

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бражникова Н. А., Цхай В. Ф., Мерзликин Н. В., Лызко И. А., Толкаева М. В. Описторхозный панкреатит // Ан. хир. гепат. – 2012. – Т. 17. № 2. – С. 72–79.
2. Власов А. П., Саксин А. А., Анашкин С. Г. Патогенетические основы предупреждения негативных влияний операционной травмы при остром панкреатите // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. № 2. – С. 161–167.
3. Иванов Ю. В., Панченков Д. Н., Алехнович А. В., Чугунов В. С. Эволюция хирургического лечения больных панкреонекрозом // Хирург. – 2014. – № 2. – С. 76–87.
4. Калиев А. А. Пути оптимизации комплексного лечения инфицированного панкреонекроза // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. № 7. – С. 86–90.
5. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
6. Королюк И. П. Медицинская информатика: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО «СамГМУ», 2012. – 244 с.
7. Кузнецов Н. А., Родоман Г. В., Шалаева Т. И., Наливайский А. А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом // Хирургия. – 2008. – № 5. – С. 40–45.
8. Никольский В. И., Юткина Е. Г., Янгуразова Е. В., Розен В. В. Панкреатит: Монография. – Пенза: изд-во ПГУ, 2011. – 296 с.
9. Савельев В. С., Кириенко А. И. Клиническая хирургия: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 196 с.
10. Симонова А. В., Латышева Т. В., Чирвон Е. А. и др. Оценка специфического клеточного иммунитета с помощью современной модификации реакции торможения миграции лейкоцитов // Иммунология. – 2006. – № 5. – С. 304–307.
11. Скутова В. А., Касумьян С. А., Абросимов С. Ю., Чайковский Ю. Я. Диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. № 1. – С. 74–79.
12. Султаналиев Т. А., Джумабеков А. Т., Артыкбаев А. Ж. Результаты лечения острого деструктивного панкреатита // Вестник хирургии Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 64.
13. Уртаев Б. М., Гришина О. В., Алиев Г. Н. и др. Выбор метода антибиотикопрофилактики при асептических формах деструктивного панкреатита // Хирург. – 2013. – № 2. – С. 67–76.
14. Bradley III E. L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta 1992 // Arch. surg. – 1993. – V. 128. – P. 586–590.

Поступила 20.09.2015

Д. Ю. ИОНОВ<sup>1</sup>, М. М. ФЕДОРОВА<sup>2</sup>, Г. В. СУКОЯН<sup>3</sup>,  
П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ<sup>1</sup>, Н. В. ГОНГАДЗЕ<sup>3</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, СОПРЯЖЕННОЙ С СИНДРОМОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>кафедра клинической 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;

<sup>3</sup>Международный 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

На модели синдрома системного воспалительного ответа и тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной токсико-аллергическим миокардитом 10-дневной продолжительности, у кроликов проведено исследование влияния 5-дневного (начиная с 5-го дня после разрешающей инъекции стафилококкового токсина) введения различных кардиотонических средств на выраженность явлений эндотоксемии. Показано, что сдвиги в цитокиновом профиле миокарда опережают изменения, наблюдаемые в периферической крови. По выраженности положительного воздействия на эндотоксемию изученные кардиотонические средства с противовоспалительным действием располагаются следующим образом: Аденоцин® > амрион ≥ дигоксин > левосимендан. Под влиянием Аденоцина® и в меньшей степени дигоксина в отличие от амриона и левосимендана происходит снижение экспрессии ядерного транскрипционного фактора каппа и межклеточной молекулы адгезии 1 типа.

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, кардиотонические средства, эндотоксемия, внутриклеточная молекула адгезии.

**D. I. IONOV<sup>1</sup>, M. M. FEDOROVA<sup>2</sup>, G. V. SUKOYAN<sup>3</sup>,  
P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY<sup>1</sup>, N. V. GONGADZE<sup>3</sup>**

## EFFICACY OF DIFFERENT CARDIOTONIC DRUG ON SEVERITY OF ENDOTOXEMIA UNDER HEART FAILURE COUPLED WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN EXPERIMENTS

<sup>1</sup>*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;*

<sup>2</sup>*department of clinic 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;*

<sup>3</sup>*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*

On the model of systemic inflammatory response syndrome caused by toxi-allergic myocarditis 10-day duration in rabbits the efficacy of 5 days (beginning after 5 days from the injection of staphylococcus toxins) administration of the various pharmacological agents on the endotoxemia intensity has been studied. It has been shown that pathological shifts in cytokine system in myocardium occurs early than in blood. The efficacy of action of the studding cardiotonic drug on the endotoxemia were: Adenocin® > amrinone ≥ digoxin > levosimendan. Influence of Adenocin®, and in less extent digoxin unlike amrinone and levosimendan, leads to the decreasing in the expression of nuclear transcription factor NF-kB and expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1).

*Key words:* heart failure, systemic inflammatory response syndrome, cardiotonic drug, endotoxemia, intercellular adhesion molecule-1.

В последние годы широкое распространение получила оригинальная концепция сущности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – возникновение системного (генерализованного) воспаления при относительно благоприятно протекающих заболеваниях, при которых ССВО не представляет угрозы, но значительно ухудшает качество жизни больных [2, 4–5, 9, 16]. ССВО развивается при инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, идиопатической и дилатационной кардиомиопатиях, обусловленных инфекционным и вирусным миокардитами [16], атеросклерозе [2], кардиогенном шоке, состояниях после кардиохирургических операций [1, 2, 5]. Механизмы возникновения ССВО различного генеза однотипны. Среди источников интоксикации основное внимание уделяется очагам воспалительной деструкции, зонам естественной вегетации микрофлоры в организме, что ведет к запуску множества взаимосвязанных процессов: выбросу эндотоксинов и продукции цитокинов, активации лейкоцитоза и эндотелиоцитов, процессов тканевой дезоксии и снижению резервных возможностей собственных защитных систем организма, гиперброобразованию свободных радикалов и протеолитических ферментов, коагуляции, фибринолізу и др. [2–3, 5, 8, 10]. Все это сопровождается возникновением многочисленных аутокатали-

ческих «порочных кругов», обуславливающих развитие клинических проявлений эндотоксикоза и приводящих в конечном итоге к формированию полиорганной недостаточности [2, 6]. Рациональной терапии ССВО не существует. Показано, что сердечные гликозиды модулируют иммунный ответ и влияют на течение воспалительного процесса путем ингибирования синтеза простагландина E<sub>2</sub>, брадикинина и дегрануляции тучных клеток, снижают продукцию интерлейкина (Ил-6) и фактора некроза опухоли (ФНО-α) [10]. Оубаин также уменьшает уровень конканавалина А путем ингибирования клеточной миграции [7]. Негликозидные кардиотоники, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) (амринон, милринон и пимобендан) кроме широко известных присущих им свойств: инотропного, люзинотропного и вазодилатирующего, а также короткого положительного влияния на гемодинамику, обладают и иммуномодулирующими свойствами [6]. Иммуномодулирующий эффект ингибиторов ФДЭ заключается в снижении продукции провоспалительных цитокинов, уменьшении воспалительного процесса в миокарде и активности Т-лимфоцитов, продукции ФНО-α [6, 9, 13]. С другой стороны, увеличение под воздействием ингибиторов ФДЭ цАМФ позволяет предположить, что ингибиторы ФДЭ могут усиливать воспалительный стимул через присоединение к

определенным элементам в структуре некоторых провоспалительных генов.

Целью настоящей работы явилось пилотное исследование влияния сравнительной эффективности кардиотонических средств гликозидной и негликозидной природы на выраженность эндотоксемии при ССВО, развившемся на фоне тяжелой сердечной недостаточности в эксперименте.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на кроликах обоего пола в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), а также Правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ и СР РФ от 29.08.2010 г. № 708н). В качестве модели развития ССВО с преобладанием тяжелой сердечной недостаточности (СН) в эксперименте использовали модель токсико-аллергического миокардита 10-дневной продолжительности (ТАМ<sub>10дп</sub>), который воспроизводили у кроликов массой 2–4 кг в осенне-зимний период [3, 4]. Этаназию животных проводили попарно под гексеналовым наркозом. Из всех кроликов 11 были интактные и 51 – с СН, обусловленной ТАМ<sub>10дп</sub>, 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 (0,1 мг/кг внутривенно медленно), 14 – подопытную группу с СН, обусловленной ТАМ<sub>10дп</sub>, леченной Аденоцином® (10 мг/кг, растворенных в 2 мл воды для инъекций), 13 – подопытную группу с СН, леченной амриноном (5 мг/кг) и 12 – подопытную группу с СН, леченной левосименданом (24 мг/кг). Отмеченные препараты вводили кроликам в краевую вену уха один раз в сутки на фоне внутрибрюшинного введения 3 мг/кг в сутки индометацина, растворенного в 0,5 мл натрифосфатного буфера (рН 7,8), которое начинали на 5-й день после разрешающей инъекции стафилококкового токсина. Выраженность эндотоксемии при СН + ССВО оценивали по повышению в плазме крови и эритроцитах содержания молекул средней массы [2, 4]. Определение гистамина и серотонина проводили флуориметрическим методом, провоспалительных (Ил-1 $\beta$  и Ил-6), противовоспалительного Ил-10 и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) – с использованием метода «ELISA» тест-системой «BioSource International»; содержание межклеточной молекулы адгезии 1 типа (ICAM-1) определяли методом ферментативного иммунного анализа с использованием тест-системы «ELISA»; содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли с помощью тест-системы «R&D Systems for Human

endothelin-1 Immunoassay» (Великобритания); активность ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) 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 осуществляли посредством SPSS-10, достоверность различий средних определяли по t критерию Стьюдента.

### Результаты исследования

Развитие СН сопровождается формированием выраженного ССВО. При этом токсические продукты накапливаются не только в миокарде как органе-мишени (происходит воспалительное, а также мозаичное очагово-дистрофически-некротическое поражение со вторичной гиперергической аллергической реакцией, характерной для терминальной фазы выраженного эндотоксикоза). Об этом свидетельствуют повышение экстинкции плазмы в 4,1 раза и снижение экстинкции эритроцитов на 23,0% на 10-е сутки развития заболевания. Показано, что при СН системный воспалительный ответ проявляется повышением в крови содержания Ил-1 $\beta$  и Ил-6 на 49,0% и 68,0 % соответственно, ФНО- $\alpha$  – на 61,5% и снижением Ил-10 на 64,3%. В результате соотношение противовоспалительных Ил к провоспалительным снижается при СН почти в 5 раз, возрастает содержание серотонина и гистамина на 103,8% и 37,1% соответственно, повышаются на 77,0% содержание ICAM-1 и уровень ЭТ-1 в 2,6 раза (табл. 1).

Повышение провоспалительных Ил в миокарде значительно более выражено, чем в крови: содержание Ил-1 $\beta$  увеличивается на 323,0%, Ил-6 – более чем в 450 раз, ФНО- $\alpha$  – более чем в 206 раз, активность NF- $\kappa$ B – в 7 раз (табл. 2). Суммарное отношение провоспалительных цитокинов к уровню противовоспалительного Ил-10 в миокарде возрастает в 8 раз, что указывает на дисбаланс в системе цитокинов в миокарде как органе-мишени. Таким образом, сопоставление характера изменений спектрограммы плазмы и эритроцитов, изменение профиля циркулирующих в периферической крови цитокинов и цитокинов в миокарде указывают на развитие при СН, обусловленной ТАМ<sub>10дп</sub>, III и IV фаз ССВО, фазы несостоятельности систем гомеостаза, часто необратимой фазы декомпенсации с проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.

Включение дигоксина в терапию СН позволяет снизить уровень молекул средней массы в плазме и повысить их содержание в эритроцитах, что указывает на значительное ослабление степени эндотоксемии; по-видимому, происходит переход процесса в фазу компенсации. Содержание в крови провоспалительных цитокинов под влиянием

дигоксина также снижается: Ил-1 $\beta$  – на 25,0%, Ил-6 – на 22,0% и ФНО- $\alpha$  – на 32,0%, ICAM-1 – на 19,0%, а содержание Ил-10, наоборот, повышается на 120,0% в отсутствие значимых изменений в маркерах воспаления – серотонина и гистамина. Содержание ЭТ-1 под влиянием дигоксина снижается всего на 13,0% (табл. 1).

Изменение системы цитокинов под влиянием дигоксина в миокарде выглядит следующим образом: содержание Ил-1 $\beta$  снижается на 36,0%, Ил-6 – на 17,0%, ФНО- $\alpha$  – на 70%, экспрессия Ил-10 повышается на 57,0%, и снижается активность NF- $\kappa$ B (p65).

64,0% выше. Экстинкция плазмы под воздействием амринона выше нормального уровня на 52,0%, а под влиянием левосимендана в 2,8 раза превышает нормальные значения (табл. 1 и 2). Под воздействием амринона и левосимендана содержание провоспалительного Ил-1 $\beta$  в крови снижается на 25,0% и 41,0% соответственно относительно наблюдаемого при СН, а в случае Ил-6 наибольшее снижение достигается под влиянием амринона (табл. 1). Содержание противовоспалительного Ил-10 повышается на 150,0% под воздействием амринона и не изменяется при лечении левосименданом. Отмечается бла-

Таблица 1

### Сравнительное влияние фармакологических средств на маркеры эндотоксемии и иммунновоспалительного ответа в крови при СН

Показатель	Контроль		СН + ЛС			
	Норма	СН	Дигоксин	Аденоцин®	Левосимендан	Амрион
Экстинкция плазмы, $\lambda = 282$ нм	0,23 $\pm$ 0,04	1,61 $\pm$ 0,09*	0,45 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,08	0,62 $\pm$ 0,06*#	0,75 $\pm$ 0,07**
Экстинкция эритроцитов, $\lambda = 258$ нм	0,56 $\pm$ 0,05	0,43 $\pm$ 0,04*#	0,77 $\pm$ 0,05*	0,52 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,04*	0,22 $\pm$ 0,04**
МБ-КФК, нмоль/мл	2,3 $\pm$ 0,8	10,5 $\pm$ 1,2***				
Ил-1 $\beta$ , нг/мл	1,32 $\pm$ 0,13	1,97 $\pm$ 0,12**	1,47 $\pm$ 0,09#	1,22 $\pm$ 0,06##	1,17 $\pm$ 0,11##	1,49 $\pm$ 0,09# $\Delta$ x
Ил-6, пкг/мл	1,67 $\pm$ 0,10	2,80 $\pm$ 0,20**	2,28 $\pm$ 0,12*##	1,78 $\pm$ 0,09*##§	2,45 $\pm$ 0,09***##	1,96 $\pm$ 0,09*##x
Ил-10, пкг/мл	0,28 $\pm$ 0,06	0,10 $\pm$ 0,03***	0,22 $\pm$ 0,04##	0,45 $\pm$ 0,04*##§	0,09 $\pm$ 0,03*** $\Delta$	0,20 $\pm$ 0,04# $\Delta$ x
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	9,6 $\pm$ 0,7	15,5 $\pm$ 0,8**	10,5 $\pm$ 0,6**	8,4 $\pm$ 0,5**	11,5 $\pm$ 0,8*** $\Delta$	12,6 $\pm$ 0,6*** $\Delta$
Гистамин, нмоль/мл	35 $\pm$ 4	48 $\pm$ 4*	46 $\pm$ 3*	37 $\pm$ 3*	45 $\pm$ 3	38 $\pm$ 3# $\Delta$ x
Серотонин, нмоль/мл	0,26 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,08**	0,51 $\pm$ 0,04**	0,23 $\pm$ 0,03	0,57 $\pm$ 0,07*** $\Delta$	0,36 $\pm$ 0,03**# $\Delta$ x
ЭТ-1, нг/мл	2,1 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,6***	6,5 $\pm$ 0,4**	3,4 $\pm$ 0,5**	6,5 $\pm$ 0,8*** $\Delta$	5,8 $\pm$ 0,6*** $\Delta$
ICAM-1, опт. пл. $\lambda = 405$ нм	0,030 $\pm$ 0,003	0,053 $\pm$ 0,008**	0,043 $\pm$ 0,008**	0,032 $\pm$ 0,006**	0,053 $\pm$ 0,008*** $\Delta$	0,067 $\pm$ 0,004***# $\Delta$ x

**Примечание:** сравнение: с нормой – \*, с СН – #, с СН + дигоксин – §, с СН + Аденоцин® –  $\Delta$ , с СН + левосимендан – x; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три – p < 0,001.

Применение Аденоцина® ведет к снижению содержания средних молекул в плазме и эритроцитах до нормального уровня, МБ-КФК и цитохрома С и отсутствию выраженного увеличения маркеров воспаления серотонина и гистамина (табл. 1). Иммунновоспалительная реакция миокарда при СН в ответ на терапию Аденоцином® характеризуется восстановлением баланса про- и противовоспалительных цитокинов: в миокарде содержание Ил-1 $\beta$  снижается в 3,8 раза, Ил-6 – в 22 раза и ФНО- $\alpha$  – в 18 раз при одновременном повышении Ил-10 в 20 раз и нормализации экспрессии NF- $\kappa$ B.

Курсовое введение амринона и левосимендана ведет к постепенному снижению экстинкции эритроцитов, которая на 10-е сутки развития СН становится под влиянием амринона в 2,55 раза ниже нормального уровня, а левосимендана – на

гоприятное действие амринона на содержание гистамина и серотонина. Под влиянием амринона уровень ФНО- $\alpha$  в крови при тяжелой СН, обусловленной ТАМ<sub>10дп</sub>, и экспрессия ICAM-1 при СН остаются высокими (табл. 1). Левосимендан оказывает более выраженное, чем амрион, действие на уровень ФНО- $\alpha$  (снижается на 26,0%), также как амрион не снижает экспрессию ICAM-1. Содержание эндотелина-1 под влиянием левосимендана снижается на 13,0%, а амринона – на 23,0%. Картина иммунновоспалительной реакции в миокарде под влиянием амринона и левосимендана несколько отличается от наблюдаемой в периферической крови. Содержание, например, ФНО- $\alpha$  хотя и превышает нормальный уровень примерно в 6 раз под воздействием обоих препаратов, однако снижается относительно наблюдаемого при СН + ССВО в 3,6–3,4 раза, а провоспалительного

**Влияние кардиотонических средств на изменение цитокинового профиля миокарда и активность ядерного транскрипционного фактора каппа при ССВО, развившемся на фоне СН**

Группа	Ил-1 $\beta$ x 10 <sup>3</sup> , пкг/мг ткани	Ил-6 x 10 <sup>2</sup> , пкг/мг ткани	Ил-10, пкг/мг ткани	ФНО- $\alpha$ x 10 <sup>2</sup> , пкг/мг ткани	NF- $\kappa$ B (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
СН	22 $\pm$ 3**	46 $\pm$ 34***	2,4 $\pm$ 0,3***	12,1 $\pm$ 1,6***	1,21 $\pm$ 0,06***
СН + дигоксин	14 $\pm$ 3****	38 $\pm$ 2***	3,3 $\pm$ 0,3****##	3,6 $\pm$ 0,2****##	0,84 $\pm$ 0,06****##x
СН + Аденоцин®	3,8 $\pm$ 0,4****##§	2,1 $\pm$ 0,3****##§§	4,5 $\pm$ 0,4****##§	0,67 $\pm$ 0,06****##§§§	0,23 $\pm$ 0,03****##§§
СН + левосимендан	7,9 $\pm$ 0,5****## $\Delta$	40 $\pm$ 2*** $\Delta\Delta\Delta$	2,1 $\pm$ 0,3****##	3,6 $\pm$ 0,2****##	1,07 $\pm$ 0,08****## $\Delta\Delta\Delta$
СН + амрион	6,8 $\pm$ 0,3###	10,2 $\pm$ 0,7****## $\Delta\Delta\Delta$ xx	0,09 $\pm$ 0,09****## $\Delta$ xx	3,4 $\pm$ 0,2****##	0,97 $\pm$ 0,06****##

**Примечание.** сравнение: с нормой – \*, с СН – #, с СН + дигоксин – §, с СН + Аденоцин® –  $\Delta$ , с СН + левосимендан – x; один знак – p < 0,05, два – p < 0,01, три – p < 0,001.

Ил-1 $\beta$  – в 3,2–2,8 раза соответственно. При этом амрион снижает содержание Ил-6 в миокарде в 3,7 раза, а под воздействием левосимендана уровень экспрессии Ил-6 остается высоким. Описанные сдвиги в провоспалительных цитокинах на фоне повышения на 50,0 % Ил-10 и отсутствие влияния на этот показатель левосимендана позволяют заключить, что амрион оказывает более выраженное положительное действие на воспалительную реакцию в миокарде, и предположить, что сглаженная картина в крови может быть обусловлена выходом цитокинов из миокарда и нарушением процесса их деградации в крови.

### Обсуждение

Сердечная недостаточность является комплексным, многофакторным синдромом с вовлечением различных органов и систем организма. При этом прогрессирование хронической СН неразрывно связано с повышением выраженности системного воспаления, ССВО и представляет собой один из факторов высокого риска развития полиорганной недостаточности. Присоединение к симптомам хронической СН признаков ССВО выражается в:

увеличении количества токсических продуктов, которые присутствуют и в норме, но в значительно меньшем количестве;

образовании новых токсинов – продуктов воспаления и метаболизма клеточных и субклеточных структур;

общем подавлении механизмов естественной резистентности, нарушении функционирования собственных защитных систем организма.

При этом системное воспаление – самолимитирующийся процесс, обусловленный сложным каскадом взаимодействия гуморальных и клеточных элементов, направленных на восстановление гомеостаза клетки (кардиомиоцита).

Существенная особенность развития выраженной эндотоксемии, ключевого компонента ССВО при СН, заключается в том, что в отсутствие адекватной фармакологической коррекции она становится фактором, усугубляющим течение СН, и, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов, приводит к развитию полиорганной недостаточности. Так, продукты деградации биополимеров и их комплексов, как составная часть регистрируемых в плазме и эритроцитах молекул средней массы, могут оказывать выраженное нейротоксическое влияние на структуры головного мозга [6, 16], обладать эндотоксическими свойствами и выступать в роли клеточных регуляторов или модуляторов иммунных процессов. Согласно нашим данным, при СН, обусловленной ТАМ<sub>10дп</sub>, катаболическая направленность метаболизма нарастает, отмечается достоверное увеличение содержания молекул средней массы как в плазме, так и в эритроцитах, что свидетельствует о развитии фазы выраженной эндотоксемии с проявлениями гиперметаболизма. Большинство авторов считает универсальным маркером ССВО именно молекулы средней массы. Как показало проведенное исследование, при хронической СН, обусловленной некоронарогенными заболеваниями миокарда, выраженность эндотоксемии определяется повышением уровня циркулирующих в крови медиаторов воспаления, и мониторинг уровня медиаторов воспаления является маркером эффективности проводимой терапии. Показано, что сдвиги в цитокиновом профиле миокарда опережают изменения, наблюдаемые в периферической крови. Таким образом, развитие СН сопровождается формированием выраженного ССВО: токсические продукты не только накапливаются в миокарде – органе-мишени, но и вымываются в системный кровоток, что характерно для

терминальной фазы эндотоксикоза. Полученные данные имеют большое значение для клиники, так как за «видимым» относительно небольшим изменением провоспалительных цитокинов в крови могут скрываться выраженные изменения в миокарде и быть маркером плохого прогноза. Показано, что по выраженности положительного воздействия на ключевой фактор ССВО, эндотоксемию, изученные кардиотонические средства с противовоспалительным действием располагаются следующим образом: Аденоцин® > амринон ≥ дигоксин > левосимендан. Оригинальность предлагаемой терапевтической стратегии купирования ССВО и хронической СН Аденоцином® заключается в синергизме воздействия на нарушенные сигнальные механизмы в ответ на стрессорное поражение клетки: к эффектам β-ацетилдигоксина (содержащегося в Аденоцине®), моделирующего активацию NF-κB, присоединяется выраженный корригирующий эффект НАД на иммунную систему через регуляцию активности сиртуинов, активацию NF-κB и медиацию СД38 [8, 15], инозина, воздействующего на внеклеточные аденозиновые A<sub>2A</sub> рецепторы [8, 12], и высокой антимицробной активности малых доз оксифедрина [11].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Маликов В. Е., Арзуманян М. А. и др. Рациональная фармакокоррекция синдрома системного воспалительного ответа у больных ишемической болезнью сердца со сниженной сократительной функцией сердца // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – № 3. – С. 85–92.
2. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 3. – С. 19–20.
3. Сукоян Г. В., Антелава Н. А. Рациональная фармакокоррекция 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. Чаленко В. В., Катушев Ф. Х. Эндогенная интоксикация в хирургии // Вест. хир. им. И. И. Грекова. – 1990. – № 4. – С. 3–8.
6. Chanani N. K., Cowan D. B., Takeuchi K. et al. Differential effects of amrinone and milrinone upon myocardial inflammatory signaling // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (suppl. 1). – P. 284–289.
7. de Vasconcelos D. I. B., Leite J. A., Carneiro L. T. et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of ouabain in mice // *Mediators of Inflammation*. – 2011. – № 2011 (11).
8. Hasko G., Sitkovsky M. V., Szabo C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine // *TRENDS in pharmacological Sciences*. – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 152–157.
9. Iwasaki A., Matsumori A., Yamada T. et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1400–1407.
10. Matsumori A., Ono K., Nishio R., et al. Modulation of cytokine production and protection against lethal endotoxemia by the cardiac glycoside ouabain // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1501–1506.
11. Mazumdar K., Ganguly K., Kumar K. A. et al. Antimicrobial potentiality of a new non-antibiotic: the cardiovascular drug oxyfedrine hydrochloride // *Microbiological res.* – 2003. – Vol. 158 (3). – P. 259–264.
12. Nascimento F. P., Figueredo S. M., Marcon R. et al. Inosine reduces pain-related behaviour in mice involvement of adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors subtypes and protein kinase C pathways // *J. pharmacol. exp. ther.* – 2010. – Vol. 334. – P. 590–598.
13. Paraskevaidis I. A., Parissis J. T., Kremastinos T. D. Antiinflammatory and anti-apoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart // *Cur. med. chem. cardiovasc. hemato. agents*. – 2005. – P. 3 (3). – P. 243–247.
14. 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-κB-dependent mechanism. *Int. J. appl. res. in natural products*. – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 11–19.
15. Steen M., Kirchberger T., Guse A. H. NAADP mobilizes calcium from the endoplasmic reticular Ca<sup>2+</sup> store in T lymphocytes // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 18864–18871.
16. Wong M. L., Licino J. Endotoxin-induced myocarditis. Chapter 12. A new Pathophysiological entity in systemic inflammatory response syndrome / Ed. arap Wm Pasqualini R. – CRC Press, 2010. – P. 157–170.

Поступила 07.10.2015