

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-12

## ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т. П. Вишневецкая<sup>1</sup>, А. А. Дёмкина<sup>1</sup>, М. О. Леонтьева<sup>1</sup>, В. А. Сальникова<sup>1</sup>,  
Е. А. Белогурова<sup>1</sup>, А. А. Урюпина<sup>1</sup>, Т. А. Сергеева<sup>1,2,3</sup>, Т. А. Жиганова<sup>1</sup>

В экспериментальном исследовании, выполненном на крысах, изучено влияние цитофлавина при внутривенном введении на сердечно-сосудистую систему в сравнении с адреналином. Животные были разделены на 2 группы: 12 крысам основной группы в хвостовую вену однократно внутривенно вводили цитофлавин в дозе 1,5 мг/кг; 6 крысам контрольной группы однократно вводили адреналин в дозе 0,1 мг/кг, выбранный в качестве препарата сравнения. Цитофлавин повышал среднее АД на 5 мин после введения на 9 %, при этом его эффект не отличался от такового для адреналина. На 10 и 15 мин прессорный эффект цитофлавина был менее выраженным, по сравнению с эффектом адреналина, и не сопровождался тахикардией. Цитофлавин достоверно снижал величину зубца R на 24 % ( $p = 0,045$ ), в то время как адреналин достоверно снижал величину зубца P на 28 % ( $p = 0,046$ ). Через 20 мин в группе крыс, получавших цитофлавин, частота сокращений сердца не менялась, в то время как в группе животных, которым вводили адреналин, — достоверно повышалась на 5,5 % ( $p = 0,05$ ).

**Ключевые слова:** сукцинат; цитофлавин; адреналин; артериальное давление; крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений исследований в современной фармакологии является изучение GPR91 рецепторов (G-protein-coupled receptors 91), их локализации в организме, механизма активации и возможных путей фармакологического воздействия.

В новой транскрипции, связанной с идентифицированными эндогенными лигандами, этот рецептор получил обозначение SUCNR1. Эндогенным лигандом SUCNR1 является сукцинат. У человека и экспериментальных животных эти лиганды обнаружены в почках, печени, клетках крови, жировой ткани, сетчатке, нервной ткани. В лабораторных исследованиях активация GPR91 рецепторов, приводящая к повышению содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , наблюдалась при концентрации внеклеточного сукцината, значительно превышающей его содержание в плазме крови [6, 7]. Внутривенное введение сукцината крысам приводит к повышению уровня ренина плазмы крови и умеренному повышению артериального давления (АД). Эффект

отсутствует у GPR91-дефицитных животных. В связи с этим сукцинат является одним из возможных метаболических регуляторов ренин-ангиотензиновой системы [3, 8].

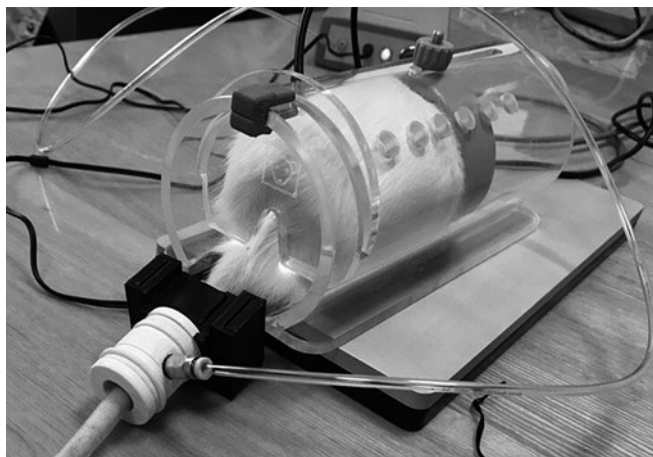
Одним из сукцинатсодержащих препаратов является цитофлавин (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, г. Санкт-Петербург), комплексное лекарственное средство, содержащее янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид и рибоксин. Известно, что сукцинат, входящий в состав препарата цитофлавин, участвует как минимум в 3 метаболических реакциях, каждая из которых сопровождается выработкой энергии в форме АТФ. Увеличение количества сукцината позволяет фосфорилировать большее число белков. Чем больше вводимая доза препарата, тем с большей силой активируется сукцинатоксидазное окисление. Также в состав препарата входит предшественник флавинадениндуклеотида (ФАД) — рибофлавин, что позволяет обеспечить многие важнейшие для производства энергии реакции. Цитофлавин вводится внутривенно капельно на 5 % растворе глюкозы или физиологическом растворе по следующим показаниям: острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая ишемия мозговой ткани, посленаркотическое угнетение сознания, последствия нарушений кровообращения мозга, эндотоксикозы, хроническое или острое отравление с гипоксической и токсической энцефалопатией, астенический синдром с наличием утомляемости и недомогания [1, 2].

Способность сукцината и цитофлавина влиять на АД ранее не изучали, хотя механизм действия сукци-

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова” Минздрава России, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47.

<sup>2</sup> ФГОУВФО “Санкт-Петербургский государственный университет”, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9.

<sup>3</sup> ФГБУЗ “Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук”, Россия, 194017, Санкт-Петербург, проспект Тореза, д. 72, лит. А.



Рейстрейнер с нагревательной платформой.

ната и других компонентов цитофлавина дает возможность предположить способность препарата повышать АД, что может быть использовано для терапии острой гипотензии в клинике.

Средствами устранения острой гипотензии в настоящее время являются адреналин (эпинефрин) и мезатон (фенилэфрин). Адреналин активирует  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы (АР) и обладает дозозависимым эффектом с активацией  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР в малых дозах и затем —  $\alpha$ -АР при дальнейшем увеличении дозы. Незизбирательность действия препарата проявляется развитием тахикардии и гипергликемии. Кроме того, адреналин может ослаблять эффекты наркотических анальгетиков и снотворных средств; провоцировать развитие аритмий в комбинации с общими анестетиками, лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT и т.д.

Мезатон оказывает прямое стимулирующее действие преимущественно на  $\alpha_1$ -АР. При системном применении препарат вызывает сужение артериол, повышает сосудистый тонус и АД. Мезатон не так резко, как адреналин, повышает АД, действуя более длительное время, поскольку более устойчив и не разрушается КОМТ, однако снижает сердечный выброс и ухудшает тканевую кровотоки, что может быть опасно для пациентов с сердечной недостаточностью и проявлениями ишемии разных органов. Как и в случае адреналина, применение мезатона на фоне галотанового наркоза может сопровождаться развитием аритмий.

Оба препарата с осторожностью назначают при ИБС, особенно после недавно перенесенного инфаркта миокарда, сахарном диабете, желудочковых аритмиях, тиреотоксикозе, пациентам пожилого возраста. После продолжительного внутривенного введения дозу препаратов необходимо уменьшать постепенно для предотвращения синдрома “отмены” (повторного снижения АД).

Таким образом, поиск препарата с гипертензивным эффектом, обладающим минимальными побочными эффектами, является актуальной задачей.

Целью настоящего экспериментального исследования стало изучение влияния цитофлавина на некоторые показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в сравнении с адреналином.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России (г. Санкт-Петербург) в лаборатории безопасности лекарственных средств (зав. лабораторией проф. Т. Н. Саватеева). Животных содержали в виварии, оборудованной согласно требованиям СП 2.2.1.3218-14 [5]. Исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” от 18 марта 1986 г. и согласно Приказу Минздрава России от 01.04.2016 г. № 119н [4]. Дизайн исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова МЗ России (Протокол № 1/5 от 04.02.2018).

В эксперименте 18 крыс массой от 180 до 200 г разделили на 2 группы: 12 крысам (6 самцам и 6 самкам) основной группы в латеральную хвостовую вену однократно вводили внутривенно цитофлавин в дозе 1,5 мл/кг (в пересчете на сукцинат — 150 мг/кг). 6 крысам (самкам) контрольной группы однократно вводили адреналин (эпинефрин) в дозе 0,1 мг/кг [1].

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по частоте сокращений сердца (ЧСС), АД, параметрам ЭКГ. Уровень АД определяли до введения препаратов и через 5, 10 и 15 мин после введения, а ЧСС и ЭКГ до и через 20 мин после введения исследуемых веществ электрокардиографом “Поли-Спектр-8/В” (Нейрософт, Россия) в стандартных отведениях (I, II, III). Крыс фиксировали в руке исследователя, на свободные от шерсти участки кожи крысы наносили электродный гель, затем закрепляли электроды и проводили регистрацию ЭКГ. Достоверность результатов ЭКГ повышали антитреморным фильтром, встроенным в данный прибор. Для регистрации АД и ЧСС была применена неинвазивного измерения АД грызунов “Систола” (“Нейроботикс”, г. Москва) и автономная нагревательная платформа-термостат “Флогистон” (“Нейроботикс”, г. Москва).

Каждая крыса по очереди была помещена в удерживающее устройство (рейстрейнер) для фиксации грызунов (рисунок).

После нагревания и десятиминутной адаптации животного в рейстрейнере проводили фоновое измерение АД и ЧСС. Анализ полученных данных проводили общепринятым методом, рассчитывая среднее АД с помощью формулы:  $(2 \cdot \text{диастолическое АД} + \text{систолическое АД})/3$  [9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 7.0. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Уилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики уровня среднего АД на введение препаратов выявил повышение показателя в обеих группах (табл. 1).

Введение цитофлавина сопровождалось достоверным повышением систолического АД, диастолического АД и среднего АД, по сравнению с исходными значениями. Если рассматривать изменение среднего АД — показателя, который интегрирует динамику изменений систолического и диастолического АД, через 5 мин после введения это значение возросло на 8,75 %, через 10 мин — на 8,19 %, а через 15 мин — на 12,95 %. В то время как под влиянием адреналина изменения носили более выраженный характер: через 5 мин после введения препарата среднее АД увеличилось на 26,82 %, через 10 мин — на 37,41 %, а через 15 мин — на 48,36 %. Таким образом, эффект адреналина был ожидаемо более выраженным.

При сравнении показателей среднего АД между группами цитофлавина и адреналина по эффективности цитофлавин не уступал адреналину, а на 10 и 15 мин эффект адреналина значительно превышал таковой для цитофлавина.

Влияние адреналина на диастолическое АД было достоверно выше, чем у цитофлавина уже с 5 мин после введения, что указывает на меньший вазопрессорный эффект цитофлавина. Такая же динамика наблюдалась по влиянию на показатели среднего АД.

Анализ результатов влияния препаратов на ЧСС и ЭКГ выявил, что через 20 мин у животных группы цитофлавина ЧСС не менялась, в то время как в группе адреналина — достоверно повышалась на 5,48 % (табл. 2). Из показателей ЭКГ при введении адреналина достоверно снижался вольтаж зубца R, в то время

Таблица 1. Влияние адреналина (0,1 мг/кг) и цитофлавина (1,5 мл/кг) при однократном внутривенном введении на артериальное давление у крыс ( $M \pm m$ )

	АД	I группа – цитофлавин (n = 12)	II группа – адреналин (n = 6)
До введения	систолическое	132,67 ± 2,75	117,83 ± 3,50
	диастолическое	112,47 ± 3,14	78,83 ± 2,69
	среднее	119,08 ± 2,85	91,33 ± 2,95
5 мин	систолическое	144,00 ± 3,90*	138,33 ± 2,38*
	диастолическое	122,08 ± 2,60*	104,50 ± 3,67*
	среднее	129,50 ± 2,80*#	115,83 ± 2,88*#
10 мин	систолическое	143,92 ± 2,80*	148,83 ± 2,12*
	диастолическое	121,50 ± 3,18*	113,67 ± 3,21*
	среднее	128,83 ± 2,94*	125,5 ± 3,10*
15 мин	систолическое	147,50 ± 3,65*	157,00 ± 2,12*
	диастолическое	128,00 ± 3,53*	130,17 ± 2,99*
	среднее	134,50 ± 3,48*	135,50 ± 2,53*

\*  $p < 0,05$  при сравнении со значением до введения препарата;

#  $p < 0,05$  при сравнении со значением между группами препаратов.

как в группе цитофлавина достоверно снижался вольтаж зубца R.

Таким образом, показано, что внутривенное введение цитофлавина вызывает умеренный гипертензивный эффект, проявляющийся в более “плавном”, по сравнению с адреналином, постепенном повышении АД без сопутствующей тахикардии, наблюдаемой при применении адреналина, что может являться преимуществом цитофлавина.

Влияние цитофлавина на ЭКГ сопровождается достоверным снижением вольтажа зубца R, что косвенно может указывать на снижение скорости возбуждения желудочков и менее аритмогенное действие, по сравнению с адреналином.

Выявленный умеренный гипертензивный эффект цитофлавина характеризуется постепенным подъемом артериального давления без сопутствующего повышения ЧСС. Возможный механизм прессорного действия связан с тем, что сукцинат, входящий в состав цитофлавина, является одним из регуляторов высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата почек

Таблица 2. Влияние адреналина (0,1 мг/кг) и цитофлавина (1,5 мл/кг) при однократном внутривенном введении на показатели ЭКГ ( $M \pm m$ )

Показатель	I группа – цитофлавин (n = 12)		II группа – адреналин (n = 6)	
	до введения	через 20 мин	до введения	через 20 мин
ЧСС, ударов/мин	494,08 ± 14,20	484,83 ± 13,19	501,17 ± 8,78	528,67 ± 7,69*
P, мВ	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01#	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01*#
R, мВ	0,49 ± 0,04	0,37 ± 0,02*#	0,37 ± 0,03	0,28 ± 0,03#
PQ, мс	40,58 ± 1,36	38,67 ± 1,20	42,17 ± 0,87	41,5 ± 1,57
QT, мс	67,25 ± 1,36	64,17 ± 1,58	66,0 ± 1,79	65,17 ± 1,00

\*  $p < 0,05$  при сравнении со значением до введения препарата;

#  $p < 0,05$  при сравнении со значением между группами препаратов.

через SUCNR1-рецепторы. Показано, что перфузия сукцината индуцирует выброс ренина [3].

Эффекты, развивающиеся при внутривенном введении цитофлавина в дозе 1,5 мл/кг, требуют дальнейшего изучения для потенциального использования препарата в клинической практике для повышения АД.

## ВЫВОДЫ

1. Цитофлавин при внутривенном введении крысам в дозе 1,5 мл/кг (150 мг сукцината на кг) повышает среднее АД на 5 мин после введения на 9 %, при этом его эффект не отличается от такового для адреналина (0,1 мг/кг).

2. На 10 и 15 мин после введения цитофлавина вазопрессорный эффект не сопровождался тахикардией.

3. Выявлено, что цитофлавин снижает вольтаж зубца R на 24 %,  $p = 0,045$ , в то время как адреналин достоверно снижал вольтаж зубца R на 28 %,  $p = 0,046$ , по сравнению с исходным состоянием.

4. У животных группы цитофлавина ЧСС не отличалась от контроля, в то время как в группе адреналина достоверно повышалась на 5,5 % ( $p \leq 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. В. В. Валеев, А. Л. Коваленко, Е. В. Таликова и др., *Антибиот. и химиотер.*, **60**(9/10), 33 – 37 (2015).
3. С. В. Оковитый, С. В. Радько, Е. Б. Шустов, *Хим.-фарм. журн.*, **49**(9), 3 – 7 (2015).
4. Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 119н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”, Москва (2016).
5. СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”, Москва (2014).
6. M. C. Fonseca, C. J. Aguiar, J. A. Franco, *Rev. Cell Commun. Signal*, **12**, 14:3 (2016); doi: 10.1186 / s12964 – 016 – 0126 – 1.
7. J. Gilissen, F. Jouret, B. Pirotte, *Rev. Pharmacol. Ther.*, **15**(1), 56 – 65 (2016); doi: 10.1016 / j.pharmthera.2016.01.008. Epub 2016 Jan 22.
8. Y.-T. Lu, L. Z. Li, Y.-L. Yang, *Cell Death Dis.*, **4**, **9**(6), 672 (2018); doi: 10.1038 / s41419 – 018 – 0708 – 5.
9. <http://medicalcalc.ru>, Медицинский калькулятор.

Поступила 23.09.20

## EFFECT OF CYTOFLAVIN ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM PARAMETERS IN EXPERIMENT

T. P. Vishnevetskaya<sup>1</sup>, A. A. Demkina<sup>1</sup>, M. O. Leont'eva<sup>1</sup>, V. A. Sal'nikova<sup>1</sup>,  
E. A. Belogurova<sup>1</sup>, A. A. Uryupina<sup>1</sup>, T. A. Sergeeva<sup>1,2,3</sup>, and T. A. Zhiganova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Piskarevsky prosp. 47, St. Petersburg, 195067 Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab. 7 – 9, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Maurice Thorez prosp. 72/A, St. Petersburg, 194017 Russia

The effect of cytoflavin bolus (i.v.) injection on the cardiovascular system was studied in experiment on rats in comparison to adrenaline. A total of 18 rats were divided into two groups: 12 rats in the test group were injected cytoflavin bolus into the tail vein at 1.5 mL/kg; 6 rats in the control group were injected adrenaline (epinephrine) bolus at 0.1 mg/kg for the comparison, as this drug is used in clinical practice for hypotension treatment. Cytoflavin increased the median arterial pressure (AP) by 9% in 5 min after injection, and the effect was similar to that produced by epinephrine. At 10 and 15 min after cytoflavin administration, the AP increase was less pronounced than in the group treated with epinephrine, and was not accompanied by tachycardia in contrast to the case of epinephrine administration. Cytoflavin reliably decreased R wave voltage by 24% ( $p = 0.045$ ), while epinephrine decreased R wave voltage by 28% ( $p = 0.046$ ) relative to the baseline. In 20 min after cytoflavin administration the heart rate remained unchanged, while that in the group injected with epinephrine was clearly increased by 5.5%, ( $p = 0.05$ ).

**Keywords:** succinate; cytoflavin; epinephrine; adrenaline; blood pressure; rats.