

## Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов

А.А. Скрыбина<sup>1</sup>, В.В. Никифоров<sup>1</sup>, М.З. Шахмарданов<sup>1</sup>,  
М.С. Застрожин<sup>2,3</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
<sup>2</sup>Московский научно-практический центр наркологи ДЗ Москвы,  
<sup>3</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

**Для корреспонденции:**  
А.А. Скрыбина. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.  
anna.skryabina.85@mail.ru

**Для цитирования:**  
Скрыбина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. и др. Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов. Клини фармакол тер 2022;31(4):71-76 [Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, et al. Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):71-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-71-76.

Целью обзора была систематизация научных данных о химической структуре, механизме действия и проблемах безопасности макролидных антибиотиков. Поиск статей проводили в базах данных PubMed и Google Scholar с 2010 по 2021 г. по ключевым словам *macrolides, macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, mechanism of action, adverse drug reactions, toxicity*. Макролиды представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, используемых для лечения как местных, так и системных инфекционных заболеваний. Хотя лечение макролидами считается в целом безопасным, у ряда пациентов оно может быть сопряжено с развитием дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

**Ключевые слова.** *Макролиды, антибиотики, механизм действия, фармакоэпидемиология, безопасность, нежелательные лекарственные реакции.*

Сначала так называемой “золотой эры” открытия антибиотиков с 1930-х по 1960-е годы макролидные антибиотики широко изучали [1]. Макролиды представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, используемых для лечения как местных, так и системных инфекционных заболеваний, включая инфекции кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и половых путей [2]. Макролиды не только обладают антибактериальной активностью, но и оказывают иммуномодулирующее действие [3,4]. Кроме того, недавние исследования показали потенциальные клинические преимущества макролидов при лечении хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [5]. Макролидные антибиотики проявляют бактериостатическую (преимуще-

ственно) и бактерицидную активность (как правило, при использовании в высоких концентрациях в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста [6]) против различных бактерий, а также внутриклеточных и мембранных паразитов [1,7].

### Выделение природных макролидов и их химическая структура

В 1950 году из актинобактерий рода *Streptomyces* был выделен первый макролидный антибиотик, названный пикромицином из-за горького вкуса (от древнегреческого *pikro* – горький) [8]. Основной особенностью структуры пикромицина, характерной и для всех позже выделенных макролидов, является наличие в молекуле макроциклического лактонного кольца [9], от которого и происходит название “макролиды”, предложенное Woodward в 1957 году [10].

Макролидные антибиотики классифицируются по размеру макроциклического лактонного кольца в зависимости от количества атомов углерода и по своей химической структуре представляют собой 12-, 14-, 16- или 18-членные полигидроксилактоны, подвергнутые O-гликозилированию как минимум по одному атому углерода: обычно кладинозой или десозамином, но иногда и другими дезокси- или аминодезоксисахарами [11]. Кроме того, описаны макролиды с более крупными макроциклическими кольцами, примерами которых являются цитотоксический свинхолит Н, обладающий 40-членным лактонным кольцом и полученный из новозеландской глубоководной морской губки *Lamellomorpha strongylata*, и 62-членный полиоловый симбиодиолид, полученный из симбиотических динофлагеллят рода *Symbiodinium* [12]. Поэтому макролиды можно рассматривать в более широком

смысле как класс соединений, содержащих кольцо из двенадцати или более членов.

Представителем группы 12-членных макролидов является метимин, который синтезируется *Streptomyces venezuelae* [7]. Эритромицин является наиболее известным представителем 14-членных макролидов. Другими представителями указанной группы являются олеандомицин, ланкамицин и пикромицин [7]. Эритромицин был впервые выделен учеными фармацевтической компании “Eli Lilly and Co” в 1952 г. из актиномицета *Saccharopolyspora erythraeus*, содержавшегося в образцах почвы, полученных на Филиппинах [13]. Макроциклическое кольцо нестабильно в кислой среде, поэтому при попадании в желудок эритромицин преобразуется в ангидроэритромицин в результате внутримолекулярной реакции дегидратации. При этом он теряет антибактериальную активность и вызывает тошноту [14]. Усилия по стабилизации макроциклического кольца привели к открытию кислотоустойчивых макролидных антибиотиков второго поколения, в частности 14-членных кларитромицина и рокситромицина, а также 15-членного азитромицина [15].

Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) отличается от эритромицина наличием метокси-группы в положении С6 вместо гидроксильной группы [16]. Азитромицин (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А) входит в подкласс азалидов и содержит 15-членное кольцо, включающее метилзамещенный атом азота в положении 9а [2]. Вследствие особенностей химической структуры, метаболизм азитромицина протекает иначе, чем эритромицина и кларитромицина [17].

16-членные макролиды составляют значительный класс антибиотиков, которые в настоящее время остаются в тени более известных 14-членных макролидов [18]. Они используются преимущественно в ветеринарии. К числу 16-членных макролидов, одобренных для клинического применения, относятся антибактериальные средства природного происхождения джозамицин, спирамицин, тилозин и мидекамицин, а также полусинтетические препараты миокамицин, рокитамицин, тилмикозин и тилдипирозин [18]. Кроме того, природные 16-членные макролиды включают соединения с атипичной биологической активностью, например, авермектин В1а, выделенный из образца почвы в институте Китасато. В отличие от типичных макролактонов, авермектин В1а обладает антипаразитарной и инсектицидной активностью, но не является эффективным антибактериальным средством [19].

Помимо размера лактонного кольца, макролиды отличаются друг от друга по углеводным остаткам (дисахаридным или моносахаридным), присоединенным к лактонному кольцу [7].

Понимание структуры макролидов имеет решающее значение для определения их биологической активности. Недавние физико-химические исследования кларитромицина и азитромицина показывают, что их конформация в значительной степени определяет липофильность и способность препаратов накапливаться в

клетках и влияние макролидов на бактериальные мембраны [20,21].

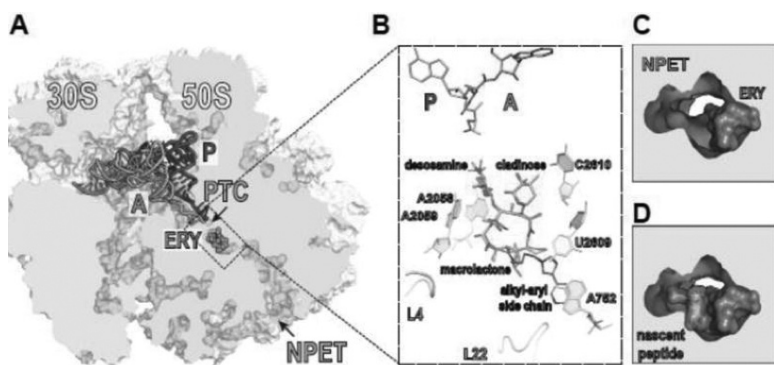
### Механизм действия макролидов

Рибосома, отвечающая за синтез всех клеточных белков, является одной из лучших мишеней для антибиотиков [22]. Бактериальная рибосома имеет коэффициент седиментации 70S и включает три типа РНК (23S, 5S и 16S) и более 50 белков, образующих две субъединицы: малую (30S) и большую (50S) [23].

Синтез белка начинается на малой субъединице с помощью факторов инициации, при участии которых инициаторная формил-метионил-тРНК поступает в Р-сайт пептидилтрансферазного центра рибосомы (ПТЦ) и позиционируется на старт-кодоне [24]. Субъединицы 50S и 30S связываются, образуя 70S инициаторный комплекс, готовый к вступлению в фазу элонгации трансляции [25]. Первый кодон открытой рамки считывания, расположенный в А-сайте рибосомы, считывается тройным комплексом, состоящим из аминоацил-тРНК (aa-тРНК), фактора элонгации Tu (EF-Tu) и гуанозинтрифосфата (ГТФ) [26,27]. Считывание кодона А-сайта родственной aa-тРНК запускает гидролиз ГТФ на EF-Tu и высвобождение aa-тРНК в А-сайт рибосомы [23]. 3'-ССА-концы aa-тРНК помещаются в ПТЦ субъединицы 50S, и спонтанно происходит реакция транспептидации, в результате которой растущая пептидная цепь удлиняется на один аминокислотный остаток [28]. Транслокация мРНК и тРНК катализируется фактором элонгации G (EF-G) и ГТФ. Элонгация повторяется до тех пор, пока стоп-кодон не войдет в А-сайт рибосомы [29]. Факторы терминации (RF1 и RF2) узнают стоп-кодон и катализируют гидролиз пептидил-тРНК в Р-сайте, высвобождая синтезированный пептид из рибосомы [30]. Затем происходит рециркуляция, в ходе которой 70S рибосома диссоциирует на отдельные субъединицы при совместном воздействии EF-G и фактора рециркуляции рибосом (RRF) [31,32].

Многие антибактериальные средства ингибируют рост клеток, нарушая функционирование рибосом [23]. Недавние исследования показали, что макролиды являются модуляторами трансляции [22]. Молекулярной мишенью макролидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы [33-37]. Макролидные антибиотики ингибируют синтез белка путем связывания с большой субъединицей рибосомы в области выходного туннеля (*nascent peptide exit tunnel*, *NPET*) [38].

Макролиды имеют сходство к NPET, поскольку их сайт связывания расположен вблизи ПТЦ и занимает верхнюю часть туннеля [39]. Сайты связывания разных макролидных антибиотиков не идентичны, хотя и в значительной степени перекрываются [40]. В литературе описаны некоторые “навигационные точки”, которые могут использоваться для определения сайта связывания макролида [41-43]. Связывание макролидов главным образом обусловлено формированием водородных связей и гидрофобных взаимодействий [22]. Макролиды взаимодействуют с азотистым основанием



**Рис. 1. Механизм действия макролидов: сужение просвета NPET.** А. Сайт связывания макролида в бактериальной рибосоме. Поперечный разрез рибосомы, показывающий тРНК А- и Р-сайтов и сегмент мРНК. Эритромицин (ERY) и другие макролиды связываются в NPET на небольшом расстоянии от ПТЦ. В. Сайт связывания макролида состоит в основном из рРНК. Лактонное кольцо макролидов (для сравнения наложены химические структуры эритромицина и телитромицина) лежит напротив стенки NPET, при этом сахара в положениях С3 и С5 выступают в направлении ПТЦ, но не достигают его активного сайта, а дезозамин в положении С5 взаимодействует с нуклеотидными остатками А2058 и А2059 в NPET. С и D. Вид в просвет NPET из ПТЦ, показывающий, что макролид (эритромицин) сужает просвет туннеля (С). Оставшийся просвет NPET, тем не менее, достаточно широк для прохождения растущей полипептидной цепи (D). (Vazquez-Laslop N, Mankin AS, 2018)

А2058 23S рРНК посредством формирования водородной связи между гидроксильной группой дезозамина и атомом N1 А2058. Связывание макролидов стабилизируется за счет плотной упаковки гидрофобной части лактонного кольца между 2611 и 2057 нуклеотидами рРНК [7]. Каждый из углеводных остатков образует минимум одну водородную связь с остатками рРНК. Чем больше углеводных остатков в структуре макролида, тем сильнее его взаимодействие с NPET [39].

NPET, который имеет длину около 100Å и ширину 10-20Å, является каналом, по которому синтезированный белок покидает рибосому [44]. Функция NPET заключается не только в обеспечении беспрепятственного прохода через рибосому для вновь синтезированных полипептидных цепей, но и в регуляции самого процесса трансляции [28,45]. Специфические элементы туннеля контролируют аминокислотную последовательность растущей полипептидной цепи, и остановка трансляции может происходить в ответ на конкретные лекарственные средства или метаболиты [23,46].

Традиционно считалось, что макролиды останавливают трансляцию, просто закупоривая NPET и тем самым блокируя прохождение всех синтезированных полипептидов, как только они увеличиваются до размера 3-10 аминокислот [22]. В некоторой степени это мнение было подтверждено структурными исследованиями, показавшими, что молекула макролида, связавшись с NPET, значительно сужает просвет туннеля (рис. 1А-С) [47]. Однако в последние годы были получены новые данные, показавшие, что макролиды пропускают некоторые синтезируемые пептиды через NPET (рис. 1D) и ингибируют трансляцию в конкретных условиях, препятствуя полимеризации лишь некоторых аминокислотных последовательностей [48,49].

Так, некоторые белки не имеют проблемных последовательностей и продолжают синтезироваться, когда макролидные антибиотики находятся в области NPET [23]. Телитромицин, оказывающий бактерицидное действие, пропускает большее количество растущих пептидов, чем эритромицин, который оказывает бактериостатическое действие, поэтому было высказано предположение, что избирательное ингибирование синтеза белка является более вредным для клетки, чем равномерное ингибирование [7]. Результаты исследований позволяют предполагать наличие в NPET маломолекулярного кофактора и специфического растущего пептида [22]. Кофактор, связанный с рибосомой, ограничивает продвижение растущего белка, заставляя его принимать конкретную траекторию. Растущий полипептид, заблокированный в определенной конформации, и молекула кофактора взаимодействуют со специфическими элементами NPET, в результате чего интегрированный сигнал передается в ПТЦ.

Под действием сигнала остановки свойства ПТЦ изменяются таким образом, что образование пептидных связей между специфическими донорными и акцепторными субстратами становится неэффективным [22].

Кинетический анализ макролидов показал, что большинство из них действуют как медленно связывающиеся ингибиторы [50]. Кроме того, при практически идентичных значениях показателей константы скорости ассоциации ( $k_{on}$ ) показатели константы скорости диссоциации ( $k_{off}$ ) у разных макролидов в значительной степени отличаются между собой. У некоторых макролидов значения  $k_{off}$  чрезвычайно низкие, поэтому они почти необратимо связываются с рибосомой [7]. Высказано предположение, что столь низкие значения  $k_{off}$  макролидов также могут способствовать их бактерицидному действию [51]. Рядом авторов показано, что макролиды ингибируют сборку рибосом [52,53], но это является вторичным эффектом, обусловленным ингибированием синтеза рибосомных белков [54]. Наконец, еще одним описанным механизмом действия макролидов является запуск рибосомного сдвига рамки, регулирующего экспрессию гена бактериальной защиты [7,55].

### Нежелательные лекарственные реакции

Хотя применение макролидов считается в целом безопасным, оно может быть сопряжено с развитием дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Рассмотрим основные из них более подробно.

**Желудочно-кишечные нарушения.** Одними из самых распространенных НЛР, возникающих при приеме макролидных антибиотиков, являются желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея, боли и дискомфорт в животе, тошнота и рвота [4,56-58]. По данным опубликованного в 2019 г. обзора Cochrane,

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми НЛР при лечении макролидами [58]. При этом явных различий в частоте их возникновения при использовании разных макролидов или разных путей введения установлено не было.

Возникновение указанных НЛР обусловлено, прежде всего, прокинетиическими эффектами макролидов, впервые описанными для эритромицина в 1986 году [59]. В кислой среде желудка эритромицин разрушается до промежуточного соединения 8,9-ангидроэритромицин-6,9-гемикетала, которое действует как агонист мотилиновых рецепторов [60], расположенных преимущественно в теле и антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишки [57], стимулируя двигательную активность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и вызывая нежелательные реакции [17, 61].

Азитромицин усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и даже может использоваться для лечения гастропареза [62]. Примерно каждый пятый пациент, получающий азитромицин, жалуется на диарею [63]. Itoh и соавт. показали, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин оказывают сильное стимулирующее действие на моторную активность желудочно-кишечного тракта, в то время как 16-членные макролиды лейкомицин, ацетилспирамицин и тилозин не вызывают подобной реакции [64]. Приведенные данные указывают на наличие структурно-функциональных отношений между макролидными антибиотиками и НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта [4].

Кишечная флора восприимчива к действию макролидов, поэтому их применение может вызвать дисбаланс между комменсальными бактериями, нативными для кишечника человека, и патогенными бактериями [65]. Продемонстрирована связь между использованием эритромицина в младенческом возрасте и развитием детского гипертрофического стеноза привратника [66].

В целом желудочно-кишечные нарушения являются наиболее частыми НЛР при назначении азитромицина и кларитромицина, но возникают реже, чем при использовании эритромицина [67].

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) опубликовало предостережение о возможном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при назначении азитромицина. Это заявление основывалось на статье, опубликованной в том же году в журнале *The New England Journal of Medicine* [68]. В марте 2013 г. было опубликовано официальное сообщение FDA о том, что применение азитромицина может вызвать изменения электрической активности сердца, способные привести к развитию жизнеугрожающей аритмии [69]. Указывалось, что этот риск особенно велик у пациентов с удлинением интервала QT, нарушениями сердечного ритма и низкой концентрацией калия или магния в крови. Следствием публикации заявления FDA стали внесение изменений в инструкцию по медицинскому

применению азитромицина, а также повышение обеспокоенности практикующих врачей [70].

В настоящее время известно, что прием макролидов может быть сопряжен с развитием ряда серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее значимыми из которых являются длительная реполяризация [71], проаритмогенное действие [72] и потенциально жизнеугрожающая желудочковая тахикардия по типу “пируэт” (*torsades de pointes*, TdP) [73-75].

За последние 20 лет более 60% отзывов препаратов с фармацевтического рынка были связаны с их влиянием на длительность интервала QT, причем наибольшую проблему представляют фторхинолоны и 14- и 15-членные макролиды [76,77], что может препятствовать их применению у отдельных категорий пациентов [78].

Удлинение интервала QT на фоне применения макролидов обусловлено их дозозависимым блокирующим действием на сердечные калиевые каналы – hERG (*human ether-a-go-go related gene*), обеспечивающие быстро активирующийся ток задержанного выпрямления (IKr) [77,79]. Таким образом, способность макролидов вызывать пролонгацию интервала QT определяется их антагонистической активностью в отношении IKr [78]. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах пучка Гиса, Пуркинье и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде, что приводит к дисперсии реполяризации миокарда и развитию аритмии [76].

Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что при применении эритромицина одновременно с препаратами, ингибирующими CYP3A, риск внезапной сердечной смерти увеличивается в 2 раза, а риск сердечной смерти – почти в 5 раз [72].

*Холестатический гепатит.* Холестатический гепатит представляет собой редкую, но хорошо известную НЛР, которая может возникнуть при приеме макролидных антибиотиков [80,81]. Согласно опубликованным данным, у 1-2% взрослых пациентов на фоне лечения эритромицином возможно развитие лекарственного поражения печени, проявляющегося желтухой [82,83]. Холестаз может вызвать рвоту, а также служит причиной повышения активности аминотрансфераз и содержания билирубина. В пользу гепатоканаликулярного генеза желтухи свидетельствует высокий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови при умеренном повышении активности аминотрансфераз [83]. Считается, что холестаз – это проявление гиперчувствительности к макролиду, а не следствие токсического действия лекарственного средства [84].

*Нарушения со стороны органа слуха.* Ототоксичность и конкретно нейросенсорная потеря слуха являются редкими, но серьезными НЛР, связанными с приемом макролидов [65]. Нарушения слуха чаще всего проявляются следующими симптомами, возникающими как по отдельности, так и в сочетании друг с другом: шум в ушах, расстройства звуковосприятия разной степени тяжести (от незначительного снижения слуха вплоть до полной глухоты), головокружение [85,86].

Большинство доступных публикаций, свидетельствующих о развитии НЛР со стороны органа слуха при назначении макролидов, представлены в форме описаний отдельных клинических случаев и серий случаев [87,88]. Так, Tseng и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезней 46 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших азитромицин. У 8 пациентов развилась ототоксичность, в среднем, через 9,4 недели применения азитромицина в средней дозе 600 мг/сут [89]. Пациенты не получали сопутствующей медикаментозной терапии, которая могла быть причиной НЛР, поэтому авторы предположили, что пациенты, длительно получающие макролиды, подвержены высокому риску развития ототоксичности [89]. В другом исследовании у пациентов, получавших азитромицин, нарушения слуха развивались достоверно чаще, чем у пациентов, получавших плацебо [90].

В литературе также описано развитие двусторонней непродолжительной потери слуха на высокие частоты в сочетании с высокочастотным шумом в ушах и головокружением на фоне назначения эритромицина в высоких дозах [91]. Описанная НЛР исчезла спустя 2 недели после отмены антибиотика. Другие случаи развития нейросенсорной тугоухости были связаны с использованием кларитромицина [92,93].

В 2018 году был опубликован систематический обзор 44 публикаций, в которых были описаны 78 подтвержденных случаев нейросенсорной тугоухости на фоне приема макролидов. Авторы обзора пришли к выводу о том, что она может развиваться даже при назначении макролидов внутрь в стандартных дозах [94].

**Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.** При назначении макролидов возможно развитие таких серьезных НЛР, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [95]. В 2021 году был опубликован обзор опубликованных описаний клинических случаев возникновения синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза на фоне применения макролидов, в который были включены 25 публикаций [96]. Эти НЛР были зарегистрированы при лечении азитромицином (n=11), кларитромицином (n=7), эритромицином (n=5), рокситромицином (n=2) и телитромицином (n=2). Возраст пациентов составлял от 2 до 77 лет. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз являются тяжелыми жизнеугрожающими состояниями, поэтому практикующие врачи должны помнить о том, что назначение макролидных антибиотиков может быть сопряжено с развитием указанных НЛР.

#### Конфликт интересов: нет.

- Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance – problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* 2014;371(19):1761-3.
- Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicylines (tigecycline). *Med Clin North Am* 2011;95(4):761-91.
- Лещенко И.В. Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии. *РМЖ* 2017;25(3):232-7.
- Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, Kubicek-Sutherland JZ. Macrolides: from toxins to therapeutics. *Toxins (Basel)* 2021;13(5):347.
- Crosbie PA, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflamma-

- toy airway diseases. *Eur Respir J* 2009;33(1):171-81..
- Юдина Л.В. Возможности макролидов на современном этапе. Украинский пульмонологический журнал 2008;2:39-42.
- Dinos G. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol* 2017;174:2967-83.
- Brockmann H, Henkel W. Pikromycin, ein bitter schmeckendes Antibiotikum aus Actinomyceten. *Chem Ber* 1951;84(3):284-8.
- Omura S. (ed.) Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice. San Diego: Academic press, 2002, 635 pp.
- Woodward R. Struktur und biogenese der makrolide. *Angew Chem* 1957;69:50-8.
- Singh GS. Carbohydrate-based antibiotics: Opportunities and challenges. In: *Carbohydrates in Drug Discovery and Development: Synthesis and Application*. Amsterdam: Elsevier, 2020:523-59.
- Zhang H, Zou J, Yan X, et al. Marine-derived macrolides 1990–2020: an overview of chemical and biological diversity. *Mar Drugs* 2021;19(4):180.
- Park JW, Yoon YJ. Recent advances in the discovery and combinatorial biosynthesis of microbial 14-membered macrolides and macrolactones. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2019;46(3-4):445-58.
- Cyphert EL, Wallat JD, Pokorski JK, von Recum HA. Erythromycin modification that improves its acidic stability while optimizing it for local drug delivery. *Antibiotics (Basel)* 2017;6(2):11.
- Fernandes P, Martens E, Pereira D. Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)* 2017;70(5):527-33.
- Douthwaite S. Structure–activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 3:11-7.
- Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2017;27(4):164-7.
- Arsic B, Barber J, Cikoš A, et al. 16-membered macrolide antibiotics: a review. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(3):283-98.
- Janas A, Przybylski P. 14- and 15-membered lactone macrolides and their analogues and hybrids: structure, molecular mechanism of action and biological activity. *Eur J Med Chem* 2019;182:111662.
- Gh MS, Wilhelm MJ, Dai HL. Azithromycin-induced changes to bacterial membrane properties monitored in vitro by second-harmonic light scattering. *ACS Med Chem Lett* 2018;9(6):569-74.
- Kořtrun S, Kos VM, Ākugor MM, et al. Around the macrolide - Impact of 3D structure of macrocycles on lipophilicity and cellular accumulation. *Eur J Med Chem* 2017;133:351-64.
- Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci* 2018;43(9):668-84.
- Lin J, Zhou D, Steitz TA, et al. Ribosome-targeting antibiotics: modes of action, mechanisms of resistance, and implications for drug design. *Annu Rev Biochem* 2018;87:451-78.
- Roy B, Liu Q, Shoji S, et al. IF2 and unique features of initiator tRNA(fMet) help establish the translational reading frame. *RNA Biol* 2018;15(4-5):604-13.
- Kaledhonkar S, Fu Z, Caban K, et al. Late steps in bacterial translation initiation visualized using time-resolved cryo-EM. *Nature* 2019;570(7761):400-4.
- Макарова Т.М., Богданов А.А. Рибосома как аллостерически управляемая молекулярная машина. *Успехи биологической химии* 2017;57:3-32.
- Финкельштейн А.В., Разин С.В., Спиринов А.С. Межсубъединичная подвижность рибосомы. *Молекулярная биология* 2018;52(6):921-34.
- Polikanov YS, Aleksashin NA, Beckert B, Wilson DN. The mechanisms of action of ribosome-targeting peptide antibiotics. *Front Mol Biosci* 2018;5:48.
- Sokabe M, Fraser CS. Toward a kinetic understanding of eukaryotic translation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019;11(2):a032706.
- Adio S, Sharma H, Senyushkina T, et al. Dynamics of ribosomes and release factors during translation termination in *E. coli*. *Elife* 2018;7:e34252.
- Zhou D, Tanzawa T, Lin J, Gagnon MG. Structural basis for ribosome recycling by RRF and tRNA. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(1):25-32.
- Усачев К.С., Юсупов М.М., Валидов Ш.З. Гибернация – стадия функционирования рибосом. *Биохимия* 2020;85(11):1690-700.
- Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 2003;330(5):1005-14.
- Mankin AS. Macrolide myths. *Curr Opin Microbiol* 2008;11(5):414-21.
- Glanzer S, Pulido SA, Tutz S, et al. Structural and functional implications of the interaction between macrolide antibiotics and bile acids. *Chemistry* 2015;21(11):4350-8.
- Шишкина А.В., Макарова Т.М., Терещенков А.Г. и др. Моделирование взаимодействий производных эритромицина с рибосомой. *Биохимия* 2016;81(1):106-14.
- Мудрицкая Т.Н., Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Григоренко Е.И. Ещё раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. *Часть 1. Крымский терапевтический журнал* 2020;4:12-7.
- Шелько Е.Д., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности и методы диагностики *Mycoplasma genitalium*. *Вестник дерматологии и венерологии* 2021;97(3):14-23.
- Макаров Г.И. Молекулярно-динамическое исследование рибосомного туннеля и его комплексов с антибиотиками. Дисс. – кандидата хим. наук. МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 2016.
- Терещенков А.Г., Шишкина А.В., Карпенко В.В. и др. Новые флуоресцентные производные макролидов для изучения взаимодействия антибиотиков и их аналогов с рибосомным туннелем. *Биохимия* 2016;81(10):1439-50.
- Arenz S, Ramu H, Gupta P, et al. Molecular basis for erythromycin-dependent ribosome stalling during translation of the ErmBL leader peptide. *Nat Commun* 2014;5:3501.
- Wekselman I, Zimmerman E, Davidovich C, et al. The ribosomal protein uL22 modulates the shape of the protein exit tunnel. *Structure* 2017;25(8):1233-41.
- Pawlowski AC, Stogios PJ, Koteva K, et al. The evolution of substrate discrimination in macrolide antibiotic resistance enzymes. *Nat Commun* 2018;9(1):112.
- Guzel P, Yildirim HZ, Yuce M, Kurkcuoglu O. Exploring allosteric signaling in the exit tunnel of the bacterial ribosome by molecular dynamics simulations and residue network model. *Front Mol Biosci* 2020;7:586075.

45. Duc KD, Batra SS, Bhattacharya N, et al. Differences in the path to exit the ribosome across the three domains of life. *Nucleic Acids Res* 2019;47(8):4198-210.
46. Wilson DN, Arenz S, Beckmann R. Translation regulation via nascent polypeptide-mediated ribosome stalling. *Curr Opin Struct Biol* 2016;37:123-33.
47. Jednačák T, Mikulandra I, Novak P. Advanced methods for studying structure and interactions of macrolide antibiotics. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7799.
48. Svetlov MS, Koller TO, Meydan S, et al. Context-specific action of macrolide antibiotics on the eukaryotic ribosome. *Nat Commun* 2021;12(1):2803.
49. Beckert B, Leroy EC, Sothselvam S, et al. Structural and mechanistic basis for translation inhibition by macrolide and ketolide antibiotics. *Nat Commun* 2021;12(1):4466.
50. Krokidis M, Bougas A, Stavropoulou M, et al. The slow dissociation rate of K-1602 contributes to the enhanced inhibitory activity of this novel alkyl-aryl-bearing fluoroketolide. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2016;31(2):276-82.
51. Svetlov MS, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Kinetics of drug-ribosome interactions defines the cidalty of macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(52):13673-8.
52. Champney WS, Miller M. Inhibition of 50S ribosomal subunit assembly in *Haemophilus influenzae* cells by azithromycin and erythromycin. *Curr Microbiol* 2002;44(6):418-24.
53. Champney WS, Pelt J. The ketolide antibiotic ABT-773 is a specific inhibitor of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Streptococcus pneumoniae* cells. *Curr Microbiol* 2002;45(3):155-60.
54. Siibak T, Peil L, Xiong L, et al. Erythromycin- and chloramphenicol-induced ribosomal assembly defects are secondary effects of protein synthesis inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(2):563-71.
55. Gupta P, Kannan K, Mankin AS, Vázquez-Laslop N. Regulation of gene expression by macrolide-induced ribosomal frameshifting. *Mol Cell* 2013;52(5):629-42.
56. Jespersen CM, Kolmos HJ, Frydendall N, et al. CLARICOR Trial Group. Compliance with and short-term adverse events from clarithromycin versus placebo in patients with stable coronary heart disease: the CLARICOR trial. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):411-5.
57. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Вопросы безопасности эритромицина. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2018;20(3):199-204.
58. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1(1):CD011825.
59. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986;31(2):157-61.
60. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci* 2021;162:105812.
61. Dalhoff A. Selective toxicity of antibacterial agents – still a valid concept or do we miss chances and ignore risks? *Infection* 2021;49(1):29-36.
62. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother* 2013;47(3):411-5.
63. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5):361-8.
64. Itoh Z, Tomoaki S, Nakaya M, et al. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(6):863-9.
65. Patel PH, Hashmi MF. *Macrolides 2021 Aug 14*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
66. Abdellatif M, Ghazy S, Kamel MG, et al. Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2019;178(3):301-14.
67. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина* 2012;90(3): 23-30.
68. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90.
69. Food and Drug Administration. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm> [accessed 25 August 2021].
70. Синопальников А.И. Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ). *Эффективная фармако-терапия* 2017;30:8-15.
71. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed* 2006;77(1):30-2.
72. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351(11):1089-96.
73. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (torsades de pointes). *BMJ* 1990;300(6736):1375-6.
74. Albert RK, Schuller JL, COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1173-80.
75. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, et al. Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsades de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity. *Ther Adv Infect Dis* 2014;2(2):47-59.
76. Галева Ж.А., Зырянов С.К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2015; 17(4):262-6.
77. Зырянов С.К., Галева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Проаритмогенный потенциал макролидов – что мы знаем сегодня? *Практическая пульмонология* 2015;1: 46-9.
78. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc. *Consilium Medicum* 2019;21(10):95-106.
79. Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010;65:631-40.
80. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12(2):113-24.
81. Moy BT, Dojki FK, Scholes JV, Hoffman MG. Azithromycin-induced cholestatic hepatitis. *Conn Med* 2015;79(4):213-5.
82. Lewis JH, Kleiner DE. Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD (eds). *MacSween's pathology of the liver*. 6th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012:645-760.
83. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2015;17(3):207-16.
84. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010;38(1):3-11.
85. Jacob LC, Aguiar FP, Tomiasi AA, et al. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72(6):836-44. d
86. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Современные методы диагностики и лечения итrogenной ототоксичности. *Вестник оториноларингологии* 2007; 5:55-61.
87. Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. *J Otolaryngol* 2007;36:257-63.
88. Etmnian M, Westerberg BD, Kozak FK, et al. Risk of sensorineural hearing loss with macrolide antibiotics: A nested case-control study. *Laryngoscope* 2017; 127(1):229-32.
89. Tseng AL, Dolovich L, Salit IE. Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:76-7.
90. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365(8):689-98.
91. Кишера А.О., Кишера А.А. Ототоксическое действие антибиотиков. *Жинчий лікар* 2008;5:40.
92. Coulston J, Balaratnam N. Irreversible sensorineural hearing loss due to clarithromycin. *Postgrad Med J* 2005;81:58-9.
93. Hajioannou JK, Florou V, Kousoulis P, et al. Clarithromycin induced reversible sensorineural hearing loss. *B-ENT* 2011;7:127-30.
94. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope* 2018;128(1):228-36.
95. Williams DA. Stevens-Johnson syndrome after erythromycin therapy while deployed at sea. *Mil Med* 2000;165(8):636-7.
96. Pejić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *Int J Dermatol* 2021;60(1):12-24.

## Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues

A.A. Skryabina<sup>1</sup>, V.V. Nikiforov<sup>1</sup>, M.Z. Shakhmardanov<sup>1</sup>, M.S. Zastrozhin<sup>2,3</sup>, D.A. Sychev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Moscow Research and Practical Centre on Addictions, <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The article provides an overview of current publications on the chemical structure, mechanism of action and safety of macrolide antibiotics. We conducted a search in PubMed and Google Scholar databases for the scientific articles published from 2010 to 2021. The following key words were used: *macrolides, macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, mechanism of action, adverse drug reactions, toxicity*. Macrolides are broad-spectrum antibiotics used to treat a wide range of both local and systemic infectious diseases. Macrolides are generally safe, although they can induce certain dose-dependent adverse drug reactions.

**Keywords.** *Macrolides, antibiotics, mechanism of action, pharmacoepidemiology, safety, adverse drug reactions.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A.A. Skryabina. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russia. [anna.skryabina.85@mail.ru](mailto:anna.skryabina.85@mail.ru).

**To cite:** Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, et al. Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):71-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-71-76.