

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА ПАРАМЕТРЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

В. А. Доровских, О. Н. Ли, Н. В. Симонова, М. А. Штарберг¹

В экспериментальных условиях исследована возможность коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран организма крыс введением цитофлавина. Установлено, что ежедневное холодное воздействие в течение 3 ч способствует повышению содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы в крови экспериментальных животных. Введение крысам цитофлавина в дозе 100 мг/кг внутривентриально ежедневно в течение 21 дня непосредственно перед охлаждением в условиях хронической холодной нагрузки способствует достоверному снижению в плазме крови концентрации гидроперекисей липидов на 13 – 21 %, диеновых конъюгатов — на 24 – 25 %, малонового диальдегида — на 20 – 33 % по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При анализе влияния цитофлавина на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмينا и витамина Е в крови животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 10 – 33 % ($p < 0,05$). Таким образом, использование цитофлавина в условиях длительного воздействия холода на организм экспериментальных животных приводит к стабилизации процессов перекисидации на фоне повышения активности основных компонентов антиоксидантной системы в крови.

Ключевые слова: цитофлавин; холодный стресс; перекисное окисление липидов биологических мембран; продукты перекисидации; гидроперекиси липидов; диеновые конъюгаты; малоновый диальдегид; антиоксидантная система; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Холодовой стресс, приводящий к развитию различных дизрегуляторных процессов, создает благоприятные условия для радикалообразования и способствует истощению мощности антиоксидантной системы в теплокровном организме [7, 13]. При адаптации организма к холоду наблюдается диспропорция в гормональном и энергетическом статусе анаболических процессов, возникает дефицит биоэнергетических ресурсов и гипоксия тканей [3], в основе которой лежит несоответствие между потребностью тканей в кислороде и его доставкой, связанное, прежде всего, с нарушением окисления субстратов в результате затруднения транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий энергодефицит и активацию на его фоне фосфолипидов и перекисного окисления липидов. Перекисное повреждение мембран лизосом приводит к поврежде-

нию внутриклеточных структур лизосомальными ферментами с выходом аутолитических энзимов в межклеточное пространство [8, 10]. Сложный механизм развития гипоксии в организме, многокомпонентная система биохимических и метаболических процессов, возникающих при различной патологии, объясняет трудности в выборе препаратов для коррекции нарушений функций дыхательной цепи и других метаболических процессов, поставляющих энергетические субстраты. Перспективным с этих позиций представляется использование препаратов, содержащих янтарную кислоту, являющуюся одним из метаболитов цикла Кребса, экзогенное поступление которой восстанавливает процессы энергообмена [11, 18].

Янтарная кислота, представленная в организме в виде аниона (сукцината), содержится в препарате цитофлавин, дезинтоксикационное, антигипоксическое и антиоксидантное действие которого доказано в клинических исследованиях [1, 12, 17, 19] и экспериментально изучается в настоящее время сотрудниками кафедры фармакологии Амурской медицинской академии, на протяжении многих лет занимающихся поиском лекарственных препаратов, улучшающих

¹ ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Россия, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95.

адаптацию организма теплокровных к холодовому воздействию.

Цель работы — изучение влияния цитофлавина на интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы (АОС) в условиях экспериментального холодового стресса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили в течение 21 дня на 210 белых беспородных крысах-самцах массой 150 – 200 г, полученных из питомника ЦНИЛ АГМА, Благовещенск. Животных содержали в виварии при естественном освещении в условиях контролируемой температуры (22 ± 2) °С и влажности (65 ± 10) % воздуха при сво-

бодном доступе к воде и стандартному корму. Эксперименты проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики”, Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н “Об утверждении правил лабораторной практики”. Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии, соответствует нормативным требованиям проведения доклинических экспериментальных исследований (протокол № 6 от 12.11.2014).

Охлаждение животных осуществляли ежедневно в условиях климатокмеры “Fentron” (Германия), созда-

Таблица 1. Содержание первичных продуктов ПОЛ в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения цитофлавина и его составных компонентов ($M \pm m$)

Группа	Диеновые конъюгаты, нмоль/мл			Гидроперекиси липидов, нмоль/мл		
	7 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день
1) интактная, $n = 30$	$34,4 \pm 3,9$	$35,4 \pm 3,0$	$31,2 \pm 2,6$	$26,0 \pm 1,8$	$25,0 \pm 2,7$	$28,6 \pm 1,5$
2) холод (контроль), $n = 30$	$48,7 \pm 3,3^*$	$49,2 \pm 2,6^*$	$48,1 \pm 3,4^*$	$33,7 \pm 1,9^*$	$35,2 \pm 1,8^*$	$35,6 \pm 1,1^*$
3) янтарная кислота + холод, $n = 30$	$41,0 \pm 1,2$	$41,2 \pm 2,2^{**}$	$38,2 \pm 1,8^{**}$	$30,5 \pm 1,5$	$30,3 \pm 0,7^{**}$	$31,8 \pm 1,5$
4) рибоксин + холод, $n = 30$	$46,2 \pm 1,5$	$45,0 \pm 2,0$	$44,6 \pm 2,2$	$30,0 \pm 1,6$	$31,8 \pm 1,2$	$29,4 \pm 1,6^{**}$
5) рибофлавин + холод, $n = 30$	$42,8 \pm 1,6$	$44,5 \pm 2,4$	$44,0 \pm 1,7$	$33,5 \pm 2,0$	$33,6 \pm 1,7$	$32,4 \pm 1,0$
6) никотинамид + холод, $n = 30$	$42,0 \pm 2,0$	$42,2 \pm 1,0^{**}$	$41,5 \pm 1,2$	$31,8 \pm 2,0$	$31,0 \pm 1,6$	$30,1 \pm 1,0^{**}$
7) цитофлавин + холод, $n = 30$	$36,8 \pm 1,0^{**,*}$	$36,9 \pm 1,1^{**}$	$36,6 \pm 0,7^{**}$	$29,3 \pm 1,1^{**}$	$27,9 \pm 1,1^{**}$	$28,4 \pm 1,0^{**}$

* Достоверно по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$);

** достоверно по сравнению с контрольной группой животных, к которым применяли только воздействие холода ($p < 0,05$);

*** достоверность различия показателей охлаждаемых животных, получавших цитофлавин, по сравнению с группой охлаждаемых животных, получавших янтарную кислоту ($p < 0,05$).

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида (нмоль/мл) в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения цитофлавина и его составных компонентов ($M \pm m$)

Группа	7 день	14 день	21 день
1) интактная, $n = 30$	$3,8 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$
2) холод (контроль), $n = 30$	$5,8 \pm 0,2^*$	$6,6 \pm 0,4^*$	$5,6 \pm 0,3^*$
3) янтарная кислота + холод, $n = 30$	$4,9 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,2^{**}$	$4,6 \pm 0,2^{**}$
4) рибоксин + холод, $n = 30$	$5,9 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,2^{**}$	$4,9 \pm 0,2$
5) рибофлавин + холод, $n = 30$	$5,0 \pm 0,1^{**}$	$5,4 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,4$
6) никотинамид + холод, $n = 30$	$4,8 \pm 0,1^{**}$	$4,6 \pm 0,5^{**}$	$5,2 \pm 0,3$
7) цитофлавин + холод, $n = 30$	$4,2 \pm 0,1^{**}$	$4,4 \pm 0,1^{**}$	$4,5 \pm 0,2^{**}$

* Достоверно по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$);

** достоверно по сравнению с контрольной группой животных, к которым применяли только воздействие холода ($p < 0,05$).

вая температурный режим – 15 °С с соблюдением адекватных условий влажности и вентиляции, длительность экспозиции — 3 ч. Животные были разделены на 7 групп, в каждой по 30 животных: 1 группа — интактная, животные содержались в стандартных условиях вивария; 2 группа — контрольная, животные подвергались воздействию холода в течение 3 ч ежедневно в течение 21 дня на фоне ежедневного внутрибрюшинного введения непосредственно перед охлаждением эквивалентного вводимому препарату цитофлавина (7 группа) количества 0,9 % раствора натрия хлорида (0,2 мл/200 г); 3, 4, 5, 6, 7 группы — опытные, животным непосредственно перед охлаждением (время экспозиции 3 ч) ежедневно внутрибрюшинно вводили, соответственно, янтарную кислоту в дозе 100 мг/кг (3 группа), рибоксин в дозе 10 мг/кг (4 группа), рибофлавин в дозе 2 мг/кг (5 группа), никотинамид в дозе 10 мг/кг (6 группа), цитофлавин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (7 группа).

Цитофлавин (раствор для внутривенного введения производства НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург, Россия) является сбалансированным комплексом из 2 метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и 2 коферментов витаминов (рибофлавин мононуклеотид — витамин В2, никотинамид — витамин РР). Крыс декапитировали на 7, 14, 21 дни эксперимента. После декапитации животных кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную сыворотку крови хранили при температуре – 20 °С до момента исследования. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов (по методикам, разработанным И. Д. Стальной [14, 15]), малонового диальдегида (по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой [16]) и

основных компонентов АОС (церулоплазмина по методике В. Г. Колба [5], витамина Е по методике Р. Ж. Киселевич [4], каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по методикам [2, 6] в модификации Е. А. Бородина) в сыворотке крови крыс. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что воздействие низких температур на крыс сопровождается активацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов перекисидации в крови охлаждаемых животных: увеличением содержания диеновых конъюгатов на 42, 39, 54 % к концу первой, второй и третьей неделе эксперимента соответственно относительно интактных крыс ($p < 0,05$), гидроперекисей липидов — на 30, 41, 25 % соответственно ($p < 0,05$), малонового диальдегида — на 53, 74, 27 % ($p < 0,05$) (табл. 1, 2). Доказано, что активация ПОЛ при холодовом воздействии на крыс развивается на фоне напряжения и истощения АОС крови, характерные изменения которой включают уменьшение содержания церулоплазмина (на 31, 34, 24 на 7, 14, 21 день опыта) и витамина Е (на 23, 19, 18 соответственно), снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (на 18 – 20 %) и каталазы (на 16 – 27 %) ($p < 0,05$) (табл. 3, 4).

Потенциал усиленного энергетического обеспечения в условиях прооксидантного действия холода на организм связан с активацией гипофиз-адреналовой системы. При возрастании нагрузки на любую систему организма увеличивается окисление янтарной ки-

Таблица 3. Содержание компонентов АОС в крови крыс при длительном холодовом стрессе на фоне применения цитофлавина и его составных компонентов ($M \pm m$)

Группа	Церулоплазмин, мкг/мл			Витамин Е, мкг/мл		
	7 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день
1) интактная, $n = 30$	30,0 ± 1,9	28,8 ± 1,4	26,8 ± 1,4	48,7 ± 3,6	47,5 ± 2,2	45,8 ± 2,0
2) холод (контроль), $n = 30$	20,6 ± 1,4*	19,1 ± 1,2*	20,3 ± 1,0*	37,4 ± 1,7*	38,5 ± 1,0*	37,5 ± 1,3*
3) янтарная кислота + холод, $n = 30$	21,1 ± 0,7	24,6 ± 1,3**	23,0 ± 1,3	40,2 ± 1,8	43,3 ± 1,9	41,8 ± 0,9**
4) рибоксин + холод, $n = 30$	20,5 ± 0,9	23,6 ± 1,4**	22,8 ± 1,2	38,7 ± 1,5	41,6 ± 1,2	41,6 ± 1,2
5) рибофлавин + холод, $n = 30$	22,5 ± 0,7	23,0 ± 1,0	23,6 ± 0,6**	40,1 ± 1,2	40,0 ± 1,0	41,5 ± 1,4
6) никотинамид + холод, $n = 30$	24,0 ± 0,6	24,2 ± 0,8**	22,9 ± 1,0	43,0 ± 1,1**	40,4 ± 0,9	43,2 ± 1,5**
7) цитофлавин + холод, $n = 30$	25,4 ± 0,7***	25,4 ± 1,4**	26,1 ± 1,7**	43,5 ± 1,3**	42,2 ± 0,8**	44,4 ± 1,8**

* Достоверно по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$);

** достоверно по сравнению с контрольной группой животных, к которым применяли только воздействие холода ($p < 0,05$);

*** достоверность различия показателей охлаждаемых животных, получавших цитофлавин, по сравнению с группой охлаждаемых животных, получавших янтарную кислоту ($p < 0,05$).

слоты и мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, которая в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Цитофлавин увеличивает превращение янтарной кислоты в организме, необходимое для обеспечения жизнедеятельности в экстремальных условиях, способствует увеличению выхода тепла при мышечном сокращении, позволяющего при сниженном уровне терморегуляторного тонуса увеличивать теплопродукцию на холоде [1, 9], стабилизирует процессы липопероксидации в условиях холодовой экспериментальной модели, что подтверждается достоверным снижением содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов на 24, 25 и 24 % на 7, 14 и 21 дни эксперимента соответственно, гидроперекисей липидов на 13, 21, 20 %, малонового диальдегида на 28, 33 и 20 % ($p < 0,05$) (табл. 1, 2). В свою очередь, оценивая влияние компонентов цитофлавина на интенсивность накопления продуктов пероксидации в крови охлаждаемых животных, необходимо отметить достоверное снижение уровня гидроперекисей липидов к концу 3 недели эксперимента на 17 % (рибоксин) и 15 % (никотинамид), малонового диальдегида — на 14 % (рибофлавин) и 17 % (никотинамид) к концу первой недели опыта, на 30 % (рибоксин, никотинамид) — к концу второй. Использование янтарной кислоты в эксперименте привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению относительно контроля концентрации первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов — на 16 и 21 % на 14 и 21 дни, гидроперекисей липидов — на 14 % на 14 день) и вторичного продукта пероксидации (на 33 и 18 % к концу 2 и 3 недель опыта). Сравнивая содержание продуктов пероксидации в крови охлаждаемых животных на фоне введения цитофлавина и янтарной кислоты, важно отметить, что последняя уступает ком-

бинированному препарату в антирадикальной активности, в частности, уже к концу 1 недели эксперимента уровень диеновых конъюгатов в крови животных, получавших цитофлавин, был достоверно ниже аналогичного показателя в группе крыс, получавших янтарную кислоту ($p < 0,05$). Таким образом, более выраженное уменьшение накопления продуктов радикального характера в крови в условиях гипотермии на фоне применения цитофлавина в сравнении с вводимыми составными компонентами препарата связано, по-видимому, с наличием в составе цитофлавина не только янтарной кислоты, антиоксидантное действие которой доказано в экспериментальных и клинических исследованиях [17, 18, 20], но и обусловлено входящим в комплекс рибофлавином, антиоксидантные свойства которого, вероятно, реализуются путем его восстановления в семихинонную форму свободными радикалами.

Данные факты были подтверждены результатами исследования активности основных компонентов АОС (табл. 3, 4), которые отразили повышение уровня церулоплазмينا на фоне введения цитофлавина на 23, 33, 29 % на 7, 14 и 21 дни эксперимента соответственно ($p < 0,05$), что, на наш взгляд, связано с восстановлением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий, возрастанием антиоксидантной активности глутатиона и синтеза церулоплазмينا в результате введения экзогенного сукцинатсодержащего препарата. Содержание витамина Е при использовании цитофлавина в эксперименте достоверно увеличилось на 16 % к концу первой недели исследований, на 10 % — к концу второй и на 18 % — к концу третьей ($p < 0,05$), причем учитывая достоверность полученных результатов и степень выраженности изменений показателей АОС, необходимо отметить, что препарат

Таблица 4. Содержание ферментов АОС в крови крыс при длительном холодном стрессе на фоне применения цитофлавина и его составных компонентов ($M \pm m$)

Группа	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкмоль НАДФН л ⁻¹ с ⁻¹			Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ г ⁻¹ с ⁻¹		
	7 день	14 день	21 день	7 день	14 день	21 день
1) интактная, n = 30	6,9 ± 0,2	6,8 ± 0,2	6,7 ± 0,3	93,0 ± 2,7	95,2 ± 3,2	97,0 ± 3,5
2) холод (контроль), n = 30	5,6 ± 0,2*	5,6 ± 0,2*	5,4 ± 0,2*	78,6 ± 5,1*	72,8 ± 5,9*	71,0 ± 4,2*
3) янтарная кислота + холод, n = 30	6,0 ± 0,3	6,3 ± 0,1**	6,0 ± 0,2	99,0 ± 5,0**	110,0 ± 4,2**	113,0 ± 6,5**
4) рибоксин + холод, n = 30	6,0 ± 0,3	6,0 ± 0,2	5,8 ± 0,4	85,0 ± 3,8	88,8 ± 5,0	81,4 ± 4,2
5) рибофлавин + холод, n = 30	6,5 ± 0,2**	6,6 ± 0,1**	6,6 ± 0,2**	101,0 ± 4,5**	111,5 ± 5,2**	110,2 ± 4,8**
6) никотинамид + холод, n = 30	6,8 ± 0,3**	6,7 ± 0,2**	6,7 ± 0,2**	108,0 ± 5,8**	115,6 ± 4,0**	115,8 ± 5,2**
7) цитофлавин + холод, n = 30	6,2 ± 0,1**	6,3 ± 0,1**	6,0 ± 0,2	113,0 ± 4,6**	116,0 ± 6,4**	111,0 ± 5,7**

* Достоверно по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$);

** достоверно по сравнению с контрольной группой животных, к которым применяли только воздействие холода ($p < 0,05$).

цитофлавин превосходит все исследуемые лекарственные средства, в том числе и янтарную кислоту (содержание церулоплазмينا в группе охлаждаемых животных, получавших цитофлавин, было достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе животных, получавших только янтарную кислоту, уже к концу первой недели эксперимента). В свою очередь, исследование активности ферментов антиоксидантной защиты позволило констатировать повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (на 11 – 13 %) и каталазы (на 44 – 59 %) ($p < 0,05$). Важно заметить, что в группах охлаждаемых животных, получавших рибофлавин и никотинамид, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы была достоверно выше на 16, 18, 22 % (7, 14, 21 день эксперимента) и на 21, 20, 24 %, соответственно, относительно контрольной группы крыс ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении каталазы к концу 3 недели опыта у охлаждаемых крыс на фоне введения янтарной кислоты или никотинамида (на 59 и 63 % выше относительно контроля).

Таким образом, с учетом достоверности полученных результатов и наблюдаемой динамики содержания основных компонентов АОС в сыворотке крови экспериментальных животных, можно констатировать антиоксидантную активность препарата цитофлавин в условиях холодовой нагрузки, превосходящую по большинству показателей янтарную кислоту, рибоксин, рибофлавин и никотинамид, взаимодополняющее действие которых в составе комбинированного препарата обеспечивает комплексное решение проблемы мембранопротекции. Янтарная кислота, выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, снижает концентрацию лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся в условиях гипотермии. Активация сукцинатдегидрогеназного окисления, восстановление активности ключевого фермента дыхательной цепи — цитохромоксидазы позволяет обеспечить энергокоррекцию, активизировать защитные механизмы, повышающие резистентность к окислительному стрессу за счет активации собственных антиоксидантных систем. Кроме того, при гипоксии, развивающейся вследствие длительной гипотермии, для восстановления дыхательной цепи митохондрий необходима активация никотинамидадениндинуклеотид-зависимых ферментов. Введение никотинамида активирует зависимые ферменты клеток, в том числе антиоксидантные системы убихиноновых оксидоредуктаз, защищающие мембраны клеток от разрушения активными радикалами. Свойством усиления синтеза макроэргических молекул обладает активный компонент цитофлавина — рибоксин, антиоксидантное действие которого реализуется за счёт активации синтеза никотинамидадениндинуклеотида в митохондриях из никотинамида, где рибоксин выступает в качестве донора рибозы, стимуляции анаэробного гликолиза с образованием лактата и никотинамидадениндинуклеотида, ингибирования

фермента ксантинооксидазы и подавления радикальных процессов. Введение в состав цитофлавина рибофлавина обеспечивает активацию сукцинатдегидрогеназы, участвующей в реакции превращения янтарной кислоты. Таким образом, активные компоненты цитофлавина обладают взаимопотенцирующими эффектами, являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода, что, в конечном итоге, способствует снижению интенсивности перекисных процессов.

Кроме того, прослеживается прямая зависимость между антиоксидантным эффектом цитофлавина и длительностью его применения: препарат начинает действовать уже на 7 день, максимальная эффективность наблюдается к концу 2 недель эксперимента.

В целом, впервые доказана эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодовым воздействием. Результаты исследования дают основание рекомендовать цитофлавин в качестве антиоксиданта, а также кандидата для исследования его возможностей в качестве регулятора адаптационных реакций организма при воздействии низких температур.

ВЫВОДЫ

1. Впервые экспериментально подтверждена возможность коррекции параметров ПОЛ в плазме крови крыс в условиях холодового стресса введением сукцинатсодержащего препарата цитофлавин.
2. Внутривентриальное введение лабораторным животным цитофлавина в дозе 100 мг/кг (7, 14, 21 день) в условиях длительного холодового воздействия снижает содержание продуктов перекисидации и увеличивает активность основных компонентов АОС в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии. Посobie для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. Е. А. Бородин, *Медицинские аспекты клеточных мембран*, Благовещенск (1989).
3. В. А. Доровских, Н. В. Коршунова, Н. П. Красавина, Н. В. Симонова, *Адаптогены и холодовой стресс: вчера, сегодня, завтра...*, Благовещенск (2006).
4. Р. Ж. Киселевич, С. И. Скварко, *Лаб. дело*, № 8, 473 – 475 (1972).
5. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Клин. биохимия*, Минск (1976).
6. Н. Д. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 18 (1988).
7. О. Г. Круглова, В. А. Доровских, В. И. Тиханов, Т. Г. Круглова, *Бюл. физиол. и патол. дыхания*, № 40, 71 – 73 (2011).
8. Г. А. Ливанов, *Вестн. интенсив. терапии*, № 1, 60 – 63 (2009).
9. В. В. Никонов, А. Ю. Павленко, *Медицина неотложных состояний*, № 3, 22 – 23 (2009).
10. С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин, А. В. Смирнов, *Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов*, Санкт-Петербург (2005).

11. А. А. Плоскирева, А. В. Горелов, С. Н. Жучкова и др., *Инфекционные болезни*, № 1, 50 – 55 (2012).
12. Е. В. Силина, С. А. Румянцева, *Вестн. интенсив. терапии*, № 2, 82 – 88 (2006).
13. Н. В. Симонова, В. А. Доровских, М. А. Штарберг, *Бюл. физиол. и патол. дыхания*, № 40, 66 – 70 (2011).
14. И. Д. Стальная, Л. А. Романова, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977), сс. 64 – 65.
15. И. Д. Стальная, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977), сс. 63 – 64.
16. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, Медицина, Москва (1977), сс. 66 – 68.
17. О. В. Тихомирова, М. Г. Романцов, Е. В. Михайлова, Л. В. Говорова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 9, 28 – 33 (2010).
18. Е. О. Тихонова, Е. П. Ляпина, А. А. Шульдяков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 11 – 13 (2013).
19. А. И. Федин, С. А. Румянцева, М. А. Пирадов, *Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии им. И. И. Мечникова*, № 1, 13 – 19 (2005).
20. Н. С. Шаповаленко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Владивосток (2011).

Поступила 21.06.16

EFFECT OF CITOFILAVIN ON THE PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION IN BLOOD PLASMA OF RATS UNDER COLD STRESS CONDITIONS

V. A. Dorovskikh, O. N. Li, N. V. Simonova, and M. A. Shtarberg

Amur State Medical Academy, ul. Gorkogo 95, ul. Gorkogo 95, Blagoveshchensk, 675000 Russia

The possibility of correcting free radical oxidation of lipid membranes by the administration of cytoflavin was experimentally studied in rats. It is established that daily cold exposure for 3 h leads to increase in the level of lipid hydroperoxides, diene conjugates, and malonic dialdehyde on the background of decrease in activity of the antioxidant system in the blood of experimental animals. The introduction of cytoflavin (100 mg/kg, i.p.) for 21 day immediately prior to cold exposure leads to reliable ($p < 0.05$) decrease in the blood level of lipid hydroperoxides (by 13 – 21%), diene conjugates (by 24 – 25%), and malonic dialdehyde (by 20 – 33%) in comparison to rats of the control group. Analysis of the effect of cytoflavin on activity of the antioxidant system components showed that the level of ceruloplasmin and vitamin E in the blood of animals was reliably ($p < 0.05$) higher by 10 – 33% than analogous indicator in rats of the control group. Thus, the application of cytoflavin under conditions of long-term influence of cold on the organism of animals leads to stabilization of the processes of lipid peroxidation on the background of increased activity of the blood antioxidant system.

Keywords: cytoflavin; cold stress; biological membranes; lipid peroxidation; peroxidation products; lipid hydroperoxides; diene conjugates; malonic dialdehyde; antioxidant system; rats.