



УДК 612; 612.01; 616-08-039

EDN BUGTCK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176>

Физиологическое обоснование применения цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных

А. И. Лопатин ^{1,2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий (Детская городская больница №1), 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А

Сведения об авторе

Алексей Игоревич Лопатин, ORCID: 0009-0003-2746-2088; e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

Для цитирования: Лопатин, А. И. (2024) Физиологическое обоснование применения цитофлавина при коррекции метаболического ацидоза в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных. *Интегративная физиология*, т. 5, № 2, с. 167–176. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176> EDN BUGTCK

Получена 23 июля 2024; прошла рецензирование 13 августа 2024; принята 17 августа 2024.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

Права: © А. И. Лопатин (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Ранний постнатальный онтогенез — важнейший период в жизни ребенка. В это время в организме новорожденного происходят физиологические процессы, регулирующие адаптацию организма к новой среде обитания. Особую роль в регуляции метаболизма на клеточном, тканевом и системном уровнях играет система кислотно-щелочного равновесия. В экспериментальных условиях на моделях метаболического ацидоза *in vitro* и *in vivo* получены приоритетные результаты, позволяющие физиологически обосновать применение препарата цитофлавин, относящегося к клинико-фармакологической группе — препараты, улучшающие метаболизм головного мозга, в ходе интенсивной терапии и реанимации новорожденных. В клинических условиях описаны церебропротективные свойства препарата, получены данные о его противовоспалительном действии. Проведенные нами исследования показали, что при коррекции метаболического ацидоза у новорожденных 1–2 суток жизни значимых различий между эффективностью длительного применения цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия нет. Наличие у цитофлавина цитопротекторных свойств и отсутствие негативных побочных эффектов, развивающихся при длительной терапии раствором гидрокарбоната натрия, делает его использование более физиологически оправданным. Результаты исследования обосновывают применение цитофлавина для коррекции метаболического ацидоза у недоношенных и доношенных младенцев с первого дня жизни.

Ключевые слова: новорожденные, метаболизм, метаболический ацидоз, гидрокарбонат натрия, цитофлавин

Physiological rationale for the use of Cytoflavin in correcting metabolic acidosis in neonatal intensive care

A. I. Lopatin ^{1,2}

¹Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

²Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies
(Children's City Hospital No. 1), 14A Avangardnaya Str., Saint Petersburg 198205, Russia

Author

Alexey I. Lopatin, ORCID: [0009-0003-2746-2088](https://orcid.org/0009-0003-2746-2088); e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

For citation: Lopatin, A. I. (2024) Physiological rationale for the use of Cytoflavin in correcting metabolic acidosis in neonatal intensive care. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 167–176. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-2-167-176> EDN [BUGTCK](https://bugtck.com)

Received 23 July 2024; reviewed 13 August 2024; accepted 17 August 2024.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP «Scientific and Technological Development of the Russian Federation» (2019-2030), topic 0134-2019-0001.

Copyright: © A. I. Lopatin (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Early postnatal ontogenesis is a critical period in a child's life, during which physiological processes facilitate the newborn's adaptation to the external environment. The acid-base equilibrium system plays a special role in regulating metabolism at the cellular, tissue, and systemic levels. In experimental *in vitro* and *in vivo* models, key findings have substantiated the physiological basis for using Cytoflavin — a drug that enhances brain metabolism — for correcting metabolic acidosis during neonatal intensive care and resuscitation. While the cerebroprotective effects of Cytoflavin have been documented in clinical settings, additional data indicate its anti-inflammatory properties. The conducted studies have shown that in the first 1–2 days of life, the effectiveness of long-term use of Cytoflavin solution for correcting metabolic acidosis is comparable to that of sodium bicarbonate. However, Cytoflavin's cytoprotective properties and the absence of the adverse effects associated with prolonged sodium bicarbonate therapy render it a more physiologically appropriate choice. These findings support the use of Cytoflavin for correcting metabolic acidosis in both preterm and full-term infants from the first day of life.

Keywords: newborns, metabolism, metabolic acidosis, sodium bicarbonate, Cytoflavin

Введение

От постоянства внутренней среды зависит жизнь организма на клеточном, тканевом, системном и организменном уровнях. Именно поэтому важно понимать, как корректно регулировать постоянство внутренней среды организма. Один из важнейших механизмов поддержания стабильного состояния организма человека и животных — работа системы кислотно-щелочного равновесия. Метаболический ацидоз особенно опасен в период новорожденности.

Степень тяжести метаболического ацидоза тесно связана с выживаемостью пациентов: не являясь отдельным заболеванием, это состояние ухудшает течение болезни и может привести к летальному исходу. Стандартной терапией является применение раствора гидрокарбоната

натрия, длительное использование которого может спровоцировать развитие гипернатриемии. Последнее оказывает пагубное воздействие на функции почек и состояние центральной нервной системы (ЦНС) (Büyükkaragöz, Bakkaloğlu 2023). Поэтому изучение дополнительных методов коррекции метаболических нарушений у новорожденных с целью предотвращения инвалидизации пациентов является исключительно актуальным. Серьезные перспективы для применения в интенсивной терапии для стабилизации кислотно-основного гомеостаза у новорожденных имеет цитофлавин. Компоненты препарата цитофлавин (янтарная кислота, рибофлавин (витамин В₂), никотинамид (витамин РР) и инозин) — естественные метаболиты организма, стимулирующие тканевое дыхание.

На лактатной модели гипоксического состояния, имитирующей умеренный ацидоз,

обнаружено, что при инкубировании эритроцитов с цитофлавином ($1 \cdot 10^{-4}$ мл/мл эритроцитов) растет их электрофоретическая подвижность и уменьшается агрегация (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021). В условиях разработанной нами модели метаболического ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023b) в прямых экспериментах обнаружены кардио- и ретинопротекторные свойства цитофлавина. В качестве препарата сравнения мы использовали гидрокарбонат натрия.

Исследования физиологической активности цитофлавина, выполненные на разных моделях *in vitro* и *in vivo* (Дерюгина и др. 2021; Лопатин и др. 2023a; 2023b; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021), а также в ряде клинических исследований (Карташова, Сарвилина 2018; Кирьяков и др. 2018; Ромащенко 2021), позволяют транслировать полученные результаты в клиническую практику.

Цель работы — сопоставить физиологические эффекты цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия при коррекции метаболического ацидоза у детей 1–2 дня жизни.

Материал и методы

В исследование вошло 40 новорожденных детей первых двух дней жизни, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (ДГМКСЦВМТ) № 1 Санкт-Петербурга.

Все дети получали лечение согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 921 н от 15 ноября 2012 года), а также согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по неонатологии (Володин 2020). Исследование одобрено решением № 1/23 Этического комитета ДГМКСЦВМТ № 1.

В ходе лечебных мероприятий оценивали анамнез матери, течение беременности, развитие клинической картины в родильном доме; проводили осмотр ребенка при поступлении, рентгенологические, ультразвуковые исследования организма новорожденного. При необходимости назначали антибактериальную терапию в зависимости от каждого индивидуального случая и, согласно внутренним протоколам отделения, проводили терапию шоковых состояний. Рациональную антибактериальную терапию осуществляли индивидуально, в зависимости

от основного заболевания с постепенной отменой препаратов на фоне компенсации ребенка по инфекционному статусу.

У всех пациентов, включенных в исследование, зарегистрированы нарушения в системе кислотно-щелочного равновесия (КЩР) и, помимо основного диагноза, поставлен диагноз «метаболический ацидоз». С целью дифференциальной диагностики метаболического и респираторного ацидоза клинически и лабораторно оценивали газовый состав крови, уровень лактата и дефицит или избыток оснований в крови (ВЕ), уровень рН крови до начала и в ходе проводимого лечения гидрокарбонатом натрия или цитофлавином.

Дети были разделены на две группы по 20 человек. В каждой группе были недоношенные и доношенные младенцы. В первую группу вошли новорожденные, которые получали терапию раствором цитофлавина 2 мл/кг/сут (Цитофлавин®, раствор для внутривенного введения, ООО НТФФ Полисан, Россия). Вторую группу составили пациенты, которые получали терапию гидрокарбонатом натрия (Натрия гидрокарбонат, раствор для инфузий, ОАО «Дальхимфарм»). Препарат вводили микроструйно в постоянном режиме из расчета $BE \times 0,3 \times M$ (кг).

Лабораторные показатели ВЕ, уровень лактата и рН крови регистрировали в течение шести дней от начала проводимой терапии.

Статистический анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена с привлечением языка программирования R. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Пациенты обеих групп не отличались по возрасту (1–2 суток с момента рождения) и весу (средний вес в группе, получающей раствор цитофлавина — $1,862 \pm 0,171$ кг, в группе с терапией раствором гидрокарбоната натрия — $1,893 \pm 0,228$ кг), но различались по сроку госпитализации.

Ниже представлены графики изменения показателей в первой и второй группах при терапии цитофлавином в дозе 2 мг/мл/сутки или раствором гидрокарбоната натрия.

В первый день введения цитофлавина параметр ВЕ составлял $-1,99 \pm 0,645$, ко второму дню достигал $-0,515 \pm 0,852$, на второй и третий день — $1,195 \pm 0,596$ и $1,765 \pm 0,793$ соответственно. Далее наблюдалась стабилизация состояния пациентов, и параметр ВЕ практически не изменялся, достигнув на шестые сутки $1,896 \pm 0,634$ (рис. 1).

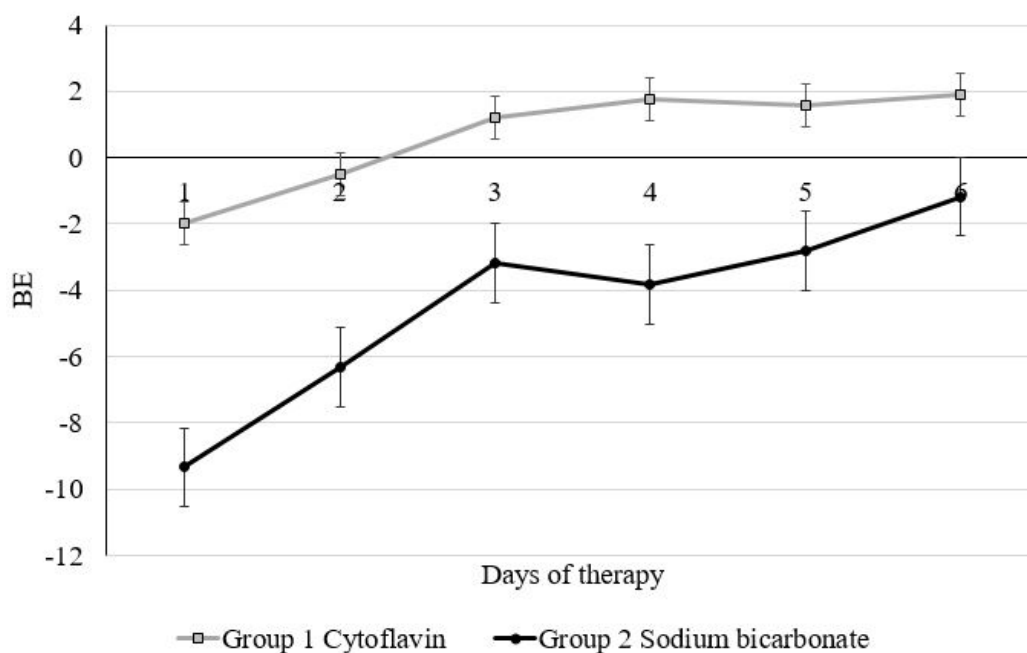


Рис. 1. Динамика изменения ВЕ при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней

Fig. 1. Changes in base excess (BE) during six days of therapy with Cytoflavin or sodium bicarbonate solution

В группе пациентов, которые получали терапию раствором гидрокарбоната натрия, в первый день введения препарата параметр ВЕ составил $-9,345 \pm 0,783$. Во второй день терапии наблюдалась положительная динамика, ВЕ был $-6,335 \pm 1,209$. На третий день введения положительная тенденция сохранилась, ВЕ составил $-3,195 \pm 0,542$. К четвертому дню терапии зарегистрировано изменение параметра до $-3,845 \pm 0,637$, по сравнению с третьими сутками динамика была отрицательной. К пятому дню терапии картина несколько изменилась, и параметр ВЕ составил $-2,795 \pm 0,877$. К шестому дню ВЕ стабилизирован до нормального значения $-1,175 \pm 0,849$ (рис. 1).

Необходимо отметить, что в группе терапии цитофлавином стабилизация состояния пациентов наступила на 2–3 день от начала терапии.

На рисунке 2 представлены результаты исследований динамики изменения лактата при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней. В группе пациентов, которые получали цитофлавин, уровень лактата изменился с $3,89 \pm 0,751$ в первый день введения до $3,315 \pm 0,565$ — на второй день введения препарата. На третий день уровень лактата составил $2,995 \pm 0,384$ и далее практически не изменялся (рис. 2).

У детей в группе, получавшей терапию раствором гидрокарбоната натрия, уровень лак-

тата изменился с $5,025 \pm 0,347$ в первый день введения препарата, до $4,395 \pm 0,419$ — на второй день проводимой терапии. На третий день уровень лактата был $3,76 \pm 0,431$ и далее, на четвертый день, снизился до значения $2,88 \pm 0,290$. На пятый и шестой день зарегистрировано дальнейшее снижение уровня лактата до $2,705 \pm 0,484$ и $2,495 \pm 0,215$ соответственно (рис. 2).

На рисунке 3 представлены данные по динамике изменения рН крови пациентов при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней (рис. 3).

При терапии цитофлавином в первый день рН составил $7,38 \pm 0,018$. На второй день терапии рН достиг $7,40 \pm 0,015$ и далее сохранялся на этом уровне практически до шестого дня. У детей в группе, получавшей терапию раствором гидрокарбоната натрия, в первый день рН был $7,29 \pm 0,020$. На второй день терапии раствором гидрокарбоната натрия рН составил $7,32 \pm 0,018$, в третий день — $7,38 \pm 0,017$. К шестым суткам терапии значение рН было $7,35 \pm 0,016$.

Анализ данных эффективности применения цитофлавина или раствора гидрокарбоната натрия для коррекции метаболического ацидоза в двух группах детей не выявил значимых отклонений между изучаемыми параметрами.

Данные исследований представлены в таблице 1.

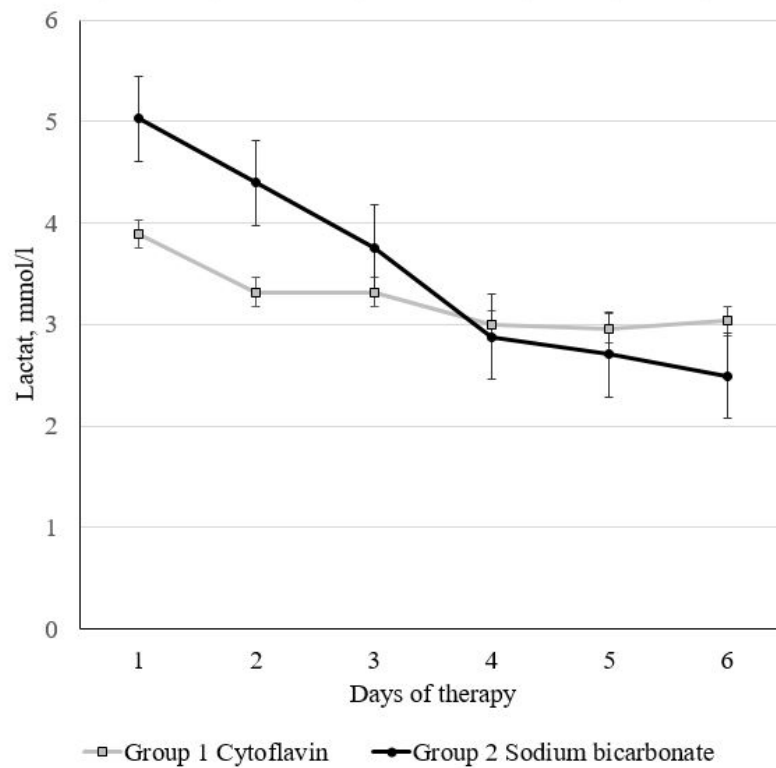


Рис. 2. Динамика изменения лактата при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней
 Fig. 2. Changes in lactate levels during six days of therapy with Cytoflavin or sodium bicarbonate solution

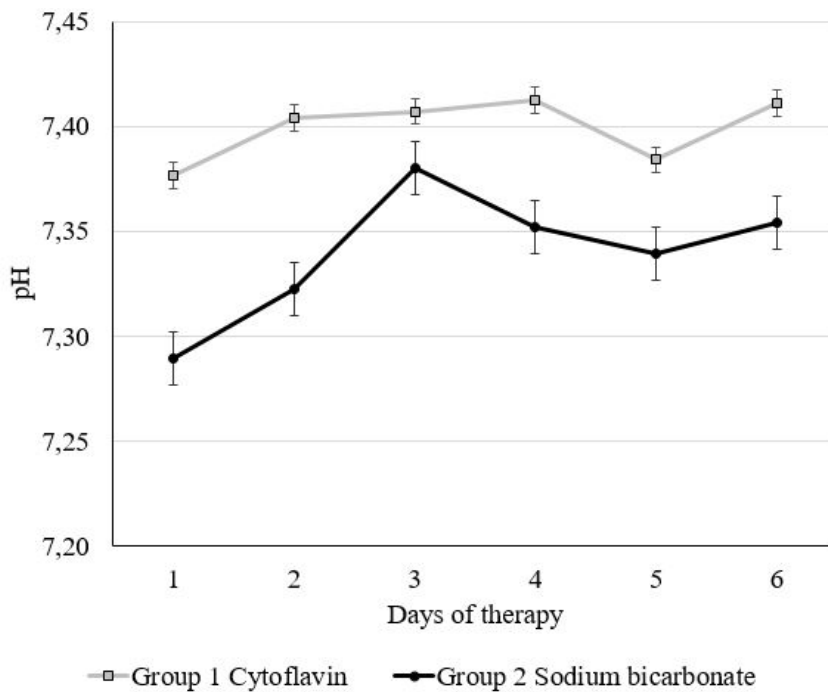


Рис. 3. Динамика изменения pH крови при терапии цитофлавином или раствором гидрокарбоната натрия в течение шести дней
 Fig. 3. Changes in blood pH during six days of therapy with Cytoflavin or sodium bicarbonate solution

Табл. 1. Сравнение эффективности применения цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия по параметрам ВЕ, лактат и рН в двух группах пациентов в каждый из дней терапии с использованием коэффициента корреляции Спирмена ($n_1 = 20$; $n_2 = 20$)

День терапии	ВЕ	Лактат	рН
1	0,1320 (p = 0,5651)	-0,0369 (p = 0,8721)	0,4717* (p = 0,0398)
2	-0,1407 (p = 0,5397)	-0,2142 (p = 0,3504)	-0,1287 (p = 0,5748)
3	0,1533 (p = 0,5039)	-0,2618 (p = 0,2539)	-0,1573 (p = 0,4928)
4	0,0310 (p = 0,8926)	-0,2058 (p = 0,3696)	-0,2282 (p = 0,3199)
5	-0,2313 (p = 0,3134)	0,3099 (p = 0,1767)	0,0247 (p = 0,9144)
6	0,1632 (p = 0,4770)	0,1892 (p = 0,4096)	-0,6823* (p = 0,0029)

Table 1. Comparison of the effectiveness of Cytoflavin and sodium bicarbonate solution with regard to base excess (BE), lactate levels, and blood pH in two groups of patients across each day of therapy, analyzed using the Spearman correlation coefficient ($n_1 = 20$; $n_2 = 20$)

Days of therapy	BE	Lactat	pH
1	0.1320 (p = 0.5651)	-0.0369 (p = 0.8721)	0.4717* (p = 0.0398)
2	-0.1407 (p = 0.5397)	-0.2142 (p = 0.3504)	-0.1287 (p = 0.5748)
3	0.1533 (p = 0.5039)	-0.2618 (p = 0.2539)	-0.1573 (p = 0.4928)
4	0.0310 (p = 0.8926)	-0.2058 (p = 0.3696)	-0.2282 (p = 0.3199)
5	-0.2313 (p = 0.3134)	0.3099 (p = 0.1767)	0.0247 (p = 0.9144)
6	0.1632 (p = 0.4770)	0.1892 (p = 0.4096)	-0.6823* (p = 0.0029)

Достоверных различий эффективности осуществляемой терапии цитофлавином и раствором гидрокарбоната натрия между изучаемыми параметрами — ВЕ и уровень лактата — не обнаружено. Различия в эффективности зарегистрировано только для уровня рН в первый и шестой день исследования (табл. 1).

Проведенные исследования показали, что основной защелачивающий эффект цитофлавина в дозе 2 мл/кг/сут развивается на 2–3 сут-

ки введения и достигает максимума к 4–5 суткам. В группе детей без цитофлавина, на фоне прекращения защелачивающей терапии, у девяти новорожденных к 4–6 суткам все еще сохранялись лабораторные признаки метаболических нарушений (табл. 2).

У новорожденных с высоким уровнем лактата в крови, получавших терапию цитофлавином, лактат-ацидоз в большинстве случаев не развивался, грубых метаболических нарушений

Табл. 2. Сравнительный анализ лабораторных признаков уровня дефицита оснований в группе с применением цитофлавина и в группе с использованием раствора гидрокарбоната натрия

Уровень ВЕ меньше 2,0	Цитофлавин	Гидрокарбонат натрия
2 сутки	8 детей	19 детей
3 сутки	3 ребенка	15 детей
4–5 сутки	5 детей	16 детей
6 сутки	0 детей	9 детей

Table 2. Comparative analysis of laboratory markers of base deficiency in the group treated with Cytoflavin and the group treated with sodium bicarbonate solution

The BE level is less than 2.0	Cytoflavin	Sodium bicarbonate
2 day	8 infants	19 infants
3 day	3 infants	15 infants
4–5 days	5 infants	16 infants
6 day	0 infants	9 infants

не было. Негативные побочные эффекты в отличие от группы детей, которые не получали терапию цитофлавином, отсутствовали.

На фоне стабилизации системы кислотно-щелочного равновесия и всех основных витальных функций детей для дальнейшего лечения и наблюдения переводили в отделение патологии новорожденных.

Обсуждение

В интенсивной терапии и реанимации новорожденных одной из главных задач является не только стабилизация жизненно важных показателей пациентов на уровне физиологической нормы, но и использование средств, снижающих тяжесть возможной инвалидизации в постнатальном онтогенезе. У недоношенных и глубоко недоношенных детей серьезно выражены физиологические отклонения, которые провоцируют значительное ингибирование синтеза макроэргических соединений в митохондриях кардиомиоцитов. Следствием этого становится преобладание углеводного компонента обмена, формируется респираторный ацидоз с вторичным развитием тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз усугубляет нарушения кровообращения во всех тканях организма, в том числе в тканях головного мозга. Нарушение стабильной ауторегуляции кровотока головного мозга сопровождается высокой частотой ишемических и геморрагических поражений. Такие поражения, в свою очередь, могут спровоцировать раннюю детскую инвалидизацию. У недоношенных детей почти 85% перинатальных поражений ЦНС проявляется на первой неделе жизни (Володин 2007; Володин и др. 2001; Volpe 2008). Стандартной терапией для устранения метаболического ацидоза является применение раствора гидрокарбоната натрия. С помощью метода органотипической культуры ткани нами показано, что добавление гидрокарбоната натрия в питательную среду в условиях модели ацидоза *in vitro* устраняет токсические эффекты ацидоза. Это связано с работой буферных систем и стабилизацией рН до стандартной отметки (Лопатин и др. 2023b). Результаты экспериментов клинически подтверждены многочисленными исследованиями. Однако в клинике при использовании в интенсивной терапии метаболического ацидоза раствора гидрокарбоната натрия зарегистрированы такие побочные эффекты, как развитие гипернатриемии, сопровождающейся различными неврологическими расстройствами, негативными реакциями со стороны сердечно-

сосудистой и центральной нервной системы (Büyükkaragöz, Bakkaloğlu 2023). На модели ацидоза *in vitro* добавление в питательную среду цитофлавина приводило к дальнейшему снижению рН питательной среды до 7,0 (Лопатин и др. 2023b). На третьи сутки культивирования обнаружено, что цитофлавин (0,2 мкл/мл) полностью нивелирует цитотоксический эффект ацидоза в отношении регуляции роста эксплантатов ткани сетчатки и сердца 12-дневного куриного эмбриона. Зарегистрированы ретино- и кардиопротекторные эффекты цитофлавина. В состав цитофлавина входят естественные метаболиты, которые активизируют продукцию макроэргических соединений в условиях дефицита кислорода и обладают антиоксидантной активностью (Бульон и др. 2000; Юденкова, Жуков 2006). Цитопротекторный эффект цитофлавина не связан с регуляцией буферных систем и, по-видимому, опосредован действием сукцината (Лопатин и др. 2023b).

Цитопротекторные свойства цитофлавина исследованы на других модельных объектах (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b; Polozova et al. 2021). На модели черепно-мозговой травмы у крыс в посттравматическом периоде зарегистрирована инактивация Na/K-АТФазы (Дерюгина, Шумилова 2017). Окислительный стресс и лактоацидоз снижали электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) и повышали их агрегацию на фоне развивающегося энергодефицита. Внутривентрикулярное введение цитофлавина к третьим суткам эксперимента восстанавливало ЭФПЭ (Дерюгина и др. 2021; Шумилова и др. 2018a; 2018b).

Данные, полученные нами в клинических условиях — картина кислотно-щелочного равновесия стабилизировалась на 2-3 сутки лечения — совпали с результатом экспериментов на модели ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023a). Негативные побочные эффекты, описанные при длительном использовании раствора гидрокарбоната натрия, при применении цитофлавина отсутствовали. Учитывая тот факт, что на модели ацидоза *in vitro* обнаружены ретино- и кардиопротекторные свойства цитофлавина, его применение, особенно у детей со сроком гестации от 24 недель, является предпочтительным.

В работе И. В. Виноградовой с соавторами (Виноградова и др. 2016) при изучении применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей возраста $5,3 \pm 1,3$ и $6,4 \pm 1,8$ дней жизни в условиях кардиореанимации показана эффективность препарата при лечении постигмических повреждений миокарда и ЦНС.

В нашем исследовании средний возраст детей обеих исследуемых групп составил 1–2 дня. Дети не имели отличий по весу. Достоверных различий по гестационному возрасту детей между группами не было.

Таким образом, нами получены физиологические доказательства эффективности лечения цитофлавином метаболического ацидоза у детей сразу после рождения.

Заключение

Результаты клинической части исследования совпали с данными прямых экспериментов по изучению свойств цитофлавина и гидрокарбоната натрия в модели ацидоза *in vitro* (Лопатин и др. 2023b).

Проведенные исследования показали, что при коррекции метаболического ацидоза у новорожденных 1–2 суток жизни значимых различий между эффективностью длительного применения раствора цитофлавина и раствора гидрокарбоната натрия нет.

Однако необходимо отметить наличие у цитофлавина цитопротекторных свойств и отсутствие негативных побочных эффектов, развивающихся при длительной терапии раствором гидрокарбоната натрия, что делает его использование более физиологически обоснованным.

Результаты исследования позволяют обосновать применение цитофлавина для коррекции

метаболического ацидоза у недоношенных и доношенных младенцев с первого дня жизни.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

При проведении исследования соблюдены этические принципы, предусмотренные для исследований с участием людей. Исследование одобрено Этическим комитетом Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий №1 Санкт-Петербурга, решение №1/23.

Ethics Approval

The study adhered to ethical guidelines for research involving human participants. The study was approved by the Ethical Committee of the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies (Children's City Hospital No. 1), decision No. 1/23.

Литература

- Бульон, В. В., Хныченко, Л. К., Сапронов, Н. С. и др. (2000) Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 129, № 2, с. 149–151.
- Виноградова, И. В., Белова, А. Н., Краснов, М. В. и др. (2016) Опыт применения цитофлавина у глубоконедоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, т. 61, № 2, с. 100–104.
- Володин, Н. Н. (ред.). (2007) *Неонатология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 848 с.
- Володин, Н. Н., Дегтярев, Д. Н., Крючко, Д. С. (ред.). (2020) *Неонатология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 320 с.
- Володин, Н. Н., Рогаткин, С. О., Медведев, М. И. (2001) Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*, т. 101, № 7, с. 4–9.
- Дерюгина, А. В., Полозова, А. В., Иващенко, М. Н. и др. (2021) Состояния эритроцитов в посттравматический период черепно-мозговой травмы у крыс при действии цитофлавина. Оценка методом лазерной интерференционной микроскопии. *Цитология*, т. 63, № 3, с. 300–306. <https://doi.org/10.31857/S0041377121030020>
- Дерюгина, А. В., Шумилова, А. В. (2017) Влияние цитофлавина на окислительный стресс и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*, т. 117, № 11, с. 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55>
- Карташова, Е. А., Сарвилина, И. В. (2018). Влияние цитофлавина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с систолической артериальной гипертензией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, т. 11, № 5, с. 40–46. <https://doi.org/10.17116/kardio20181105140>
- Кирьяков, К. С., Хатагова, Р. Б., Тризна, Е. В. и др. (2018) Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, т. 63, № 1, с. 40–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45>

- Лопатин, А. И., Андреев, В. В., Пасатецкая, Н. А. и др. (2023а) Анализ влияния интенсивной терапии недоношенных на развитие ретинопатии новорожденных. *Медицинский алфавит*, № 26, с. 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-35-40>
- Лопатин, А. И., Пасатецкая, Н. А., Лопатина, Е. В., Андреев, В. В. (2023б) Применение цитофлавина для коррекции метаболических нарушений у новорожденных в критических состояниях. *Современные проблемы науки и образования*, № 5. <https://doi.org/10.17513/spno.32980>
- Ромашенко, О. В. (2021) Возможность персонализированного использования цитофлавина в качестве цитопротектора при ишемической болезни сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 84, № 10, с. 19–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24>
- Шумилова, А. В., Дерюгина, А. В., Гордлеева, С. Ю., Бояринов, Г. А. (2018а) Действие цитофлавина на электрокинетические и агрегационные показатели эритроцитов в пост-травматический период черепно-мозговой травмы в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 81, № 3, с. 20–23. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-3-20-23>
- Шумилова, А. В., Дерюгина, А. В., Никольский, В. О. и др. (2018б) Влияние цитофлавина на гемостаз после моделирования черепно-мозговой травмы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 81, № 12, с. 15–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-12-15-19>
- Юденкова, О. А., Жуков, В. А. (2006) Применение цитофлавина в первые часы острой цереброваскулярной ишемии. *Врач*, № 5, с. 67–70.
- Büyükkaragöz, B., Bakkaloğlu, S. A. (2023) Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric Nephrology*, vol. 38, no. 4, pp. 1013–1025. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1>
- Polozova, A. V., Boyarinov, G. A., Nikolsky, V. O. et al. (2021) The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypiridin succinate. *BMC Neuroscience*, vol. 22, no. 1, article 57. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00657-w>
- Volpe, J. J. (2008) *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Publ., 1120 p.

References

- Bul'on, V. V., Khnychenko, L. S., Sapronov, N. S. et al. (2000) Korrektsiya posledstviy postishemicheskogo reperfusionnogo povrezhdeniya golovnogogo mozga tsitoflavinom [Correction of consequences of postischemic reperfusion brain damages with cytoflavin]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 129, no. 2, pp. 149–151. (In Russian)
- Büyükkaragöz, B., Bakkaloğlu, S. A. (2023) Serum osmolality and hyperosmolar states. *Pediatric Nephrology*, vol. 38, no. 4, pp. 1013–1025. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05668-1> (In English)
- Deryugina, A. V., Polozova, A. V., Ivashchenko, M. N. et al. (2021) Sostoyaniya ekhritrotsitov v posttravmaticheskiy period cherepno-mozgovoј travmy u krysa pri dejstvii tsitoflavina. Otsenka metodom lazernoj interferentsionnoj mikroskopii [Erythrocyte condition in the post-traumatic period of craniocerebral trauma under the action of cytoflavin. Assessment by laser interference microscopy]. *Tsitologiya — Cytology*, vol. 63, no. 3, pp. 300–306. <https://doi.org/10.31857/S0041377121030020> (In Russian)
- Deryugina, A. V., Shumilova, A. V. (2017) Vliyanie tsitoflavina na oksidativnyy stress i aktivnost' Na/K-ATFazy eritrocitov posle cherepno-mozgovoј travmy [An influence of cytoflavin on oxidative stress and activity of Na/K-ATPase of erythrocytes after brain trauma]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 117, no. 11, pp. 51–55. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711711151-55> (In Russian)
- Kartashova, E. A., Sarvilina, I. V. (2018) Vliyanie tsitoflavina na molekulyarnye mekhanizmy remodelirovaniya miokarda i sosudistoy stenki u patsientov s sistolicheskoy arterial'noy gipertenziyey [The influence of cytoflavin on molecular mechanisms of myocardial and vascular wall remodeling in patients with systolic arterial hypertension]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya — The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, vol. 11, no. 5, pp. 40–46. <https://doi.org/10.17116/kardio20181105140> (In Russian)
- Kiriakov, K. S., Khatagova, R. B., Trizna, E. V. et al. (2018) Korrektsiya kislотно-osnovnogo sostoyaniya pri gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii golovnogogo mozga u novorozhdennykh [Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns]. *Rossijskiy vestnik perinatologii i pediatrii — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, vol. 63, no. 1, pp. 40–45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45> (In Russian)
- Lopatin, A. I., Andreev, V. V., Pasatetskaya, N. A. et al. (2023а) Analiz vliyaniya intensivnoy terapii nedonoshennykh na razvitie retinopatii novorozhdennykh [Analysis of the effect of intensive therapy of premature infants on the development of neonatal retinopathy]. *Meditsinskiy alfavit — Medical alphabet*, no. 26, pp. 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-35-40> (In Russian)
- Lopatin, A. I., Pasatetskaya, N. A., Lopatina, E. V., Andreev, V. V. (2023b) Primenenie tsitoflavina dlya korrektsii metabolicheskikh narushenij u novorozhdennykh v kriticheskikh sostoyaniyakh [The use of cytoflavin for the correction of metabolic disorders in newborns in critical conditions]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya — Modern Problems of Science and Education*, no. 5. <https://doi.org/10.17513/spno.32980> (In Russian)

- Polozova, A. V., Boyarinov, G. A., Nikolsky, V. O. et al. (2021) The functional indexes of RBCs and microcirculation in the traumatic brain injury with the action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridin succinate. *BMC Neuroscience*, vol. 22, no. 1, article 57. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00657-w> (In English)
- Romashchenko, O. V. (2021) *Vozmozhnost' personalizirovannogo ispol'zovaniya tsitoflavina v kachestve tsitoprotektora pri ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Possibility of personalized use of cytoflavin as cytoprotective agent in coronary heart disease]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 84, no. 10, pp. 19–24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24> (In Russian)
- Shumilova, A. V., Deryugina, A. V., Gordleeva, S. Yu., Boyarinov, G. A. (2018a) *Dejstvie tsitoflavina na ehlektrokineticheskie i agregatsionnye pokazateli ekhritrotsitov v posttravmaticheskij period cherepno-mozgovej travmy v ehksperimente* [Cytoflavin action on electro-kinetic and aggregation indices of erythrocytes in the post-traumatic period of cerebrocranial injury in experiment] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 81, no. 3, pp. 20–23. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-3-20-23> (In Russian)
- Shumilova, A. V., Deryugina, A. V., Nikol'skii, V. O. et al. (2018b) *Vliyanie tsitoflavina na gemostaz posle modelirovaniya cherepno-mozgovej travmy* [The effect of cytoflavin on hemostasis during experimental cerebrocranial injury]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 81, no. 12, pp. 15–19. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-12-15-19> (In Russian)
- Vinogradova, I. V., Belova, A. N., Krasnov, M. V. et al. (2016) *Opyt primeneniya tsitoflavina u glubokonedonoshennykh detej* [Experience with cytoflavin used in extremely premature infants]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, vol. 61, no. 2, pp. 100–104. (In Russian)
- Volodin, N. N. (ed.). (2007) *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neonatology. National leadership]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 848 p. (In Russian).
- Volodin, N. N., Degtyarev, D. N., Kryuchko, D. S. (eds.). (2020) *Neonatologiya. Klinicheskiye rekomendatsii [Neonatology. Clinical guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 320 p. (In Russian).
- Volodin, N. N., Rogatkin, S. O., Medvedev, M. I. (2001) *Aktual'nye problemy perinatal'noj nevrologii na sovremennom etape* [Actual problems of perinatal neurology at the present stage]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 101, no. 7, pp. 4–9. (In Russian)
- Volpe, J. J. (2008) *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Publ., 1120 p. (In English)
- Yudenkova, O. A., Zhukov, V. A. (2006) *Primenenie tsitoflavina v pervye chasy ostroj tserebrovaskulyarnoj ishemii* [Cytoflavin use in the first hours of acute cerebrovascular ischemia]. *Vrach*, no. 5, pp. 67–70. (In Russian)