

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ**

---

**ЭНЕРГОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ  
ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ  
КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ****ИСЛОМУДДИН Айниддинович ЮНУСОВ**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ; кафедра фармакологии, докторант, канд. мед. наук;  
акад. Лебедева ул., 6; Санкт-Петербург, 194044, Россия, тел.: +7 (812) 542-43-97

**ИРИНА ВИКТОРОВНА ЗАРУБИНА**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ; кафедра фармакологии, ведущий научный сотрудник, д-р  
биол. наук, профессор;  
акад. Лебедева ул., 6; Санкт-Петербург, 194044, Россия, тел.: +7 (812) 542-43-97, e-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru

**Резюме**

---

В эксперименте на крысах показано, что тяжелая компрессионная травма мягких тканей конечностей сопровождается лактацидозом и снижением энергетического потенциала печени. Введение травмированным животным цитофлавина приводит к предупреждению развития лактацидоза и к увеличению в печени содержания АТФ, цАМФ и снижению содержания АДФ и АМФ, что восстанавливает энергетический потенциал адениннуклеотидов печени.

Юнусов И.А., Зарубина И.В. ЭНЕРГОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ КОМПРЕССИОННОЙ ТРАВМЕ КОНЕЧНОСТЕЙ // Психофармакол. биол. наркол. 2009. Т. 9, № 1–2. С. 2540–2545.

**Ключевые слова**

---

тяжелая механическая травма конечностей; энергетика; печень; цитофлавин

**ВВЕДЕНИЕ**

Тяжелые механические травмы конечностей по типу синдрома длительного сдавления сопровождаются нарушениями метаболизма печени и в первую очередь, ее биоэнергетики. Метаболические нарушения в печени обусловлены расстройствами центральной гемодинамики и регионарного кровотока, анемизацией печени и повреждением ее клеточных структур токсичными продуктами аутолиза травмированных тканей [10, 13]. Выделяемые при ишемии токсины повышают проницаемость митохондриальных мембран и снижают скорость дыхания и фосфорилирования, что приводит к уменьшению энергетического потенциала печени и нарушению ряда ее энергозависимых специфических функций [9]. Многочисленные патогенетические факторы синдрома длительного раздавливания сопровождаются комплексом структурных и функциональных нарушений, что в конечном итоге вызывает значительные повреждения клеток, это явление получило название «шоковой клетки» [11].

Наиболее перспективными цитопротекторами, которые могли бы корректировать указанные нарушения, являются метаболические препараты, которые благодаря своим клинико-фармакологическим свойствам широко вошли в практическую медицину. Они отличаются высокой лечебной эффективностью и безопасностью, незначительной токсичностью, позитивным взаимодействием с другими медикаментами. Среди подобных препаратов следует выделить субстратные антигипоксанты [3]. Клиническое применение антигипоксантов

при синдроме длительного сдавления определяется представлениями о направлении их основного действия при сопутствующей органопатологии и их доступностью для практических врачей, которая формируется научными разработками и промышленным производством таких препаратов. С позиций молекулярной фармакологии применение этих лекарственных средств при тяжелой компрессионной травме с сопутствующей тканевой гипоксией обусловлено возникновением субстратного «голода» вследствие нарушения поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот [5]. В связи с этим для повышения энергетического потенциала клетки следует использовать субстраты цикла трикарбоновых кислот и, в первую очередь, сукцинат и препараты на его основе.

В последние годы в клинической практике широко применяется препарат цитофлавин, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав инозина (20 мг), никотинамида (10 мг), рибофлавина (2 мг) и сукцината (100 мг) и, в целом, заключаются в стимулировании клеточного дыхания, процессов энергообразования и синтеза белка, утилизации глюкозы и жирных кислот, улучшении утилизации кислорода тканями, регуляции свободнорадикальных процессов [1]. На системном уровне эффекты цитофлавина проявляются в противогипоксическом, антиоксидантном, нейротропном, антиоксидантном, антиоксидантном, антиоксидантном действии [2]. Влияние препарата на базальные клеточные процессы обуславливает его применение в качестве лечебного средства для коррекции метаболических процессов, в том числе при хронических отравлениях и эндотоксикозах. Отсутствие данных о применении цитофлавина при травматическом токсикозе послужило основанием для изучения влияния препарата на биоэнергетические процессы в печени при тяжелой компрессионной травме.

## МЕТОДИКА

Опыты проведены на 108 ненаркотизированных белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово», Ленинградская область (одобрено Комитетом по этике Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ). Повреждение скелетных мышц моделировали 4-х часовым сдавлением мягких тканей тазовых конечностей в тисках площадью 5 см<sup>2</sup> с желобообразным вырезом для предупреждения перелома бедренной кости [7]. Контролем служили иммобилизованные животные. Материал для

исследования забирали, охлаждая в жидком азоте, сразу после травмы и спустя 6, 12, 24 и 72 ч. Свободные адениннуклеотиды в печени определяли тонкослойной хроматографией, разделяя их в системе диоксан–изопропанол–аммиак–вода, с последующей прямой флуориметрией пластин в сканирующем устройстве спектрофлуориметра MPF-4 (Hitachi, Япония) [4]. В качестве свидетелей использовали хроматографически чистые аденозин-5-моно-, ди- и трифосфаты фирмы «Sigma». Содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяли с помощью набора реактивов Cyclic AMP Assay kit («Amersham», Англия). Об энергетическом потенциале печени судили по содержанию индивидуальных адениннуклеотидов и величине энергетического заряда системы адениннуклеотидов, который рассчитывали по Atkinson [12]. Содержание в крови молочной и пировиноградной кислот определяли ферментативным методом [8].

Цитофлавин (НПФ «Полисан», Санкт-Петербург) вводили внутривенно сразу после декомпрессии в дозе 1,5 мл/кг массы тела.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что стресс при длительном ограничении подвижности приводит к повышению уровня газообмена и интенсивности потребления кислорода тканями, снижению интенсивности синтеза тканевых белков и атрофии мышечных волокон, что связано с усилением катаболических процессов и изменением адениннуклеотидного фонда. Действительно, 4-х часовая иммобилизация крыс нарушает энергетическое равновесие в печени животных.

Сразу после прекращения иммобилизации в печени крыс наблюдалось снижение содержания АТФ на фоне увеличения АДФ, АМФ и уменьшения величины энергетического заряда адениловой системы, однако эти изменения были недостоверны. Наибольшие изменения адениннуклеотидного пула наблюдали через 6 ч иммобилизации животных. Содержание АТФ в печени снижалась на 43 %, концентрация АДФ и АМФ прогрессивно возрастала на 62 и 97 % соответственно, величина энергетического заряда уменьшалась на 20 %. В более поздние сроки после иммобилизации наблюдали тенденцию к нормализации содержания адениннуклеотидов, и через сутки уровень АТФ, АДФ, АМФ, суммы адениннуклеотидов, величина энергетического заряда достоверно

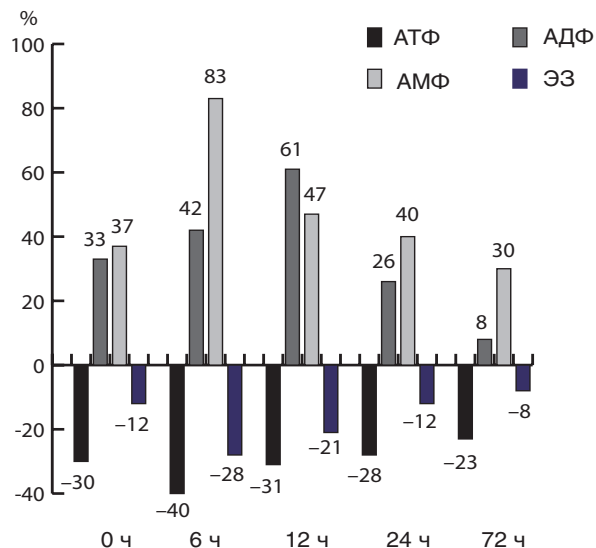


Рис. 1

*Влияние тяжелой компрессионной травмы на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс (за 0 % принят уровень адениннуклеотидов в печени иммобилизованных животных)*

не отличались от содержания этих метаболитов в печени интактных крыс.

Тяжелая компрессионная травма вызывала в печени крыс более глубокие нарушения энергетического обмена (рис. 1).

Так, сразу после травмы содержание АТФ снижалось на 30 %, увеличилось содержание АДФ на 33 % и АМФ на 37 % ( $p < 0,05$ ). Эти изменения адениннуклеотидного пула приводили к снижению величины энергетического заряда печени высокоэнергетическими связями на 12 % и нарушению регуляции метаболических процессов в ткани органа. Наибольшие изменения адениннуклеотидного пула наблюдали спустя 6 и 12 ч после травмы. Содержание АТФ снижалось до 40 % на фоне увеличения содержания АДФ на 42 % и АМФ на 83 %, что сопровождалось снижением до 28 % величины энергетического заряда. В дальнейшем посттравматическом периоде, несмотря на общую тенденцию к увеличению содержания адениннуклеотидов в печени животных, величина энергетического заряда оставалась достоверно ниже контрольных значений. Через 12 ч после декомпрессии содержание АТФ и энергетический заряд адениннуклеотидов были ниже на 31 и 21 % ниже, а уровень АДФ и АМФ выше на 61 и 47 %, чем у контрольных иммобилизованных животных. Через 24 ч после травмы содержание АТФ на 28 %, энергетический заряд адениннуклеотидов на 12 % оставались ниже, а содержание АДФ и АМФ на 26 и

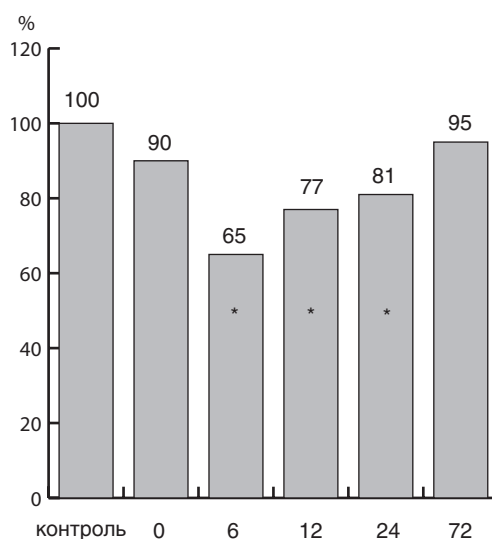


Рис. 2

*Влияние тяжелой компрессионной травмы на содержание циклического аденозинмонофосфата в печени крыс (\* $p < 0,05$  в сравнении с контролем)*

40 % выше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Спустя трое суток после травмы уровень адениннуклеотидов и величина их энергетического заряда оставались достоверно ниже контрольных значений.

Одним из значимых регуляторов метаболического гомеостаза клетки является цАМФ, содержание которого зависит от уровня АТФ. При тяжелой компрессионной травме содержание цАМФ коррелировало с изменением содержания АТФ в печени животных, что может быть обусловлено как снижением содержания его субстрата — АТФ, так и изменением активности ферментов, участвующих в обмене циклофосфата (рис. 2).

Введение животным цитофлавина сразу после травмы приводило к увеличению содержания в печени АТФ на 14 %, величины энергетического заряда на 7 % и снижению АДФ и АМФ в среднем на 15 % (табл. 1).

Спустя 6 ч после травмы, когда изменения адениннуклеотидного пула были наиболее выражены, применение цитофлавина достоверно увеличивало содержание в печени животных АТФ на 55 % и энергетический заряд на 25 %, а также снижало содержание АДФ на 18 % и АМФ на 23 % ( $p < 0,05$ ). Спустя 12 ч после травмы содержание АТФ в печени крыс увеличивалось на 11 %, энергетический заряд — на 13 %, содержание АДФ и АМФ снижалось на 21 и 18 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Через сутки после травмы на фоне действия цитофлавина

Таблица 1

Влияние цитофлавина на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс после тяжелой компрессионной травмы ( $M \pm m, n = 10$ )

Время после воздействия, ч	Воздействие	АТФ, ммоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г	Энергетический заряд адениловой системы	цАМФ, нмоль/г
Интakтные животные	—	3,28 ± 0,12	0,52 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,859 ± 0,007	985 ± 35
0	иммобилизация	2,85 ± 0,11	0,67 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,810 ± 0,007	900 ± 37
	травма	2,00 ± 0,09 <sup>аб</sup>	0,89 ± 0,06 <sup>аб</sup>	0,56 ± 0,01 <sup>аб</sup>	0,709 ± 0,007 <sup>аб</sup>	783 ± 34 <sup>аб</sup>
	травма + цитофлавин	1,88 ± 0,05 <sup>аб</sup>	0,95 ± 0,05 <sup>а</sup>	0,48 ± 0,05 <sup>аб</sup>	0,711 ± 0,007 <sup>а</sup>	810 ± 42 <sup>а</sup>
6	иммобилизация	1,88 ± 0,12 <sup>а</sup>	0,84 ± 0,07 <sup>а</sup>	0,63 ± 0,13 <sup>а</sup>	0,687 ± 0,007 <sup>а</sup>	825 ± 24 <sup>а</sup>
	травма	1,12 ± 0,14 <sup>аб</sup>	1,19 ± 0,11 <sup>аб</sup>	1,15 ± 0,13 <sup>аб</sup>	0,496 ± 0,007 <sup>аб</sup>	565 ± 35 <sup>аб</sup>
	травма + цитофлавин	1,54 ± 0,15 <sup>аб</sup>	0,98 ± 0,05 <sup>а</sup>	0,88 ± 0,08 <sup>а</sup>	0,597 ± 0,007 <sup>аб</sup>	678 ± 26 <sup>аб</sup>
12	иммобилизация	2,27 ± 0,11 <sup>а</sup>	0,62 ± 0,08 <sup>а</sup>	0,59 ± 0,07 <sup>а</sup>	0,739 ± 0,007 <sup>а</sup>	886 ± 28 <sup>а</sup>
	травма	1,57 ± 0,12 <sup>аб</sup>	1,00 ± 0,07 <sup>аб</sup>	0,87 ± 0,09 <sup>аб</sup>	0,585 ± 0,007 <sup>аб</sup>	671 ± 32 <sup>аб</sup>
	травма + цитофлавин	1,74 ± 0,09 <sup>аб</sup>	0,79 ± 0,05 <sup>аб</sup>	0,71 ± 0,05 <sup>а</sup>	0,659 ± 0,007 <sup>аб</sup>	745 ± 28 <sup>аб</sup>
24	иммобилизация	2,77 ± 0,14 <sup>а</sup>	0,62 ± 0,17	0,42 ± 0,09	0,808 ± 0,007	885 ± 25
	травма	1,99 ± 0,25 <sup>аб</sup>	0,78 ± 0,16 <sup>аб</sup>	0,59 ± 0,08 <sup>аб</sup>	0,708 ± 0,007 <sup>аб</sup>	705 ± 32 <sup>аб</sup>
	травма + цитофлавин	2,57 ± 0,05 <sup>б</sup>	0,66 ± 0,11 <sup>б</sup>	0,48 ± 0,05 <sup>б</sup>	0,782 ± 0,007 <sup>б</sup>	800 ± 27 <sup>б</sup>
72	иммобилизация	2,85 ± 0,05	0,66 ± 0,15	0,40 ± 0,08	0,813 ± 0,007	946 ± 34
	травма	2,20 ± 0,07 <sup>а</sup>	0,71 ± 0,13 <sup>а</sup>	0,52 ± 0,07 <sup>а</sup>	0,745 ± 0,007 <sup>а</sup>	817 ± 32 <sup>аб</sup>
	травма + цитофлавин	3,18 ± 0,05 <sup>б</sup>	0,51 ± 0,10 <sup>б</sup>	0,35 ± 0,05 <sup>б</sup>	0,842 ± 0,007 <sup>б</sup>	910 ± 38 <sup>б</sup>

Примечание: <sup>а</sup> $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными, <sup>б</sup> $p < 0,05$  — в сравнении с иммобилизацией, <sup>аб</sup> $p < 0,05$  — в сравнении с травмой.

уровень АТФ увеличивался на 29 %, энергетический заряд — на 11 % и снижалось содержание АДФ на 28 % и АМФ на 19 % ( $p < 0,05$ ). К третьим суткам посттравматического периода уровень аденин-

нуклеотидов и их энергетический заряд в печени животных, получавших цитофлавин, достоверно не отличался от значений у интактных животных. Наряду с этим увеличивалось содержание в печени цик-

лического аденозинмонофосфата через 6 ч после травмы на 32 %, 12 ч — на 24 % и спустя сутки — на 20 % ( $p < 0,05$ ).

Известно, что тяжелая компрессионная травма вызывает нарушения кровообращения в печени. Существенной особенностью печеночного кровотока является его большая интенсивность, связанная с высоким уровнем метаболических процессов в печени. Однако в компрессионном периоде и после декомпрессии наблюдается относительное уменьшение кровенаполнения печени, а в позднем декомпрессионном периоде развивается анемизация печени [10]. Нарушение циркуляции крови в печени является основным механизмом расстройств кислородного режима органа при тяжелой травме. В раннем посттравматическом периоде напряжение кислорода в печени уменьшается параллельно снижению скорости кровотока в ней и незадолго до гибели животных составляет 17–32 % от исходной величины. Кислородный режим органа определяет характер и направление его метаболизма, а, следовательно, и функциональную активность печени.

Изменения кислотно-основного состояния крови наблюдали сразу после декомпрессии крыс. Содержание лактата в крови животных увеличивалось на 81 %, на фоне достоверного снижения содержания пирувата на 50 % (табл. 2), через 12 ч после травмы содержание лактата в крови увеличивалось в 2,5 раза, ( $p < 0,05$ ). Содержание пирувата в крови крыс снижалось на 33 %. На фоне действия цитофлавина через 12 ч после декомпрессии в крови животных снижалось содержание лактата на 32 % и увеличивалось в 2 раза содержание пирувата. По-видимому, антиацидотический эффект цитофлавина обусловлен входящим в его состав сукцината. Известно, что в условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровождаются уменьшением или полной компен-

сацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают прежде всего с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингибируется гликолиз и усиливается глюконеогенез [2, 3]. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке [1, 6]. Полагают, что эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы.

Неполноценность системы окислительного фосфорилирования, интенсификация катаболических реакций и снижение анаболических с выраженным лактацидозом приводит к субстратному и энергетическому истощению [5]. Наблюдаемое нами прогрессивное снижение макроэргических фосфатов в печени при тяжелой компрессионной травме свидетельствует о нарушении митохондриальной выработки АТФ и ингибировании гликолитического пути освобождения энергии. Наиболее выраженные изменения адениннуклеотидного пула обнаружены через 6 ч после травмы, а к третьим суткам энергетический заряд адениловой системы оставался ниже, чем у интактных животных. Введение животным цитофлавина приводило к восстановлению пула адениннуклеотидов в печени на 3 сутки посттравматического периода, что, по-видимому, обусловлено энергостабилизирующим действием входящего в состав препарата сукцината. Энерготропные свойства сукцината разнообразны [1, 2]. В частности, сукцинат стимулирует синтез восстановительных факторов в клетке, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, регулирует активность цитохромоксидазы, является индуктором синтеза некоторых бел-

Таблица 2

Изменения содержания лактата и пирувата в крови крыс при тяжелой компрессионной травме и введении цитофлавина ( $M \pm m$ ,  $n = 10-15$ )

Время, ч	Воздействие	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л
0	иммобилизация	$3,8 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,7$
	травма	$8,4 \pm 0,6^*$	$2,1 \pm 0,5^*$
12	иммобилизация	$2,7 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,5$
	травма	$9,6 \pm 0,6^*$	$0,8 \pm 0,5^*$
	травма + цитофлавин	$6,5 \pm 0,7^{**}$	$1,8 \pm 0,3^{**}$

Примечание: \* достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с иммобилизованными животными, \*\* по сравнению с травмированными крысами.

ков, влияет на ионный обмен в клетке, участвует в липидном обмене. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды и выполняет регуляторную функцию сигнальных молекул, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза на системном уровне. Эти свойства сукцината как фармакологического средства обуславливают правомочность применения сукцинатсодержащих фармакологических средств для коррекции метаболической активности печени при тяжелой компрессионной травме.

## ВЫВОДЫ

1. Тяжелая компрессионная травма сопровождается лактацидозом, снижением содержания АТФ, цАМФ и величины энергетического заряда адениловой системы на фоне увеличения содержания АДФ и АМФ.

2. Системное введение крысам цитофлавина (1,5 мл/кг) предупреждает развитие лактацидоза, повышает энергетический потенциал печени и восстанавливает его на третьи сутки посттравматического периода, что свидетельствует о его выраженных энергостабилизирующих свойствах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. СПб., 2005. 36 с.
2. Бизенкова М.К., Романцов М.Г., Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза // Усп. совр. естествознания. 2006. № 4. С. 28–29.
3. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2002. Т. 1, № 1. С. 19–28.

4. Зарубина И.В., Криворучко Б.И. Разделение и прямое количественное определение аденинуклеотидов на силуфоле // Укр. биохим. журнал. 1982. Т. 54, № 4. С. 437–439.
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Н-Л, 2004. 368 с.
6. Иваницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998. 220 с.
7. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. Л.: Медицина, 1978. 296 с.
8. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. Л., 1982. 272 с.
9. Нечаев Э.А., Ревской А.К., Савицкий Г.Г. Синдром длительного сдавления: руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 207 с.
10. Селезнев С.А. Печень в динамике травматического шока. Л.: Медицина, 1971. 118 с.
11. Шутеу Ю., Бэндило Т., Кофрице А. Шок. Терминология, классификация, шоковая клетка, патофизиология и лечение. Бухарест, 1981. 320 с.
12. Atkinson D. The energy charge of the adenilate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // Biochemistry. 1968. Vol. 7, N 10. P. 4030–4034.
13. Bywaters E.G.L. 50 years on: the crush syndrome // Brit. Med. J. 1990. Vol. 301. P. 1412–1415.

Yunusov IA, Zarubina IV.

[The Effect of Cytoflavine on Bioenergetic Processes in the Liver after Severe Compression Trauma of Legs] in Russian

CITATION: PSYCHOPHARMACOL BIOL NARCOL. 2009; 9 (1–2): 2540–2545

Military Medical Academy, 6, acad. Lebedev street, St. Petersburg, 194044, Russia

**SUMMARY:** In the experiments on rats was shown that the severe compression trauma of leg muscles was accompanied with reduction of energetic potential of the liver. Cytoflavine injected to traumatized rats increased the contents of ATP and cAMP, decreased the level of ADP and AMP, recovering the energetic potential of adenine nucleotides in the liver.

**KEY WORDS:** severe compression trauma of legs; energetics; liver; cytoflavine