

**Тилвалозин и другие макролиды при респираторных
заболеваниях: от противовоспалительных особенностей
до превосходной клинической эффективности**

Андре Г. Буре

Университет в Калгари, кафедра биологических наук,
Группа по исследованию воспалительных процессов, Калгари, Канада

Непрерывный набор, за которым следует некроз воспалительных нейтрофилов, приводит к интенсификации воспалительного процесса и, как следствие, к самостоятельно развивающемуся повреждению тканей и нарушениям в функции органов. Такая последовательность событий, при которой защитная реакция хозяина де-факто вызывает заболевание, особенно хорошо заметна и описана в отношении респираторных заболеваний. В гомеостатическом состоянии нейтрофилы, мигрировавшие из крови в воспалительный очаг для борьбы с инфекцией, деактивируются апоптозом (запрограммированной гибелью клеток) после окончания их действия, а затем удаляются соседними макрофагами в процессе, известном как эффероцитоз. Это способствует исчезновению воспалительного процесса. В статье рассматриваются механизмы действия и клинические преимущества использования макролидов, таких, как тилвалозин, тилмикозин или тулатромицин, связанные с модуляцией ими воспалительного процесса. Результаты научных исследований показывают, что макролиды стимулируют апоптоз нейтрофилов и макрофагов свиней и крупного рогатого скота в концентрационной и временной зависимости, без изменения их антибактериальных свойств. Этот эффект также совпадает с интенсификацией процессов эффероцитоза. Эти антибиотики увеличивают выделение липидных медиаторов, способствующих спаду воспалительного процесса, таких как липоксин A4 (LXA4) и резолвин D1 (RvD1), одновременно подавляя производство противовоспалительного лейкотриена-

на В4 (LTV4). Эти макролиды также ослабляют противовоспалительное действие IL-8 в лейкоцитах, стимулируемых липополисахаридами. Этот эффект был продемонстрирован как в исследованиях *in vitro* с использованием клеток свиней, так и коров, а также в исследованиях *in vivo* на поросятах и телятах, у которых эти перечисленные процессы помогают устранить воспалительные изменения. Таким образом, имеющиеся данные показывают, что эти препараты, в дополнение к своим противомикробным свойствам, оказывают сильное иммуномодулирующее действие. Важно отметить, что противовоспалительные свойства этих макролидов также наблюдаются у телят и поросят, стимулируемых эндотрахеальными стерильными частицами зимозана, что обычно приводит к тяжелой асептической пневмонии. Это указывает на то, что иммуномодулирующее действие этих соединений не зависит от их антибактериального действия.

Воспалительные процессы дыхательной системы

Дыхательная система вооружена широким спектром защитных систем, которые участвуют в борьбе с инфекциями. К ним относятся, среди прочего, различные типы иммунных клеток. Альвеолярные макрофаги легких считаются клетками, которые играют роль как локальных контрольных клеток, поглощающих и уничтожающих различные молекулы, вдыхаемые с воздухом, в том числе бактерии, и, с другой стороны, относящиеся к клеткам, представляющим антиген другим клеткам иммунной системы. После активации макрофаги высвобождают широкий спектр иммунных медиаторов, которые освобождают местную воспалительную реакцию (Nathan C. Neutrophils и др., 2006; Mosier, 1997). Некоторые из этих медиаторов (в том числе фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина 1 (IL-1), благодаря своим провоспалительным свойствам, стимулируют общий воспалительный процесс (Mosier, 1997; Di Paolo и др., 2016). Другие медиаторы характеризуются более избирательным действием. Например, IL-8 (также известный, как CXCL-8), который производится путем активации

транскрипционного фактора NF κ B) и лейкотриен В4, являются самыми сильными хемотаксантами и нейтрофильными активаторами (Lammermann и др., 2013).

Лейкотриены и простагландины являются липидными медиаторами, вырабатываемыми клетками после активации клеточных фосфолипаз (Fischer и др., 2014). Нейтрофилы хозяина, профессиональные клетки, убивающие бактерии (фагоциты), мигрируют из крови в воспалительную зону в течение нескольких минут после выпуска этих медиаторов в ответ на инфекцию или другие воспалительные стимулы. Нейтрофилы в гранулах содержат большое количество токсичных соединений (ферменты, гипохлоритовая кислота, медиаторы воспаления и т.д.), которые используются в процессе уничтожения патогенов. Они предназначены для активации инвазивных микроорганизмов (Nathan C. Neutrophils, 2006). После стимуляции импульсом, вызывающим воспалительные реакции, циркулирующие моноциты мигрируют в легкие, где они превращаются в зрелые моноцитарные макрофаги, замещая тем самым популяцию альвеолярных макрофагов.

Когда организм хозяина может бороться с инфекцией, активируются дополнительные процессы, помогающие снять и устранить воспалительный процесс (Levy и др., 2014). К этим процессам относятся: программируемая гибель (апоптоз) нейтрофилов и их последующее удаление соседними макрофагами, которые распознают, поглощают и устраняют апоптотические тела (эффероцитоз) (Fadok и др., 1998; Jorgensen и др., 2017). Таким образом, эффероцитоз — это процесс, при котором апоптотические клетки удаляются фагоцитами. Этот процесс иногда называют «захоронением» мертвых или умирающих клеток. Таким образом, эффероцитоз является одним из механизмов, позволяющих снизить и устранить местный воспалительный процесс. Если бы нейтрофилы после фагоцитоза патогенов были направлены на путь некроза, т.е. процесса, в котором клетка теряет интеграцию клеточной мембраны и высвобождают ее токсическое содержание в окружающие ткани, воспалительный процесс был бы значительно обострен. Другие

механизмы, критически важные для ремиссии и уменьшения воспаления, включают выработку сильных липидных медиаторов, включая липоксин А4 и резолвин D1, которые непосредственно влияют на уменьшение и спад воспалительного процесса (Gilroy и др., 2015; Serhan и др., 2008). Известно, что липоксины непосредственно подавляют дальнейший набор нейтрофилов, повышают эффероцитоз макрофагов и уменьшают фиброз органов (Serhan и др. 2008). В физиологических условиях эти механизмы и процессы позволяют хозяину вернуться к состоянию гомеостаза.

Различные инфекции могут нарушить гомеостаз системы. Некоторые бактериальные патогены эволюционировали в направлении, которое позволит им избежать иммунной реакции хозяина. *Actinobacillus pleuropneumoniae* у свиней, а также *Mannheimia haemolytica* у крупного рогатого скота являются причиной респираторных заболеваний с тяжелой формой пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности и смерти (Sassu и др., 2017; Sweeney и др., 2017). Эти бактерии вырабатывают лейкотоксины, которые убивают нейтрофилы хозяина, избегая тем самым смерти внутри этих фагоцитов. Действие этих бактерий приводит к быстрому накоплению некротических нейтрофилов в легких. Это, в свою очередь, стимулирует самостоятельно развивающуюся интенсификацию местного воспалительного процесса. В этом случае неспособность устранить воспаление и дополнительно перфорация клеточных стенок нейтрофилов, приводящая к высвобождению их токсичного содержимого в окружающие ткани, становятся мощным механизмом, приводящим к возникновению заболевания. Поэтому как бактериальные воспалительные факторы, так и факторы, вырабатываемые организмом хозяина, являются причиной поражения легких, наблюдаемой при указанных выше заболеваниях дыхательной системы.

В случае свиней существует несколько микроорганизмов, которые могут вызывать пневмонию через механизмы, включающие как патогенно-зависимые возбудители, так и воспалительную реакцию хозяина. Хотя о патофизиологии этих инфекций известно гораздо мень-

ше, по крайней мере, некоторые вирусные инфекции, такие как репродуктивно-респираторный синдром свиней (PPCC) и свиной грипп (SI). Респираторный синдром свиней чаще всего вызван полиэтиологическими инфекциями (коинфекции) и значительно реже — действием единичного патогена (Chae и др., 2016).

Наиболее важные микроорганизмы, вызывающие гибель свиней в Канаде и Соединенных Штатах (каждый из этих патогенов вызывает респираторные заболевания)

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ:

- *Mycoplasma hyopneumoniae (Mhyo)*
- *Actinobacillus pleuropneumoniae (APP)*.
- *Bordetella bronchiseptica* i *Mannheimia multocida*.
- *Streptococcus suis*.

ВИРУСНЫЕ:

- *Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PPCCB)*
- *Вирус свиного гриппа (SIV)*

Противовоспалительное действие антибиотиков

Недавние исследования показали, что клинические преимущества некоторых антибиотиков связаны со свойствами, которые выходят далеко за рамки их антибактериального действия. Поэтому неудивительно, что интерес к противовоспалительным свойствам макролидов и их производных в последнее время возрастает (Culic и др., 2001; Buret, 2010; Bulska и др., 2014). Наиболее продвинутыми в этом отношении являются исследования с использованием тилвалозина, тилмикозина и тулатромицина.

В этой главе обсуждаются результаты, полученные в нашей лаборатории, а также другие имеющиеся научные данные, представля-

ющие некоторые из этих недавно описанных иммуномодулирующих свойств макролидов, с особым акцентом на результаты, полученные в результате исследований на свиньях и крупном рогатом скоте.

Табл. Основные игроки при воспалении, роль которых представлена в статье

Альвеолярные макрофаги	Клетка, находящаяся (живущая) в бронхо-альвеолярных пространствах легких и отвечающая за фагоцитоз и внутриклеточное убийство/уничтожение микроорганизмов, вдыхаемых с воздухом, а также за представление антигена.
Апоптоз	Тип клеточной смерти, также известный как программируемая гибель клетки, при которой клетки фрагментируются и уничтожаются, но без нарушения целостности клеточных мембран и высвобождения клеточного содержимого в окружающие ткани (образуются так называемые апоптотические тела, которые затем удаляются фагоцитами)
Эффероцитоз	Процесс, в котором макрофаги поглощают и удаляют апоптотические клетки
Нейтрофилы	Также известные как нейтрально-абсорбирующие гранулоциты или полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯ), это лейкоциты крови с сегментированным ядром клетки и внутриклеточные гранулы, содержащие мощные антибактериальные вещества. Эти клетки мигрируют из крови в место заражения и принимают участие в уничтожении бактерий (убийстве)
Моноциты	Циркулирующие лейкоциты с овальным ядром. При легочной инфекции моноциты набираются из крови и мигрируют в легкие, где они созревают до макрофагов (так называемых, моноцитарных макрофагов), которые помогают поглощать и удалять посторонние частицы и микроорганизмы

Тилмикозин — это 16-ти кольцевой макролидный антибиотик с антибактериальной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая *Mannheimia sp.*, *Actinobacillus sp.* и *Mycoplasma sp.*). Применяется в форме инъекций (sc) для лечения

респираторных инфекций у крупного рогатого скота (MICOTIL TM) или в качестве кормового премикса (лекарственный корм) для борьбы с бактериальной пневмонией у свиней (PULMOTIL TM) (Buret, 2010; Nerland EM и др., 2005). Недавние открытия показали, что тилмикозин оказывает сильное иммуномодулирующее действие, включая способность индуцировать апоптоз (программируемую гибель клеток) в нейтрофилах — процесс с известными свойствами для снижения воспалительного процесса (Buret, 2010). Польза, связанная с иммуномодуляцией, наблюдалась также у живых поросят, у которых прием тилмикозина с кормом снижал воспалительные изменения и уменьшал накопление провоспалительного лейкотриена В4. Эти эффекты были, по крайней мере, частично специфичны для тилмикозина, поскольку в группе животных, получавших хлортетрациклин, такого явления не наблюдалось (Nerland EM и др., 2005). Аналогичные эффекты наблюдались и у крупного рогатого скота, где тилмикозин использовался у крупного рогатого скота, где проапоптотическое действие соединения в нейтрофилах было селективным по отношению к клеткам (Chin и др., 2000; Chin и др., 1998).

Тилвалозин (Айвлозин®) – это макролид третьего поколения с широким спектром активности производного тилозина, полученного путем модификации 3-ацетил-4'-изовалерина (ацетилсалисовалтилозин тартрат). Тилвалозин в настоящее время используется для борьбы с бактериальными инфекциями дыхательной и пищеварительной систем у свиней и птицы, вызванными патогенными микроорганизмами, такими как *Mycoplasma Sp.* В липополисахаридной модели (ЛПС) исследований пневмонии у мышей или поросят, инфицированных вирусом репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PPCCB), было показано, что противовоспалительные свойства тилвалалозина обусловлены его ингибирующим действием на производство транскрипционного фактора (NF-κB), что приводит к синтезу мощных медиаторов воспаления (таких как CXCL-8) (также известный как IL-8) (Zhao

и др., 2014). Используя свиные лейкоциты и тилвалозин в качестве модельных систем в недавних исследованиях показало, что тилвалозин стимулирует апоптоз нейтрофилов, а также удаление умирающих клеток путем эффероцитоза, которые в совокупности оказывают сильное ингибирующее воздействие на воспаление (Moges и др., 2018). Исследования также показали, что в нейтрофилах, происходящих от свиней, тилвалозин ингибирует выработку медиаторов воспаления (LTB₄, CXCL-8, 1-альфа интерлейкин), индуцируя синтез соединений, способствующих снижению воспалительного процесса (LXA₄ и RvD1), независимо от его антибактериального действия. Известно, что LXA₄ и RvD1 вносят значительный вклад в спад воспалительного процесса (Serhan и др., 2008). Однако необходимы дальнейшие исследования в этой области для оценки фактических клинических преимуществ иммуномодулирующих свойств *in vivo*.

Тулатромицин — активное вещество препарата DRAXXIN ТМ, представляет собой триамилид с 15-лактоновым кольцом из 3 полярных аминогрупп. Доказано, что тулатромицин обладает сильными иммуномодулирующими свойствами, которые помогают уменьшить и устранить воспаление в дыхательной системе. Эти свойства были подтверждены как у свиней, так и у крупного рогатого скота (Fisher и др., 2011; Duquette и др. 2015). Тулатромицин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) и апоптотический клеточный эффероцитоз через макрофаги, как у свиней, так и у крупного рогатого скота. Снижает выработку провоспалительных хемокинов (например, CXCL-8) за счет ингибирования транскрипционного фактора NFκB.) и лейкотриена В₄, одновременно вызывая выработку противовоспалительных липидных медиаторов, таких как липоксин А₄ (Fisher и др., 2011; Fischer и др. 2014). Ингибирование внутриклеточных фосфолипаз — ферментов, регулирующих производство этих липидных медиаторов, отвечает, по крайней мере, частично, за эти свойства. Полученные результаты были подтверждены исследо-

ваниями *in vivo* поросят и телят, инфицированных, соответственно, *Actinobacillus pleuropneumoniae* или *Mannheimia haemolytica* (Fisher и др., 2011; Duquette и др., 2015). Наблюдалась корреляция между эффектами, наблюдаемыми после приема препарата (описанными выше), и значительным ослаблением воспалительных изменений, вызванных инфекцией. В легких инфицированных свиней ингибирование синтеза лейкотриена В₄ сопровождалось значительным снижением смертности лейкоцитов на пути некроза (тип клеточной смерти), что значительно усиливало местное воспаление (Duquette и др., 2015).

Важно отметить, что при асептической пневмонии поросят или телят, вызванной стерильными частицами дрожжей, называемыми зимозаном (Fisher и др., 2011; Duquette и др., 2015), также наблюдалась положительная реакция. Эти наблюдения показывают, что иммуномодулирующие преимущества этого антибиотика не зависят от его антибактериальных свойств.

Выводы

Недавние исследования показали, что некоторые антибиотики могут принести больше клинической пользы, если они обладают также противовоспалительными свойствами. Механизмы противовоспалительного действия антибиотиков в настоящее время являются предметом интенсивных исследований, поскольку их уточнение может помочь проложить путь к выявлению новых терапевтических целей в контексте инфекционных заболеваний. Некоторые из этих исследований, с использованием моделей респираторных заболеваний у свиней и крупного рогатого скота, привели к открытию совершенно новых механизмов, связанных с противовоспалительным действием.

Открытия показывают, что макролиды, используемые в ветеринарии, такие как тилвалозин, тилмикозин и тулатромицин, оказывают противовоспалительное действие в дополнение к своему антибактериальному действию. Некоторые эффекты являются дозозависимыми, селективными для клеток и, по крайней мере, частично селективными

для препарата. Эти антибиотики стимулируют апоптоз нейтрофилов и вызывают замедленный апоптоз у макрофагов, полученных из моноцитов, и в то же время увеличивают эффероцитоз. Это предотвращает гибель лейкоцитов от некроза — явления, известного самостоятельно развивающимся локальным воспалением, которое приводит к отказу легких. Поскольку удаление апоптотических клеток является основным элементом, приводящим к прекращению воспалительного процесса, полученные до сих пор результаты подтверждают, что такие иммуномодулирующие препараты могут дать дополнительный терапевтический эффект. Результаты, которые дополнительно усиливают противовоспалительный эффект, также включают подавление сильных провоспалительных медиаторов (например, CXCL-8 и лейкотриен В4). Это приводит к ослаблению дальнейшего набора нейтрофилов в очаг воспаления (например, инфицированное легкое с воспалительным процессом). Помимо ингибирования выработки провоспалительных медиаторов, эти макролиды поддерживают выработку липоксина А4 и/или D1-резольвина в нейтрофилах свиней и крупного рогатого скота. Известно, что эти медиаторы провоцируют процессы, связанные с прекращением воспалительного процесса. Кроме того, это действие можно было воспроизвести *in vitro* с помощью лейкоцитов свиней и крупного рогатого скота в ходе асептического воспалительного процесса (т.е. при отсутствии каких-либо бактерий). Исследования также подтвердили, что эти явления действительно происходят в ходе бактериальной пневмонии у свиней и крупного рогатого скота, вызванной, соответственно, *Actinobacillus pleuropneumoniae* или *Mannheimia haemolytica*. Иммуномодулирующие свойства рассматриваемых макролидов проявляются независимо от способа их подачи, и когда препараты вводятся подкожно, и при приеме в виде лечебных кормов. Исследования с использованием модели асептического воспаления, вызванного введением в легкие зимозана, показали, что противовоспалительные свойства антибиотиков не зависят от их антибактериального действия.

Таким образом, актуальные данные показывают, что некоторые макролиды обладают сильными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, которые помогают ограничить воспалительный процесс. Исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro*, показали, что эти свойства не зависят от антибактериального действия антибиотика. Лучшее понимание механизмов этих процессов поможет создать рациональную основу для разработки новых, более эффективных терапевтических схем, направленных как на патоген, так и на повреждение тканей хозяина, вызванное воспалительными процессами, связанными с респираторными заболеваниями.

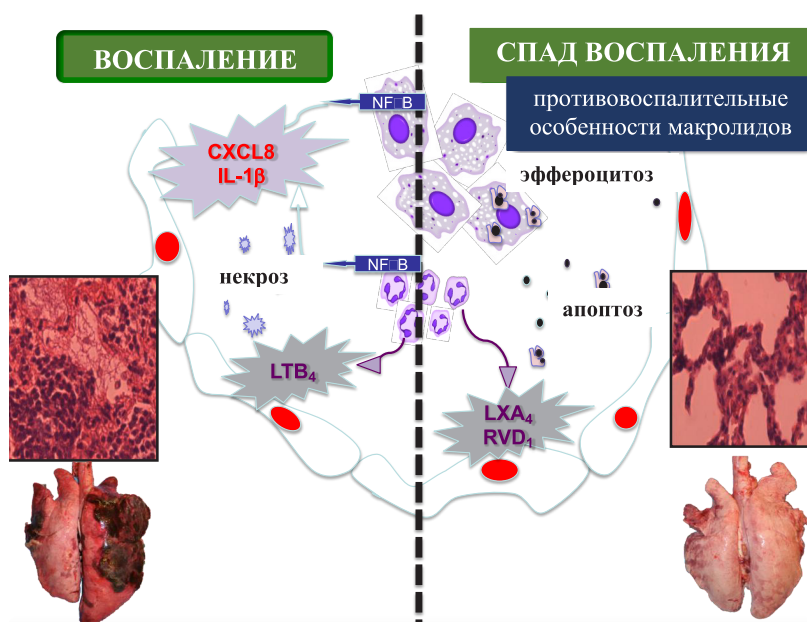


Рис. 1.

Благодарность

Исследования, оговоренные в статье, были частично финансированы *Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Margaret Gunn Endowment for Animal Health Research at the University of Calgary, Provel (Canada) и Elanco Animal Health, ECO Animal Health (London, UK), and Zoetis.*

Литература:

1. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:173–182.
2. Mosier DA. Bacterial pneumonia. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 1997;13:483–493.
3. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1alpha and the inflammatory process. *Nat. Immunol.* 2016;17:906–913.
4. Lammermann T, Afonso PV, Angermann BR, Wang JM, Kastanmuller W, Parent CA, et al. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature* 2013;498:371–375
5. Fischer CD, Duquette SC, Renaux BS, Feener TD, Morck DW, Hollenberg MD, Lucas MI, Buret AG. Tulathromycin exerts pro-resolving effects in bovine neutrophils by inhibiting phospholipases and altering Leukotriene B4, Prostaglandin E2, and Lipoxin A4 production. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2014;58(8):4298-4307.
6. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu . Rev. Physiol.* 2014;76:467–492.
7. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westercott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit pro-inflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J. Clin. Invest.* 1998;101:809–818.
8. Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defense against infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:151–164.
9. Gilroy D, De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin. Immunol.* 2015;27:161–168.
10. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8:349–361.
11. Sassu EL, Frombling J, Duvigneau JC, Miller I, Mullebner A, Gutierrez AM, et al. Host-pathogen interplay at primary infection sites in pigs

- challenged with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *BMC Vet. Res.* 2017;13:64.
12. Sweeney MT, Lindeman C, Johansen L, et al. Antimicrobial susceptibility of *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *S. suis*, and *B. bronchiseptica* isolated from pigs in the United states and Canada, 2011-2015. *J. Swine Health Prod.* 2017;25(3):106-120.
 13. Chae C. Porcine respiratory disease complex: Interactions of vaccination and porcine circovirus type 2, porcine reproductive and respiratory syndrome virus, and *Mycoplasma hypopneumoniae*. *Vet. J.* 2016;212:1-6.
 14. Culic O, Erakovic V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Euro. J. Pharmacol.* 2001;429(2001):209-229.
 15. Buret AG. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can. J. Vet Res.* 2010;74:1-10.
 16. Bulska M, Orszulak-Michalak DO. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of macrolides. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2014;27(1):61-64.
 17. Nerland EM, LeBlanc JM, Fedwick JP, Merrill JK, Dick P, Paradis MA, Buret AG. Effects of oral administration of tilmicosin on pulmonary inflammation in piglets experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Am. J. Vet. Res.* 2005;66(1):100-107
 18. Chin AC, Lee WD, Murrin KA, Morck DW, Merrill JK, Dick P, Buret AG. Tilmicosin induces apoptosis in bovine peripheral neutrophils in the presence or in the absence of *Pasteurella haemolytica* and promotes neutrophil phagocytosis by macrophages. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2000;44:2465-2470.
 19. Chin AC, Morck DW, Merrill JK, Ceri H, Olson ME, Read RR, Dick P, Buret AG. Anti-inflammatory benefits of tilmicosin in the *Pasteurella haemolytica* -infected bovine lung. *Am. J. Vet. Res.* 1998;59(6):765-771.
 20. Zhao Z, Tang X, Zhao X, Zhang M, Zhang W, Hou S, et al. Tylvalosin exhibits anti-inflammatory property and attenuates acute lung injury in different models possibly through suppression of NF-kappaB activation. *Biochem. Pharmacol.* 2014;90:73–87.

21. Moges R, Desmonts De Lamache D, Sajedy S, Renaux BS, Hollenberg, MD, Muench G, Abbott EM, Buret AG. Anti-inflammatory effects of antibiotics: Tylvalosin Induces Apoptosis of Porcine Neutrophils and Macrophages, Promotes Efferocytosis, and inhibits pro-inflammatory CXCL-8, IL1 and LTB4 production, while inducing the release of pro-resolving Lipoxin A4 and Resolvin D-1. *Front. Vet. Sci (Vet. Pharmacol. Toxicol.)*. 2018;5: 57-67.
22. Fisher C, Beatty JK, Zvaigne CG, Morck DW, Lucas MI, Buret AG. Anti-inflammatory benefits of antibiotic-induced neutrophil apoptosis: Tulathromycin induces caspase-3-dependent neutrophil programmed cell death and inhibits NFkB signaling and CXCL8 transcription. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2011;55(1); 338-348.
23. Fisher C, Beatty JK, Duquette S, Morck DW, Lucas MI, Buret AG. Direct And Indirect Anti-Inflammatory Effects Of Tulathromycin In Bovine Macrophages: Inhibition of CXCL-8 Secretion, Induction of Apoptosis, and Promotion of Efferocytosis. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2013;57(3): 1385-1393.
24. Fischer CD, Duquette SC, Renaux BS, Feener TD, Morck DW, Hollenberg MD, Lucas MI, Buret AG. Tulathromycin exerts proresolving effects in bovine neutrophils by inhibiting phospholipases and altering Leukotriene B4, Prostaglandin E2, and Lipoxin A4 production. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 2014;58(8):4298-4307.
25. Duquette SC, Fischer CD, William AC, Sajedy S, Reti K, Feener TD, Muench GP, Morck DW, Allison J, Lucas MI, Buret AG. Immunomodulation by Antibiotics: Tulathromycin Promotes Porcine Neutrophil Apoptosis, Enhances Efferocytosis and Inhibits Pro-inflammatory Leukotriene B4 Production in *Actinobacillus pleuropneumoniae*- and Zymosan-challenged Piglets. *Am. J. Vet. Res.* 2015;76(6):507-519