3. *Камышников В. С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. В 2-х т. – 2-е изд. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – 953 с.

4. *Картавенко В. И., Голиков П. П., Давыдов Б. В., Андреев А. А.* Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 2004. – № 1. – С. 8–10.

5. *Коваленко Е. А., Гуровский И. Н.* Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 320 с.

6. *Лунева С. Н., Ткачук Е. А., Стогов М. В.* Изменения минерального обмена у пациентов со скелетной травмой в условиях лечения аппаратом Илизарова // Материалы рос. конф. «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии». 5–8 октября 2009 года. – Челябинск, 2009. – С. 130–132.

7. *Макшанова Г. П., Устьянцева И. М., Петухова О. В., Агаджанян В. В.* Изменение проницаемости эритроцитарных мембран и показателей липидного обмена больных с политравмой при ранении и отсроченном оперативном лечении // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. № 1. – С. 95–99.

8. *Маркин А. А., Вострикова Л. В.* Перекисное окисление липидов и показатели системы антиоксидантной защиты у женщин в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Тез. докл. конф. «Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы». – М., 1997. – С. 48.

9. Методы клинических лабораторных исследований / Под. ред. проф. В. С. Камышникова. – 6-е изд., перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.: ил.

10. *Стогов М. В., Лунева С. Н., Ткачук Е. А.* Ферменты сыворотки крови как маркеры повреждения скелетных мышц при скелетной травме // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 10. – С. 12.

11. *Тизул А. Я.* Болезни человека, обусловленные дефицитом двигательной активности и здоровья. – М., 2001. – 246 с.

12. *Ткачук Е. А., Лунева С. Н., Стогов М. В.* Биохимические показатели сыворотки крови как маркеры осложнений при закрытых переломах костей голени // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 43.

13. *Тукмачев А. Г., Горев С. Г., Цапок П. И.* Определение наличия и продолжительности стрессового состояния при травме // Практикующий врач. – 2002. – № 1. – С. 123.

14. *Цапок П. И., Симкина Т. В., Цапок Е. П.* Метод определения содержания средних молекул, белка, глюкозы и креатинина в биологических жидкостях // Инф. листок Кировского ЦНТИ № 143-96. – Киров, 1995. – 4 с.

Поступила 20.01.2016

Д. Ю. ИОНОВ[1], М. М. ФЕДОРОВА[2], П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ[1], Т. Д. КЕЗЕЛИ[3], М. Г. МИРЗИАШВИЛИ[3], М. Д. ЧИПАШВИЛИ[3], Г. В. СУКОЯН[3]

ВЛИЯНИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ НА БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИОКАРДЕ ПРИ СОЧЕТАНИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

[1]Кафедра фармакологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;
тел. 8 (861) 262-34-99. E-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com;
[2]кафедра 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;
[3]Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,
Грузия, 0104, г. Тбилиси, пр. Чавчавадзе 2; тел. +995 (32) 2-93-44-37. E-mail: tamarkezeli@hotmail.com

Проведено рандомизированное контролируемое исследование влияния кардиотонических средств на биоэнергетические процессы в миокарде при тяжелой сердечной недостаточности (СН) и синдроме системного воспалительного ответа. Показано, что кардиопротекторное (НАД- и гликозидсодержащее) средство Аденоцин® в отличие от ингибиторов фосфодиэстеразы, амринона и левосимендана устраняет прогрессирование биоэнергетической недостаточности и деремоделирование митохондрий. Аденоцин® повышает редокс-потенциал НАД/НАДН и купирует выход цитохрома С из митохондрий кардиомицитов, лежащих в основе резкого снижения уровня АТФ и креатинфосфата в миокарде, сдвигает соотношение «лактат/пируват» в сторону повышения уровня пирувата (аэробного гликолиза). Показано, что между изменением редокс-потенциала в миокарде желудочков и крови существует тесная положительная взаимосвязь и отрицательная между уровнем цитохрома С в миокарде и крови.

УДК 616.12-008.64-08:615.22]-092.9

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кардиотонические средства, биоэнергетическая недостаточность, редокс-потенциал, цитохром С.

D. I. IONOV[1], M. M. FEDOROVA[2], P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY[1], T. D. KEZELI[3], M. A. MIRZIASHVILI[3], M. D. CHIPASHVILI[3], G. V. SUKOYAN[3]

EFFICACY CARDIOTONIC MEDICINES ON THE BIOENERGETIC PROCESSES AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER COUPLED OF HEART FAILURE AND SYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROMS IN

[1]Department of pharmacology the Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. 8 (861) 262-34-99. E-mail: galenko.yarochevsky@gmail.com;
[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]department of pharmacology, faculty of medicine I. Javakhishvili Tbilisi state university,
Georgia, 0104, Tbilisi, 5 Chavchavadze ave; tel. + 995 (32) 2-93-44-37. E-mail: tamarkezeli@hotmail.com

The efficacy of cardiotonic drugs on the energy supply system and bioenergetic processes in failing myocardium under severe form heart failure (HF) coupled with systemic inflammatory response syndrom, has been studied in the randomized, controlled trial. It has been shown, that treatment with cardioprotector (NAD- and cardiac glycoside-containing) drug Adenocin® unlike inhibitors of phosphodiesterase, amrinone and levosimendan, abolished the progression of bioenergetics failure and mitochondrial remodeling. Adenocin® occurs restoration of level of redox-potential NAD/NADH and cessates the release of cytochrome C from the mitochondries of cardiomyocyte. HF increased the content of ATP and creatinphosphate in left and right ventricle of myocardium, and restored the level of redox-potential NAD/NADH and cytochrome in mitochondria of cardiomyocytes, that leads in the basis of sharply decrease of ATP and creatinphosphate in myocardium, switch the lactate/pyruvate ratio to the increase of pyruvate (aerobic glycolysis). The linear positive correlation between redox-potential NAD/NADH in ventricular myocardium and blood and negative between level of cytochrome C in myocardium and blood has been shown.

Key words: heart failure, cardiotonic drug, bioenergetics failure, redox-potential, cytochrome C.

Метаболические нарушения при хронической ишемической болезни сердца и ремоделировании миокарда настолько глубоки, что улучшение кровоснабжения (увеличение доставки кислорода и подачи субстратов), введение эндогенных субстратов цикла Кребса в условиях низкой активности НАД-зависимых дегидрогеназ и нарушений в системе транспорта электронов (в связи с утерей цитохрома С) не ведут к восстановлению достаточного уровня синтеза АТФ, а вызывают лишь небольшой кардиопротективный эффект [7, 8, 10, 15]. Снижение эффективности потребления миокардом кислорода и механической эффективности работы сердца, снижение пула АТФ и, еще ранее, его запасов в форме креатинфосфата (КФ), происходящее в участках гибернации миокарда, лежит в основе формирования дисфункции миокарда, структурной дезорганизации кардиомиоцитов и клеточной гибели. Снижение общего содержания АТФ в миокарде на 65%, редокс-потенциала НАД/НАДН до 0,024 (в норме – 0,11) на фоне падения общего содержания пиридиновых нуклеотидов почти в два раза и содержания цитохрома С – на 45% установлено на биопсийном материале больных с дилатационной кардиомиопатией, обусловленной инфекционно-аллергическим миокардитом и хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA [2]. Ремоделирование системы энергетического обеспечения кардиомиоцитов, форменных элементов крови, печени и почек затрагивает различные звенья взаимосвязанных процессов: от расстройства внешнего дыхания, кровообращения в легких, кислородтранспортной функции крови, нарушения системного, регионарного кровообращения, микроциркуляции и эндотоксемии до обратимых и необратимых «поломок» в самой системе синтеза и транспорта энергии в клетках.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение действия кардиотонических средств на биоэнергетические процессы в миокарде при застойной сердечной недостаточности на фоне развития синдрома системного воспалительного ответа [3].

Материалы и методы исследования

Сердечную недостаточность (СН), обусловленную токсико-аллергическим миокардитом 10-дневной продолжительности ($ТАМ_{10дп}$), воспроизводили у 65 кроликов породы шиншилла массой 2–4 кг в осенне-зимний период [3–5]. Эвтаназию животных проводили попарно под гексеналовым наркозом. Из всех животных 11 были нормальные, 51 – составили группу животных с СН, обусловленной $ТАМ_{10дп}$, из которых 18 составили контрольную группу (3 животным начиная с 5-го дня после разрешающей инъекции стафилококкового токсина вводили 2 мл воды для инъекций), 14 – подопытную группу с СН, леченной дигоксином в дозе 0,1 мг/кг внутривенно медленно, 14 – подопытную группу с СН, обусловленной $ТАМ_{10дп}$, леченной Аденоцином® в дозе 90,875 мг/кг, растворенным в 2 мл воды для инъекций, вводимым внутривенно однократно в сутки, 13 – подопытную группу с СН, леченной амриноном в дозе 5 мг/кг, 12 – подопытную группу с СН, леченной левосименданом в дозе 24 мг/кг, вводимым внутривенно однократно в сутки. Лечение во всех группах проводили в сочетании с индометацином в дозе 3 мг/кг, начинали на 5-й день после разрешающей инъекции стафилококкового токсина и проводили в течение 5 дней. Методы определения количественного содержания АТФ, АДФ, АМФ, лактата, пирувата, НАД, НАДФ, НАД·Н, НАДФ·Н и цитохрома С описаны в работах [1, 3–6]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных методов параметрической статистики, при этом применяли программное обеспечение для персональных компьютеров, разработанное на кафедре фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, а также лицензионные программы «Microsoft® Office®» профессиональный плюс 2013. Достоверность различий средних оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Развитие СН характеризуется состоянием выраженного энергетического дефицита: в миокарде левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков содержание АТФ снижается на 45% и 57%, отношение АТФ/АДФ – в 1,44 и 1,5 раза, КФ – в 2,2 и 1,66 раза соответственно (табл. 1). Оказалось, что содержание НАД в миокарде ЛЖ и ПЖ падает на 47% и 50% соответственно (табл. 2), а в крови – на 50% (табл. 3). Между изменением содержания НАД в миокарде, с одной стороны, и плазме крови, с другой, существует тесная прямая корреляционная взаимосвязь (табл. 3).

Наиболее значимыми биохимическими сдвигами, влияющими на систолическую и диастолическую функции сердца, являются содержание НАД, отношение НАД/НАД•Н, а установленная взаимосвязь между снижением редокс-потенциала в миокарде и крови позволяет предложить НАД/НАД·Н в качестве самостоятельного прогностического клинико-биохимического маркера течения синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и прогноза СН. В плазме крови животных с ССВО и СН параллельно со снижением редокс-потенциала происходит увеличение концентрации ключевого фермента дыхательной цепи митохондрий (Мх) цитохрома С в крови и снижение его содержания в Мх, и, наоборот, восстановление редокс-потенциала Мх купирует выход цитохрома С из Мх кардиомиоцитов (табл. 2, 3). Установленная взаимосвязь между снижением редокс-потенциала в миокарде и крови позволяет предложить

Таблица 1

Динамика изменения содержания адениловых нуклеотидов и креатинфосфата в миокарде при СН

Группа		АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/АДФ	КФ
Контроль	ЛЖ	8,6±0,4	2,2±0,2	1,35±0,10	3,9±0,3	7,8±0,3
	ПЖ	8,3±0,3	2,0±0,3	1,45±0,10	4,2±0,2	7,3±0,4
СН	ЛЖ	4,8±0,4***	1,8±0,2	0,95±0,12	2,7±0,2	3,5±0,3***
	ПЖ	3,9±0,6**	1,9±0,2	0,80±0,06	2,1±0,3	4,4±0,5***
СН + дигоксин	ЛЖ	5,8±0,4**#	2,0±0,2	1,5±0,2	2,9±0,2#	5,8±0,2**##
	ПЖ	5,6±0,4**#	2,0±0,3	0,82±0,08	2,8±0,2*#	6,1±0,2**##
СН + Аденоцин®	ЛЖ	7,9±0,3###	2,0±0,2	1,05±0,09	3,8±0,1##§	7,0±0,2###x
	ПЖ	7,6±0,3###	2,3±0,2	1,07±0,13#	4,06±0,08*	7,1±0,3###x
СН + левосимендан	ЛЖ	4,9±0,4***ΔΔ	2,5±0,2	1,32±0,12#	1,96±0,11***Δ	5,0±0,3*Δ
	ПЖ	5,1±0,4***ΔΔ	2,7±0,2*	1,80±0,19*#	1,90±0,09**#Δ	5,4±0,2#Δ
СН + амринон	ЛЖ	5,1±0,3**ΔΔ	1,6±0,2*xx	1,90±0,06*#Δx	3,18±0,13##Δx	5,9±0,2**Δ
	ПЖ	5,8±0,3**##Δ	1,7±0,2**#Δx	2,05±0,05#Δ	3,46±0,11##Δx	5,2±0,3*#Δ

Примечание: сравнение с нормой – *, с СН – #, с СН + дигоксин – x, с СН + Аденоцин® – Δ, с СН + левосимендан – +; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три – p < 0,001. Содержание адениловых нуклеотидов и КФ дано в мкМ/г влажной ткани.

Таблица 2

Динамика изменения содержания пиридиновых нуклеотидов и цитохрома С в миокарде при СН и ССВО и при лечении кардиотоническими средствами

Группа		НАД	НАД·Н	НАД/НАД·Н	Цитохром С
Контроль	ЛЖ	7,31±0,34	5,26±0,13	1,39±0,14	24,6±2,2
	ПЖ	8,29±0,42	6,14±0,30	1,35±0,12	26,5±1,3
СН + ССВО	ЛЖ	3,9±0,2**	5,27±0,22	0,74±0,11*	17,1±0,5***
	ПЖ	4,1±0,2**	6,51±0,31	0,63±0,10**	15,8±0,7**
СН + ССВО + левосимендан	ЛЖ	4,2±0,4***	6,5±0,2**	0,65±0,12***	17,9±1,3***
	ПЖ	3,9±0,4***	6,7±0,2	0,58±0,09***	15,1±0,5***
СН + ССВО + амринон	ЛЖ	5,1±0,3**	6,6±0,2*	0,77±0,06***	16,9±0,6**
	ПЖ	5,8±0,3**+	6,7±0,2**	0,87±0,05***#+	16,7±0,7*+

Примечание: сравнение с нормой – *, с СН + ССВО – #, с СН + ССВО + левосимендан – +; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три – p < 0,001. Содержание НАД, НАД·Н и цитохрома С дано в мкМ/мг белка.

Таблица 3

Взаимосвязь между содержанием пиридиновых нуклеотидов, цитохрома С, лактата, пирувата в миокарде и крови при СН и ССВО

Показатель	Ткань	Норма	ССВО при СН		
			ССВО	+ Дигоксин	+ Аденоцин®
НАД, мкмоль/мг;	ЛЖ	7,31±0,34	3,9±0,2**	5,35±0,22**#	6,85±0,29##x
	ПЖ	8,29±0,42	4,1±0,2**	5,40±0,12**#	7,25±0,54##x
нмоль/мл	Кровь	18,3±0,4	18,5±0,9	16,8±0,7	17,2±0,5
	r, p <	0,81; 0,001	0,73, 0,005	0,67; 0,05	0,72; 0,02
НАД/НАД•Н	ЛЖ	1,39±0,14	0,74±0,11*	0,73±0,03***	1,1±0,2##
	ПЖ	1,35±0,12	0,63±0,10**	0,88±0,08**##	1,1±0,2##
	Кровь	0,95±0,10	0,47±0,04***	0,71±0,05**###	0,91±0,08
	r, p <	0,97, 0,0001	0,87, 0,001	0,61; 0,05	0,73; 0,05
Цитохром С, нмоль/г	ЛЖ	24,6±2,2	17,1±0,5**	17,4±0,6**	20,1±2,0 x
вл. ткани;	ПЖ	26,5±1,3	15,8±0,7***	20,2±0,8*#	23,2±0,6xx
нмоль/мл	Кровь	0,62±0,12	0,81±0,04*	0,77±0,06*	0,56±0,06 *x
	r, p <	-0,83, 0,001	-0,76, 0,01	-0,61, 0,05	-0,74, 0,01
Лактат/пируват	ЛЖ	2,83±0,12	11,1±0,1***	7,9±0,5***##	4,1±0,2*##xx
	ПЖ	3,72±0,10	7,2±0,8***	6,4±0,2***##	3,4±0,2###xx
	Кровь	14,1±2,0	24,0±0,8**	17,6±0,3***##	15,2±0,6##
	r, p <	0,68, 0,05	0,75, 0,01	0,67, 0,05	0,79, 0,001

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

НАД/НАД·Н в качестве самостоятельного прогностического клинико-биохимического маркера течения ССВО и прогноза СН.

Лечение дигоксином ведет к повышению содержания АТФ в миокарде ЛЖ и ПЖ на 20% и 43,5%, а содержания КФ – на 66% и 39% соответственно (табл. 1). Отношение АТФ/АДФ не повышается в миокарде ЛЖ, а в ПЖ увеличивается на 33%. Под влиянием дигоксина НАД повышается на 37% в миокарде ЛЖ и на 32% – в ПЖ. Редокс-потенциал НАД/НАД·Н достоверно увеличивается только в миокарде ПЖ, что подтверждает ранее полученные данные по действию НАД при острой и хронической СН в эксперименте [2, 4]. Содержание цитохрома С в миокарде ПЖ повышается на 28% и не изменяется в ЛЖ.

Терапия СН Аденоцином® ведет к повышению содержания АТФ в обоих желудочках и полностью нормализует содержание КФ (табл. 1). В основе восстановления нормального уровня содержания адениловых нуклеотидов и КФ лежит восполнение дефицита НАД и уровня цитохрома С в Мх

кардиомиоцитов. Содержание НАД и редокс-потенциал в миокарде полностью восстанавливаются (табл. 3). Под воздействием Аденоцина® содержание лактата снижается на 48% в ЛЖ и на 22% в ПЖ, а в крови уменьшается на 49%, соотношение «лактат/пируват» сдвигается в сторону образования пирувата и активации аэробного гликолиза: в 2,7 и 1,75 раза в ЛЖ и ПЖ соответственно и в 1,6 раза в крови.

Таким образом, при СН под воздействием Аденоцина® в миокарде желудочков сердца существенно повышается активность системы энергетического обеспечения и разрывается порочный метаболический круг поддержания и прогрессирования СН и тканевой гипоксии при ССВО.

Под воздействием ингибитора фосфодиэстеразы III амринона [11, 14] при СН и ССВО в миокарде ЛЖ и ПЖ остаются сниженными: содержание АТФ – на 41% и 33%, однако при этом остается ниже контрольного уровня на 25% и 29%; отношение АТФ/АДФ – в 1,2 и 1,2 раза соответственно (табл. 1). Содержание КФ в миокарде ЛЖ повышается на 68%, а в ПЖ – на 18%, оставаясь ниже уровня в нормальном миокарде. Содержание НАД и редокс-потенциал НАД/НАД·Н в миокарде под влиянием амринона остаются на 30% и 45% ниже уровня, наблюдаемого в миокарде практически здоровых животных. Под воздействием амринона содержание лактата и отношение «лактат/пируват» не снижаются. Содержание цитохрома С в миокарде остается на уровне, наблюдаемом при СН: не восстанавливается дыхательная цепь Мх.

Таким образом, амринон не оказывает выраженного сбалансированного влияния на энергетический дефицит в миокарде при СН в сочетании с ССВО.

При применении левосимендана (сенситизатор кальция в миокарде и ингибитор фосфодиэстеразы, обладает противовоспалительным действием) [11, 14] в условиях ССВО и СН содержание АТФ в миокарде ЛЖ и ПЖ остается сниженным на 56% и 63%, а содержание КФ – на 51% и 40% соответственно (табл. 1). Содержание НАД и редокс-потенциал в миокарде также остаются на уровне, наблюдаемом при СН. Деструктивные изменения в дыхательной цепи Мх также нарастают под влиянием левосимендана: содержание цитохрома С в миокарде ЛЖ и ПЖ остается на уровне, имеющем место при СН.

Таким образом, левосимендан не оказывает благоприятного влияния на энергообразующие процессы в миокарде.

Обсуждение

Определяющим патогенетическим механизмом СН в сочетании с ССВО различного генеза является генерализованное нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями, приводящее к накоплению недоокисленных продуктов обмена, в том числе маркера анаэробного метаболизма – лактата [1, 3]. Развитие эндотоксикоза при ССВО, обусловленном СН, сопровождается изменением концентрации биохимических маркеров стрессорной реакции организма, в частности, снижением содержания в миокарде и крови окисленных форм пиридиновых нуклеотидов, редокс-потенциала НАД/НАД•Н (маркер дезадаптационных процессов в системе энергообеспечения) на 53% и 54% в миокарде ЛЖ и ПЖ соответственно и на 72% в крови. Снижение редокс-потенциала и вымывание из миокарда ключевого фермента дыхательной цепи Мх лежат в основе резкого снижения содержания в миокарде основного источника энергии – АТФ (падает на 68%) и его запасов в форме КФ – на 55%. Курсовое введение Аденоцина®, синергизм в действии ингредиентов которого направлен на деремоделирование энергообразующих систем клетки, в отличие от амринона и левосимендана позволяет устранить прогрессирование биоэнергетической недостаточности путем восстановления редокс-потенциалов и структурной целостности дыхательной цепи Мх, что и лежит в основе восстановления содержания в миокарде и в крови АТФ и КФ. Оказалось, что введение дигоксина, уабаина блокирует фосфорилирование (активацию) АМФ-активируемой киназы, чувствительной к уровню энергии, редокс-потенциала и соотношения АТФ/АМФ. Активация Na^+,K^+-АТФазы под воздействием дигоксина и Аденоцина® ведет к достаточному повышению гидролиза АТФ для повышения соотношения АМФ/АТФ в ответ на АМФ-активируемой киназы медиируемый сигнал от снижения уровня АТФ и редокс-потенциала в миокарде. При ишемических/гипоксических состояниях и развитии оксидативного стресса снижение редокс-потенциала НАД/НАД•Н, повышение активности НАД-зависимых ферментов, в частности поли-(АДФ-рибозы)полимеразы 1 (ПАРП1), и/или снижение активности путей, связанных с растворенным НАД, приводящих к истощению внутриклеточного пула НАД, являются одной из ключевых мишеней действия кардиопротекторов. Потеря клеткой НАД приводит к неспособности поддержания ее энергетического гомеостаза и тем самым снижает резистентность к оксидативному стрессу, активность НАД-зависимых самозащитных механизмов клетки, ингибирует активность сиртуинов (Silent Informational Regulator T – SIRT), а истощение ядерного пула НАД ведет к бурной активации ПАРП1 с последующим запуском апоптоза и некроза клетки [7, 9, 12, 13,15]. Обсуждается гипотеза, согласно которой введение экзогенного НАД в адекватных дозах восстанавливает пул эндогенного НАД, редокс-потенциала НАД/НАД·Н и блокирует сигнал гипертрофического от-

вета путем шунтирования прогипертрофического АКТ(протеинкиназа В)1-сигнального механизма и поддержания активности антигипертрофического АМФ-активируемой киназы сигнального пути. Введение экзогенного НАД восстанавливает клеточное содержание НАД и блокирует агонист-медиируемую гипертрофию сердца [7, 12, 13]. Устранение биоэнергетической недостаточности и деремоделирование митохондриальной функции и аэробного гликолиза обеспечивают сбалансированное повышение сократительной функции сердца и устраняет риск быстрого развития истощения резервных возможностей миокарда, как в случае стимуляции сократительной функции только сердечными гликозидами или инотропными средствами негликозидной природы например левосименданом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карсанов Н. В., Джибгашвили 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 «сокращение/расслабление» // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1999. – № 3. – С. 3–8.

2. *Палеев Н. Р., Санина Н. П., Сукоян Г. В. и др.* Действие нового кардиотропного препарата рефрактерина и антигипоксического, антиишемического средства энергостима на некоторые биохимические показатели крови и биоптатов в процессе лечения сердечной недостаточности // Всерос. конф. «Прикладные аспекты исследования скелетных, сердечных и гладких мышц». – Пущино, 1996. – С. 125–126.

3. *Сукоян Г. В., Антелава Н. А.* Рациональная фармакокоррекция синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой сердечной недостаточности // Бюл. экспер. биол. – 2009. – № 4. – С. 411–414.

4. *Сукоян Г. В., Антелава А. В., Кавадзе И. К. и др.* Кардиопротекторное действие энергостима при токсико–аллергическом миокардите // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – № 2. – С. 19–23.

5. *Сукоян Г. В., Гонгадзе Н. В.* Механизм кардиопротекторного действия аденоцина и кардиотонических средств негликозидной природы при хронической недостаточности сердца в эксперименте // Бюл. экспер. биол. – 2010. – № 11. – С. 541–544.

6. *Сукоян Г. В., Лапина Н. В., Галенко-Ярошевский В. П. и др.* Протекторное действие реамберина на функциональную активность митохондрий в условиях ишемии кожи // Бюл. экспер. биол. – 2005. – № 10. – С. 435–439.

7. *Сукоян Г. В., Оганов Р. Г.* Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии превенции и лечения сердечной недостаточности // Профилактическая медицина. – 2012. – № 2. – С. 23–32.

8. *Blauwet L. A., Cooper L. T.* Myocarditis // Prog. cardiovasc. dis. – 2010. – Vol. 52. – P. 274–288.

9. *Houtkooper R. H., Canto C., Wanders R. J., Auwerx J.* The secret life of NAD: an old metabolite controlling new metabolic signalling pathways // Endocrine rev. – 2010. – Vol. 31 (2). – P. 194–223.

10. *Ingwall J. S.* Energy metabolism in heart failure and remodelling // Cardiovasc res. – 2009. – Vol. 81 (3). – P. 412–419.

11. *Parissis J. T., Andreadou I., Bistola V. et al.* Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart // Expert. opin. investig. drugs. – 2008. – Vol. 17 (8). – P. 1143–1150.

12. *Pillai V. B., Sundaresan N. R., Kim G. et al.* Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway // J. biol. chem. – 2010. – Vol. 285 (5). – P. 3133–3144.

13. *Planavila A., Iglesias R., Giralt M., Villarroya F.* Sirt1 acts in association with PPARα to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation // Cardiovasc. res. – 2010. – Vol. 90 (2). – P. 276–284.

14. *Rao Y. J., Xi L.* Pivotal effects of phosphodiesterase inhibitors on myocyte contractility and viability in normal and ischemic hearts // Acta pharmacologica sinica. – 2009. – Vol. 30. – P. 1–24.

15. *Ussher J. R., Jaswal J. S., Lopaschuk G. D.* Pyridine nucleotide regulation of cardiac intermediary metabolism // Circ. res. – 2012. – Vol. 111. – P. 628–641.

Поступила 07.10.2015

А. К. ИОРДАНИШВИЛИ[1], И. Б. САЛМАНОВ[1], В. И. СТАРЧЕНКО[2], Н. И. БЫКОВА[2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИОДОНТА

[1]Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;
[2]Кубанский государственный медицинский университет, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;
тел. +79184320191. E-mail: valstom@mail.ru

Кубанский научный медицинский вестник № 1 (156) 2016

УДК 616.314.2 – 009.21 – 089