

© Коллектив авторов, 2016
УДК 611.08:611:611.12+611.16

Заднипряный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П.

Кардиоцитопротекторный эффект цитофлавина в условиях экспериментальной перинатальной гемической гипоксии

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Республика Крым, 295006, г.Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

Цель исследования: изучить кардиоцитопротекторный эффект цитофлавина в условиях перинатальной гипоксии в эксперименте. **Методика.** В ходе исследования использовано потомство (22 крысенка) 15 самок белых крыс Вистар в возрасте 3—4 мес. Гемическую гипоксию средней тяжести воспроизводили ежедневным внутривнутрибрюшинным введением всем самкам гипоксанта — нитрита натрия (NaNO_2) в дозе 5 мг/100 г массы тела. Самкам 1-й группы, а также их потомству медикаментозная коррекция не проводилась. Самкам 2-й группы (8 самок) после введения нитрита натрия внутривнутрибрюшинно вводили препарат «Цитофлавин». Для оценки последствий перинатальной гипоксии крысят декапитировали под эфирной анестезией на 7-е сут. после рождения. Исследование миокарда крысят проведено с применением гистологических, ультраструктурных и морфометрических методов. **Результаты.** Выявлено, что гемическая гипоксия, индуцированная нитросоединениями, оказывает выраженное повреждающее действие на сократительные кардиомиоциты новорожденных крысят, которое проявляется в виде гипоксических и ишемических изменений, обусловленных, прежде всего, нарушением целостности клеточных и митохондриальных мембран, вызывает формирование гипоксического типа метаболизма в сердечной мышце, нарушение энергетического обмена в ней, что нашло отражение в нарушении автоматизма миокарда подопытных животных. Применение препарата Цитофлавин у беременных самок позволяет снизить степень повреждения кардиомиоцитов у новорожденных животных, в первую очередь, за счет его мембранопротекторных свойств. **Заключение.** Мембранопротекторные свойства препарата наряду с его антигипоксическим и антиоксидантным эффектами ставят «Цитофлавин» в ряд перспективных средств с кардиоцитопротекторным действием, приводящим к оптимизации энергетического обмена ишемизированного миокарда и позволяет ему занять достойное место в ряду современных препаратов, используемых для коррекции нарушений энергетического обмена в ишемизированном миокарде, в том числе и в неонатальном периоде.

Ключевые слова: гипоксия, миокард, новорожденные, крысы, нитрит натрия, цитофлавин.

Для цитирования: Заднипряный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Кардиоцитопротекторный эффект цитофлавина в условиях экспериментальной перинатальной гемической гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(4): 64—71.

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, канд. мед. наук, доцент каф. биологии медицинской, e-mail: tanzcool@online.ua

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.08.2016

Zadniptyanyy I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P.

Cardio- and cytoprotective effect of cytoflavin in terms of experimental perinatal hemic hypoxia

Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky», Crimea, 295006, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7

The purpose of research is to study cardiocytoprotective effect of cytoflavin in terms of a perinatal hypoxia in experiment. **Methods.** During research the offspring (22 pups) of 15 females of white Wistar line rats aged 3-4 months were involved. The hypoxia was recreated by daily intraperitoneal introduction of sodium nitrite (NaNO_2) in a dose of 5 mg/100 g of the body weight causing a moderately severe hypoxia. To females of the first group, and also their posterity medicamentous correction wasn't carried out. To females of the second group (8 females) after administration of sodium nitrite Cytoflavin was injected intraperitoneally. For an assessment of consequences of a perinatal hypoxia pups aged 7 days were slaughtered by means of a fast decapitation under ethereal anesthesia. **Results.** It is taped that the hypoxia induced by nitrobonnds has the expressed damaging effect on cardiomyocytes of newborn infant rats which is shown in the form of the hypoxemic and ischemic changes caused, first of all, by disturbance of integrity of cellular and mitochondrial membranes causes formation of

hypoxemic type of a metabolism in a cardiac muscle, disturbance of energy balance in it found reflection in disturbance of automatism of a myocardium of experimental animals. Cytoflavin at pregnant females in experiment allows to lower a damage rate of cardiomyocytes at newborn animals, first of all, at the expense of his protective properties. **Conclusion.** Membrane-protective properties of the drug along with its anti-hypoxic and antioxidant effects can put Cytoflavin in a number of promising drugs with cardiological and cytological protective action, leading to the optimization of energy metabolism in ischemic myocardium and allows it to take its rightful place among the modern drugs which are used to correct disorders of energy metabolism in the ischemic myocardium including pathologies in the neonatal period.

Keywords: hypoxia; myocardium; newborns; rats; sodium nitrite; cytoflavin.

For citation: Zadnipyryany I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P. Cardio- and cytoprotective effect of cytoflavin in terms of experimental perinatal hemic hypoxia *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2016; 60 (4): 64–71. (in Russ).

For correspondence: Sataieva Tatiana Pavlovna, PhD, assistant professor of Medical biology department of Medical Academy named after S.I. Georgievskiy «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky», Crimea, 295006, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7, e-mail: tanzcool@online.ua

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Zadnipyryany I.V., <http://orcid.org/0000-0002-8181-9709>

Tretiakova O.S., <http://orcid.org/0000-0002-2476-0624>

Sataieva T.P., <http://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Введение

Гипоксия плода приводит к нарушению функции жизненно важных систем организма, и прежде всего, головного мозга, сердца, почек [1–5]. Общеизвестно, что дальнейшее качество жизни как новорожденных, так и детей более старшего возраста во многом зависит от тяжести перинатальных осложнений, возникающих в первые часы и дни их жизни [1, 2]. В связи с этим, предотвращение и своевременная коррекция этих нарушений является чрезвычайно актуальной задачей [5, 6]. Одним из последствий гипоксии в период беременности является формирование у новорожденных гипоксической ишемии миокарда, что клинически проявляется транзиторной депрессией сократимости, дисритмией, а в тяжелых случаях — проявлениями сердечной недостаточности [2, 7]. Традиционно ишемия рассматривается как дисбаланс между доставкой оксигенированной крови к миокарду и его потребностью в кислороде. Известно, что сердечная мышца имеет свою «топливную экономику», чутко реагирующую на широкий спектр изменений ее окружения [8]. Несоответствие доставки кислорода потребностям клеток влечет за собой существенное изменение метаболизма кардиомиоцитов. Как известно, сердце «метаболически всеядно» и способно извлекать энергию из окисления свободных жирных кислот, глюкозы, лактата и других окисленных продуктов [8–10]. Следствием активации гликолиза является накопление лактата, разобщение окислительного фосфорилирования, развитие лактоацидоза и перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция. В свою очередь, лактоацидоз активирует фосфо-

липазу A_2 , вызывающую повреждение мембранных структур и иницирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [11]. Результатом этого является формирование гипоксического типа метаболизма, приводящего к нарушению энергетического обмена, что, в конечном итоге, индуцирует снижение сократительной способности миокарда [8, 10].

В последние десятилетия на фармакологическом рынке появился новый класс препаратов — регуляторов энергетического обмена, способных оптимизировать процессы энергообеспечения в ишемизированном органе [8, 9, 11–17]. В основе антиишемического действия препаратов этой группы лежит их способность устранять гипоксический тип метаболизма даже в условиях выраженного дефицита кислорода, благодаря устранению ингибирования сукцинатдегидрогеназы и восстановлению активности быстрого метаболического кластера митохондрий. В результате их применения возрастает утилизация жиров, подавляется гликолиз и образование лактата, устраняется разобщение окислительного фосфорилирования, лактоацидоз, нормализуется концентрация ионизированного Ca^{2+} в клетке и минимизируется активация процессов ПОЛ [8, 9]. К числу таких препаратов следует отнести препарат «Цитофлавин» (НПЦ «Полисан», Санкт-Петербург), имеющий соответствующую доказательную базу, метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность которого обусловлены взаимодополняющим действием важнейших компонентов цикла Кребса: двух метаболитов (янтарной кислоты, инозина) и двух витаминов (никотинамида и рибофлавина) [7, 11–17].

Цель исследования — изучение кардиоцитопротекторного эффекта цитофлавина в условиях перинатальной гипоксии в эксперименте.

Методика

В ходе исследования использовалось потомство (22 крысенок) 15 самок белых крыс Вистар массой 200—250 г, в возрасте 3—4 мес. Для исключения реакции на новизну обстановки перед началом эксперимента их в течение 10 сут. выдерживали в стационарных условиях вивария. При подборе самок определялась фаза эстрального цикла. Животных включали в эксперимент в период диэструса. Для индукции беременности к одному самцу подсаживалось 4 самки. Факт беременности устанавливался при выявлении во влажной мазке сперматозоидов и последующему установившемуся периоду межтечки [11]. Крысы содержались в виварии с естественным освещением при температуре 20—22°C в клетках площадью 0,6 м², не более 4 самок в каждой клетке. За три дня до предполагаемых родов самки помещались в индивидуальные клетки.

Гемическую гипоксию воспроизводили ежедневным (на протяжении всей беременности и в течение первых 7 сут. периода молочного вскармливания) внутрибрюшинным введением всем самкам гипоксанта — нитрита натрия (NaNO₂) в дозе 5 мг/100 г массы тела, вызывающего гемическую (анемическую) сублетальную гипоксию средней степени тяжести [19].

Самкам 1-й группы (n = 7), а также их потомству (10 крысятам) медикаментозная коррекция не проводилась. Самкам 2-й группы (8 самок, 15 крысят) после введения нитрита натрия внутрибрюшинно вводили «Цитофлавин» из расчета 0,5 мл/100 г массы тела животного. Контрольную группу составили 6 новорожденных крысят от 4 интактных животных. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г., закон «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 10 4679-ГД от 01.12.1999). Для оценки последствий перинатальной гипоксии крысят декапировали под эфирной анестезией на 7-е сут. после рождения (согласно классификации, период жизни у этой категории животных с 1 по 7-е сут. после рождения именуется периодом новорожденности) [18].

Исследовали миокард правого и левого желудочков. Срезы миокарда окрашивали гематоксилином и эозином, ГОФП-методом (гематоксин-основной фуксин-пикриновая кислота) с целью выявления очагов ишемического повреждения по Lie. Выявление белка соединительной ткани — виментина (клон V9, Dako) проводили с помощью иммуногистохимическо-

го (двойного пероксидаза-антипероксидазного) метода с использованием иммуногистостейнера «Dako Autostainer» («Dako Cytomation», Дания).

Подготовка материала для ультрамикроскопического исследования осуществляли по стандартной методике. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме УМТП-7 (Украина), окрашивали толуидиновым синим, контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом по Пирсу. Для оценки проницаемости клеточных мембран применялась методика контрастирования гидроокисью лантана по Овертону. Просмотр и фотографирование выполнялись на световом (Olympus CX-1, Япония) и электронном (ПЭМ-125 Selmi, Украина) микроскопах при ускоряющем напряжении 125 кВ.

Для оценки функционального состояния миокарда до момента забоя проводилась регистрация ЭКГ при помощи игольчатых электродов на портативном компьютерном комплексе Cardioperfect.

Морфометрические измерения производили при увеличении 400^x с помощью лицензионной программы Image J. Статистическую обработку проводили в программе Statistica 6.0 с вычислением t-критерия Стьюдента с определением вероятности различия «p» по таблице Фишера—Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Доказано, что миокард новорожденного имеет определенные морфофункциональные особенности: относительное уменьшение количества миофибрилл со снижением функции кальциевых каналов; уменьшение количества митохондрий, понижение активности ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме свободных жирных кислот (карнитиновая недостаточность) [12]. В свою очередь, как известно, увеличение объема стромы сердца с низким содержанием эластических волокон является предпосылками быстрого развития дезадаптивного ремоделирования сердца [6, 12]. Именно поэтому отрицательные воздействия, так называемых «средовых факторов» в период внутриутробного развития оставляют структурный след во всех органах и системах.

У новорожденных животных, которым моделировали гипоксию без коррекции (1-я группа), наблюдается снижение массы тела с $15,11 \pm 0,31$ г (масса сердца в группе контроля) до $11,36 \pm 0,05$ г, что было статистически значимо (ниже нормы на 33,01%). У крысят, рожденных от самок крыс, получавших в качестве кардиопротектора «Цитофлавин», масса тела составила $12,84 \pm 0,27$ г, что было на 17,67% ($p \leq 0,05$) ниже контроля, но тем не менее было значимо выше соответствующих показателей без коррекции (на 15,32%).

Морфологическое исследование миокарда крысят 1-й группы выявило признаки прогрессирующего ишемического процесса в сердце, что совпадает с данными литературы [8]. Морфологические проявления у животных этой группы характеризовались, в первую очередь, неравномерно выраженным периваскулярным отёком. Помимо этого, выявлялись участки тканей, имеющие морфологические признаки дистрофии и некроза, что проявлялось отсутствием поперечной исчерченности, гомогенизацией цитоплазмы, или появлением в ней значительных размеров просветлений, свидетельствующих о деструктивных процессах (рис. 1, а).

При окраске гематоксилин-эозином в группе без применения протектора морфометрически выявлено статистически значимое уменьшение длины и площади кардиомиоцитов соответственно на 31,25% и 20,11% по сравнению с контролем, что свидетельствует об их как гипоксическом, так и ишемическом повреждении (таблица).

В то же время в периваскулярном пространстве у крысят определялись утолщенные прослойки виментина — белка соединительной ткани мезодермального происхождения, который, вероятно, замещал утраченные кардиомиоциты. Известно, что подобные процессы фиброгенеза приводят к затруднению транспорта питательных субстратов и кислорода к рабочим клеткам, что, безусловно, еще более усугубляет ишемические и гипоксические изменения сократительного аппарата кардиомиоцитов в условиях гемической гипоксии (рис. 1, б). В этих же участках отмечается выраженная фуксинофилия, что подтверждает развитие ишемии кардиомиоцитов и массивного интерстициального отека (рис. 1, в).

Об ухудшении сократительной функции кардиомиоцитов опосредованно можно судить по наличию признаков расстройств кровообращения, проявлявшихся в виде полнокровия сосудов как капиллярного русла, так и сосудов более крупного калибра, а также появлению мелких кровоизлияний.

На ультраструктурном уровне миокард новорожденных крыс в норме представлен преимущественно сократительными кардиомиоцитами и компонентами

гемомикроциркуляторного русла [20—22]. При исследовании ультраструктуры сердечной мышцы подопытных животных 1-й группы были выявлены округлые неоднородные по размерам клетки сократительного миокарда, окруженные многочисленными кардиомиоцитами с признаками дистрофии. О развитии дистрофии миокарда свидетельствуют и другие морфологические проявления в виде снижения количества гранул гликогена, конденсации рибонуклеопротеидов вблизи кариолеммы, и значительного просветления нуклеоплазмы. Ряд сократительных кардиомиоцитов имел признаки необратимых деструктивных процессов: повреждение сарколеммы, фрагментация ядер по типу апоптоза, разрушением мембран митохондрий с тотальным и субтотальным лизисом крист. Отмечалось появление электронноплотных включений в цитоплазме клеток, что является свидетельством отложений в ней липидов и ионов кальция. Все эти процессы развивались на фоне выраженного внутриклеточного отека, о чем свидетельствует появление остроконечных инвагинатов кариолеммы, что, как известно, является патогномичным признаком развития отека клетки, вызванного нарушением проницаемости сарколеммы (рис. 1, г) [20]. О тяжести процесса, его необратимости свидетельствует также выявление контрактурных изменений кардиомиоцитов в виде ригорных комплексов (полос пересокращения миофибрилярного аппарата) (рис. 1, д). Расширение цистерн саркоплазматической сети, литические повреждения митохондрий, сопровождающиеся накоплением в них электронноплотных включений, явились следствием необратимых нарушений проницаемости сарколеммы, свидетельством чего явилось обнаружение частиц коллоидного лантана во внутримитохондриальном пространстве.

Морфологические изменения миокарда нашли свое отражение в нарушении автоматизма сердца, что проявлялось в виде номотопных и гетеротопных дизритмий: так, при регистрации ЭКГ у новорожденных крысят 1-й группы наряду с брадикардией (менее 330 уд./мин) у некоторых, были выявлены «залпы» суправентрикулярной экстрасистолии на фоне выраженной брадикардии (рис. 1, е).

Таблица

Морфометрические показатели миокарда новорожденных крысят, $X \pm S_x$

Показатель	Контроль (норма) (n = 6)	Введение NaNO ₂ (n = 10)	Введение NaNO ₂ + Цитофлавин (n = 15)
Длина кардиомиоцитов, мкм	54,13 ± 3,15	41,24 ± 2,61*	46,12 ± 3,29*
Площадь кардиомиоцитов, мкм ²	324,36 ± 24,53	270,03 ± 20,14*	284,52 ± 6,11*
Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм	4,12 ± 0,31	3,89 ± 0,16	3,99 ± 0,17
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	18,31 ± 2,18	15,45 ± 3,16	16,43 ± 0,16
Примечание. * — p ≤ 0,05 по сравнению с контролем.			

В то же время введение препарата «Цитофлавин» беременным самкам оказывало существенное позитивное влияние на морфологическую картину ишемизированного миокарда новорожденных крысят, что проявлялось в виде снижения степени повреждения кардиомиоцитов: клетки сердца сохраняли поперечную исчерченность, в них отсутствовали признаки глубокой дистрофии, необратимой деструкции и выраженного интерстициального отека (рис. 2, а). Изменения со стороны сосудов в таких участках сводились к чередованию резко выраженного полнокровия и спазма сосудов гемомикроциркуляторного русла.

При морфометрии выявлено статистически значимое уменьшение длины и площади кардиомиоцитов по сравнению с контролем (на 14,79% и 12,28% соответственно), что превышало аналогичные показатели в 1-й группе без применения протектора на 20,46% и 7,38% соответственно, что свидетельствует о цитопротекторном эффекте «Цитофлавина» (таблица). Тонкие и умеренно выраженные виментиновые структуры экспрессировались в основном периваскулярно, что можно расценивать как отражение компенсаторных процессов (рис. 2, б). Цитоплазма большинства

кардиомиоцитов имела желто-зеленое окрашивание с мелкими диффузными фуксинофильными включениями, что свидетельствует об уменьшении тяжести ишемии (рис. 2, в). Полученные в ходе исследования данные совпадают с результатами других авторов [12].

На ультраструктурном уровне у крысят 2-й группы в кардиомиоцитах выявлялись признаки повреждений преимущественно обратимого характера. Эти изменения заключались в неравномерном распределении нуклеарного хроматина, очаговом лизисе крист митохондрий, причем большинство митохондрий сохраняли свою нормальную структуру и не содержали электронноплотных включений, что свидетельствовало о сохранности их мембран. Подтверждением нормализации проницаемости как непосредственно клеточных, так и внутриклеточных мембран явилось отсутствие частиц коллоидного лантана во внутриклеточном и внутримитохондриальном пространстве. В то же время наряду с интактными гетерогенными органеллами, в этих же кардиомиоцитах встречались крупные митохондрии с лизированными кристами. Некоторые сократительные кардиомиоциты имели крупные ядра округлой формы с ядрышками, сни-

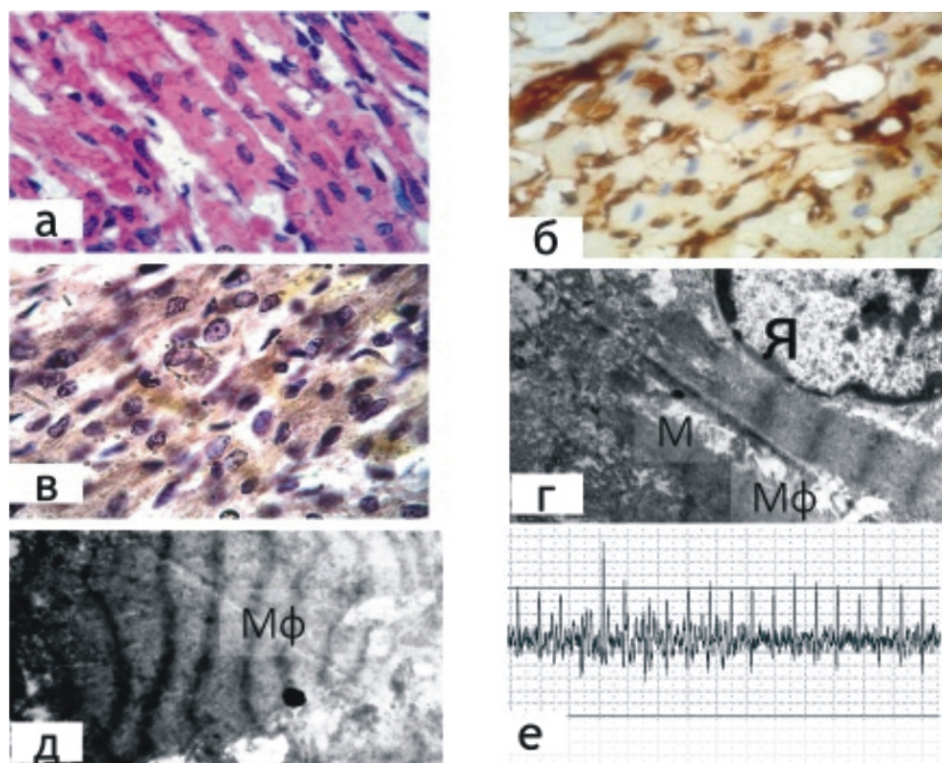


Рис. 1. Изменения миокарда новорожденных крысят, перенесших перинатальную гемическую гипоксию. а — признаки смешанной дистрофии кардиомиоцитов, миокард имеет «ячеистый» вид за счет выраженного отека и гибели кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, x400; б — повышенная экспрессия виментина в интерстиции. Иммунопозитивное окрашивание Envision. x1000; в — выраженная фуксинофилия цитоплазмы кардиомиоцитов в сочетании с резким интерстициальным отеком. Окраска ГОФП-методом. x1000; г — неравномерная конденсация хроматина, формирование остроконечных инвагинатов ядра (Я), деструкция митохондриальных крист (М) и миофибрилл (Мф). ТЭМ. x16000; д — ригорные комплексы (Мф). ТЭМ. x18000; е — extrasystolia на фоне брадикардии.

женное количество миофибрилл и большое количество близко расположенных гетерогенных митохондрий с плотноупакованными кристами, что является отражением компенсаторных процессов (рис. 2, г). В миокарде животных этой группы отсутствовали ригорные комплексы, что свидетельствует об обратимости процессов, происходящих в миокарде.

Профилактическое введение самкам цитофлавина устраняло гетеротопные нарушения ритма у их потомства: несмотря на наличие брадикардии (350—450 уд./мин), в данной группе случаев экстрасистолии не было зарегистрировано.

Таким образом, в сердце новорожденных крысят в условиях перинатальной гипоксии развиваются обратимые, а в тяжелых случаях, — необратимые изменения кардиомиоцитов, что является отражением не только гипоксического повреждения сердечной мышцы, но и свидетельством развития ишемических процессов в миокарде [9, 12, 20—22].

В то же время применение регулятора энергетического обмена цитофлавина привело к ликвидации дисметаболизма миокарда, о чем опосредованно можно судить по стабилизации проницаемости клеточных

мембран, вероятно, за счет защиты кальциевых каналов от действия продуктов ПОЛ, что нашло отражение и на ультраструктурном уровне в виде отсутствия признаков необратимых изменений миокарда с большей сохранностью, по сравнению с животными 1-й группы, мембран кардиомиоцитов, их органелл (прежде всего митохондрий), отсутствия электронноплотных включений, нормализации структуры миофибрилл и других морфологических изменений.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о способности цитофлавина оказывать антигипоксический, антиоксидантный эффекты [11, 12, 16, 17]. Так, использование цитофлавина в группе животных с экспериментальной ишемией миокарда привело к положительным метаболическим эффектам в виде активации ферментного звена антиоксидантной системы при одновременном снижении содержания промежуточных продуктов липопероксидации [14, 17].

Эти эффекты цитофлавина обусловлены прежде всего потенцирующим действием его составляющих: янтарной кислоты, рибофлавина (витамина В₂), никотинамида (витамина РР), рибоксина (Инозина)

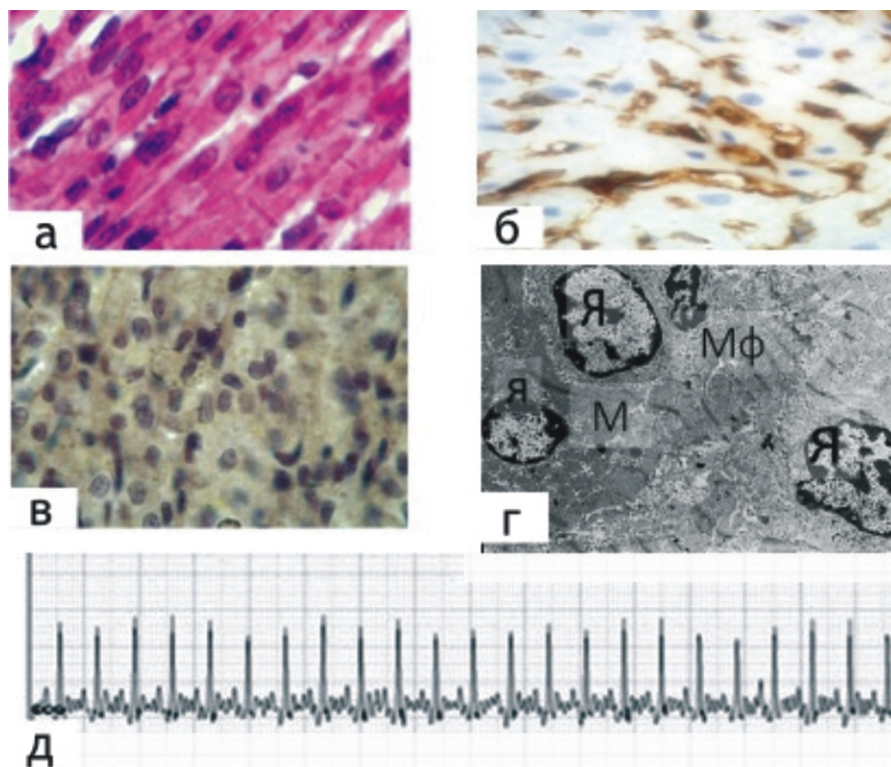


Рис. 2. Морфологические изменения миокарда новорожденных крысят при введении цитофлавина.

а — умеренно выраженный интерстициальный отек миокарда. Окраска гематоксилином и эозином x400; б — умеренная экспрессия виментина в интерстициальном пространстве. Иммунопозитивное окрашивание Envision. x1000; в — умеренная фуксинофилия цитоплазмы кардиомиоцитов. Окраска ГОФП-методом. x400; г — ядра кардиомиоцитов округлой формы с сохранением неравномерной конденсации хроматина (Я), появление гетерогенных митохондрий с плотно упакованными митохондриальными кристами (М). ТЭМ. x10 000; д — ЭКГ: умеренная брадикардия (410 уд./мин) у новорожденных крысят 2-й группы.

[14, 16]. Янтарная кислота в сочетании с коферментами цикла Кребса не только улучшает тканевое дыхание за счет активации транспорта электронов в митохондриях, но и подавляет ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы, улучшая структуру и функцию мембраны клеток [13, 16]. Кроме того, компоненты препарата усиливают компенсаторную активацию аэробного гликолиза и активируют энергосинтезирующую функцию митохондрий, необходимую для поддержания нормальной работы миокарда [8].

Эти эффекты изучаемого препарата «Цитофлавин» нашли свое отражение в минимизации изменений миокарда новорожденных крысят, матери которых во время беременности получали соответствующую терапию. Это коррелирует с результатами клинических наблюдений, в частности, многоцентрового исследования клинической эффективности цитофлавина у 30 новорожденных детей с постгипоксическим повреждением миокарда на фоне церебральной ишемии I — II степени [7]. В ходе этого исследования было установлено, что наряду с улучшением общего состояния, у пациентов в более короткие сроки по сравнению с контролем происходила ликвидация гипоксии и электрической нестабильности миокарда, изменений реполяризации. Снижался энергетический дефицит, регистрировалась положительная динамика насосной и сократительной функции миокарда как в период терапии в стационаре, так и при катамнестическом наблюдении в течение первых 6 мес. жизни младенцев.

И это весьма значимо, имеет практическое значение, так как перечень парентеральных препаратов, обладающих кардиоцитопротекторным эффектом в неонатологии, крайне ограничен. А, как известно, в современной неонатальной практике 80—90% препаратов назначаются по принципу off label, т.е. без проведения клинических испытаний — путем экстраполяции данных, полученных при их исследовании в том числе и во «взрослой популяции» [16].

Выводы

1. Гемическая гипоксия, индуцированная нитросоединениями, оказывает выраженное повреждающее действие на сократительные кардиомиоциты новорожденных крысят, которое проявляется в виде гипоксических и ишемических изменений, обусловленных, прежде всего, нарушением целостности клеточных и митохондриальных мембран, приводит к формированию гипоксического типа метаболизма в сердечной мышце, нарушению энергетического обмена в ней, что нашло отражение в нарушении автоматизма миокарда у подопытных животных.

2. Применение препарата «Цитофлавин» у беременных самок в эксперименте позволяет снизить степень повреждения кардиомиоцитов у новорожденных животных, в первую очередь, за счет его мембранопротекторных свойств, что проявлялось в виде сохранности как мембран самих кардиомиоцитов, так и их оргanelл. Комплексное влияние компонентов препарата способствует минимизации проявлений дистрофии кардиомиоцитов, интерстициального отека, фиброгенеза и нарушений кровообращения, что обеспечивает функциональную сохранность миокарда.

3. Мембранопротекторные свойства препарата наряду с его антигипоксическим и антиоксидантным эффектами ставят «Цитофлавин» в ряд перспективных средств с кардиоцитопротекторным действием, приводящим к оптимизации энергетического обмена ишемизированного миокарда и позволяет ему занять достойное место в ряду современных препаратов, используемых для коррекции нарушения энергетического обмена в ишемизированном миокарде, в том числе и в неонатальном периоде.

References

1. Bokeria E.L. Heart rhythm disturbances at newborn children with hypoxemic and ischemic encephalopathy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2001; 46(1):19-21. (In Russ.)
2. Kislenco O.A., Kotlukova N.P., Rybalko O.N. Diagnostic value of various markers of myocardial dysfunction at children of chest age with pathology of cardiovascular system. *Pediatriya*. 2011; 5: 6-1. (In Russ.)
3. Tretiakova O.S., Zadniprianyi I.V. Perinatal hypoxia and phenomenon of the «deafened» myocardium of newborns. *Sovremennaya pediatriya*. 2007; 4(17): 177-0. (In Russ.)
4. Adams J.M., Garson A., Bricker J.T., McNamara D.G. *Neonatology. The science and practice of pediatric cardiology*. Philadelphia — London. 2000; 3: 2477-89.
5. Patterson A.J., Zhang L. Hypoxia and fetal heart development. *Curr. Mol. Med.* 2011; 10(7): 653-66.
6. Lebedeva O.V., CHerkasov N.S., CHechukhin V.M. Clinical value of use of a reamberin in prophylaxis of cerebral and cardiovascular complications at newborns with very low and extremely low body weight. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2010; 2: 19-9. (In Russ.)
7. Degtiareva E.A., Romantcov M.G., Mikheeva A.A., Avakian A. Zhdanova O. I. Correction of post-hypoxemic injuries of a myocardium at newborn children with cerebral ischemia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010; 73(10): 17-20. (In Russ.)
8. Zhitnikova L.M. Metabolic therapy, or cardiocytopenation — as a necessary component of the combined therapy of cardiovascular diseases. *RMZH*. 2012; 4: 137. (In Russ.)
9. Kukes V.G., Gorbach T.V. Romashchenko O.V. Efficiency of metabolic medicines in case of experimental ischemia of a myocardium. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2015; 5: 86-8. (In Russ.)

10. Trifonova O.Yu., Khazanov V.A. Myocardium ischemia: haemodynamic and metabolic aspects. *Farmatsevticheskiy vestnik*. 2004; 5: 14. (In Russ.)
11. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romantsov M.G. Pathogenetic justification of expediency of use of cytoflavinum at ischemic damage of a myocardium. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2005; 1: 20-1. (In Russ.)
12. Bul'on V.V., KHnychenko L.K., Sapronov N.S., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E. Cytoflavine correction of ischemic myocardial damage consequences. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002; 65(1): 27-9. (In Russ.)
13. Degtjareva E.A., Kovalenko A.L., Romantsov M.G., Rogatkin S.O. Cytoflavin — the first experience of application in children's practice (clinical review on materials of randomized researches). *Rossityskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2011; 1: 27-31. (In Russ.)
14. Gorbach T.V., Romashhenko O.V., Rumbesht V.V. Clinical and experimental study of efficiency of a cytoflavin in case of myocardium ischemia. *Vestnik problem biologii i meditsini*. 2013; 2(100): 196-0. (In Russ.)
15. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153(3): 336-9.
16. Degtjareva E.A., Zhdanova O.I., Miheeva A.A., Avakjan A.A. Some aspects of remedial treatment and primary rehabilitation of children with cerebrocardial syndrome. *Kardiosomatika*. 2011; 1:18-3. (In Russ.)
17. Zadnipyryany I.V., Tret'yakova O.S., Sataeva T.P. Investigation of the antioxidant activity and cardioprotective effect of reamberin and cytoflavin in newborn rats exposed to chronic hemic hypoxia. *Arkhiv patologii*. 2015; 77(6): 39-4. DOI:10.17116/patol201577639-44. (In Russ.)
18. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I. *Laboratory animals. [Laboratornie zhivotnie]*. Kiev.: Vishha shkola; 1974. (In Russ.)
19. Cherkesova D.U., Omarov M.-S.A. Experimental model of a pre-natal nitritny hypoxia. *Bjulleten' Dagestanskogo nauchnogo centra RAN. «Medicina. Nauka i praktika»*. 1995; 1:44-46. (In Russ.)
20. Zadnipyryany I.V., Tret'yakova O.S., Sataeva T.P. Ultrastructure of a myocardium of newborn infant rats in the conditions of a chronic heamic hypoxia. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmaciya*. 2015; 4 (201): 72-6. (In Russ.)
21. Zadnipyryany I.V., Tret'yakova O.S. Restructuring of a myocardium at a perinatal hypoxia in experimental conditions. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2011; 1(1): 40-4.
22. Zadnipyryany I.V., Sataeva T.P. Neonatal rat myocardium survival in terms of chronic hemic hypoxia. *In the world of scientific discovery*. 2014; 58(10): 281-90.

Сведения об авторах:

Заднипряный Игорь Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: zadnipyryany@gmail.com

Третьякова Ольга Степановна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения