

## ИССЛЕДОВАНИЕ ДОЗЗАВИСИМЫХ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ МАКРОЛИДОВ

*Е.С. Черноморцева, Т.Г. Покровская, Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский,  
В.В. Гуреев, Ю.В. Легкова*

Кафедра фармакологии, кафедра анатомии, НИИ ЭМ  
Курский государственный медицинский университет, г.Курск

**На лабораторных животных проведено исследование доззависимых кардиопротективных эффектов группы современных макролидов при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда.**

**Исследуемые препараты эффективно снижают летальность и уменьшают зону некроза левого желудочка после коронароокклюзии. Доззависимые эффекты выражены в группах 14- и 15- членных макролидов.**

**Ключевые слова:** макролиды, эксперимент, инфаркт миокарда, фагоцитоз

Работами последних лет выявлены ранее неизвестные эффекты и механизмы действия макролидных антибиотиков, которые открывают новые возможности для их практического использования. Хорошо известны противовоспалительные эффекты макролидов, влияющих на миграцию нейтрофилов, фагоцитоз и продукцию различных цитокинов, хотя точные механизмы этих процессов нуждаются в дальнейших исследованиях [2].

Изучение состояния миокарда при ишемии и поиск возможностей его целенаправленного лечения является важной клинико-экспериментальной задачей.

На данном этапе, основываясь на сведениях о противовоспалительных и антиоксидантных эффектах макролидов, исследовали их влияние на способность, в зависимости от дозы, ограничивать размеры инфарцированного миокарда и, следовательно, на выживаемость организма.

Нами было изучено влияние макролидов, относящихся к различным фармакологическим группам (14-, 15- и 16-членные), на выживаемость животных в первые сутки после коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Впоследствии, у этих же животных измерялась зона некротизированного миокарда.

**Целью исследования** явилось изучение доззависимых кардиопротективных свойств азитромицина, рокситромицина, кларитромицина, мидекамицина и джозамицина при экспериментальном моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда.

### **Материалы и методы**

Экспериментальное исследование проводилось на белых крысах – самцах линии «Wistar» массой 250-300 г. Моделировался инфаркт миокарда путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. Исследуемые препараты вводились внутривенно однократно через зонд за 15 минут до коронароокклюзии в дозах 10 и 30 мг/кг. В опыт не брались животные, погибшие в первые 15 минут после коронароокклюзии.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Значения смертности крыс в первые сутки после моделирования коронароокклюзионного инфаркта миокарда на фоне применения макролидных антибиотиков в дозе 10 мг/кг ( $M \pm m$ ; %,  $n=10$ ).**

Серия	% смертности
ИМ контроль	33,3±1,2
ИМ+азитромицин 10 мг/кг	23,1±1,7*
ИМ+азитромицин 30 мг/кг	11,1±1,1* <sup>y</sup>
ИМ+рокситромицин 10 мг/кг	22,2±6,8*
ИМ+рокситромицин 30 мг/кг	12,5±1,5* <sup>y</sup>
ИМ+кларитромицин 10 мг/кг	33,3±9,2
ИМ+кларитромицин 30 мг/кг	11,1±1,1* <sup>y</sup>
ИМ+мидекамицин 10 мг/кг	33,3±1,2
ИМ+мидекамицин 30 мг/кг	22,2±1,1* <sup>y</sup>
ИМ+джозамицин 10 мг/ кг	0*
ИМ+джозамицин 30 мг/ кг	28,6±1,3

\*-при  $p < 0,05$  в сравнении с ИМ контрольной группой, не получавшей лечения;

<sup>y</sup>-при  $p < 0,05$  в сравнении с соответствующим препаратом в дозе 10 мг/кг

Исходя из полученных данных, следует, что используемые макролиды существенно дозозависимо улучшали выживаемость животных в первые сутки после инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой. Причем наиболее эффективно в снижении смертности показали большие дозы азитромицина и кларитромицина, затем следует рокситромицин, и следом мидекамицин и джозамицин. Дозозависимость отчетливо появилась у четырех из пяти исследуемых препаратов. Джозамицин же проявил максимальный положительный эффект в малой дозе – 0% погибших животных.

Нами было исследовано влияние данных макролидов на величину зоны экспериментального некроза миокарда гравиметрическим методом на вторые сутки коронароокклюзии (табл.2).

Таблица 2

**Значения % некроза левого желудочка крыс при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда на 2-е сутки на фоне применения макролидных антибиотиков в дозах 10 и 30 мг/кг ( $M \pm m$ ; %,  $n=10$ )**

Серия	% зоны некроза левого желудочка
ИМ контроль	39,1±1,2
ИМ+азитромицин 10 мг/кг	28,9±1,2*
ИМ+азитромицин 30 мг/кг	26,04±0,83*
ИМ+рокситромицин 10 мг/кг	33,1±0,3*
ИМ+рокситромицин 30 мг/кг	26,9±1,8* <sup>y</sup>
ИМ+кларитромицин 10 мг/кг	33,2±4,5
ИМ+кларитромицин 30 мг/кг	31,3±2,1*
ИМ+джозамицин 10 мг/кг	31,0±1,0*
ИМ+джозамицин 30 мг/кг	34,4±1,1*
ИМ+мидекамицин 10 мг/кг	30,4±0,2*
ИМ+мидекамицин 30 мг/кг	37,6±1,5 <sup>y</sup>

\* - при  $p < 0,05$  в сравнении с ИМ контрольной группой, не получавшей лечения

<sup>y</sup>-при  $p < 0,05$  в сравнении с соответствующим препаратом в дозе 10 мг/кг

Эффективность больших доз макролидов в уменьшении размеров инфарктированного участка миокарда можно представить в виде следующей последовательности. Наиболее успешными оказались азитромицин и рокситромицин, затем следовали кларитромицин и джозамицин. Мидекамицин же проявил себя минимально. Малые дозы оказались, в целом, менее эффективными, за исключением мидекамицина, который достоверно лучше подействовал именно в дозе 10 мг/кг.

Зарубежные источники литературы указывают на различные возможные механизмы действия макролидных препаратов.

Так, представляют особый интерес исследования противовоспалительной активности макролидов на модели острого воспаления, а именно плеврита, индуцированного каррагенином. В зависимости от дозы под воздействием макролидов (рокситромицина, кларитромицина и эритромицина) снижался объем экссудации и накопления лейкоцитов как у контрольных, так и у адреналэктомированных крыс [5]. Кроме того, под воздействием макролидов у контрольных животных в плевральном экссудате, снижались уровни простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), нитрата и нитрита (нитрат + нитрит) и фактора некроза опухоли-альфа. Таким образом, противовоспалительная активность макролидов, вероятно, связана с их способностью снижать продукцию провоспалительных медиаторов и цитокинов. Эти эффекты, особенно под

влиянием рокситромицина, могут проявляться независимо от их антибактериальной активности [5].

Введение эритромицина А или азитромицина существенно ингибирует внеклеточное высвобождение лизосомальных ферментов, бета-глюкуро니다зы и бета N-ацетилглюкозаминидазы из полиморфноядерных лейкоцитов человека, индуцированных введением иммунного комплекса бычьего сывороточного альбумина (БСА) и антисыворотки к БСА. Причем, эти эффекты были дозозависимыми. При этом, азитромицин в этом отношении был более эффективен по сравнению с эритромицином А [4].

Противовоспалительное действие макролидов также связывают с их антиоксидантными свойствами и увеличением эндогенной продукции глюкокортикостероидов [3].

Показана выраженная антиоксидантная активность рокситромицина и противовоспалительный эффект, опосредованный снижением активности циклооксигеназы или липидоксигеназы [6]. По противовоспалительному эффекту рокситромицин превосходит кларитромицин и азитромицин и *in vivo* почти сравним с нестероидным противовоспалительным препаратом нимесулидом [7]. Эритромицин также как и полусинтетические макролиды оказывает легкий противовоспалительный эффект, но последние обладают лучшей фармакокинетикой [7].

*In vitro* были изучены изменения кислородзависимой активности стимулированных нейтрофилов под воздействием азитромицина, кларитромицина, рокситромицина и эритромицина. Воздействие на нейтрофилы всех четырёх макролидов сопровождалось дозозависимым ингибированием синтеза супероксида. Кроме того, выявлены мембранстабилизирующие эффекты макролидов, которые могут предотвращать прооксидантную и провоспалительную активность многих биоактивных липидов [2].

Усиление процессов свободнорадикального окисления липидов неизменно сопутствует ишемическому повреждению миокарда при коронароокклюзии. Как известно, нарушение кровотока в миокарде, вызванное коронароокклюзией, приводит к формированию зоны некроза, пограничной (переходной) и интактной зон в сердечной мышце [1].

Переходная зона формируется популяциями повреждённых и интактных клеток, количественные взаимоотношения между которыми и их топография различны и распределяются неравномерно на границе ишемии и интактного миокарда. В пограничной зоне, граничащей с интактным миокардом в латеральном или трансмуральном плане, нарушение кровотока, метаболизма, сократимости и биопотенциалов сердца выражены в меньшей степени. В динамике развития ИМ в переходной области клетки погибают или выживают. В гибнущих клетках содержание макроэргических соединений убывает, разрушаются структуры. В выживших клетках идёт процесс восстановления. Если зона ишемии теряет способность сокращаться, то судьба большого инфарктом миокарда в большинстве случаев зависит от состояния переходной и интактной зон. На них в основном и направлены лекарственные воздействия при ишемии, куда в большом количестве устремляются макролидные антибиотики, накапливающиеся внутри мигрирующих макрофагов.

## **Выводы**

Таким образом, в результате проведенного исследования, наблюдалась определенная связь между степенью эффективности препаратов в обеих проведенных сериях экспериментов. Причем дозозависимые эффекты проявились более отчетливо среди представителей 14-членных (рокситромицин, кларитромицин) и 15-членных (азитромицин) макролидов. Среди 16-членных макролидных антибиотиков эффективнее оказались малые дозы джозамицина в отношении снижения смертности и мидекамицина в отношении ограничения зоны некроза.

Дальнейшее изучение фармакологического действия макролидов позволит существенно расширить диапазон показаний для назначения этих препаратов в кардиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коган, А.К. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта миокарда и их фармакологическая регуляция./ А.К. Коган, А.Н. Кудрин // М.: Медицина, 1989.- 230с.
2. Anderson, R. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils / R. Anderson, A.J. Theron, C. Feldman // *Inflammation* .- 1996 Dec.- V.20, №6.- P. 693-705.
3. Bryskier, A. Macrolides. New therapeutic prospects / A.Bryskier, M.T. Labro // *Prese Med* .- 1994 Dec3.- V. 23, №38.- P. 1762-1766.
4. Carevic, O. Comparative studies on the effects of erythromycin A and azithromycin upon extracellular release of lysosomal enzymes in inflammatory processes / O. Carevic, S. Djokic // *Agents Actions* .- 1998 Aug.- V.25, №1-2.- P. 124-131.
5. Labro, M. Anti-inflammatory activity of macrolides: new therapeutic possibilities? / M.Labro // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1998. - V.41 (suppl.B).-P. 37-46.
6. Macrolide antibiotics as anti-inflammatory agents: roxithromycin in an unexpected role / C.Agen, R.Danesi, C.Blandizzi et al. // *Agents Action*.- 1993.-№38.- P. 85-90.
7. Scaglione F. Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin / F. Scaglione, G. Rossoni // *J. Antimicrob Chemother* .-1998 Mar.- V. 41(Suppl B). - P. 47-50.

#### STUDY OF THE DOSE-DEPENDANT CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF MACROLIDES

*E. S. Chernomortseva T.G. Pokrovskaya, E.B. Artushkova, M.V. Pokrovskiy,  
V.V. Gureev, Y.V. Legkova*

**In laboratory animals is carried out a study of the dose-dependant cardioprotective effects of the group of modern macrolides with the simulation of the coronarocclusional myocardial infarction.**

**The preparations being investigated effectively decrease lethality and decrease the zone of the necrosis of left ventricle after coronarocclusion. The dose-dependant effects are expressed in groups of 14- and 15- member macrolides.**

