

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО И ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ И АЗАЛИДОВ

Е. С. Черноморцева, М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, Е. Б. Артюшкова, В. В. Гуреев¹

На лабораторных животных проведено исследование кардио- и эндотелиопротекторных эффектов рокситромицина, азитромицина и мидекамицина при моделировании коронароокклюзионного инфаркта миокарда и эндотелиальной дисфункции. Исследуемые препараты дозозависимо снижают летальность и уменьшают зону некроза левого желудочка после коронароокклюзии, а также оказывают позитивный эффект на функцию эндотелия.

Ключевые слова: рокситромицин, азитромицин, мидекамицин, инфаркт миокарда, L-NAME, коэффициент эндотелиальной дисфункции

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия выявлены ранее неизвестные эффекты и механизмы действия макролидов, которые открывают новые перспективные возможности для их практического использования при атеросклерозе, ишемической болезни сердца [8]. Показано, что макролиды способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких, как макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг. Благодаря аккумуляции в фагоцитах способных захватывать макролиды из крови, препараты селективно распределяются в очаги воспаления [7]. Проникая внутрь нейтрофилов и создавая в них высокие концентрации, макролиды активируют активность фагоцитоза и киллинга, хемотаксис [5].

Применение макролидов приводит к ингибированию окислительного “взрыва” и снижению образования высокоактивных окисляющих соединений, непосредственно осуществляющих “киллинг”, но антибактериальная активность при этом не уменьшается [5].

Показаны выраженные антиоксидантные свойства и противовоспалительный эффект рокситромицина, опосредованные снижением активности циклооксигеназы или липоксигеназы, снижением уровня простагландина E₂ (ПГЕ₂), нитрата и нитрита (нитрат + нитрит) и фактора некроза опухоли-α [4]. Таким образом, противовоспалительная активность макролидов, вероятно, связана с их способностью снижать продукцию провоспалительных медиаторов и цитокинов. Эти эффекты могут проявляться независимо от их антибактериальной активности [7]. Последние сведения о неантибактериальных противовоспалительных, антиоксидантных и антикоагулянтных эффектах макролидов [6, 8, 10, 11] позволяют предпринять попытку медикаментозно оптимизировать экспериментальный

инфаркт миокарда с помощью макролидов рокситромицина и мидекамицина азалида азитромицина.

Цель работы — изучение дозозависимых кардио- и эндотелиопротекторных эффектов азитромицина, мидекамицина и рокситромицина при моделировании экспериментального дефицита окиси азота и коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах линии Вистар. У наркотизированных животных (этаминал-натрий 50 мг/кг) первой серии моделировали инфаркт миокарда перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии [2]. Исследуемые препараты (азитромицин — субстанция азитромицина моногидрата, Chem-East Ltd; рокситромицин — рулид, мидекамицин — макропен, KRKA, Словения) вводили в желудок однократно через зонд за 15 мин до коронароокклюзии в дозах 10 и 30 мг/кг. В опыт не брали животных, погибших в первые 15 мин после коронароокклюзии.

Моделирование дефицита азота проводили на животных второй серии. Повреждение в системе L-аргининNO проводили путем внутрибрюшинного введения N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME, “Sigma”) в дозе 25 мг/кг/сут ($n = 10$) в течение 7 дней. На этом фоне животным каждой группе в желудок вводили в малой дозе (10 мг/кг) и большей дозе (30 мг/кг) в течение недели азитромицин, мидекамицин и рокситромицин.

Через 7 сут от начала эксперимента под наркозом (этаминал-натрий 50 мг/кг) посредством катетера, введенного в правую сонную артерию, прямым методом измеряли АД, а с помощью датчика P23ID “Gould” США, аналогово-цифрового преобразователя (АЦП) ACD-12 и компьютерной программы Bioshell регистрировали показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки реактивности сосудистого русла у животных проводили следующие пробы:

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. В. Покровский) ГОУ ВПО “Курский государственный медицинский университет Росздрава”, Курск, 305041, ул. К. Маркса, 3. E-mail: ches11@rambler.ru

эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВ) с внутривенным введением раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг [9], эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВ) осуществляли внутривенным введением раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г крысы [1]. Препараты вводили в бедренную вену.

При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиопротекторный эффект изучаемых препаратов оценивали по сравнению величины зоны некроза гравиметрическим методом на вторые сутки коронароокклюзии между экспериментальной группой животных без лечения, а также с лечением исследуемым препаратом в двух дозах. Оценивалось также влияние макролидов на смертность лабораторных животных в первые сутки после операции (табл. 1).

Из полученных данных следует, что макролидные антибиотики рокситромицин и азитромицин существенно дозозависимо улучшали выживаемость животных в первые сутки после инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой. Малая доза мидекамицина не повлияла на выживаемость животных, значительно снизилась смертность крыс только при применении большей дозы — 30 мг/кг.

При исследовании влияния препаратов на зону асептического некроза миокарда получены следующие результаты (см. табл. 1).

Объем некротизированного участка миокарда левого желудочка достоверно и дозозависимо уменьшился при приеме макролида рокситромицина и азалида азитромицина, мидекамицин оказал позитивный эффект в отношении снижения инфарктированной зоны только в малой дозе.

Для оценки степени эндотелиальной дисфункции мы рассчитывали “коэффициент эндотелиальной дис-

функции” (КЭД), являющийся отношением интеграла эндотелийнезависимой реакции (ЭНЗР) восстановления артериального давления (АД) в ответ на введение НП к интегралу эндотелийзависимой реакции (ЭЗР) восстановления АД в ответ на введение АХ [3].

Рассчитывали КЭД у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы и получили разницу КЭД в 5 раз — соответственно $1,1 \pm 0,1$ у интактных и $5,4 \pm 0,6$ у животных, получавших L-NAME (табл. 2).

При применении азитромицина и рокситромицина имело место достоверное снижение КЭД в обеих дозах, мидекамицин в данных условиях показал дозозависимый эффект и “лучше” проявил себя в большей дозе, нежели в меньшей. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении баланса эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации в условиях снижения активности ферментативного пути образования окиси азота при помощи макролидов и азалида.

Некротические процессы при инфаркте миокарда в значительной мере зависят от первоначального состояния реактивности и реализуются через изменения перекисного окисления липидов. Медикаментозная оптимизация течения инфаркта миокарда предполагает использование противовоспалительных средств [6]. Исследуемые макролидные препараты, обладая противовоспалительными и антиоксидантными эффектами [7, 8, 10, 11], оказывали существенное благоприятное влияние на заживление инфарктированного миокарда, что проявляется в дозозависимом снижении летальности и уменьшении зоны некроза левого желудочка после коронароокклюзии в группах 14- и 15-членных макролидов. 16-членный препарат мидекамицин одно-

Таблица 2. Показатели, отражающие коррекцию эндотелиальной дисфункции при моделировании дефицита окиси азота введением L-нитро-аргининметилового эфира (L-NAME) на фоне коррекции макролидными антибиотиками ($M \pm m$; $n = 10$)

Группа животных	Коэффициент эндотелиальной дисфункции, у. е.
Интактные	$1,1 \pm 0,1$
L-NAME, 25 мг/кг	$5,4 \pm 0,6^*$
L-NAME, 25 мг/кг + азитромицин, 30 мг/кг	$1,2 \pm 0,2^{**}$
L-NAME, 25 мг/кг + рокситромицин, 30 мг/кг	$1,1 \pm 0,1^{**}$
L-NAME, 25 мг/кг + мидекамицин, 30 мг/кг	$1,3 \pm 0,2^{**}$
L-NAME, 25 мг/кг + азитромицин, 10 мг/кг	$1,0 \pm 0,2^{**}$
L-NAME, 25 мг/кг + рокситромицин, 10 мг/кг	$1,2 \pm 0,2^{**}$
L-NAME, 25 мг/кг + мидекамицин, 10 мг/кг	$1,9 \pm 0,1^{**}$

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении: * — с интактными, ** — с L-NAME.

Таблица 1. Значения смертности и % некроза левого желудочка крыс в первые сутки после моделирования коронароокклюзионного инфаркта миокарда на фоне макролидных антибиотиков в дозах 10 и 30 мг/кг ($M \pm m$; %, $n = 10$)

Серия	Смертность, %	Зона некроза левого желудочка, %
Контроль	$33,3 \pm 1,2$	$39,1 \pm 1,2$
Азитромицин, 30 мг/кг	$11,1 \pm 1,1^{*#}$	$26,04 \pm 0,83^*$
Рокситромицин, 30 мг/кг	$12,5 \pm 1,5^{*#}$	$26,9 \pm 1,8^{*#}$
Мидекамицин, 30 мг/кг	$22,2 \pm 1,1^{*#}$	$37,6 \pm 1,5^{*#}$
Азитромицин, 10 мг/кг	$23,1 \pm 1,7^*$	$28,9 \pm 1,2^*$
Рокситромицин, 10 мг/кг	$22,2 \pm 6,8^*$	$33,1 \pm 0,3^*$
Мидекамицин, 10 мг/кг	$33,3 \pm 1,2$	$30,4 \pm 0,2^*$

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении: * — с ИМ контрольной группы, не получавшей лечения; # — с соответствующим препаратом в дозе 10 мг/кг.

значной дозозависимости не продемонстрировал, в целом, показывая значимый кардиопротекторный эффект.

Результаты проведенных экспериментальных исследований при моделировании дефицита окиси азота подтверждают наличие эндотелиопротекторного компонента фармакотерапевтического воздействия представителей группы макролидных антибиотиков, снизивших показатель КЭД в обеих дозах практически до уровня такового у интактных животных.

ВЫВОДЫ

1. Азитромицин, рокситромицин и мидекамицин в дозах 10 и 30 мг/кг в острый период инфаркта миокарда оказывают выраженное кардиопротекторное действие, что выражается в величине выживаемости и ограничении зоны некроза левого желудочка.

2. Макролидные антибиотики проявили значимый эндотелиопротекторный эффект на модели дефицита окиси азота.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Е. Галаган, *Вопр. мед. химии*, **37**(1), 67 – 70 (1991).
2. А. Х. Коган, *Моделирование инфаркта миокарда*, МИИ, Москва (1979).
3. М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская и др., *Кубанский научно-медицинский вестник*, Краснодар, № 10, 72 – 77 (2006).
4. С. Agen, R. Danesi, C. Blandizzi, et al., *Agents Action*, **38**, 85 – 90 (1993).
5. R. Anderson, *Inflammation*, **20**(6), 693 – 705 (1996).
6. E. Gurfinkel, G. Bozovich, E. Beck, et al., *J. Eur Heart*, **20**, 121 – 127 (1999).
7. M. T. Labro, H. Abdelghaffar, and A. Bryskier, *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 22 (1996).
8. M. T. Labro, *J. Antimicrob. Chemother.*, **41**(suppl. B), 37 – 46 (1998).
9. L. Liauder, F. G. Soriano, and C. Szabo, *Crit. Care. Med.*, **28**, 37 – 52 (2000).
10. J. Muhlestein, J. Anderson, F. Carlquist, et al., *Circulation*, **102**, 1755 – 60 (2000).
11. F. Scaglione and G. Rossoni., *J. Antimicrob Chemother*, **41** (Suppl B), 47 – 50 (1998).

Поступила 12.05.08

EXPERIMENTAL STUDY OF CARDIOPROTECTIVE AND ENDOTHELIOPROTECTIVE ACTION OF MACROLIDES AND AZALIDES

E. S. Chernomortseva, M. V. Pokrovskii, T. G. Pokrovskaya, E. B. Artushkova, and V. V. Gureev

Pharmacology Department, Kursk State Medical University, ul. K. Marksa 3, Kursk, 305041, Russia

The cardioprotective and endothelioprotective effects of the macrolide antibiotics roxithromycin, azythromycin, and midecamycin have been studied on laboratory animals with models of the coronaro-occlusion myocardial infarction and endothelial dysfunction. The drugs led to a dose-dependent decrease in lethality, reduced the zone of necrosis of the left ventricle after coronary occlusion, and produced a positive effect on the functioning of endothelium.

Key words: Roxithromycin, azythromycin, midecamycin, myocardial infarction, L-NAME, coefficient of endothelial dysfunction