

условно-оборонительного рефлекса избегания у крыс, удлиняет время наступления судорог и гибели мышей при введении коразола. Пилим-1 не влияет на латентный период условно-оборонительного рефлекса избегания у крыс, а также увеличивает промежуток времени до появления коразоловых судорог. Данные экспериментов свидетельствуют в пользу активирующего влияния пилим-1 и пилим-2 на ЦНС животных. Аллим-2 оказывает влияние на функции ЦНС, что проявилось в седативном действии по тесту «открытое поле», в увеличении промежутка времени до появления судорог и времени жизни животных при введении коразола. Проведенные исследования подтверждают предположение о возможном психоседативном действии соединения «аллим-2».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бульон В. В. Антиоксидантные свойства неотона – донатора макроэргических фосфатных связей при ишемическом повреждении миокарда / В. В. Бульон, Л. К. Хныченко, Н. А. Сапронов и др. // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 7. – С. 46.
2. Катунина Н. П. Изучение влияния новых химических веществ на функции центральной нервной системы / Н. П. Катунина, Е. Н. Стратиенко, Ф. Н. Цеева, О. В. Кухарева // Ежегодник НИИ фундаментальных и прикладных исследований. – 2015. – № 1 (6). – С. 105–108.
3. Леонов В. П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии / В. П. Леонов, П. В. Ижевский // Междунар. журн. мед. практики. – 1998. – № 4. – С. 7–12.
4. Лосев А. С. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний // Тез. докл. 2-й Всесоюз. конфер. Гродно. – 1991. – Ч. 2. – С. 263–264.

5. Макрель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытое поле» // Журн. высш. нервной деятельности. – 1981. – Т. 31. № 2. – С. 301–307.

6. Пошивалов В. П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. – Л.: Наука, 1986. – 174 с.

7. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). – М., 1970. – 344 с.

8. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М., 2000. – 351 с.

9. Солодков А. С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. / А. С. Солодков, Е. Б. Сологуб. – М., 2005. – 528 с.

10. Тревор Э. Дж. Седативные и снотворные средства / Э. Дж. Тревор, У. Л. Вэй // Базисная и клиническая фармакология: Пер. с англ. – М. – СПб, 1998. – Т. 1. – С. 137–141.

11. Удовенко Е. В. Влияние новых металлокомплексных производных алкенилимидазола на условно-оборонительный рефлекс / Е. В. Удовенко, Е. Н. Стратиенко, С. В. Свиридонова // Проблемы демографии, медицины и здоровья населения России: история и современность: Матер. VI науч.-практич. конф. – Пенза, 2008. – С. 212–214.

12. Klatzo I. Patophysiological aspects of cerebral ischemia // The nervous system. – N. Y.: Raven Press. – 1995. – Vol. 29. № 2. – P. 223–229.

13. Knoll B. Method zur untersuchung der spezifisch wirkung von des centralnervensystem / B. Knoll, J. Knoll // Arrheimittel. – Forsch. – 1959. – Bd. 10. – P. 633.

14. Stanley W. C. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for theraputic interventions? / W. C. Stanley, M. P. Chandler // Cardiovasc. res. – 2002. – Vol. 7. – P. 115–130.

Поступила 30.09.2015

Д. Ю. ИОНОВ¹, М. М. ФЕДОРОВА² П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ¹,
Г. В. СУКОЯН³, Н. В. ГОНГАДЗЕ³

ДЕЙСТВИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ МИОКАРДА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕГРУЗКИ СЕРДЦА ДАВЛЕНИЕМ

¹Кафедра фармакологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;
тел. 8 (861) 262-34-99. E-mail: galenko.yaroshovsky@gmail.com;

²кафедра клинической и лабораторной диагностики Российской медицинской академии
последипломного образования Минздрава России,
Россия, 125101, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, больница им. С. П. Боткина, корпус 17,
тел. 8 (495) 945-82-22. E-mail: mm_f@mail.ru;

³Международный научно-исследовательский центр разработки
и внедрения новых биомедицинских технологий,
Грузия, 0137, г. Тбилиси, ул. Каирская, 19; тел. +995 (32) 270-26-51. E-mail: galinasukoian@mail.ru

В работе впервые в рандомизированном контролируемом исследовании проведено изучение действия кардиотонических средств на воспалительный ответ миокарда при сердечной недостаточности (СН) у животных

в условиях острой максимальной перегрузки сердца давлением. Показано, что при максимальной перегрузке сердца давлением при тяжелой СН, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом 10-дневной давности, терапия кардиотоническим средством Аденоцином® в отличие от левосимендана восстанавливает не только систолическую, но и диастолическую функцию сердца. Лечение левосименданом в условиях острой перегрузки сердца давлением ведет к дальнейшему дисбалансу в системе цитокинов и активации ядерного фактора каппа В (NF-κB) как маркера регуляции ремоделирования миокарда со стороны врожденной иммунной системы. Благоприятное действие Аденоцина® на восстановление баланса про- и противовоспалительных цитокинов ассоциировано с адекватной активацией NF-κB в ответ на острую перегрузку сердца и, как следствие, адекватной продукцией фактора некроза опухоли (ФНО)-α и интерлейкина (Ил) 1β. Полученные данные подтвердили гипотезу о срочном ответе Ил-6 и менее выраженном изменении содержания Ил-1β и ФНО-α. Сделан вывод, что Аденоцин® более гармонично, чем левосимендан, восстанавливает толерантность миокарда к повышенной нагрузке и резервные способности иммунной системы миокарда.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика, перегрузка сердца давлением, Аденоцин®, левосимендан, врожденная иммунная система, цитокиновый профиль, ядерный фактор каппа В.

**D. I. IONOV¹, M. M. FEDOROVA², P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY¹,
G. V. SUKOYAN³, N. V. GONGADZE³**

**INFLUENCE OF DIFFERENT NATURE CARDIOTONIC MEDICINES ON THE CYTOKINE SYSTEM
OF FAILING MYOCARDIUM AT THE PRESSURE OVERLOAD CONDITIONS
IN EXPERIMENTAL ANIMALS**

¹*Department of pharmacology the Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4;
tel. 8 (861) 262-34-99. E-mail: galenko.yarochesky@gmail;*

²*department of clinic and laboratory diagnostics Russian academy
of postgraduate study Ministry of health and social development,
Russia, 125101, Moscow, 2-nd Botkins by-street, 5, S. P. Botkin clinic, b. 17;
tel. 8 (495) 945-82-22. E-mail: mm_f@mail.ru;*

³*International scientific-research centre of introduction and development of new biomedical technology,
Georgia, 0137, Tbilisi, Kayrskaya str., 19; tel. +995 (32) 270-26-51. E-mail: galinasukoian@mail.ru*

In the work the efficacy of influence of cardiotonic drugs on the cytokine system changes in the response to acute maximal myocardial pressure overload in congestive heart failure (HF) animals was study in controlled randomized trial. It has been shown, that treatment with Adenocin unlike levosimendan in HF occurs restoration of systolic and diastolic function not only at rest, but also under the acute maximal pressure overload. Therapy with levosimendan at acute pressure overload condition leads to the additional dysbalance in the proinflammatory cytokines and activation of nuclear factor (NF)-κB, as marker of pivotal role of innate immune system in cardiac remodeling under HF. Beneficial action of adenocin on the restoration the balance between pro- and anti-inflammatory cytokine production associated with the normalization of activation of NF-κB that leads to adequate expression of tumor necrosis factor (TNF)-α and interleukin (IL) 1β in myocardium. Obtained results suggested the hypothesis about acute response of IL6 and in less extent changes in IL 1β and TNF-α. Thus, adenocin restores myocardium tolerance to pressure overload and reserve ability of immune system, while levosimendan occurs less harmonized action.

Key words: heart failure, intracardiac hemodynamic, pressure overload, Adenocin®, levosimendan, innate immune system, cytokine system, nuclear factor-κB.

Ремоделирование миокарда при тяжелой сердечной недостаточности (СН) и хронизации процесса медирует различные структурно-функциональные сдвиги в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе и приводит к дилатации полостей сердца, нарушению систолической и диастолической функций миокарда, потенцированию формирования и прогрессированию СН, нарушений ритма и проводимости. Ключевым звеном фармако-

терапии декомпенсированной СН со сниженной насосной функцией сердца являются позитивная кардиотоническая медикаментозная поддержка и обеспечение миокарда метаболической составляющей, повышение биоэнергетического потенциала миокарда до уровня адекватного потребностям миокарда в энергии при увеличении насосной функции сердца. Показано, что для восстановления насосной функции и толерант-

ности сердца при тяжелых формах СН необходимо одновременное восстановление собственной локальной кардиоваскулярной, так называемой врожденной (innate) иммунной системы, обеспечивающей непосредственное участие иммунокомпетентных клеток в локальных процессах воспаления и репарации, формировании дисфункции эндотелия, феномене no-reflow, дестабилизации атером, ограничении зоны некроза в миокарде [6–8, 10]. Предполагается, что потенциальные медиаторы, рассматриваемые как alarm'signals, фибронектин, белки теплового шока, а также активные радикалы кислорода, высвобождаемые в процессе некротических изменений в миокарде, ответственны за последующую активацию Toll-подобных рецепторов, ядерного фактора каппа В (NF-κB) и системы комплемента играют ключевую роль в индукции первичного неспецифического иммунновоспалительного ответа [7, 11, 12]. Ранее было показано, что срочный ответ на повышение нагрузки реализуется в виде резкого повышения интерлейкина (Ил)-6, к которому затем присоединяется увеличение содержания Ил-1β, данные об изменении или отсутствии ответа со стороны ФНО-α противоречивы [7, 13].

В связи с этим в настоящей работе проведено сравнительное контролируемое рандомизированное исследование принципиально нового, оригинального кардиотонического, НАД-содержащего препарата Аденоцина® с выраженным мультитаргетным кардиопротекторным действием (ООО «ЕГВ-Фарма», г. Москва) [1–5] и кардиотонического негликозидной природы, обладающего сочетанным действием ингибитора фосфодиэстеразы и сенситизатора Ca²⁺, левосимендана (симдакс, «Орион Корпорейшн», Финляндия) на восстановление систолической и диастолической функций и регуляторной роли врожденной иммунной системы в изменении цитокинового профиля в условиях максимальной перегрузки сердца давлением при тяжелой СН в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на 34 кроликах породы шиншилла массой 2–4 кг в осенне-зимний период, которые содержались и прошли карантин в специально оборудованном виварии в одинаковых условиях и на одном рационе. Все животные в случайном порядке были рандомизированы на четыре группы: I контрольную группу составили практически здоровые кролики (8), II контрольную группу (9 кроликов) – с СН, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом 10-дневной продолжительности (ТАМ_{10дн}), и две подопытные группы: I подопытная – 8 кроликов с СН, леченных индометацином (3 мг/кг в день внутривенно, растворенным в 0,5 мл натрийфосфатного буфера, pH 7,8) и внутривенным введе-

нием Аденоцина® в дозе 10 мг/кг, растворенного в 1 мл воды для инъекций, в ушную вену в течение 6 дней начиная с 5-го дня после разрешающей инъекции стафилококкового токсина, и II подопытная группа – 9 кроликов с СН, леченных внутривенным введением левосимендана в дозе 24 мкг/кг на фоне индометацина (3 мг/кг в день), на 5-й и на 8-й день после начала заболевания. Подопытных и контрольных животных эвтаназируют (нормального и контрольного или подопытного) под гексеналовым наркозом на 11-й день после разрешающей инъекции стафилококкового токсина. Методы подготовки кроликов и изучение внутрисердечной гемодинамики, воспроизведение ТАМ_{10дн}, а также проведение теста с максимальной перегрузкой сердца давлением (путем полного пережатия устья аорты путем временной лигатуры, длительность каждого пережатия аорты 45 с, а максимальное число пережатий – 8 с интервалами в 5 мин) описаны в работах [2, 4, 5]. Определение провоспалительных интерлейкинов (Ил-6, ИЛ-1β и фактора некроза опухоли (ФНО)-α) и противовоспалительного интерлейкина-10 (Ил-10) проводили с использованием тест-системы «BioSource International»; активность ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB) определяли коммерческой ELISA immunoassay системой при длине волны 450 нм в ядерной фракции кардиомиоцитов, полученной с использованием Nuclear Extract Kit (Active Motif, Carlsbad, Канада). Статистическую обработку результатов проводили с использованием SPSS-10 (русская версия), достоверность различий средних определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

В процессе развития декомпенсации СН на 10-е сутки после воспроизведения ТАМ происходит возрастание индекса масса сердца к массе животного на 20%, индекса массы печени – на 58% и индекса легких – на 25%, нарушается диастолическая функция сердца: максимальная скорость падения давления в левом желудочке (ЛЖ) ($dP/dt_{\text{мин}}$) уменьшается на 58%, а конечно-диастолическое давление (КДД) увеличивается почти в 3 раза. Сократительная способность миокарда также значительно снижается: максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ ($dP/dt_{\text{макс}}$) – на 47%, интенсивность (ИФС) и максимальная интенсивность (МИФС) функционирования структур – на 56% и 52% соответственно. Нарастание декомпенсации СН при ТАМ сопровождается изменениями электрической активности сердца, что проявляется в сглаживании или, чаще, наличии на ЭКГ отрицательного зубца Т (в 68% случаев) и нередко депрессии ST-сегмента (в 35%). Регистрируются экста- и единичные парасистолы, а также транзиторные нарушения проводимости (в

Влияние Аденоцина® и левосимендана на показатели центральной гемодинамики при СН, обусловленной ТАМ_{10дп}, у кроликов в покое и при максимальной перегрузке сердца давлением

Показатель	Условия	Норма	СН, обусловленная ТАМ _{10дп}		
			Контроль	+ Аденоцин®	+ Левосимендан
ЧСС, уд/мин	покой	232±13	292±23*	221±11#	267±11#
	перегрузка давлением	257±23	252±19	240±8	321±19*
P _{сист.} , мм рт. ст.	покой	232±13	292±23*	221±11#	267±11#
	перегрузка давлением	144±9	111±10*	169±18#	213±12***
dP/dt _{макс.} , мм рт. ст., с ⁻¹	покой	1944±225	917±121**	1778±156#	1856±145##
	перегрузка давлением	2261±113	1240±108**	2809±245###	3960±120###xx
ИФС, мм рт. ст., с ⁻¹	покой	1620±34	705±28***	1507±46##	1485±62***##
	перегрузка давлением	1990±164	951±159**	1338±63***##	1650±88###xx
МИФС по dP/dt _{макс.} , мм рт. ст., уд/мин г ⁻¹ с ⁻¹ 10 ³	покой	884±23	420±35***	778±26##	720±31**
	перегрузка давлением	515±23	240±16**	489±14##	529±19##
dP/dt _{мин.} , мм рт. ст., с ⁻¹	покой	1813±178	756±87**	1433±27##	1009±67***##x
	перегрузка давлением	1945±104	814±54**	2239±87##	1541±113###xx
КДД, мм рт. ст.	покой	8,4±1,2	32±6***	9,5±1,2###	29±2***xxx
	перегрузка давлением	24,5±2,6	48,9±4,4**	26,1±2,0##	42±4*##xx

Примечание: сравнение с нормой – *, с СН – #, с СН + аденоцин® – x; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три – p < 0,001.

20–30%), мерцание и трепетание предсердий (в 6% случаев), атриовентрикулярная блокада 1-й степени (у 2% животных). Таким образом, при СН, обусловленной ТАМ_{10дп}, развиваются выраженная недостаточность насосной функции сердца, выраженное поражение диастолической и систолической функций.

Под воздействием курсового лечения Аденоцином® в дозе 10 мг/кг в сутки однократно при тяжелой СН, обусловленной ТАМ_{10дп}, на ЭКГ исчезают все виды нарушения ритма, происходят улучшение проводимости, восстановление нормальной формы зубца Т и позиции сегмента ST. ЧСС по сравнению с нормой и уровнем, наблюдаемым при СН в покое, существенно не изменяется. Особо следует отметить восстановление при лечении Аденоцином® диастолической функции сердца: КДД, повышенное при СН до 32±6 мм рт. ст. (в норме 8,4±1,2 мм рт. ст.), снижается в 3,2 раза и становится равным нормальному, dP/dt_{мин.}, сниженная при СН по сравнению с нормой почти в 3 раза, возрастает на 90% (табл. 1). Лечение СН левосименданом в дозе 24 мг/кг

два раза с суточным интервалом на фоне индометацина повышает dP/dt_{макс.} на 102%, ИФС – на 111%, МИФС – на 71%. КДД под влиянием левосимендана относительно наблюдаемого при СН не снижается, а dP/dt_{мин.} возрастает всего на 33% (табл. 1). Аналогичная картина наблюдается и после максимальной перегрузки сердца давлением: повышение ИФС и МИФС под влиянием левосимендана имеет тенденцию к превышению данных показателей на фоне применения Аденоцина®. Терапия Аденоцином® в условиях максимальной перегрузки сердца давлением полностью восстанавливает диастолическую функцию сердца: dP/dt_{мин.} возрастает в 2,75 раза, а КДД повышается до уровня, наблюдаемого при перегрузке в нормальном миокарде, однако в 1,9 раза ниже уровня, наблюдаемого при СН в условиях максимальной перегрузки. Введение левосимендана в условиях максимальной перегрузки сердца давлением не ведет к восстановлению диастолической функции сердца: КДД превышает уровень при максимальной перегрузке сердца давлением в норме в 1,7 раза, а dP/dt_{мин.} в 1,26 раза меньше

нормального уровня. Гибель животных на фоне лечения левосименданом составила 75% после максимальной перегрузки, а при терапии Аденоцином® всего 15%.

Восстановление толерантности к максимальной перегрузке сердца давлением сопровождается под влиянием Аденоцина® в отличие от левосимендана повышением резистентности воспалительной реакции миокарда на стрессорное воздействие. Показано, что при СН, обусловленной ТАМ_{10дл}, происходит повышение провоспалительных Ил в миокарде: содержание Ил-1 β увеличивается на 323%, Ил-6 – в 460 раз, ФНО α – более чем в 206 раз, активность NF-kB – в 7,1 раза (табл. 2). При максимальной перегрузке в миокарде практически здорового животного отмечается развитие напряженности системы воспалительного ответа миокарда, что выражается в повышении Ил-6 в 2,5 раза и адаптационного возрастания уровня Ил-10 на 66% без существенного изменения в уровнях Ил 1 β и ФНО α и отсутствия активации экспрессии NF-kB (p65) (табл. 2).

В условиях покоя под воздействием левосимендана содержание Ил-6 остается высоким, содержание ФНО- α хотя и превышает нормальный уровень примерно в 17 раз, однако снижается относительно наблюдаемого при СН в 2,25 раза, а уровень провоспалительного Ил-1 β – в 2,8 раза. Под воздействием левосимендана при максимальной перегрузке сердца давлением происходит повышение активности NF-kB дополнительно к наблюдаемому при СН в условиях покоя в 7 раз, что ведет к повышению уровня Ил-1 β в 1,5 раза, ФНО- α – в 23,3 раза, ассоциированное с повышением содержания Ил-6 в 2,45 раза на

фоне снижения в 3,75 раза относительно уровня в покое противовоспалительного Ил-10 (табл. 2). Описанные сдвиги полностью отсутствуют при перегрузке на фоне лечения Аденоцином®, что обусловлено нормализацией активности врожденной иммунной системы и отсутствием выраженной дополнительной сверхактивации NF-kB. Несмотря на то отмечается возрастание Ил-6 на 15,5% относительно уровня в покое, его содержание остается на уровне, в 5,9 раза меньшем, чем при СН, и происходит адаптационное повышение Ил-10 на 31%.

Таким образом, Аденоцин® восстанавливает нормальную реакцию сердца не только в условиях покоя, но и при перегрузке давлением, левосимендан оказывает значительно менее сбалансированное влияние на систолическую и диастолическую функции сердца, сопряженное с повышением напряженности системы воспалительного ответа миокарда и адекватной активацией ядерного фактора NF-kB.

Обсуждение

Лечение СН и сегодня остается ориентированным в основном на создание благоприятных условий для работы сердца путем уменьшения пред- и постнагрузки. В то же время применение большинства инотропных препаратов (катехоламинов, препаратов наперстянки, блокаторов фосфодиэстеразы) вызывает усиление работы сердца, повышение энергетических затрат при работе сердца, потребности миокарда в кислороде и некроз кардиомиоцитов. По молекулярному и субклеточному механизму действия левосимендан существенно отличается

Таблица 2

Влияние кардиотонических средств на изменение цитокинового профиля миокарда и активность ядерного транскрипционного фактора каппа при СН в условиях максимальной перегрузки сердца давлением

Группа	Ил-1 β x10 ³ , нг/мг белка	Ил-6 x10 ² , пкг/мг белка	Ил-10, пкг/мг белка	ФНО- α , x10 ² , пкг/мг белка	NF-kB (p65) активность, (450 нм)
Контроль	5,2 \pm 0,3	0,10 \pm 0,03	0,042 \pm 0,006	0,56 \pm 0,06	0,15 \pm 0,02
+Нагрузка	5,4 \pm 0,2	0,25 \pm 0,03	0,07 \pm 0,006	0,66 \pm 0,04	0,18 \pm 0,02
СН	22 \pm 3***	46 \pm 4***	2,4 \pm 0,3***	12,1 \pm 1,6***	1,21 \pm 0,16***
+ Нагрузка	40 \pm 6***	185 \pm 14***	0,4 \pm 0,1***	21,9 \pm 1,7***	8,2 \pm 1,7***
+ Аденоцин®, покой	5,8 \pm 0,4###	2,1 \pm 0,3#####	4,5 \pm 0,4#####	0,67 \pm 0,06###	0,23 \pm 0,03###
+ Нагрузка	6,7 \pm 0,8###	3,8 \pm 0,2#####	5,9 \pm 0,4#####	0,81 \pm 0,09###	0,30 \pm 0,06####
+ Левосимендан, покой	17,9 \pm 0,5***x	40 \pm 2***xxx	2,1 \pm 0,3***xx	9,6 \pm 1,2#####	1,07 \pm 0,08***xxx
+ Нагрузка	26,8 \pm 0,8#	98 \pm 10#####xx	0,56 \pm 0,12#####	5,4 \pm 0,9#####	7,7 \pm 0,9***xxx

Примечание: сравнение с нормой – *, с СН – #, с СН + аденоцин® – x; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три и более – p < 0,001.

от многоцелевого механизма действия отечественного комбинированного кардиопротекторно-лекарственного средства Аденоцина[®], содержащего сердечный гликозид, β-ацетилдигоксин, частичный β-адренергический агонист, миофедрин, кофермент, никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и метаболит, инозин и оказывающего одновременное сбалансированное воздействие на все три системы, ответственные за акт сокращения-расслабления кардиомиоцита: систему энергетического обеспечения, систему транспорта кальция и исполнительный аппарат в условиях повышенной нагрузки на сердце, а не изолированно на локальное изменение рСа вблизи минорных белков тонкой нити [1–5, 9]. Выявленное благоприятное влияние Аденоцина[®] на состояние врожденной иммунной системы, по-видимому, связано в первую очередь с НАД-составляющей препарата и синергизма в действии НАД и сердечного гликозида [12] на экспрессию провоспалительных цитокинов, поскольку показано, что окисленная форма НАД⁺ и редокс-потенциал НАД⁺/НАДН через активацию/деактивацию сиртуинов (семейство НАД-зависимых деацетилаз) может деактивировать экспрессию провоспалительных генов путем деацетилирования NF-κB/p65 и стимулировать экспрессию противовоспалительных генов в острой фазе воспаления, выступать в качестве интегратора метаболизма с острыми воспалительными процессами, обеспечивая необходимое переключение метаболизма для развития адаптации [6–8, 10, 11]. При этом редокс-потенциал НАД⁺/НАДН, восстановление которого в кардиомиоцитах и плазме при СН происходит под влиянием Аденоцина[®] [3–5], но не левосимендана, определяет транслокацию сиртуина 1 во внутриклеточных компартментах и тем самым регулирует выброс NF-κB/p65 в цитоплазму для замедления «цитокинового шторма» [6, 7]. Впервые удалось показать, что при состоятельности иммунной системы миокарда повышение Ил-6 сопряжено с адекватным повышением противовоспалительного Ил-10 и отсутствием дополнительной сверхактивации NF-κB, что может рассматриваться как адаптационная реакция миокарда в ответ на острую перегрузку. Восстановление систем кардиомиоцита, ответственных за акт сокращения-расслабления, одновременно со значительным повышением резистентности системы иммунновоспалительного ответа миокарда, по-видимому, и лежит в основе выраженного положительного влияния Аденоцина[®] на показатели внутрисердечной гемодинамики сердца в условиях максимальной перегрузки давлением. В отсутствие специфической терапии миокардитов и СН, обусловленной некоронарогенными заболеваниями мышцы

сердца, описанные терапевтические эффекты кардиотонических средств открывают совершенно новые возможности в разработке алгоритма поражения миокарда при миокардитах, направленного на повышение толерантности сердца к повышенной нагрузке и восстановления регуляции врожденной иммунной системы, баланса в экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карсанов Н. В., Джигбашвили И. К., Сукоян Г. В. и др. Субклеточная патофизиология недостаточности сердца, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом, и действие рефрактерина на внутрисердечную гемодинамику и функциональное состояние трех систем кардиомиоцита, ответственных за акт сокращения-расслабления // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 3. – С. 3–8.
2. Карсанов Н. В., Сукоян Г. В., Джигбашвили И. К. и др. Положительное действие рефрактерина на резервные возможности и метаболизм миокарда при его перегрузке на фоне токсико-аллергического миокардита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 4. – С. 10–13.
3. Сукоян Г. В., Антелава Н. А. Рациональная фармакоррекция синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой сердечной недостаточности // Бюл. exper. биол. – 2009. – № 4. – С. 411–414.
4. Сукоян Г. В., Гонгадзе Н. В. Механизм кардиопротекторного действия аденоцина и кардиотонических средств негликозидной природы при хронической недостаточности сердца в эксперименте // Бюл. exper. биол. – 2010. – № 11. – С. 541–544.
5. Сукоян Г. В., Гонгадзе Н. В. Сравнительная эффективность терапевтического действия аденоцина и кардиотонических средств негликозидной природы при хронической недостаточности сердца в покое и при повышенной нагрузке на сердце // Бюл. exper. биол. – 2010. – № 6. – С. 653–656.
6. Gapuagni B., Pacifici F., Pastore D. et al. Cellular repair and reversal of aging: the role of NAD // Cell R 4. – 2014. – № 2 (2). – 852 p.
7. LeGerche A., Inder W. J., Roberts T. J. et al. Relationship between inflammatory cytokines and indices of cardiac dysfunction following intense endurance exercise // PLOS one. – 2015. – Vol. 10 (6). – P. 31–46.
8. Liu T. F., Yoza B. K., El G. M. et al. NAD-dependent SIRT1 deacetylase participates in epigenetic reprogramming during endotoxin tolerance // J. biol. chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 9856–9864.
9. Parissis J. T., Adamopoulos S., Antoniadou C. et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure // Am. j. cardiol. – 2004. – Vol. 93 (10). – P. 1309.
10. Pedersen B. K., Hoffman-Goetz L. Exercise and the Immune system: regulation, integration, and adaptation // Physiol. rev. – 2000. – Vol. 80 (3). – P. 1055–1081.

11. Rothgiesser K. M., Erener S., Waibel S. et al. SIRT2 regulates NF- κ B-dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310 // J. cel. science. – 2010. – Vol. 123 (24). – P. 4251–4258.

12. Shah V. O., Ferguson J., Hunsaker L. A., Deck L. M., Jagt V. Cardiac glycosides inhibit LPS-induced activation of pro-inflammatory cytokines in whole blood through an NF- κ B-

dependent mechanism. Int. // J. appl. res. in natural products. – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 11–19.

13. Ullum H., Harhr P. M., Diamant M. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 α , IL-1 β , IL-6, or TNF- α pre-mRNA in BMNC // J. appl. physiol. – 1994. – Vol. 77. – P. 93–97.

Поступила 07.09.2015

А. К. ИОРДАНИШВИЛИ¹, М. И. МУЗЫКИН²

СТРОЕНИЕ СКУЛОВОЙ КОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ В СВЯЗИ С ВОЗРАСТОМ, ПОЛОМ И УТРАТОЙ ЗУБОВ

¹*Кафедра ортопедической стоматологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: spb-mfs@mail.ru;*

²*кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: MuzikinM@gmail.com*

Работа посвящена исследованию внутренней структуры скуловой кости с учётом возраста, пола и утраты естественных зубов, что связано с использованием в челюстно-лицевой хирургии скуловых имплантатов. Изучена внутренняя структура скуловой кости на 120 черепах (75 мужских и 45 женских) людей, умерших в возрасте от 18 до 79 лет. Черепа имели зубы на верхней и нижней челюстях, что обеспечивало этим людям при их жизни обычную физиологическую жевательную нагрузку во время приёма пищи на кости жевательного аппарата. Для оценки влияния утраты естественных зубов на внутреннюю структуру скуловой кости дополнительно исследованы 170 черепов (95 мужских и 75 женских) людей, умерших в возрасте от 45 до 82 лет. Черепа имели разную степень утраты зубов на верхней и нижней челюстях. Среди данных черепов 120 были с частичной утратой зубов в области премоляров и моляров и 50 – с полной утратой зубов на верхней челюсти. На краниологическом материале с помощью краниоскопического и краниометрического методов исследования изучали выраженность ряда внешних и измерительных признаков скуловой кости, а также оценивали её внутреннюю структуру: соотношение компактного и губчатого (трабекулярного) веществ в разных отделах скуловой кости. Установлено что у взрослого человека внутренняя структура скуловой кости с возрастом не изменяется, а также не зависит от утраты естественных зубов. При этом показаны особенности соотношения компактного и губчатого (трабекулярного) веществ в разных отделах скуловой кости, корреляция типов костной ткани согласно принятым классификациям в дентальной имплантологии с типами костной ткани челюстей, а также размерами и формой черепа.

Ключевые слова: скуловая кость, скуловая дуга, скуловые имплантаты, компактное вещество, губчатое (трабекулярное) вещество кости, челюстно-лицевая хирургия, клиническая анатомия, утрата зубов, скуловой контрфорс, нижняя челюсть, возрастные изменения.

А. К. IORDANISVILI¹, М. I. MUZYKIN²

TEXTURE OF THE OS ZYGOMATICUM: FEATURES OF THE INTERNAL STRUCTURE IN RELATION TO AGE, SEX AND LOSS OF TEETH

¹*Department of prosthetic dentistry Northwestern state medical university I. I. Mechnikov, Russia, 191015, St. Petersburg, str. Kirochnaya, 41. E-mail: spb-mfs@mail.ru;*

²*department of maxillofacial surgery and stomatology Military medical academy S. M. Kirov, Russia, 194044, St. Petersburg, str. Acad. Lebedev, 6. E-mail: MuzikinM@gmail.com*

Work is devoted to research of internal structure of a zygomatic bone taking into account age, sex and loss of natural teeth that is bound to use in maxillofacial surgery of zygomatic implants. The internal structure of a zygomatic bone on 120 skulls (75 man's and 45 female) the people who died aged from 18 until 79 years is studied. Skulls had teeth on top and lower jaws that provided to these people at their life a usual physiological masticatory stress during meal on a bone of the chewing device. For an assessment of influence of loss of natural teeth on internal structure of a zygomatic bone, 170