который соответствует терминам, описывающим спирамицин как макролид – отдельный класс антибиотиков («макролиды», «лекарственное

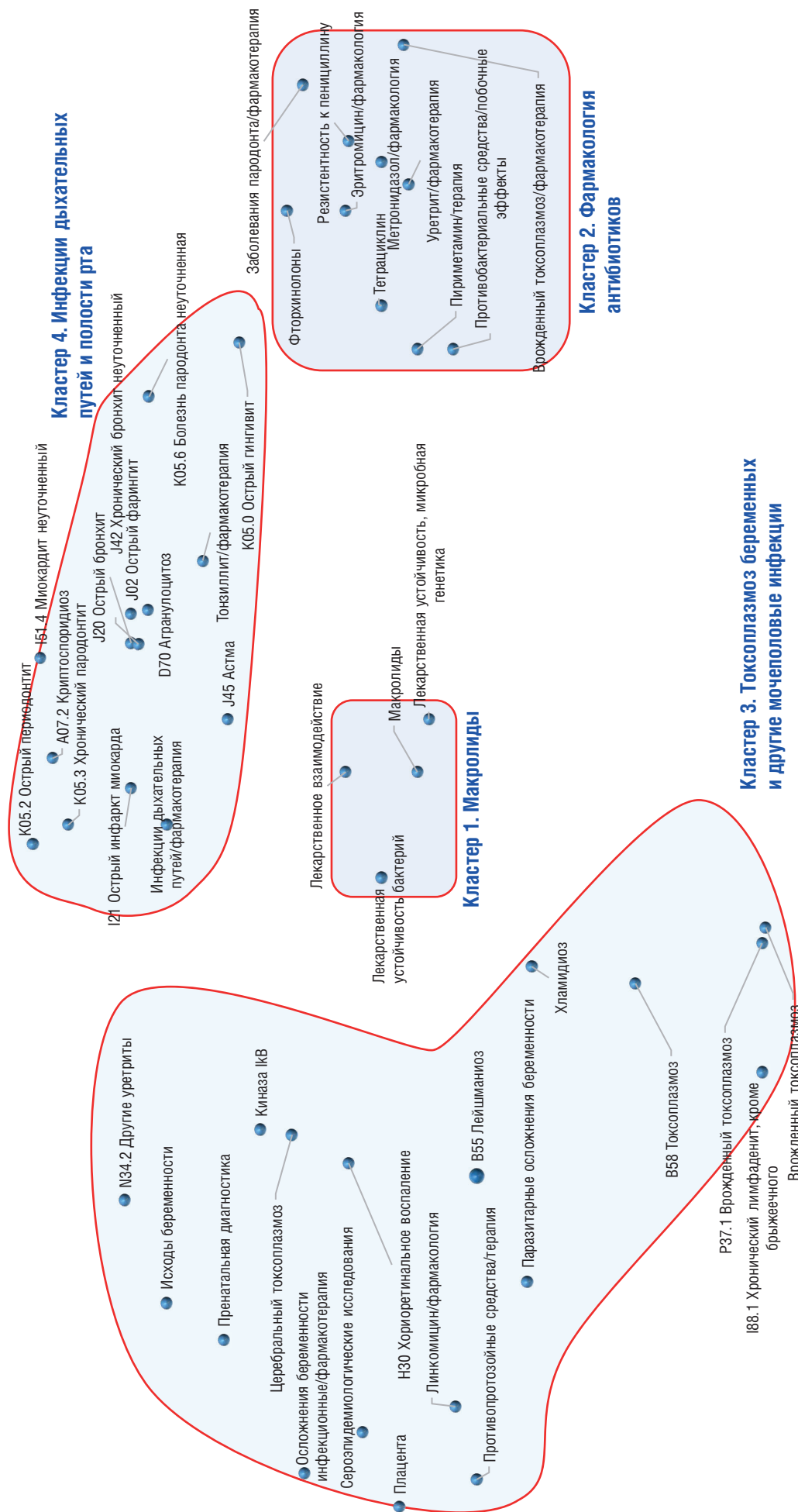


Рисунок 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту взаимосвязей между фармакологическими эффектами спирамицина и терминами, описывающими клинические состояния пациентов. Диаграмма получена в результате систематического компьютерного анализа 1755 публикаций как оптимальная проекция многомерной метрической конфигурации на плоскость. Расстояние между парой любых точек, соответствующей паре терминов, обратно пропорционально «взаимодействию» терминов, т.е. их совместной встречаемости в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление терминов). Биологические активности по международной номенклатуре Gene Ontology приведены на рисунке без кодов.

Figure 1. A metric diagram depicting the relationship between the pharmacological effects of spiramycin and terms describing patients' clinical conditions. The diagram was obtained through a systematic computer analysis of 1,755 publications as an optimal projection of a multidimensional metric configuration onto a plane. The distance between any pair of points corresponding to the "interaction" of the terms, i.e., their co-occurrence in the studied publication sample (the closer two arbitrary points, the more frequently the terms are used together). Biological activities according to the international Gene Ontology nomenclature are shown in the figure without codes

взаимодействие», «лекарственная устойчивость бактерий», «лекарственная устойчивость, микробная генетика»). Центральное расположение этого кластера в диаграмме указывает на то, что все остальные термины на диаграмме так или иначе связаны со свойствами спирамицина как уникальной разновидности макролидов.

В кластер 2 «Фармакология антибиотиков» входят термины, относящиеся не только к макролидам («эритромицин/фармакология»), но и к другим антибиотикам: «тетрациклин», «фторхинолоны», «резистентность к пенициллину», «метронидазол/фармакология» (противопаразитарный и противомикробный препарат), пириметамин (используется для лечения токсоплазмоза). Эти средства, применяемые в терапии токсоплазмоза беременной и плода, проявляют определенный спектр побочных эффектов (как правило, более выраженных, чем в случае спирамицина).

Кластер 3 «Токсоплазмоз беременных и другие мочеполовые инфекции» включает термины, описывающие наиболее изученную область применения спирамицина – эффективную и безопасную терапию токсоплазмоза беременных («B58 Токсоплазмоз», «паразитарные осложнения беременности», «осложнения беременности, инфекционные/фармакотерапия»). Данное заболевание опасно не только для матери, но и для будущего ребенка, т.к. может приводить к тяжелым поражениям мозга плода («исходы беременности», «церебральный токсоплазмоз», «N30 Хориоретинальное воспаление», «GO:0008384 Киназа IкВ»). Для лечения токсоплазмоза используются антибиотики, макролиды и различные противопаразитарные средства, в т.ч. линкомицины (антибиотики группы линкозамидов, которые производятся актиномицетом *Streptomyces lincolnensis*). Кроме того, данный кластер включает термины, относящиеся к другим мочеполовым инфекциям («хламидиоз», «B55 Лейшманиоз», «N34.2 Другие уретриты»).

В кластер 4 «Инфекции дыхательных путей и полости рта» входят ключевые слова, связанные с исследованиями практического использования спирамицина и в других областях, помимо лечения токсоплазмоза. К ним относятся, прежде всего, применения спирамицина для противодействия бактериям и другим патогенам, разрушающим ткань зубов («K05.0 Острый гингивит», «K05.2 Острый периодонтит», «K05.3 Хронический пародонтит», «K05.6 Болезнь пародонта неуточненная»), а также для лечения инфекций дыхательных путей («тонзиллит/фармакотерапия», «J02 Острый фарингит», «J20 Острый бронхит», «J42 Хронический бронхит неуточненный»). Спирамицин может использоваться и в антибиотикотерапии инфекционного миокардита («I21 Острый инфаркт миокарда», «I51.4 Миокардит неуточненный») и других инфекций («A07.2 Криптоспоридиоз»).

Применение указанных на диаграмме терминов, связанных с экспериментальной и клинической фармакологией спирамицина, для дальнейших таргетированных поисков литературы позволило выделить восемь наиболее важных, на наш взгляд, направлений исследований спирамицина, которые последовательно рассмотрены далее в настоящей статье:

- фармакокинетические характеристики спирамицина;
- применение спирамицина в терапии и профилактике токсоплазмоза беременной и плода (фундаментальные исследования, клиническая практика);
- спирамицин и другие урогенитальные инфекции;
- спирамицин против патогенов полости рта;
- спирамицин против патогенов в дыхательной системе;

- воздействие спирамицина на другие патогены;
- безопасность спирамицина в сравнении с другими антибиотиками;
- дополнительные эффекты спирамицина (противовоспалительные, противоопухолевые, противодействие ожирению).

Ключевые направления исследований / Key research areas

Фармакокинетические характеристики спирамицина

Биодоступность спирамицина при пероральном приеме составляет 33–39%. Прием с пищей снижает биодоступность препарата на 50% и замедляет увеличение его концентрации в сыворотке крови. Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер, но проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет 50% от концентрации в крови матери), а также в молоко [11].

В отличие от других макролидов, спирамицин не метаболизируется в печени через систему цитохрома P450, поэтому отсутствует его взаимодействие с лекарствами, которые метаболизируются при участии цитохромов P450 [12]. Спирамицин выводится с желчью (до 80%) и через почки (4–14%). Период полувыведения при пероральном приеме – 5,5–8,0 ч, при внутривенном введении у молодых (18–32 лет) – 4,5–6,2 ч, у пожилых (73–85 лет) – 9,8–13,5 ч [13].

Применение спирамицина в терапии и профилактике токсоплазмоза беременной и плода

Фундаментальные исследования

Toxoplasma gondii – паразит, вызывающий формирование кист в головном мозге плода. Врожденный токсоплазмоз может привести к тяжелейшим последствиям для здоровья ребенка, вплоть до смертельного исхода вследствие токсоплазменного энцефалита. Спирамицин контролирует инфекцию *Toxoplasma gondii* в клетках трофобласта человека (линия BeWo), также стимулируя противовоспалительную реакцию клеток [14]. Исследование на моделях острого и хронического токсоплазмоза у мышей показало, что трехнедельный курс спирамицина (200 мг/кг/сут) значительно уменьшил количество кист в мозге по сравнению с контрольной группой без лечения [15].

Применение спирамицина совместно с метронидазолом в модели хронического токсоплазмоза у мышей привело к значительному сокращению количества кист в головном мозге. Самцам мышей линии BALB/c перорально скармливали 1000 тахизоитов для воспроизведения модели хронического токсоплазмоза. Через 4 нед инфицированные мыши подвергались различным методам лечения в течение 7 дней: плацебо (n=9), только спирамицин в дозе 400 мг/кг/сут (n=9), только метронидазол в дозе 500 мг/кг/сут (n=9), комбинация спирамицина и метронидазола (n=9). Лечение метронидазолом и спирамицином увеличивало значение площади под кривой «концентрация – время» (англ. area under curve, AUC), измеренной для спирамицина в головном мозге, на 67% по сравнению с применением только спирамицина. При этом метронидазол не влиял на значение AUC в плазме крови. Усиление воздействия спирамицина на мозг при добавлении метронидазола привело к достоверному снижению числа кист в мозге в 15 раз (79±23 в группе комбинированного лечения против 1198±153 в контрольной группе без лечения; p<0,05). В случае применения только спирамицина число кист снижалось в 10 раз. Использование одного метронидазола не оказывало эффекта на число кист (1028±149). Совместное применение спирамицина

и метронидазола приводило к полной элиминации тахизоитов из головного мозга [16].

Сочетанное использование спирамицина и пробиотических штаммов лактобактерий способствует повышению эффективности лечения токсоплазмоза. В эксперименте на швейцарских белых мышах с моделью диабета у животных без лечения наблюдались острый токсоплазмоз и более высокая паразитарная нагрузка в головном мозге. Спирамицин уменьшал показатели паразитарной нагрузки, а дополнительный прием лактобактериального пробиотика снижал уровни провоспалительного цитокина интерлейкин-17А (ИЛ-17А) и рецептора белка запрограммированной клеточной смерти 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1) Т-лимфоцитов в тканях кишечника и головного мозга, способствуя дальнейшему сокращению паразитарной нагрузки на мозг. Снижение уровней ИЛ-17А и PD-1 также соответствует противоопухолевому действию спирамицина. Отметим, что PD-1 – мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, который играет важную роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток [17].

Клиническая практика

Заражение матери токсоплазмозом во время беременности существенно (в несколько раз) увеличивает риск поражений мозга плода. Отдаленные последствия для детей с врожденным токсоплазмозом включают хориоретинит и нарушения зрения [18]. При своевременном начале терапии токсоплазмоза беременных спирамицином передача паразита от матери к плоду может быть полностью остановлена. Например, в исследовании [19] беременных пациенток (n=46) начали лечить спирамицином не позднее 14-й недели. У новорожденных не было выявлено признаков врожденного токсоплазмоза.

Исследование выборки пациенток перинатального центра (n=1364) показало, что комбинированная терапия токсоплазмоза спирамицином и ко-тримоксазолом вдвое снижает риск передачи инфекции от матери к плоду. Общая частота передачи инфекции составила 3,4% у женщин, получавших спирамицин и ко-тримоксазол сразу после диагностики инфекции. У пациенток, начавших ту же терапию с опозданием или при недостаточном соблюдении режима лечения, частота передачи инфекции составила уже 7,7%. В случае отсутствия лечения показатель достигал 71,4%. У всех инфицированных новорожденных от матерей, получавших адекватное лечение спирамицином и ко-тримоксазолом, наблюдалось бессимптомное течение инфекции, в то время как у 6 из 21 (29%) инфицированных младенцев из группы неадекватной терапии спирамицином и ко-тримоксазолом (короткий курс, несвоевременное назначение, неправильно подобранная доза и др.) наблюдались постнатальные осложнения. Исследование подтверждает, что комбинация спирамицина и ко-тримоксазола является эффективной и безопасной для профилактики врожденного токсоплазмоза плода и для снижения осложнений в случае внутриутробного инфицирования [20].

Метаанализ 56 исследований, проведенных в различных географических регионах мира (n = 11 090), показал, что лечение спирамицином снизило риск инфекции на 66% (отношение рисков (ОР) 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,57), а клинических проявлений – на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,17–0,56) (рис. 2) [21].

Метаанализ 33 наблюдательных исследований беременных (n = 15 406) продемонстрировал, что передача инфекции *Toxoplasma gondii* от матери ребенку значительно ниже

в группе беременных, получавших спирамицин (17,6%; 95% ДИ 10,0–26,8), чем в контрольной группе без лечения (50,7%; 95% ДИ 31,2–70,0; p<0,001) (рис. 3) [22].

Спирамицин может быть дополнен другими препаратами и микронутриентами (прежде всего, фолатами). Применение спирамицина с момента постановки диагноза острого заражения беременной токсоплазмозом (n=685) до 16-й недели, а затем пириметамина, сульфадиазина и фолиновой кислоты (активная форма витамина В9) в течение 4 нед эффективно снижает передачу паразита через плаценту и тяжесть заболевания у новорожденных. На это указывают, в частности, низкие уровни передачи инфекции от матери ребенку (4,8%) и клинических проявлений токсоплазмоза у новорожденных (1,6%) [23].

Следует еще раз подчеркнуть, что использование спирамицина для терапии и профилактики токсоплазмоза беременных и передачи инфекции плоду наиболее эффективно при своевременной диагностике и начале терапии. Метаанализ индивидуальных данных пациентов из 26 исследований, в которых изучалась эффективность пренатального лечения врожденного токсоплазмоза спирамицином (n=1438), подтвердил, что терапия, начатая в течение 3 нед после обнаружения инфекции, достоверно снижает риск передачи патогена от матери ребенку по сравнению с лечением, начатым через 8 нед или более (отношение шансов 0,48; 95% ДИ 0,28–0,80; p=0,05) [24].

Спирамицин и другие урогенитальные инфекции

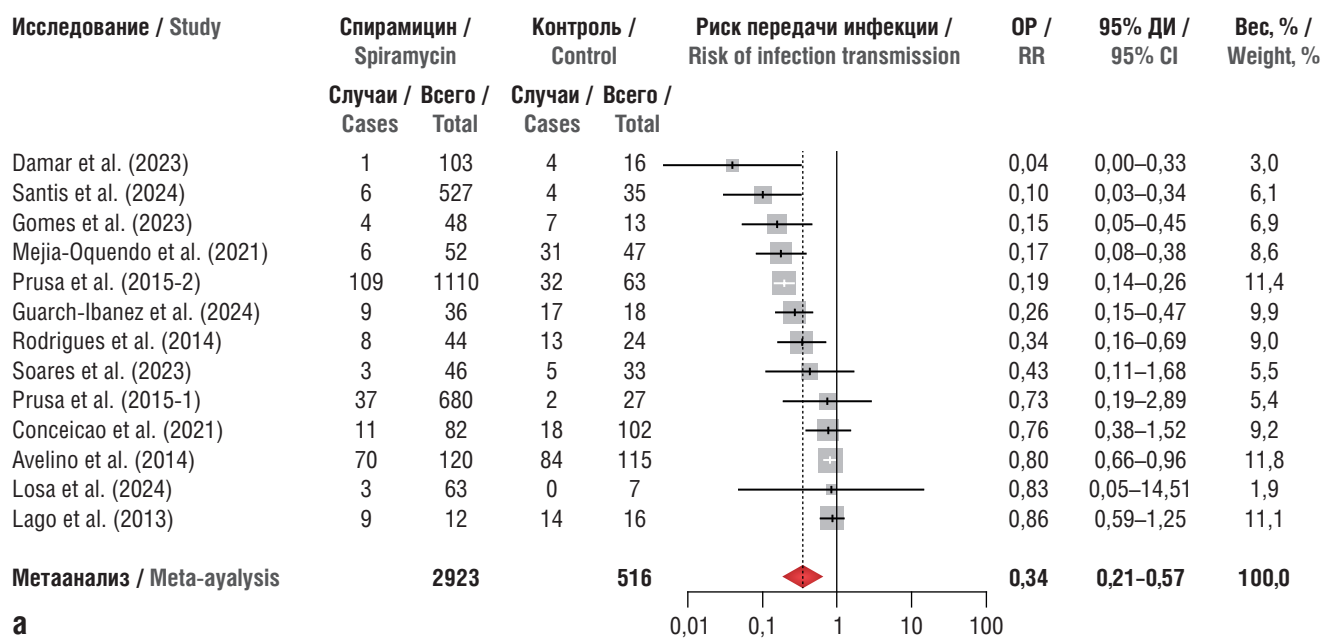
Для лечения урогенитальных хламидийных инфекций рекомендуются антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды, а также хинолоновые химиотерапевтические препараты третьего поколения. Тетрациклины – антибиотики широкого спектра действия, часто вызывающие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея и боли в животе). К наиболее часто используемым макролидам относятся эритромицин, джозамицин, а также спирамицин, который имеет максимальный профиль безопасности [25].

Для оценки активности спирамицина против хламидий проведены исследования *in vitro* и *in vivo*. В культуре тканей спирамицин продемонстрировал очень хорошую активность против *Chlamydia trachomatis*, но он менее активен против *C. psittaci*. В экспериментальной модели хламидиоза у мышей было достигнуто 100% клиническое излечение мышей при дозе 50 мг/кг, что свидетельствует об отличной активности *in vivo*. В печени мышей, выздоровевших после терапии, обнаружено меньше хламидийного антигена, чем в контрольной группе. Эти результаты демонстрируют хорошую активность спирамицина против хламидий *in vitro* и *in vivo*, что свидетельствует о целесообразности проведения клинических испытаний [26].

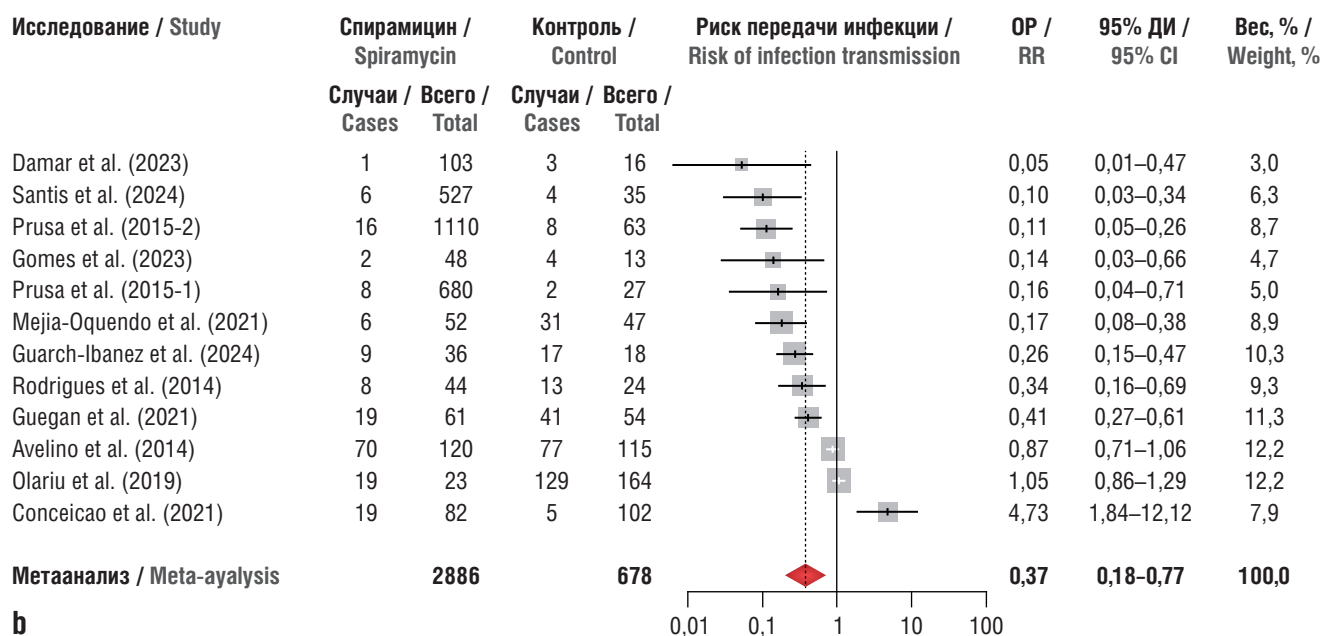
Показана эффективность и безопасность спирамицина при лечении негонококкового уретрита (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) у мужчин, ранее unsuccessfully лечившихся тетрациклинами (n=21) [27].

Спирамицин против патогенов полости рта

Porphyromonas gingivalis и другие патогены, связанные с прогрессирующим пародонтитом (*Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*), подавляются после 7 дней системного применения спирамицина у некурящих взрослых с нелеченым пародонтитом (n=32) [28]. Ирригация поддесневое пространство тетрациклином гидрохлоридом и 0,5% спирамицином с помощью пульсирующего струйного ирригатора у пациентов



a



b

Рисунок 2. Метаанализ рисков после гестационного лечения токсоплазмоза (адаптировано из [21]):

a – риск инфицирования плода; b – риск клинических проявлений у детей.

ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Figure 2. Meta-analysis of the risks after gestational treatment of toxoplasmosis (adapted from [21]):

a – risk of fetal infection; b – risk of clinical manifestations in children.

RR – risk ratio; CI – confidence interval

с хроническим пародонтитом (n=10) в течение 35 дней привела к достоверному снижению клинических параметров пародонтита (гингивальный индекс, индекс кровоточивости десен, глубина кармана) по сравнению с плацебо (хлорид натрия) [29].

В сравнительном исследовании *in vitro* показана эффективность спирамицина в отношении периопатогенов при агрессивном пародонтите. Были отобраны взрослые пациенты с острым течением пародонтита (n=20), у которых взято в общей сложности 60 образцов субгингивальной флоры. Выделены штаммы *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Результаты показали, что 68% протестированных анаэробных бактерий чувствитель-

ны к спирамицину и только 54% чувствительны к эритромицину. Это свидетельствует в пользу использования спирамицина в пародонтологии, когда пенициллины и доксициклин неэффективны из-за специфических проблем конкретного пациента (аллергия или чувствительность к лекарственным препаратам, беременность и т.д.) [30].

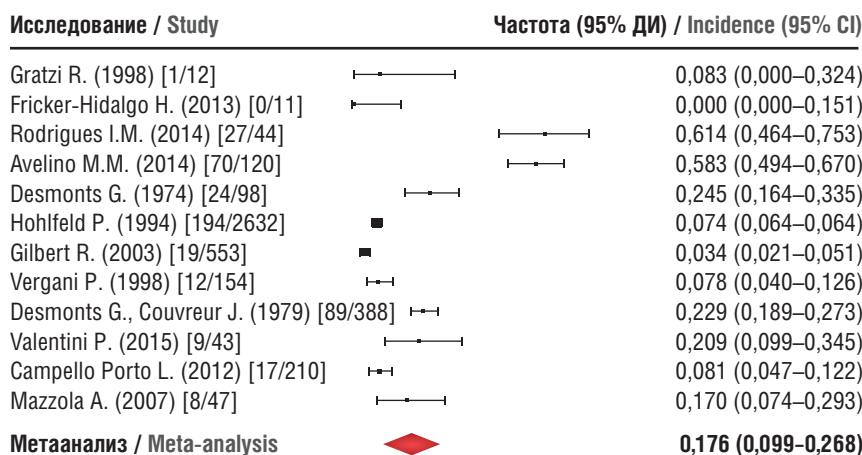
В исследовании [31] для оценки антибактериального действия спирамицина использовался так называемый диско-диффузионный тест на восприимчивость (модифицированный метод Кирби–Бауэра для анаэробных заболеваний). В рамках этого теста стерильные бумажные диски, содержащие антибиотики, помещались непосредственно на поверхность чашек Петри с агаром, предварительно иноку-

Рисунок 3. Метаанализ частоты передачи токсоплазматической инфекции от матери к ребенку, исследование 1974–2016 гг. (адаптировано из [22]):

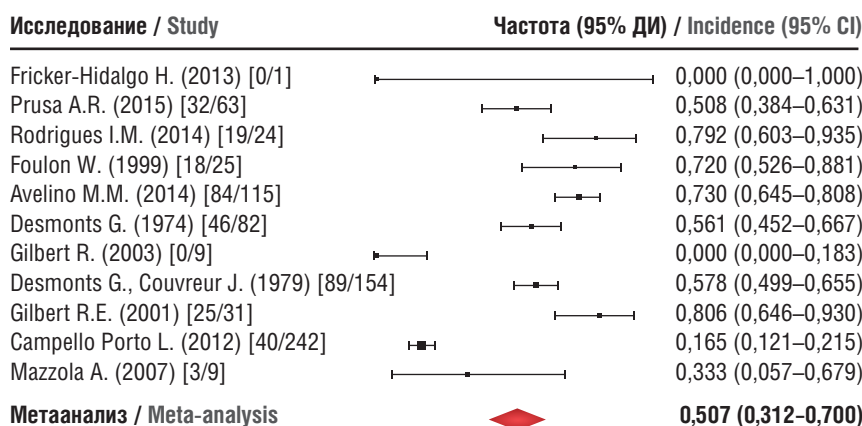
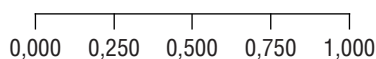
a – монотерапия спирамицином; **b** – без лечения.
ДИ – доверительный интервал

Figure 3. Meta-analysis of the incidence of mother-to-child transmission of toxoplasma infection, study 1974–2016 (adapted from [22]):

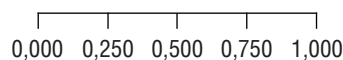
a – spiramycin monotherapy; **b** – no treatment.
CI – confidence interval



a



b



лированным бактериями. После 24–48 ч инкубации при температуре 37 °С эффективность антибиотика для подавления бактериального роста легко определить, измерив крайний диаметр получающегося пятна, свободного от патогенов (рис. 4) [31].

Резистентность патогенных микроорганизмов к спирамицину существенно зависит от конкретных родов и их рас-

пространенности у пациентов. Например, изучено воздействие спирамицина на патогены микробиоты пародонтита, собранные у взрослых с нелеченым тяжелым пародонтитом (n=37). Устойчивость к спирамицину *in vitro* наблюдалась у *Fusobacterium nucleatum* (44,4% участников), *Prevotella nigrescens* (11,1%), *Parvimonas micra* (10,8%), *Streptococcus constellatus* (10%), *Streptococcus intermedius* (10%),

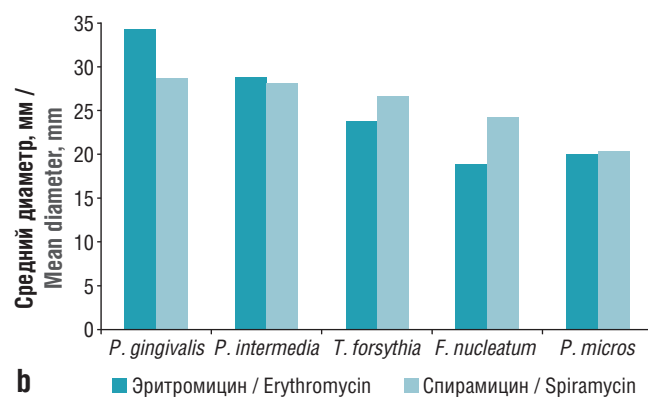
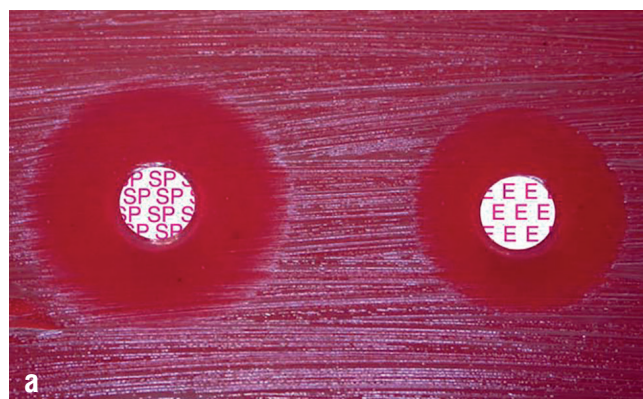


Рисунок 4. Результаты диско-диффузионного теста на антибактериальную активность (адаптировано из [31]):

a – пример чашки Петри со спирамицином (слева) и эритромицином (справа), бактерии *Porphyromonas gingivalis*; **b** – диаметры ингибирования макролидов у различных патогенов

Figure 4. Results of the disc diffusion test for antibacterial activity (adapted from [31]):

a – example of a Petri dish with spiramycin (left) and erythromycin (right), *Porphyromonas gingivalis* bacteria; **b** – inhibition diameters of macrolides in various pathogens

Porphyromonas gingivalis (6,7%) и *Tannerella forsythia* (5,3%). Устойчивость к амоксициллину обнаружена у *P. nigrescens* (55,5%), *T. forsythia* (15,8%), *S. constellatus* (10%), *F. nucleatum* (5,6%) и *P. micra* (2,7%). Только *S. constellatus* (70%) и *S. intermedius* (40%) продемонстрировали резистентность к метронидазолу *in vitro*. Данные об устойчивости *in vitro* свидетельствуют о том, что терапевтические концентрации спирамицина могут обладать потенциальной антимикробной эффективностью при пародонтите, не связанном с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [32].

Комбинация с метронидазолом усиливает антибиотическое действие спирамицина против бактериальных патогенов полости рта. Активность спирамицина и метронидазола *in vitro* по отдельности или в комбинации была оценена по отношению к клиническим изолятам бактерий из одонтогенных абсцессов (n=20). Все изоляты, за исключением содержащих *Rothia spp.* (n=1), *Enterococcus avium* (n=3), *Haemophilus parainfluenzae* (n=1) и *Staphylococcus aureus* (n=1), были чувствительны к спирамицину и/или метронидазолу. Среди анаэробов спирамицин, а также метронидазол показали хорошую антимикробную активность против видов *Prevotella*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* и *Porphyromonas*. Все аэробы были устойчивы к метронидазолу. Обнаружен синергический эффект: показатели MIC значительно снижались при добавлении одного антибиотика к другому [33].

Спирамицин против патогенов в дыхательной системе

Спирамицин хорошо накапливается и распределяется в тканях и жидкостях дыхательных путей. Систематизация результатов хирургических исследований, включивших измерение концентрации в биоптатах дыхательных путей человека, показала, что уже через 3 ч после однократного приема «ударной» дозы спирамицина (3 млн МЕ) внутри концентрация антибиотика в сыворотке крови достигает 1,6–2,8 мг/л. Средний период полувыведения спирамицина составляет приблизительно 8 ч. Исследования легочной ткани продемонстрировали, что высокое содержание спирамицина в легких (15–25 мг/кг) достигается после однократного приема 3 млн МЕ. При курсовом приеме спирамицина (курс порядка 1 нед) уровни были еще выше: 30–45 мг/кг в легочной ткани, 6,5–36 мг/кг в слизистой оболочке бронхов. При курсовом приеме концентрации спирамицина в бронхиальном секрете и мокроте составляли 1,5–7,3 мг/л, в слизистой оболочке пазух носа – 8–13 мг/кг, в миндалинах и аденоидах – 15–30 мг/кг [34].

Концентрации спирамицина в легочной ткани существенно зависят от режима применения препарата. Например, в ходе изучения выборки пациентов, перенесших хирургические операции на легких, 1-я группа (n=6) получала 3 млн МЕ спирамицина внутривенно за 16 ч до операции и 3 млн МЕ во время индукции анестезии, а 2-я группа (n=6) – три дозы спирамицина внутривенно за 24, 16 и 8 ч до операции и 3 млн МЕ во время индукции анестезии. Биоптаты были взяты из легочной ткани, плевры, жировой ткани и мышц. В 1-й группе средняя концентрация спирамицина в легочной ткани составила 1,15±0,14 мг/кг, а во 2-й группе – 7,99±2,02 (p<0,02). В то же время эти различия относились только к содержанию в тканях легких: различия концентраций в образцах плевры, жировой ткани и мышц между группами не были статистически значимы [35].

В экспериментах *in vitro* спирамицин менее активен, чем эритромицин, против чувствительных штаммов золотистого

стафилококка. Однако в экспериментах *in vivo* он был столь же эффективен против стафилококковых инфекций у мышей при введении препаратов сразу после заражения. Интересно, что спирамицин оказался более эффективным в профилактических экспериментах, когда антибиотики вводились за 4–6 ч до инфицирования животных. Исследование распределения антибиотиков в сыворотке и тканях мышей показало, что спирамицин сохранялся в тканях (легких, печени, почках, селезенке и сердце) в более высоких концентрациях и дольше, чем эритромицин, что объясняет различие в результатах экспериментов *in vitro* и *in vivo* [36].

Исследование подходов к терапии внебольничной пневмонии у взрослых показало эффективность спирамицина как антибиотика первой линии, а также при применении после неэффективной терапии бета-лактамами антибиотиками. Амбулаторные пациенты с внебольничной пневмонией (n=188, возраст 44,7±16,6 года) лечились спирамицином в домашних условиях. Пневмония определялась по ассоциации лихорадки (≥38 °C), респираторных симптомов (кашель, выделение мокроты, одышка или боль в груди) и легочной непрозрачности на рентгенограмме грудной клетки. У нескольких пациентов отмечены сопутствующие хронические патологии: сердечно-сосудистые (9%) или бронхолегочные (9%). Некоторые больные (21%) были включены в исследование после предыдущей антибактериальной терапии, которая не была эффективной (у 92% предыдущая антибактериальная терапия была основана на бета-лактамах). В целом при применении спирамицина по 3,5 млн МЕ (т.е. 732 мг) 2 раза в день в течение 13,0±3,5 сут 83% пациентов были излечены клинически и рентгенологически. У 14% больных состояние улучшилось без необходимости изменения схемы антибиотикотерапии, и только у 3% пациентов не установлено достоверного положительного отклика на терапию [37].

Сравнительное рандомизированное контролируемое клиническое исследование спирамицина и аугментина при лечении в течение 8 дней 40 пациентов, страдающих острым средним отитом, показало целесообразность использования именно спирамицина для повышения эффективности антибиотической терапии. Эффективность оценивали по частоте исчезновения симптомов боли и воспаления (боль при надавливании на козелок ушной раковины, боль в ушном проходе, нормализация температуры тела) и полному излечению в течение 8 дней терапии. Лихорадка регрессировала у 19 из 20 (95%) пациентов в обеих группах, боль в ухе – у 19 (95%) больных в группе аугментина и у 18 (90%) в группе спирамицина. В практическом плане спирамицин имеет преимущество перед аугментином, поскольку назначается только 2 раза в день, в отличие от 3-разового приема аугментина. Следовательно, прогнозируются более высокие приверженность к лечению и, соответственно, эффективность спирамицина [38].

В многоцентровом открытом проспективном исследовании пациентов с клинически и рентгенологически подтвержденной острой инфекцией нижних дыхательных путей (n=198, средний возраст 62 года) показана эффективность и безопасность перорального приема спирамицина в дозе 9,5 млн МЕ/сут (n=97) по сравнению с эритромицином (n=101). Диагнозы пациентов, вошедших в исследование, включали острый бронхит (n=96), острую суперинфекцию с хроническим бронхитом (n=60) и пневмонию (n=42). Больные были обследованы до начала терапии, через 3 и 10 дней лечения. В группе спирамицина полностью излечились 74 (76,3%) пациента, а в группе

эритромицина – только 64 (63,4%) ($p < 0,05$). В группе эритромицина значительно больше пациентов жаловались на побочные эффекты (41,4%), чем в группе спирамицина (11,8%) ($p < 0,001$) [39].

Воздействие спирамицина на другие патогены

Хемомикробиомное и фармакоинформационное профилирование спирамицина (в сравнении с несколькими другими широко используемыми антибиотиками – моксифлоксацином, джозамицином, азитромицином и кларитромицином) указало на существенные отличия молекулы спирамицина от молекул сравнения с точки зрения эффективности, безопасности, механизмов действия и резистентности различных штаммов бактериальных патогенов. Среднее значение констант MIC по исследованной выборке штаммов бактериальных патогенов 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). Спирамицин показал наилучшее антибактериальное действие в случае бактериального патогена *Haemophilus influenzae* (2,7 мкг/мл; остальные молекулы: 2,9–21,4 мкг/мл). По данным хемомикробиомного анализа, спирамицин также являлся одним из лучших ингибиторов роста патогенов *Cryptococcus neoformans*, вызывающих криптококкоз (MIC $7,2 \pm 1,9$ мкг/мл; другие молекулы: 7–12 мкг/мл) и *Fusobacterium nucleatum* (бактерии зубного налета) (MIC $0,3 \pm 0,4$ мкг/мл; другие молекулы: 0,2–0,5 мкг/мл) [40].

Хемомикробиомный анализ молекулярно-биологических механизмов действия изученных антибиотиков показал, что характерными особенностями действия спирамицина были ингибирование синтеза белка посредством воздействия на рибосому с возможным ингибированием бактериальной топоизомеразы, синтеза ДНК и с антимембранной активностью, в т.ч. посредством ионофорных механизмов (т.е. посредством усиления проницаемости ионов через клеточные мембраны) и таких метаболических маршрутов, как «биосинтез пуриновых нуклеотидов», «метаболизм соединений серы», «активность АТФазы», «система-III секреции белка», «сборка бактериальных жгутиков» и др. [40]. Напомним, что связывание с рибосомами и ингибирующее действие на синтез белка считается основным механизмом действия антибиотиков спирамицинового ряда (спирамицин и его химические производные) [41].

Результаты настоящего систематического анализа публикаций по спирамицину указывают на еще более широкий круг антибактериальных, антимикотических и даже противовирусных свойств спирамицина. Например, спирамицин может использоваться для лечения острой диареи, вызванной бактериями *Cryptosporidium* у иммунокомпетентных детей в возрасте 2–13 мес ($n=44$). В течение 10 дней пациенты получали спирамицин в дозе 4,750 млн МЕ/сут ($n=21$) или плацебо ($n=23$). В начале исследования участники обеих групп были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. По сравнению с группой плацебо, у детей, получавших спирамицин, установлены достоверно более короткие продолжительность диареи (5,2 сут; плацебо: 7,3 сут; $p=0,002$) и продолжительность выделения ооцист с калом (7,1 сут; плацебо: 8,5 сут; $p=0,032$). Легкие побочные эффекты спирамицина наблюдались только у 2 пациентов [42].

Активность инъекционной формы спирамицина была оценена при лечении тяжелой формы легионеллеза у паци-

ентов с ослабленным иммунитетом. В исследовании 7 из 10 больных были излечены, 3 пациента умерли (от основного заболевания или от сопутствующих неинфекционных осложнений). Этот результат, а также лучшая переносимость спирамицина по сравнению с 14-членными макролидами позволяют предположить, что спирамицин может быть более подходящей альтернативой эритромицину при лечении легионеллеза [43].

Хомогенный анализ спирамицина и молекул сравнения показал, что механизмы резистентности к спирамицину потенциально включают гены из функциональных групп «сборка наружной мембраны грамотрицательных бактерий», «транспорт сорбитола», «трансмембранный транспортер L-лейцина», «активность трансмембранного транспортера L-лейцина», «активность цитохрома *bo3* убихинол оксидазы» и др. [40]. Генетический анализ устойчивости к антибиотикам у *Streptococcus pyogenes* показал, что маркеры устойчивости к антибиотикам делятся на две группы: трансдуцируемые (Bacr, Ksgr, Sscr и Stlr, которые относятся к устойчивости к бацитрацину, касугамицину, спектиномицину и стрептолидигану соответственно) и нетрансдуцируемые (Grcr, Ebrr, Kanr, Neor, Oler, Genr и Novr) [44].

Результаты отдельных фундаментальных исследований показывают, что спирамицин не стимулирует развитие резистентности у бактерий. Например, описано антагонистическое действие спирамицина и эритромицина на активность спирамицина среди штаммов золотистого стафилококка, чувствительных к спирамицину и устойчивых к эритромицину. Этот феномен объясняется тем, что эритромицин сам индуцирует антибиотикорезистентность, тогда как спирамицин не является индуктором (рис. 5). Антибиотикорезистентность эритромици-

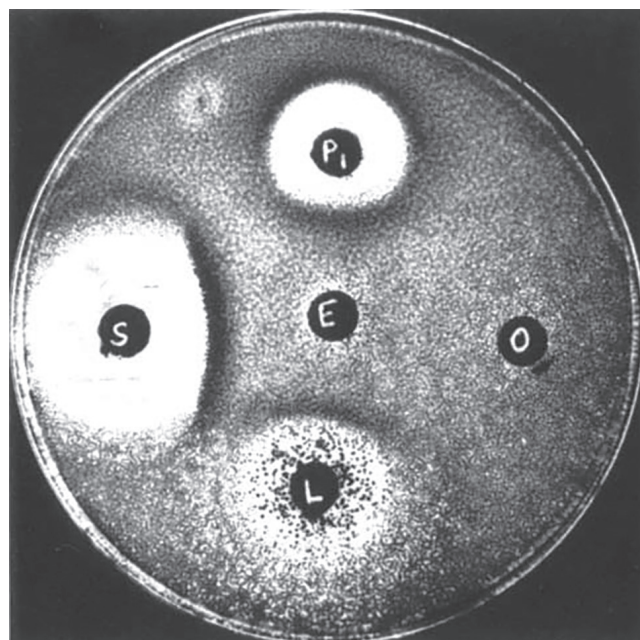


Рисунок 5. Антагонистическое действие эритромицина или спирамицина и линкомицина на *S. aureus*, чувствительный к спирамицину и устойчивый к эритромицину (посев в чашке Петри) [45].

P₁ – пенициллин; S – спирамицин; E – эритромицин; L – линкомицин; O – контроль

Figure 5. Antagonistic effect of erythromycin or spiramycin and lincomycin on *S. aureus* sensitive to spiramycin and resistant to erythromycin (Petri dish sowing) [45].

P₁ – penicillin; S – spiramycin; E – erythromycin; L – lincomycin; O – control

на обусловлена специфической посттранскрипционной модификацией 23S рибосомной РНК путем метилирования остатка аденина с образованием устойчивых рибосом. Регуляция этого типа резистентности связана с конформационными изменениями в контрольной области матричной РНК, кодирующей метилазу [45].

Спирамицин показал активность по отношению к различным штаммам *Moraxella catarrhalis* (грамотрицательная аэробная бактерия, вызывающая инфекции дыхательной системы, среднего уха, глаз, центральной нервной системы и суставов). Исследование *in vitro* чувствительности к спирамицину 103 штаммов *Moraxella catarrhalis* включало оценку констант MIC. Более 97% штаммов сохраняли чувствительность при MIC ≤ 8 мг/л. Только для одного штамма MIC составила 16 мг/л. Значимых различий в чувствительности к спирамицину между штаммами, продуцирующими и не продуцирующими пенициллиназу, не выявлено [45].

Продemonстрирован синергизм спирамицина и метронидазола при лечении полимикробных инфекций. Эффективность метронидазола и спирамицина *in vitro* и *in vivo* (как по отдельности, так и в комбинации) была исследована при эрадикации инфекции, вызванной *Bacteroides spp.* (отдельно и в сочетании с *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* или *S. Faecalis*). Испытания *in vitro* включали определение MIC с добавлением или без добавления других антимикробных препаратов. Значения MIC метронидазола для *B. melaninogenicus*, *B. fragilis* и *B. bivius* значительно снижались при добавлении спирамицина в концентрации 0,125 мг/л. Эксперименты *in vivo* проводились на мышах и включали измерение влияния антимикробных препаратов на бактериальное содержимое абсцессов, вызванных подкожной инъекцией бактериальной суспензии. Комбинированная терапия смешанных инфекций показала дальнейшее значительное снижение количества *Bacteroides spp.* в 7 из 12 комбинаций, а также аэробных и факультативных бактерий в 4 из 12 комбинаций. Кроме того, снижение количества факультативных анаэробов было отмечено при смешанных инфекциях с *Bacteroides spp.*, которые лечились только метронидазолом. Синергизм *in vitro* и *in vivo* между метронидазолом и спирамицином может иметь важные клинические последствия при лечении полимикробных аэробно-анаэробных инфекций [46].

Безопасность спирамицина в сравнении с другими антибиотиками

Как показано выше, спирамицин, несмотря на умеренную активность в экспериментах *in vitro*, весьма эффективен в экспериментах *in vivo* и в клинике (парадокс спирамицина). В моделях инфекций у животных он был более эффективным, чем эритромицин, вследствие таргетного накопления в определенных тканях. Например, его накопление в легких важно для эффективного лечения пневмонии и бронхита. Также спирамицин оказывает значительный постантибиотический эффект (продолжающееся подавление роста бактерий даже после того, как концентрация антибиотика в организме упала ниже минимального терапевтического уровня). Противовирусный эффект спирамицина важен для лечения сочетанной вирусно-бактериальной инфекции дыхательных путей [42].

В клинической практике спирамицин не показал сколько-нибудь выраженной токсичности. Именно вследствие благоприятного профиля безопасности он используется для лечения во время беременности токсоплазмоза и других инфекций [47].

Побочные действия спирамицина весьма умеренны и ограничены, как правило, тошнотой и болями в животе. Как и для любых других препаратов, у отдельных пациентов могут отмечаться аллергические реакции, обусловленные индивидуальной чувствительностью к препарату (проходящие кожные высыпания) [13]. В противоположность другим макролидам (например, эритромицину), при использовании спирамицина расстройства желудочно-кишечного тракта легкие и не включают заметных изменений его моторики. Не обнаружено достоверных признаков гепатита, вызванного спирамицином. В отличие от большинства других макролидов, отсутствие взаимодействия спирамицина с другими лекарствами продемонстрировано в биохимических, фармакокинетических и клинических исследованиях [48].

Следует отметить, что применение многих лекарственных препаратов может приводить к потере организмом магния, что вызывает формирование побочных эффектов и ухудшает течение основного заболевания. Оценка антимикронутриентного действия всех препаратов рубрикатора анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации методами хеморектального скрининга показала, что только 4% препаратов из более чем 2700, представленных в рубрикаторе АТХ, не оказывали негативного воздействия на обмен 16 эссенциальных микронутриентов. Дефицит магния могут вызывать 1064 (42%) препарата с наибольшим негативным влиянием антибиотиков (J01), психотропных средств (N05, N06), противоопухолевых препаратов (L01), диуретиков (C03) и противовоспалительных средств (M01) [49].

Важным результатом хемомикробиомного и фармакоинформационного исследования спирамицина являлось подтверждение весьма слабого негативного воздействия спирамицина на обмен витаминов, макро- и микроэлементов. В работе [40] наиболее выраженным антимикронутриентным действием характеризовались моксифлоксацин и кларитромицин, которые могут стимулировать выведение лития, магния, цинка, железа, калия, витаминов группы В (В1, В2, В6), витаминов С, D и К. В то же время спирамицин характеризовался наилучшим профилем безопасности с точки зрения антимикронутриентных эффектов: его суммарный балл антимикронутриентного действия составил всего 1,56 (что соответствует увеличению риска выведения того или иного микронутриента всего на 7%) и был существенно выше для молекул сравнения (3,6–7,3 балла) [40].

Данный аспект действия спирамицина крайне важен с точки зрения безопасности антибиотикотерапии. Дело в том, что серьезные побочные эффекты многих антибиотиков связаны, в частности, с их крайне негативным воздействием на обмен микронутриентов [50]. Например, возникающий при приеме некоторых антибиотиков дефицит магния является известным фактором риска таких опасных для жизни пациента состояний, как удлинение интервала QT на электрокардиограмме и пароксизмальная желудочковая тахикардия. В клинических рекомендациях по желудочковым аритмиям у взрослых удлинение интервала QT связано с гипомагниемией и рекомендовано обследование на уровень магния в сыворотке крови [51]. По результатам фармакоинформационного исследования, спирамицин практически не увеличивает вероятность формирования дефицита магния (оценка вероятности – менее 5%), в то время как моксифлоксацин, джозамицин, азитромицин кларитромицин характеризовались оценками вероятности формирования дефицита магния более 80% [40].

Дополнительные эффекты спирамицина

Противовоспалительные эффекты

Показаны противовоспалительные эффекты спирамицина в макрофагах линии RAW 264.7, активированных бактериальными липополисахаридами (ЛПС). В ЛПС-стимулированных макрофагах в культуре, используемых в качестве модели воспаления, спирамицин значительно снижал уровень оксида азота (NO), ИЛ-1β и ИЛ-6. Он также ингибировал экспрессию NO-синтазы iNOS, что потенциально объясняет вызванное спирамицином снижение продукции NO. Кроме того, спирамицин ингибировал фосфорилирование митоген-активируемых протеинкиназ (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (англ. extracellular signal-regulated kinase, ERK), и N-концевой киназы c-Jun (англ. c-Jun N-terminal kinase, JNK). Он вызывал инактивацию и тормозил ядерную транслокацию провоспалительного белкового ядерного фактора каппа В (рис. 6). Тесты на первичное раз-

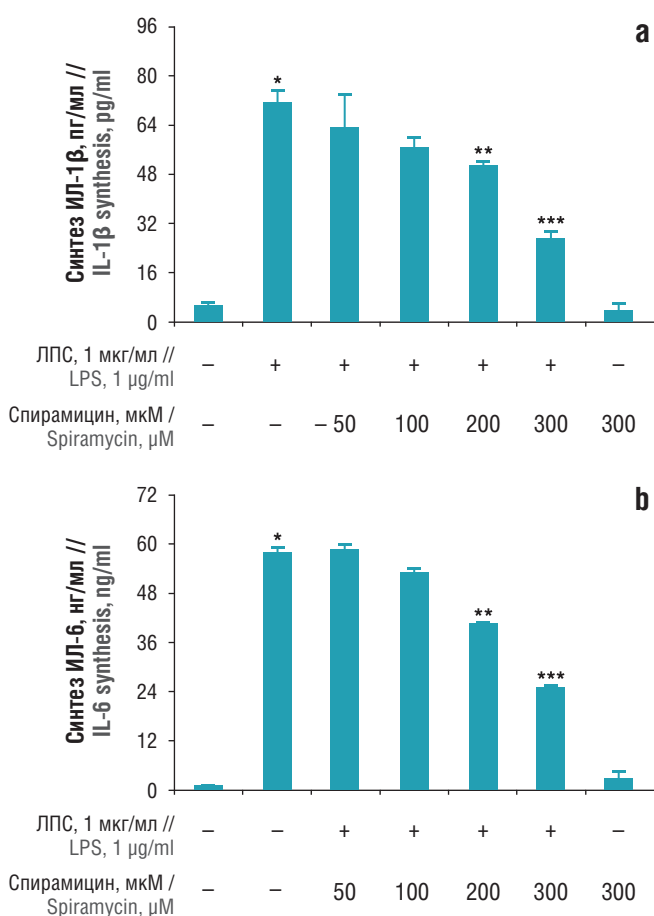


Рисунок 6. Влияние спирамицина на продукцию воспалительного фактора в клетках RAW 264.7, стимулированных липополисахаридом (ЛПС). Для оценки влияния спирамицина на продукцию интерлейкинов ИЛ-1β (а) и ИЛ-6 (б) клетки предварительно обрабатывали спирамицином в течение 1 ч, а затем стимулировали бактериальными ЛПС в течение 20 ч (адаптировано из [52]).

* p<0,001 по сравнению с нестимулированной контрольной группой. ** p<0,01 по сравнению с ЛПС 200 мкг/мл. *** p<0,001 по сравнению с ЛПС 300 мкг/мл

Figure 6. Effect of spiramycin on inflammatory factor production in RAW 264.7 cells stimulated with lipopolysaccharide (LPS). To assess the effect of spiramycin on interleukins IL-1β (a) and IL-6 (b) production, cells were pretreated with spiramycin for 1 hour and then stimulated with bacterial LPS for 20 hours (adapted from [52]).

* p<0.001 compared to the unstimulated control group. ** p<0.01 compared to LPS 200 μg/ml. *** p<0.001 compared to LPS 300 μg/ml

дражение кожи человека у добровольцев (n=31) показали, что спирамицин не вызывает никаких побочных эффектов при нанесении на кожу [52].

Противовоспалительное действие спирамицина может обуславливать возможность его использования в терапии послеродового мастита [53].

Противоопухолевые эффекты

Спирамицин может оказывать подавляющее действие на процессы деления различных типов клеток, не только бактериальных [54], что указывает на возможность существования противоопухолевого действия этого препарата. Противоопухолевые эффекты ацилированных производных спирамицина были исследованы на четырех линиях раковых клеток человека: HGC-27 (метастатический рак желудка), HT-29 (колоректальная аденокарцинома с эпителиальной морфологией), НСТ-116 (рак прямой кишки) и HeLa (рак шейки матки). Производные спирамицина тормозили цикл клеточного деления, повышая уровень активных форм кислорода (АФК) и индуцируя апоптоз указанных линий опухолевых клеток посредством активации сигнального пути ERK/p38 MAPK [55].

Механизмы противоопухолевого действия спирамицина и его производных изучены посредством постгеномных исследований (в частности, с использованием транскриптомного и метаболомного анализа). Установлено, что спирамицин влияет на метаболизм липидов и метаболические пути биогенеза митохондрий (например, NR1D1) и биосинтеза АФК. Анализ изменений генного транскриптома опухолевых клеток под воздействием спирамицина показал, что уровень мРНК провоспалительных генов повышался и наряду с возрастанием АФК это способствовало апоптозу опухолевых клеток [56].

Противодействие ожирению

Противодействие спирамицина ожирению продемонстрировано *in vitro* и *in vivo* на модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров. Спирамицин значительно ингибировал дифференцировку преадипоцитов, ослабляя накопление внутриклеточных липидов, снижая экспрессию главных регуляторов адипогенности (белков PPAR, C/EBP и SREBP1c) и их целевых генов (*FAS*, *aP2* и *GLUT4*) и увеличивая фосфорилирование 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (англ. 5'-adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK). У мышей с моделью ожирения при введении спирамицина наблюдалось существенное снижение набора массы тела, уровня сывороточного лептина, массы жировой ткани и накопления липидов в печени. Уменьшение показателей аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови указывало на гепатопротекторные свойства спирамицина по отношению к исследованной модели ожирения (рис. 7) [57].

Рекомендуемые области применения в клинической практике / Recommended uses of spiramycin in clinical practice

Таким образом, проведенная систематизация имеющегося массива публикаций позволила сформулировать систематический взгляд на экспериментальную и клиническую фармакологию спирамицина. Обобщение результатов представлено на рисунке 8.

В России зарегистрировано несколько препаратов спирамицина, в т.ч. Дорамитцин ВМ® – действующее начало спирами-

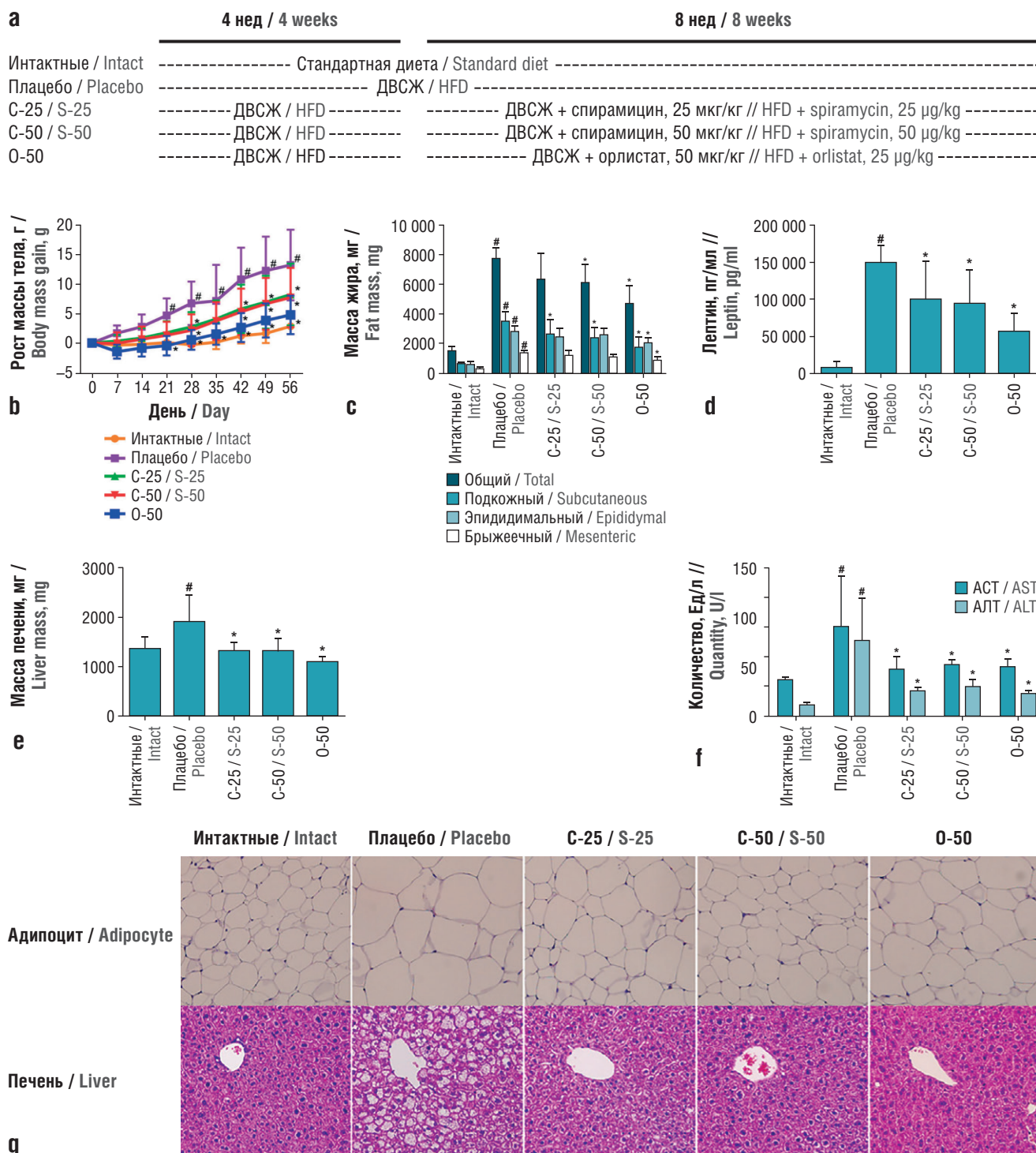


Рисунок 7. Влияние спирамицина на ожирение, вызванное диетой с высоким содержанием жира (ДВСЖ), у мышей линии C57BL/6. Спирамицин в дозах 25 мкг/кг (C-25) или 50 мкг/кг (C-50) либо орлистат в дозе 50 мкг/кг (O-50) вводили через желудочный зонд в течение 8 нед, в то время как мыши получали ДВСЖ (адаптировано из [57]):

а – схема эксперимента; **б** – группа, получавшая только ДВСЖ, показала устойчивый прирост массы тела, в то время как в группах, получавших спирамицин и орлистат, отмечено значительное снижение прироста массы тела (масса тела измерялась 3 раза в неделю); **в** – масса жира в различных тканях; **г** – количество лептина в плазме, измеренное с помощью иммуноферментного анализа; **д** – масса печени; **е** – уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме, измеренные с помощью химического анализатора; **ж** – изображения, окрашенные гематоксилином и эозином, образцов печени и подкожной жировой ткани животных групп, получавших стандартную диету (контроль), плацебо, ДВСЖ в сочетании со спирамицином или орлистатом

Figure 7. Effect of spiramycin on high-fat diet (HFD) induced obesity in C57BL/6 mice. Spiramycin at the doses of 25 mg/kg (S-25) or 50 mg/kg (S-50) or orlistat at a dose of 50 mg/kg (O-50) were administered by gavage for 8 weeks while mice received HFD (adapted from [56]):

а – experimental design; **б** – the HFD group showed a steady gain in body mass, while in spiramycin and orlistat groups a significant decrease in body mass gain was noted (body mass was measured 3 times a week); **в** – fat mass in different tissues; **г** – plasma leptin measured by enzyme-linked immunosorbent assay; **д** – liver mass; **е** – plasma aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels measured by a chemistry analyzer; **ж** – hematoxylin and eosin-stained images of liver and subcutaneous adipose tissue samples from animals in the normal diet (control), placebo, HFD in combination with spiramycin or orlistat

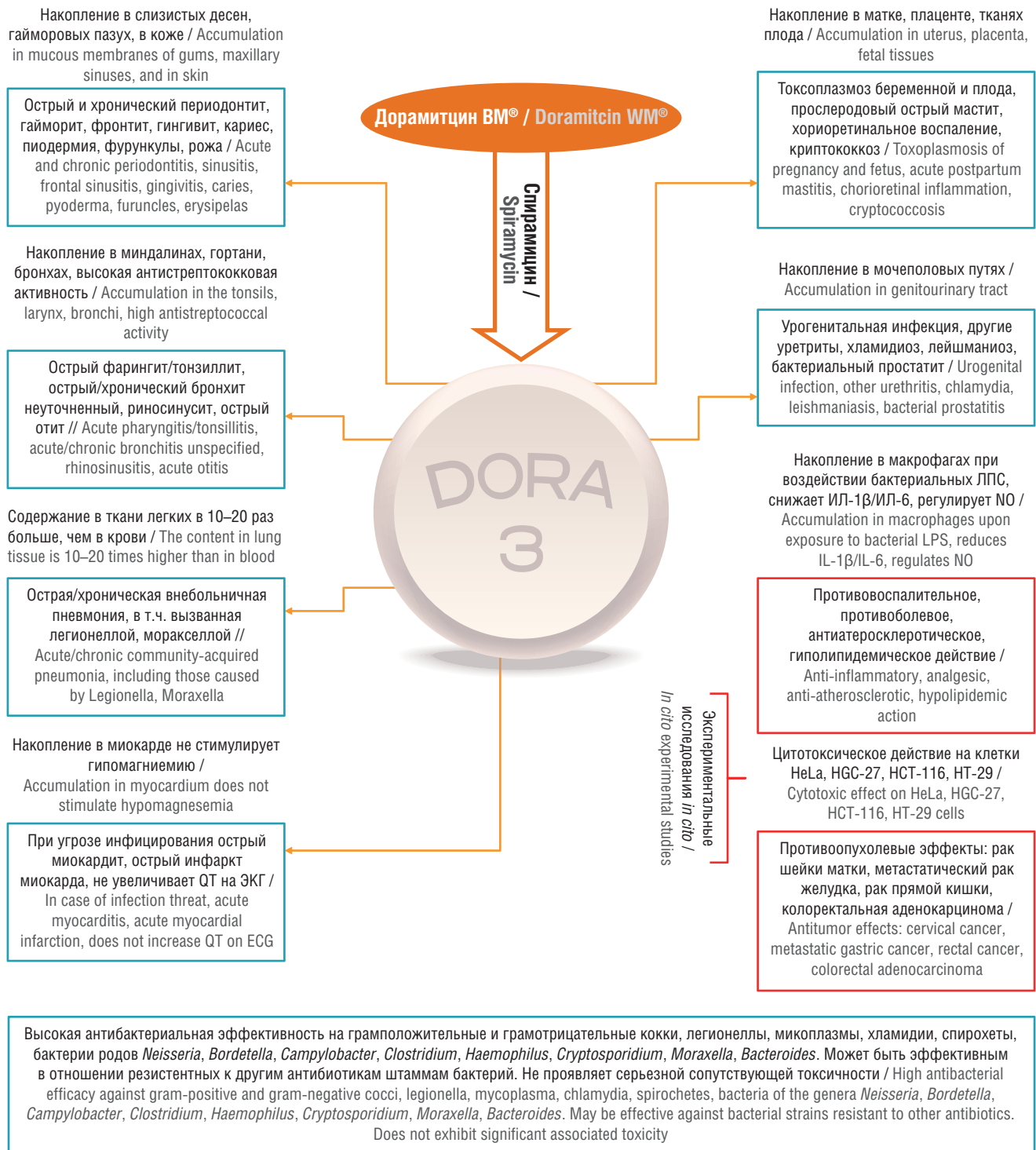


Рисунок 8. Клинико-фармакологический профиль спирамицина (Дорамитцин ВМ®) по результатам систематического анализа. ЭКГ – электрокардиограмма; ЛПС – липополисахариды; ИЛ – интерлейкин; NO – оксид азота; HeLa, HGC-27, HCT-116, HT-29 – линии раковых клеток человека

Figure 8. Clinical and pharmacological profile of spiramycin (Doramitcin WM®) based on the results of a systematic analysis. ECG – electrocardiogram; LPS – lipopolysaccharides; IL – interleukin; NO – nitric oxide; HeLa, HGC-27, HCT-116, HT-29 – human cancer cell lines

цин, код АТХ J01FA02, производитель World Medicine (Турция), таблетки по 3 млн МЕ (630,84 мг).

В соответствии с результатами проведенного анализа Дорамитцин ВМ® может применяться для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острого и хронического фарингита, тонзиллофарингита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком А, он является препаратом выбора для эрадикация *Neisseria meningitidis* из носоглотки. Препарат

используют для лечения острого риносинусита, отита, острого бронхита (в т.ч. бронхита, развившегося после острой вирусной инфекции), внебольничной пневмонии, пневмонии, вызванной атипичными возбудителями (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*). Спирамицин эффективен для лечения негонококкового уретрита, бактериального простатита, хламидиоза, токсоплазмоза (в т.ч. у беременных). Он рекомендован для

лечения инфекций кожи и мягких тканей (пиодермия, рожа, фурункулы, импетиго, эктима, инфекционный дермогиподермит, вторичные инфицированные дерматозы, эритразма), стоматита, периодонтита, гингивита. Также спирамицин является препаратом выбора при аллергии к бета-лактамам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы), в частности у пациентов с аллергией на бета-лактамы антибиотики его применяют для профилактики рецидивов ревматизма.

Необходимо отметить, что при употреблении спирамицина пациентами с инфекцией нижних дыхательных путей ни у одного из участников не было зарегистрировано нежелательных явлений (в т.ч. диспепсических, свойственных группе макролидов), которые могли бы потребовать отмены препарата [58].

В руководстве Европейского респираторного общества (англ. European Respiratory Society, ERS) по лечению инфекций нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией эксперты рекомендуют использование макролидов, но не фторхинолонов при

сочетанной терапии с бета-лактамами антибиотиками [59]. Несмотря на высокую антимикробиологическую активность фторхинолонов, их применение в настоящее время весьма ограничено ввиду неблагоприятного профиля безопасности (табл. 1) [60–62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В настоящей работе изучен массив всех имеющихся к настоящему времени публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям спирамицина, найденных в биомедицинской базе данных PubMed/MEDLINE. Кластерный анализ наиболее информативных терминов, описывающих фармакологические свойства спирамицина, показал, что препарат является уникальной разновидностью макролидов, характеризующейся таргетным накоплением в тканях и отличающейся гораздо более высокой безопасностью, чем другие макролиды. Спирамицин оказывает значительный постантибиотический эффект. Именно безопасность спирамицина обуславливает успешность его ис-

Таблица 1. Экспертный анализ клинических рекомендаций по использованию макролидов, фторхинолонов и других антибиотиков [61, 62]

Table 1. Expert analysis of clinical guidelines for the use of macrolides, fluoroquinolones, and other antibiotics [61, 62]

Положения / Key points	Евразийские рекомендации 2016 г. / Eurasian Guidelines (2016)	Рекомендации Всемирной организации здравоохранения 2023 г. / WHO Model List of Essential Medicines (2023)
Приоритетность назначения антибиотиков / Antibiotic prioritization	В рекомендациях по антибактериальной терапии рекомендовано выделять средства первой, второй и третьей линий терапии / Guidelines for antibacterial therapy recommend distinguishing between first-, second-, and third-line treatment options	Антибиотики по приоритету назначения разделены на три группы: Access, Watch, Reserve / Antibiotics are divided into three groups to emphasize the significance of their appropriate use: Access, Watch, and Reserve
Антибиотик первой линии терапии / First-line antibiotic	Амоксициллин – антибиотик первой линии терапии при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей / Amoxicillin is a first-line antibiotic in the treatment of acute upper and lower respiratory tract infections	Амоксициллин – антибиотик группы Access и основной препарат для лечения всех острых респираторных инфекций / Amoxicillin is an Access group antibiotic and the main medicine for the treatment of all acute respiratory tract infections
Макролиды / Macrolides	Макролиды – антибиотики второй и третьей линий терапии при острых респираторных инфекциях, рекомендованы при невозможности применения бета-лактамов антибиотиков по причине анафилаксии. Азитромицин исключен из рекомендаций по лечению респираторных инфекций у взрослых из-за экологической небезопасности / Macrolides are second- and third-line antibiotics for the treatment of acute respiratory tract infections; they are recommended in cases where beta-lactam antibiotics cannot be used due to anaphylaxis. Azithromycin is excluded from the guidelines for the treatment of respiratory tract infections in adults due to environmental safety concerns	Макролиды относятся к антибиотикам группы Watch при респираторных инфекциях. Азитромицин не рекомендован при респираторных инфекциях / Macrolides are classified as Watch antibiotics for respiratory tract infections. Azithromycin is not recommended for the treatment of respiratory tract infections
Фторхинолоны / Fluoroquinolones	Фторхинолоны – антибиотики и не рекомендованы для лечения острых неосложненных инфекций в амбулаторной практике / Fluoroquinolones are antibiotics that are not recommended for the treatment of acute uncomplicated infections in outpatient practice	Фторхинолоны относятся к антибиотикам группы Watch и не рекомендуются в амбулаторной практике для лечения острых нетяжелых респираторных инфекций / Fluoroquinolones belong to the Watch group of antibiotics; in outpatient practice, they are not recommended for the treatment of acute uncomplicated respiratory tract infections
Лекарственная форма антибиотика / Antibiotic dosage form	Антибиотик должен быть высокого качества и в оптимальной лекарственной форме / The antibiotic must be of high quality and administered in the optimal dosage form	Антибиотик должен быть надлежащего качества и в оптимальной лекарственной форме / The antibiotic must be of adequate quality and administered in the optimal dosage form

пользования для терапии токсоплазмоза беременных и профилактики передачи паразита *Toxoplasma gondii* от матери к плоду. Спирамицин эффективен и в лечении других урогенитальных инфекций (хламидиоза, негонококкового уретрита).

Большой массив результатов экспериментальных и клинических исследований указывает на эффективность применения спирамицина против патогенов полости рта, вызывающих кариес, гингивит и пародонтит. Таргетное накопление препарата в легочной ткани позволяет использовать его против патогенов, поражающих дыхательную систему при хирургических операциях на легких, при пневмонии, фарингите, острой инфекции нижних дыхательных путей и т.д. Спектр антибактериального действия спирамицина весьма широк и включает грамположительные и грамотрицательные кокки, легионеллы, микоплазмы, хламидии, спирохеты, бактерии родов *Neisseria*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Cryptosporidium*, *Moraxella*, *Bacteroides*. Спирамицин может быть эффектив-

ным по отношению к бактериальным штаммам, резистентным к другим антибиотикам.

Установлены противовоспалительные, противоопухолевые и другие дополнительные эффекты спирамицина, которые особенно значимы в случае антибактериальной терапии пациентов с соответствующими заболеваниями.

В клинической практике спирамицин не проявляет серьезной сопутствующей токсичности и не способствует усилению потерь магния, витаминов группы В, других микронутриентов. Последнее приводит к тому, что, в отличие от многих других антибиотиков, он не является фактором риска таких опасных для жизни пациента состояний, как удлинение интервала QT на электрокардиограмме и пароксизмальная желудочковая тахикардия. Спирамицин не стимулирует развитие резистентности у бактериальных патогенов. Эти фармакологические эффекты делают его еще более важным препаратом для ингибирования и эрадикации бактериальных штаммов, резистентных к другим антибиотикам.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 16.01.2026 В доработанном виде: 11.02.2026 Принята к печати: 17.03.2026 Опубликована: 30.03.2026</p>	<p>Received: 16.01.2026 Revision received: 11.02.2026 Accepted: 17.03.2026 Published: 30.03.2026</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
<p>Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи</p>	<p>All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript</p>
Конфликт интересов	Conflict of interests
<p>Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов</p>	<p>The authors declare no conflict of interests</p>
Финансирование	Funding
<p>Проект осуществлен без внешнего финансирования</p>	<p>The project was implemented without external funding</p>
Этические аспекты	Ethics declarations
<p>Неприменимо</p>	<p>Not applicable</p>
Раскрытие данных	Data sharing
<p>Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию</p>	<p>Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author</p>
Комментарий издателя	Publisher's note
<p>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</p>	<p>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</p>
Права и полномочия	Rights and permissions
<p>© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)</p>	<p>© 2026 The Authors. 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/)</p>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kum E., İnce E. Metabolomics approach to explore bioactive natural products derived from plant-root-associated streptomycetes. *Appl Biochem Biotechnol.* 2024; 196 (10): 7293–306. <https://doi.org/10.1007/s12010-024-04905-7>.
- Parker C.T., Garrity G.M. Nomenclature Abstract for *Streptomyces ambofaciens* Pinnert-Sindico 1954 (Approved Lists 1980) emend. Nouioui et al. 2018. <https://doi.org/10.1601/nm.6849>.
- Cosar C., Ninet L., Pinnert-Sindico S., Preud'Homme J. Trypanocide action of an antibiotic produced by a streptomycetes. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1952; 234 (14): 1498–9 (in French).
- Kavi J., Webberley J.M., Andrews J.M., Wise R. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl B): 105–10. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.105.
- Ardila C.M., Bedoya-García J.A. Antimicrobial resistance in patients with odontogenic infections: a systematic scoping review of prospective and experimental studies. *J Clin Exp Dent.* 2022; 14 (10): e834-45. <https://doi.org/10.4317/jced.59830>.
- Torshin I.Yu. 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>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология.* 2018; 58 (4): 22–35. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Zh.D., et al. Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained

- from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia. *Kardiologija*. 2018; 58 (4): 22–35 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
9. 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>.
10. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков 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>.
11. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl B): 93–103. https://doi.org/10.14357/199222642302011093/jac/22.supplement_b.93.
12. Smith C.R. The spiramycin paradox. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl B): 141–4. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.141.
13. Яковлев С.В., Суворова М.П. Ренессанс спирамицина в клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (7–8): 83–9. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89>.
- Yakovlev S.V., Suvorova M.P. The renaissance of spiramycin in clinical practice. *Antibiotiki i khimioterapiya / Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (7–8): 83–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89>.
14. Franco P.S., Gomes A.O., Barbosa B.F., et al. Azithromycin and spiramycin induce anti-inflammatory response in human trophoblastic (BeWo) cells infected by *Toxoplasma gondii* but are able to control infection. *Placenta*. 2011; 32 (11): 838–44. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.08.012>.
15. Grujić J., Djurković-Djoković O., Nikolić A., et al. Effectiveness of spiramycin in murine models of acute and chronic toxoplasmosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25 (3): 226–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.09.015>.
16. Chew W.K., Segarra I., Ambu S., Mak J.W. Significant reduction of brain cysts caused by *Toxoplasma gondii* after treatment with spiramycin coadministered with metronidazole in a mouse model of chronic toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (4): 1762–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.05183-11>.
17. El Saftawy E.A., Turkistani S.A., Alghabban H.M., et al. Effects of Lactobacilli acidophilus and/or spiramycin as an adjunct in toxoplasmosis infection challenged with diabetes. *Food Waterborne Parasitol*. 2023; 32: e00201. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2023.e00201>.
18. Berrébi A., Assouline C., Bessières M.H., et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (6): 552.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.002>.
19. Cetinkaya Demir B., Yuruk O., Heper Y., Ozkan H. Toxoplasmosis in pregnancy; analysis of maternal seropositivity in a large cohort in Turkey and clinical consequences of neonates. *Medicine*. 2025; 104 (40): e44881. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000044881>.
20. De Santis M., Tartaglia S., Apicella M., et al. The prevention of congenital toxoplasmosis using a combination of Spiramycin and Cotrimoxazole: the long-time experience of a tertiary referral centre. *Trop Med Int Health*. 2024; 29 (8): 697–705. <https://doi.org/10.1111/tmi.14021>.
21. Ribeiro S.K., Mariano I.M., Cunha A.C.R., et al. Treatment protocols for gestational and congenital toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms*. 2025; 13 (4): 723. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13040723>.
22. Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., et al. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. *Eur J Med Res*. 2021; 26 (1): 143. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00606-7>.
23. Hotop A., Hlobil H., Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (11): 1545–52. <https://doi.org/10.1093/cid/cis234>.
24. Thiébaud R., Leproust S., Chêne G., Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 369 (9556): 115–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5).
25. Masata J., Rezáčová J., Sodja I. Treatment of chlamydial urogenital infections. *Ceska Gynekol*. 1998; 63 (4): 279–82 (in Czech).
26. Orfila J., Haider F., Thomas D. Activity of spiramycin against chlamydia, in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl. B): 73–6. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.73.
27. Segev S., Samra Z., Eliav E., et al. The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of nongonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl. B): 183–7. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.183.
28. Chiappe V., Gómez M., Fernández-Canigia L., Romanelli H. The effect of spiramycin on *Porphyromonas gingivalis* and other “classic” periopathogens. *Acta Odontol Latinoam*. 2011; 24 (1): 115–21.
29. Ravishankar P.L., Venugopal K., Nadkerny P. Effect of tetracycline hydrochloride and spiramycin sub gingival irrigation with pulsated jet irrigator in chronic periodontitis patients: a clinical study. *J Int Oral Health*. 2015; 7 (7): 102–7.
30. Lakhssassi N., Sixou M. Efficacy variation of erythromycin and spiramycin on periopathogens in aggressive periodontitis. An in vitro comparative study. *Pathol Biol*. 2005; 53 (8–9): 527–35 (in French). <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2005.06.008>.
31. Rams T.E., Dujardin S., Sautter J.D., et al. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. *Anaerobe*. 2011; 17 (4): 201–5. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.017>.
32. Roche Y., Yoshimori R.N. In-vitro activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40 (3): 353–7. <https://doi.org/10.1093/jac/40.3.353>.
33. Bergogne-Bérézin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl. B): 117–22. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.117.
34. Kitzis M., Desnottes J.F., Brunel D., et al. Spiramycin concentrations in lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl. B): 123–6. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.123.
35. Sutherland R. Spiramycin: a reappraisal of its antibacterial activity. *Br J Pharmacol Chemother*. 1962; 19 (1): 99–110. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1962.tb01430.x>.
36. Rondini G., Cocuzza C.E., Cianflone M., et al. Bacteriological and clinical efficacy of various antibiotics used in the treatment of streptococcal pharyngitis in Italy. An epidemiological study. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18 (1): 9–17. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00342-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00342-9).
37. Jeannin L., Vergeret J., Caillaud D., et al. Community-acquired pneumonia in healthy adults: 188 patients treated with spiramycin in private practice. *Rev Pneumol Clin*. 1992; 48 (6): 263–8 (in French).
38. Mgbor N.C., Umeh R.E. A blind parallel comparative study of the

- efficacy and safety of rovamycin versus augmentin in the treatment of acute otitis media. *West Afr J Med.* 2002; 21 (2): 117–20.
39. De Cock L., Poels R. Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl. B): 159–63. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.159.
40. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими антибиотиками. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2025; 18 (1): 80–94. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.296>.
- 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): 80–94 (in Russ.).
41. Vazquez D. Binding to ribosomes and inhibitory effect on protein synthesis of the spiramycin antibiotics. *Life Sci.* 1967; 6 (8): 845–53. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(67\)90287-1](https://doi.org/10.1016/0024-3205(67)90287-1).
42. Sáez-Llorens X., Odio C.M., Umaña M.A., Morales M.V. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by Cryptosporidium. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8 (3): 136–40.
43. Mayaud C., Dournon E., Montagne V., et al. Efficacy of intravenous spiramycin in the treatment of severe Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl. B): 179–82. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.179.
44. Stuart J.G., Ferretti J.J. Genetic analysis of antibiotic resistance in *Streptococcus pyogenes*. *J Bacteriol.* 1978; 133 (2): 852–9. <https://doi.org/10.1128/jb.133.2.852-859.1978>.
45. Chabbert Y.A. Early studies on in-vitro and experimental activity of spiramycin: a review. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl. B): 1–11. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.1.
46. Brook I. Synergy between spiramycin and metronidazole in the treatment of polymicrobial infections. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl. B): 77–85. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.77.
47. Avci M.E., Arslan F., Çiftçi Ş., et al. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (13): 2073–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1074998>.
48. Descotes J., Vial T., Delattre D., Evreux J.C. Spiramycin: safety in man. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 22 (Suppl. B): 207–10. https://doi.org/10.1093/jac/22.supplement_b.207.
49. Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громова О.А., Рогозин М.А. Оценка препаратов рубрикатора АТХ методом хемореактивного скрининга для профилактики дефицитов магния и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025; 3: 21–9. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
- Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Gromova O.A., Rogozin M.A. Evaluation of ATX rubricator drugs by chemoreactome screening method for prevention of magnesium and pyridoxine deficiencies. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2025; 3: 21–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. и др. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? *Фарматека.* 2016; 14: 6–13.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., et al. Antibiotic therapy provokes development of magnesium deficiency. What is to be done? *Farmateka.* 2016; 14: 6–13.
51. Клинические рекомендации «Желудочковые аритмии у взрослых» (утв. Минздравом России), 2016. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_244 (дата обращения 20.11.2025).
- Clinical guidelines “Ventricular arrhythmias in adults” (approved by the Ministry of Health of Russia), 2016. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_244 (in Russ.) (accessed 20.11.2025).
52. Kang J.K., Kang H.K., Hyun C.G. Anti-inflammatory effects of spiramycin in LPS-activated RAW 264.7 macrophages. *Molecules.* 2022; 27 (10): 3202. <https://doi.org/10.3390/molecules27103202>.
53. Neuweiler W., Ritter P. Rovamycin therapy of puerperal mastitis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1957; 17 (5): 405–13.
54. Matsuda M., Goto A., Saito H., et al. Suppressing effect of spiramycin on cell division. *Jpn J Antibiot.* 2003; 56 (Suppl. A): 121–3 (in Japanese).
55. Wang Z., Cheng J., Wen H., et al. Synthesis, anticancer and antibacterial evaluation of novel spiramycin-acylated derivatives. *RSC Adv.* 2024; 14 (52): 38898–907. <https://doi.org/10.1039/d4ra03126a>.
56. Yang R., Otkur W., Feng T., et al. Uncovering anticancer mechanisms of spiramycin derivatives using transcriptomic and metabolomic analyses. *Metabolites.* 2025; 15 (10): 647. <https://doi.org/10.3390/metabo15100647>.
57. Kim M.O., Ryu H.W., Choi J.H., et al. Anti-obesity effects of spiramycin in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158632>.
58. 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.
59. 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>.
60. Козлов Р.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 химиотерапия.* 2024; 26 (3): 318–26. <https://doi.org/10.36488/смас.2024.3.318-326>.
- Kozlov R.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/смас.2024.3.318-326>.
61. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. (ред.) Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100 Принт; 2016: 144 с.
- Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V. (Eds.) Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. Moscow: Pre100 Print; 2016: 144 pp. (in Russ.).
62. WHO Model List of Essential Medicines – 23rd list, 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02> (accessed 20.11.2025).

Сведения об авторах / About the authors

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

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.

Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910.

Семёнов Владимир Александрович, д.м.н., проф. / Vladimir A. Semenov, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>. eLibrary SPIN-code: 9741-3771.