

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

© Г. А. Бояринов,¹ А. В. Дерюгина,² Е. И. Яковлева,¹ Р. Р. Зайцев,¹ А. В. Шумилова,²
М. Л. Бугрова,¹ Л. В. Бояринова,¹ Е. С. Филиппенко,^{2,*} О. Д. Соловьева¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
Нижний Новгород, 603005,

и ²Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603000;

* электронный адрес: ekaterina.filippenko@gmail.com

В работе исследовали влияние мексикора на функциональные показатели эритроцитов и структуру микроциркуляции миокарда у крыс, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ). На 3-и, 7-е и 12-е сут с момента нанесения ЧМТ у крыс измеряли электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), степень агрегации эритроцитов и концентрацию в них 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), анализировали срезы миокарда левого желудочка. Через 24 ч после ЧМТ у крыс наблюдали снижение ЭФПЭ, увеличение их агрегации и повышение концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах по сравнению с показателями интактных животных. Внутривентрикулярное введение мексикора вызывало возрастание ЭФПЭ, концентрации 2,3-ДФГ и уменьшение агрегации эритроцитов. Наиболее значимые изменения отмечали на 3—7-е сут посттравматического периода. Улучшение функциональных показателей эритроцитов сочеталось с динамикой восстановительных процессов в сердце. Внутривентрикулярное введение мексикора сдерживало повреждение архитектоники микроциркуляторного русла и ультраструктуры кардиомиоцитов миокарда левого желудочка сердца.

Ключевые слова: мексикор, черепно-мозговая травма, электрофоретическая подвижность эритроцитов, морфология сердца.

Принятые сокращения: 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат, ПТП — посттравматический период ЧМТ, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ЭФПЭ — электрофоретическая подвижность эритроцитов.

Современный подход к трактовке изменений, возникающих в организме при черепно-мозговой травме (ЧМТ), основывается на следующем положении: патологическое воздействие на мозг в момент травмы не заканчивается, а только начинается (Царенко, 2005). Обусловлено это тем, что ЧМТ сопровождается не только структурно-функциональными изменениями в ЦНС, но и комплексом патофизиологических сдвигов, формирующихся практически во всех органах и системах организма, которые определяют в дальнейшем восстановление или вторичное повреждение головного мозга (Русаков, Долгих, 2007).

Существенное влияние на перфузию и оксигенацию мозга в раннем посттравматическом периоде (ПТП) оказывают микроциркуляторные нарушения крови, которые определяют ее текучесть на уровне капилляров и зависят от формы, размеров, а также состояния мембраны эритроцитов (Радаев и др., 2004). Наряду с системой крови насыщение тканей кислородом и его транспорт определяются сердечно-сосудистой системой. От насосной функции сердца и степени выраженности эндотелиальной дисфункции в условиях нарушенной при ЧМТ ауторегуляции мозгового кровотока (Prough, 1998) зависят развитие дефицита церебральной перфузии и как следствие —

формирование гипоксических и свободнорадикальных поражений нервной ткани (Бояринов и др., 2014; Бояринова и др., 2014).

Особое внимание в лечении травматических повреждений мозга сосредоточено на применении новых медикаментозных препаратов, действие которых направлено на предотвращение ишемии и гипоксии мозга, а также на улучшение его кровоснабжения (Чикина, Левин, 2005). В настоящее время в качестве фармакологического средства, сочетающего антигипоксические и антиоксидантные свойства, широко используется производное 3-оксипиридина мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) (Бояринов и др., 2010; Дерюгина и др., 2015). Так как особое значение среди всех экстракраниальных нарушений при ЧМТ отводится расстройствам сердечно-сосудистой системы, актуальность и целесообразность поиска препаратов, оказывающих корригирующее влияние на микроциркуляцию сердечной мышцы, не подлежат сомнению.

В этой связи целью настоящего исследования стало изучение влияния мексикора на функциональные показатели эритроцитов и структуру микроциркуляции миокарда у крыс, перенесших ЧМТ.

Материал и методика

Животные. Исследование выполнили на 36 белых нелинейных крысах-самках массой 180—200 г, по 18 крыс в каждой серии. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве (Guide for care and use of laboratory animals, 1996), и требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19. 06. 2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете, из подъязычной вены забирали кровь в количестве 2.0 мл, что составляло 8—9 % от объема циркулирующей крови. На этом фоне моделировали ЧМТ путем свободного падения груза массой 100 г с высоты 80 см на теменно-затылочную область головы (Цымбалюк, Кочин, 2008). В опытной серии крысам после ЧМТ в течение 12 сут ежедневно (2 раза в сутки) внутривенно вводили мексикор в дозе 8.0 мг на 1 кг массы животного в сутки (раствор для внутривенного и внутримышечного применения, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия), в контрольной — физиологический раствор в том же объеме. Препарат начинали вводить через 1 ч после нанесения животным ЧМТ. Забор крови в сериях производили из подъязычной вены в количестве 2.0 мл в 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сут после альтерации. Такая технология забора крови имитировала дробную кровопотерю, которая за 12-суточный посттравматический период составила 32—36 % от объема циркулирующей крови крыс. Величины физиологической нормы исследуемых показателей определяли у интактных животных (30 крыс).

ЭФПЭ определяли методом микроэлектрофореза (Крылов, Дерюгина, 2011), регистрируя время прохождения отмытых эритроцитов расстояния 100 мкм в Трис-НСI-буфере (рН 7.4) при силе тока 12 мА. Величину ЭФПЭ рассчитывали по формуле $U = S/TH$, где S — расстояние, на которое перемещались клетки, T — время перемещения клеток на расстояние S , H — градиент потенциала. Величину градиента потенциала определяли по формуле $H = I/g\chi$, где I — сила тока, g — поперечное сечение камеры, χ — удельная электропроводимость среды.

Содержание 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах измеряли неэнзиматическим методом (Виноградова и др., 1980). Из ТХУ фильтрата гемолизированных эритроцитов удаляли нуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ) путем адсорбции на активированном угле с последующим центрифугированием (пробирка 1). Часть ТХУ фильтрата (0.5 мл) подвергали озолению, добавляя 0.5 мл 5%-ного раствора нитрата магния, кипятили и после охлаждения содержимое пробирки растворяли в 0.5 мл 0.36 N H₂SO₄ (пробирка 2). Определяли Рн в каждой пробирке, добавляя 0.5 мл 0.36 N H₂SO₄, 0.25 мл 4.6%-ной аскорбиновой кислоты, 0.25 мл 0.9%-ного молибденовокислого аммония, 0.5 мл стабилизирующего раствора (9 % цитрата Na, и 9%-ной мышьяковистой Na и 9%-ная уксусная кислота в равных объемах). Через 15 мин регистрировали плотность окраски на фотометре фотоэлектрическим КФК-3 (Россия) при длине волны 660 нм. Концентрацию Рн определяли по калибровочной кривой, используя стандартный раствор КН₂РО₄. Расчет концентрации 2,3-ДФГ проводили по формуле (Рн (пробирка 1) · 100 – Рн (пробирка 2) · 10)/2.

Показатель агрегации эритроцитов получали методом подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов в

камере Горяева (Дерюгина и др., 2006). В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 (20 мг/мл) в Трис НСI-буфере (рН 7.4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1 : 10) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl в том же соотношении. Уровень агрегации A рассчитывали по формуле $A = 100 \% - (\text{число свободных (неагрегированных) эритроцитов} \cdot \text{общее число эритроцитов}^{-1} \cdot 100 \%)$.

На 3-и, 7-е и 12-е сут с момента нанесения ЧМТ на фоне внутривенного введения тиопентала натрия (100 мг на 1 кг массы животного) осуществляли декаптацию крыс, производили срединную торакотомию и извлекали сердце (по 6 животных в указанных временные интервалы). Для проведения исследований на светооптическом уровне сразу же после секции материал помещали в 10%-ный забуференный раствор нейтрального формалина. Фиксация материала продолжалась 72—96 ч, затем после обезвоживания кусочки ткани миокарда левого желудочка заключали в парафин. Для обзорного просмотра производили окрашивание срезов, приготовленных на санном микротоме МС-2 (Украина), гематоксилин-эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование готовых препаратов проводили с помощью микровизора Vizo 101 (ЛЮМО, Россия). Для проведения исследований с помощью электронного микроскопа ткань миокарда левого желудочка помещали в 2.5%-ный раствор глutarового альдегида с последующей дофиксацией 1%-ным раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей концентрации и заключали в смесь эпоксидных смол (Аралдит и Эпон 812). Структурные изменения гемокapилляров изучали на ультратонких срезах, полученных на ультрамикротоме (Leica Microsystems, Австрия), с использованием электронного микроскопа Morgagni 268D (FEI, США), оборудованного видеокамерой Mega View III (EMSYS, Германия). При анализе микроциркуляции подсчитывали все капилляры и принимали их число за 100 %. Из этого количества сосудов определяли долю капилляров, содержащих свободные эритроциты, агрегаты эритроцитов, лейкоциты, тромбоциты, тонкодисперсные и агрегированные плазменные белки, отсутствие аморфного осmioфильного материала.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT (Analystsoft, США) и Excel (Microsoft, США). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Функциональные показатели эритроцитов оценивали по ЭФПЭ, характеризующей суммарный поверхностный заряд, который зависит от структурного состояния мембраны клеток и определяет агрегационные свойства эритроцитов, а также по содержанию 2,3-ДФГ, метаболита, влияющего на отдачу кислорода тканям и способствующего поддержанию напряжения кислорода (рО₂) в плазме крови и клетках органов на адекватном уровне. Через 24 ч после ЧМТ у крыс наблюдали снижение ЭФПЭ, уве-

Влияние мексикора на концентрацию 2,3-ДФГ в эритроцитах, их электрофоретическую подвижность и агрегацию в ПТП ЧМТ

ЧМТ, сут	2,3-ДФГ, мкмоль/мл		ЭФПЭ, мкм · см · В ⁻¹ · с ⁻¹		Доля агрегированных эритроцитов, %	
	К	мексикор	К	мексикор	К	мексикор
Без ЧМТ	3.30 ± 0.09		0.91 ± 0.01		37.10 ± 1.70	
1	6.22 ± 0.62 ^а	5.16 ± 0.67 ^а	0.70 ± 0.02 ^а	0.77 ± 0.02 ^{а, б}	94.92 ± 0.55 ^а	88.43 ± 3.79 ^{а, б}
3	6.12 ± 0.65 ^а	6.68 ± 0.43 ^а	0.68 ± 0.01 ^а	0.82 ± 0.03 ^{а, б}	84.83 ± 1.76 ^а	53.88 ± 5.81 ^{а, б}
7	4.60 ± 0.41 ^а	5.68 ± 0.51 ^{а, б}	0.74 ± 0.03 ^а	0.83 ± 0.03 ^{а, б}	82.79 ± 1.62 ^а	67.08 ± 2.51 ^{а, б}
12	4.15 ± 0.52 ^а	4.46 ± 0.68 ^а	0.76 ± 0.02 ^а	0.84 ± 0.02 ^{а, б}	78.09 ± 0.77 ^а	68.21 ± 1.18 ^{а, б}

Примечание. К — контрольная группа животных, получавшая после ЧМТ внутрибрюшинно физиологический раствор; ^{а, б} достоверность отличия от показателя у интактных животных и у контрольной группы ($P < 0.05$).

личение их агрегации, что сопровождалось повышением концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах по сравнению с показателями интактных животных. К 3-м сут с момента нанесения ЧМТ введение мексикора определило повышение ЭФПЭ на 20 %, снижение степени агрегации эритроцитов на 36 % и увеличение концентрации 2,3-ДФГ на 29 % относительно показателей 1-х сут, в то время как в контрольной группе ЭФПЭ и концентрация 2,3-ДФГ не изменились, а агрегация эритроцитов снизилась лишь на 11 % (см. таблицу). К 7-м сут в опытной группе сохра-

нялась та же динамика исследуемых показателей по сравнению с контролем, в котором уровень агрегации эритроцитов и ЭФПЭ не изменились относительно 3-х сут эксперимента, в то время как концентрация 2,3-ДФГ в эритроцитах уменьшилась. К 12-м сут ПТП наблюдали выравнивание исследуемых показателей в группах.

Таким образом, у крыс контрольной серии в ПТП, обусловленном ЧМТ, уже в первые 24 ч развиваются изменения функционального состояния мембраны эритро-

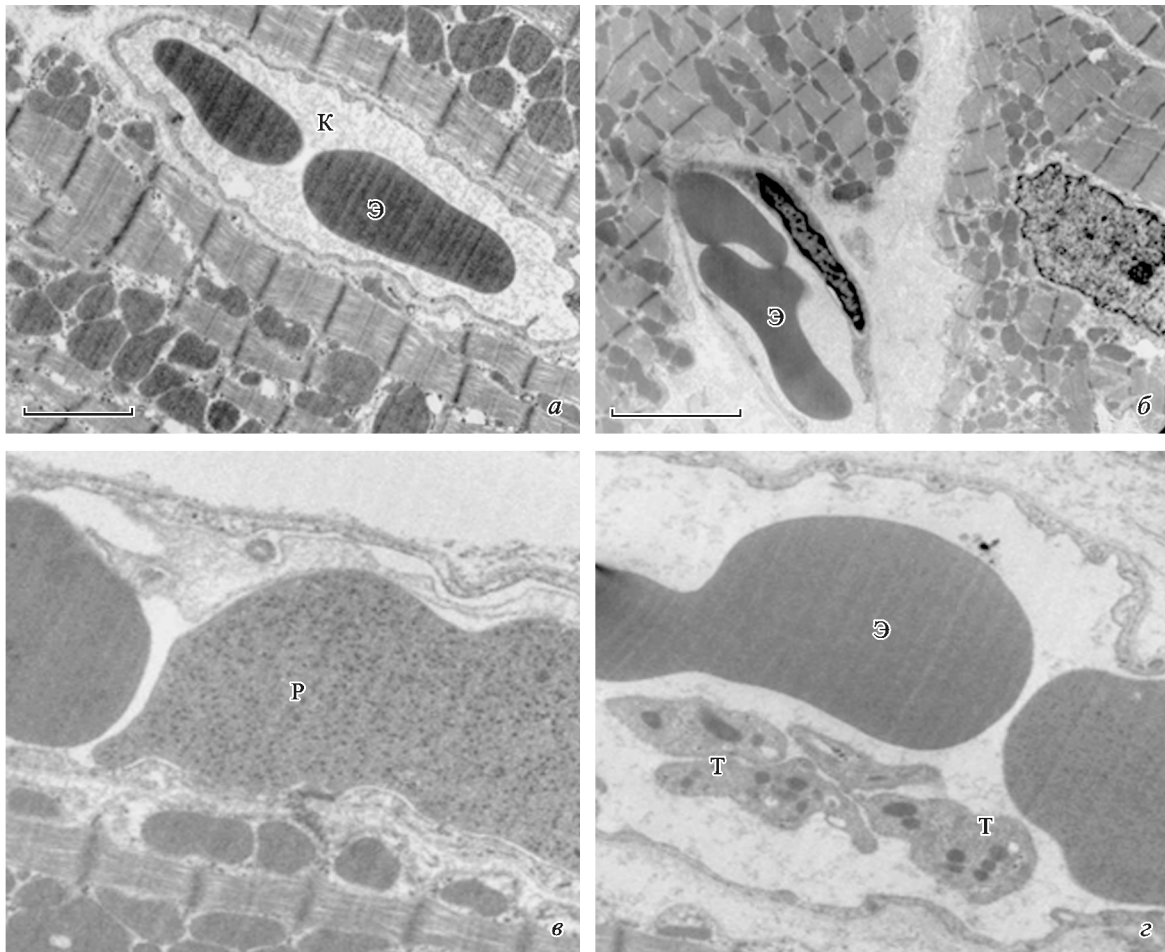


Рис. 1. Кровеносные капилляры миокарда левого желудочка крыс, получающих мексикор, на 3-и сут посттравматического периода черепно-мозговой травмы (далее на рис. 2—5 ЧМТ) при разном увеличении.

К — просвет капилляра, Р — ретикулоцит, Т — тромбоцит; Э — эритроцит. Увел.: 8900× (а), 4400× (б), 15 000× (в), 12 600× (г).

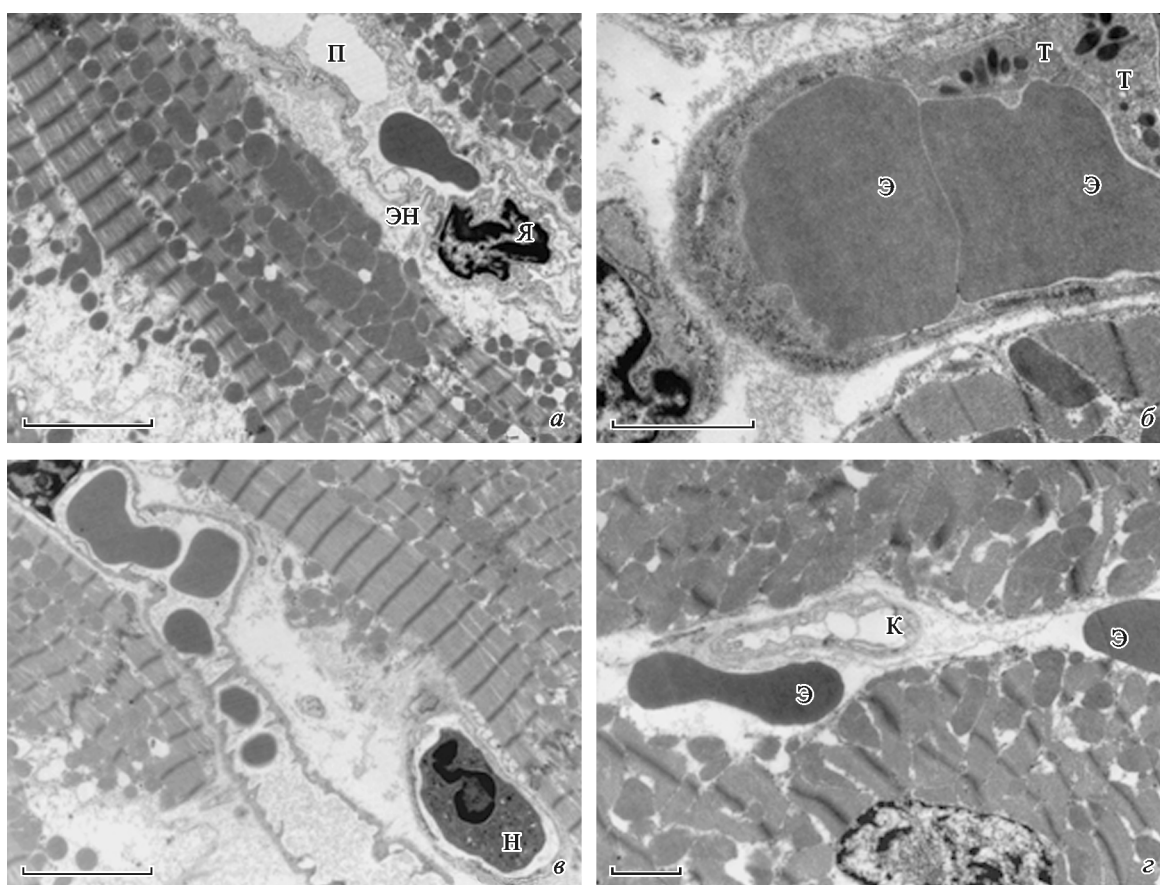


Рис. 2. Кровеносные капилляры миокарда левого желудочка крыс контрольной серии на 3-и сут посттравматического периода ЧМТ при разном увеличении.

К — просвет капилляра, Н — нейтрофил, П — пузырь, Т — тромбоцит, Э — эритроцит, ЭН — эндотелий, Я — ядро эндотелия. Увел.: 4400× (а), 22 000× (б), 4400× (в), 5600× (г).

цитов, вызывающие нарушения микрогемодикуляции, которые определяются и в последующие 12 сут наблюдения. Внутривенное введение мексикора вначале уменьшает проявления нарушений микрогемодикуляции, а затем вызывает возрастание ЭФПЭ, уменьшение агрегации эритроцитов и повышение в них концентрации 2,3-ДФГ, что способствует улучшению перфузии тканей и включению механизмов компенсации кислородного долга, особенно интенсивно реализующихся на 3—7 сут ПТП.

Электронно-микроскопическое исследование микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка показало, что на 3-и сут ПТП у крыс опытной серии в 38 % капилляров (рис. 1, а) определяются эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (плазменные белки). В 41 % микрососудов отмечали уменьшение аморфного осмиофильного материала. В отдельных сосудах выявили микроагрегаты эритроцитов (рис. 1, б), ретикулоциты (рис. 1, в), тромбоциты (рис. 1, г) и единичные нейтрофилы.

У животных контрольной серии восстановление микроциркуляции наблюдали в 40 % капилляров миокарда левого желудочка, в 28 % капилляров отмечали уменьшение содержания осмиофильного материала, в 20 % просветы капилляров не содержали осмиофильного материала. Установленный последний факт указывает на отсутствие циркуляции в микрососудах (no-reflow). В просвете ряда капилляров находили мембранные структуры, пузы-

ри (рис. 2, а, г), обнаруживали тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (рис. 2, б), микроагрегаты эритроцитов, ретикулоциты и нейтрофилы (рис. 2, в), которые значительно затрудняют микроциркуляцию. Эндотелий в ряде капилляров был набухшим, местами отечным (рис. 2, а). В отдельных случаях наблюдали выход эритроцитов за пределы сосудистого русла, вероятно диапедезного характера (рис. 2, г).

На 7-е сут ПТП в группе животных, получающих мексикор, отмечали положительную динамику восстановления микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка: большая часть микрососудов (65 %) содержала эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (рис. 3, а). В 2 раза уменьшилось (по отношению к 3-м сут) число капилляров, содержащих небольшое количество грубодисперсного осмиофильного аморфного материала (рис. 3, б). В 6 % капиллярах (против 13 % на 3-и сут) выявили агрегаты тромбоцитов и эритроцитов (рис. 3, в), микроагрегаты эритроцитов и ретикулоцитов, единичные тромбоциты и ретикулоциты (рис. 3, г).

У животных контрольной серии на 7-е сут после ЧМТ восстановление микроциркуляторного русла выявили только в 45 % капилляров (рис. 4, а). В части капилляров определялись мембранные структуры, агрегация эритроцитов, выросты эндотелия в просвет сосуда, микрокламатоз и снижение аморфного осмиофильного материала (рис. 4, б), в единичных случаях обнаруживали стаз тромбоцитов (рис. 4, в). Число сосудов, не содержащих осмио-

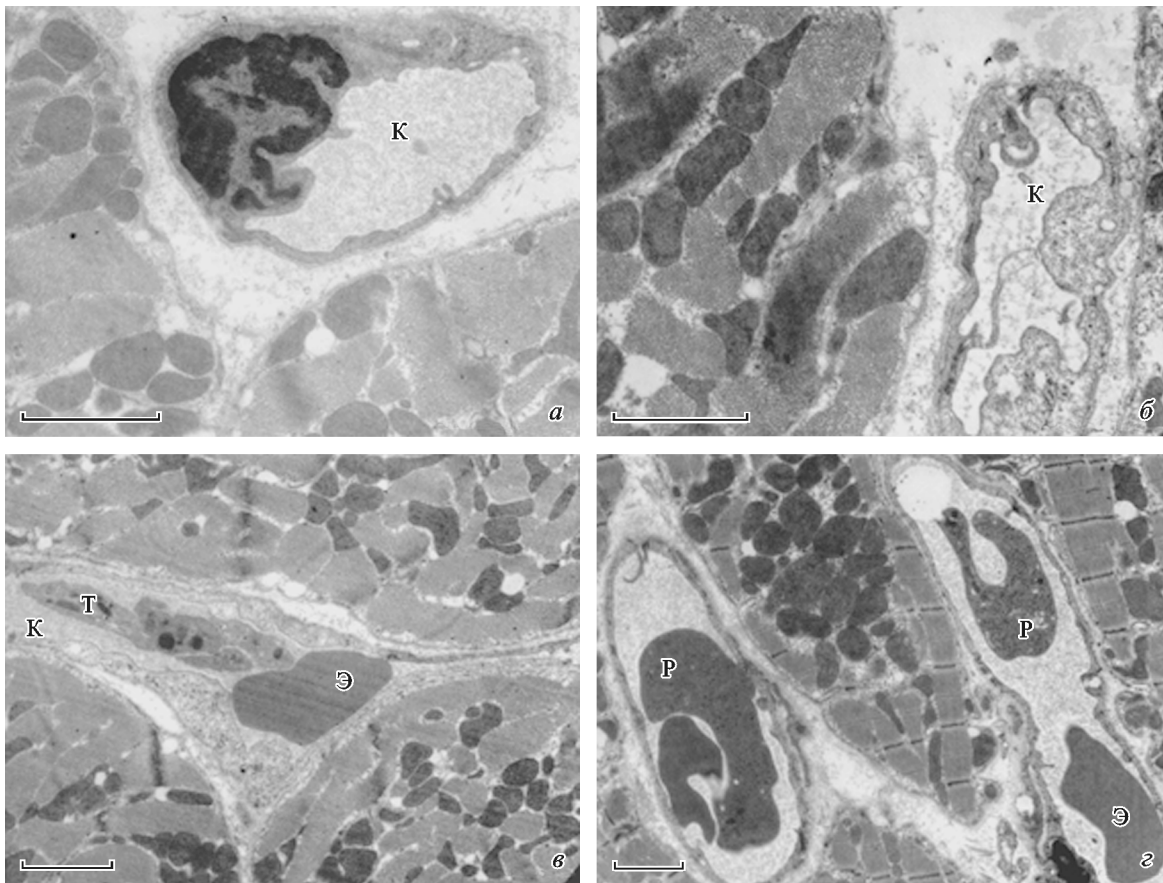


Рис. 3. Кровеносные капилляры миокарда левого желудочка крыс, получающих мексикор, на 7-и сут посттравматического периода ЧМТ при разном увеличении.

К — просвет капилляра, Р — ретикулоцит, Т — тромбоцит, Э — эритроцит. Увел.: 11 000× (а, б), 7100× (в, з).

фильного аморфного материала и форменных элементов крови (по-reflou), несколько уменьшилось по сравнению с 3-ми сут, но было выше, чем у животных экспериментальной серии за этот же период времени (рис. 4, з).

На 12-е сут ПТП у животных в обеих сериях в миокарде левого желудочка определяли восстановление архитектоники микроциркуляторного русла. Лишь в отдельных капиллярах обнаруживали единичные тромбоциты и ретикулоциты (рис. 5).

Оценивая ультраструктуру микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка у крыс контрольной серии, можно заключить, что на 3-и и 7-е сут ПТП определяются как выраженные изменения самих капилляров, так и нарушения внутри и вне сосудов, которые проявляются в формировании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке или истончении эндотелия, нарушении проницаемости сосудистой стенки с выходом эритроцитов за пределы сосудистого русла, в обнаружении в просвете сосудов мембранных структур, пузырей, микроагрегатов и тромбов из эритроцитов и тромбоцитов и даже полного отсутствия циркуляции в части капилляров (феномен по-reflou). Все это ухудшает функционирование микроциркуляторного русла. Внутрибрюшинное

введение мексикора сдерживает повреждения архитектоники микроциркуляторного русла в миокарде левого желудочка. Так, у животных опытной серии в те же периоды времени определялись только внутрисосудистые изменения, которые были менее выраженными. На 12-е сут ПТП в обеих сериях по сравнению с предшествующими этапами исследования наблюдается постепенное восстановление структуры микроциркуляторного русла, но ее изменения по-прежнему более выражены в контрольной серии.

Таким образом, в ПТП, обусловленном ЧМТ, формирующиеся нарушения архитектоники микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка в сочетании с пониженной ЭФПЭ и повышенной агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, активацией процесса тромбообразования приводят к закупорке капилляров, затрудняют кровоток в коронарных сосудах, препятствуют поступлению в митохондрии кардиомиоцитов глюкозы, свободных жирных кислот и кислорода, необходимых для синтеза АТФ. Возникающий в клетках дефицит энергетических субстратов и кислорода является причиной значительных нарушений функций сердца у больных с сочетанной ЧМТ (Бояринов и др., 2014). Установленные расстройства сердечно-сосу-

→

Рис. 5. Ультраструктура капилляров миокарда левого желудочка крыс, получающих мексикор (а, б), и контрольных животных (в, з) на 12-е сут посттравматического периода ЧМТ.

К — просвет капилляра, Т — тромбоцит, Э — эритроцит. Увел.: 5600× (а, б, в), 8900× (з).

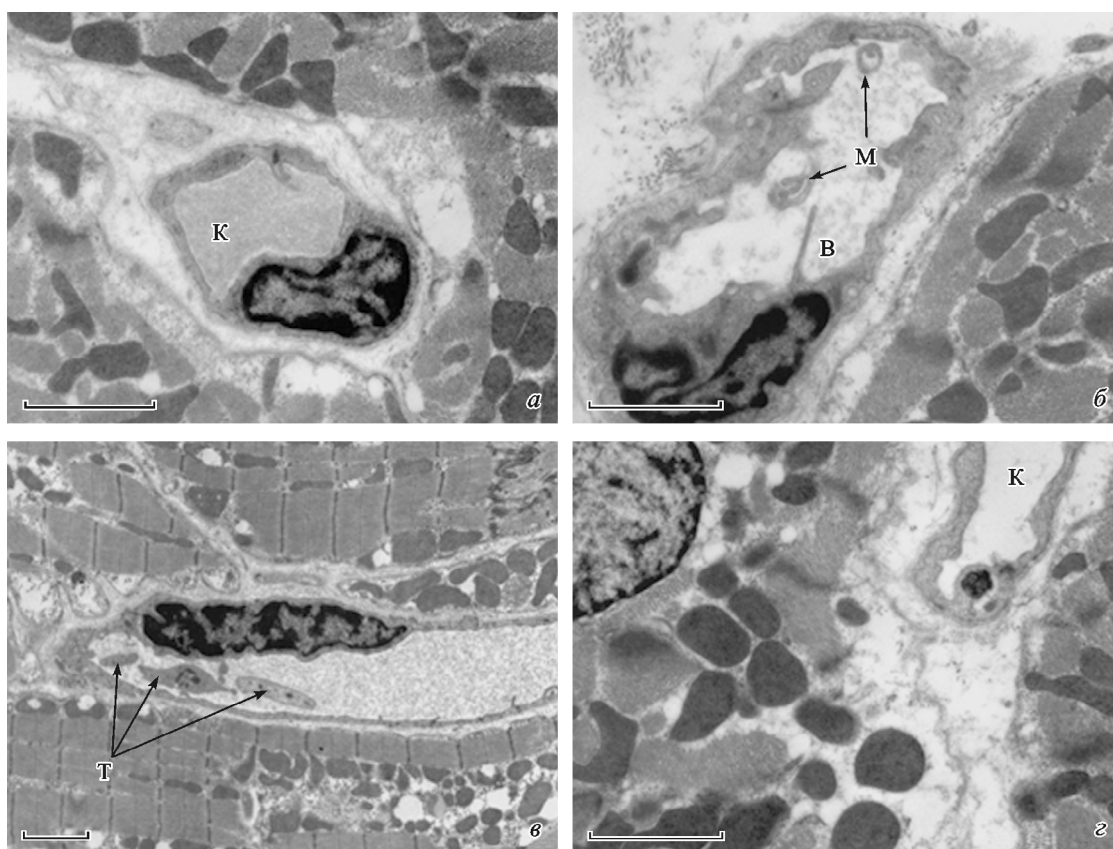
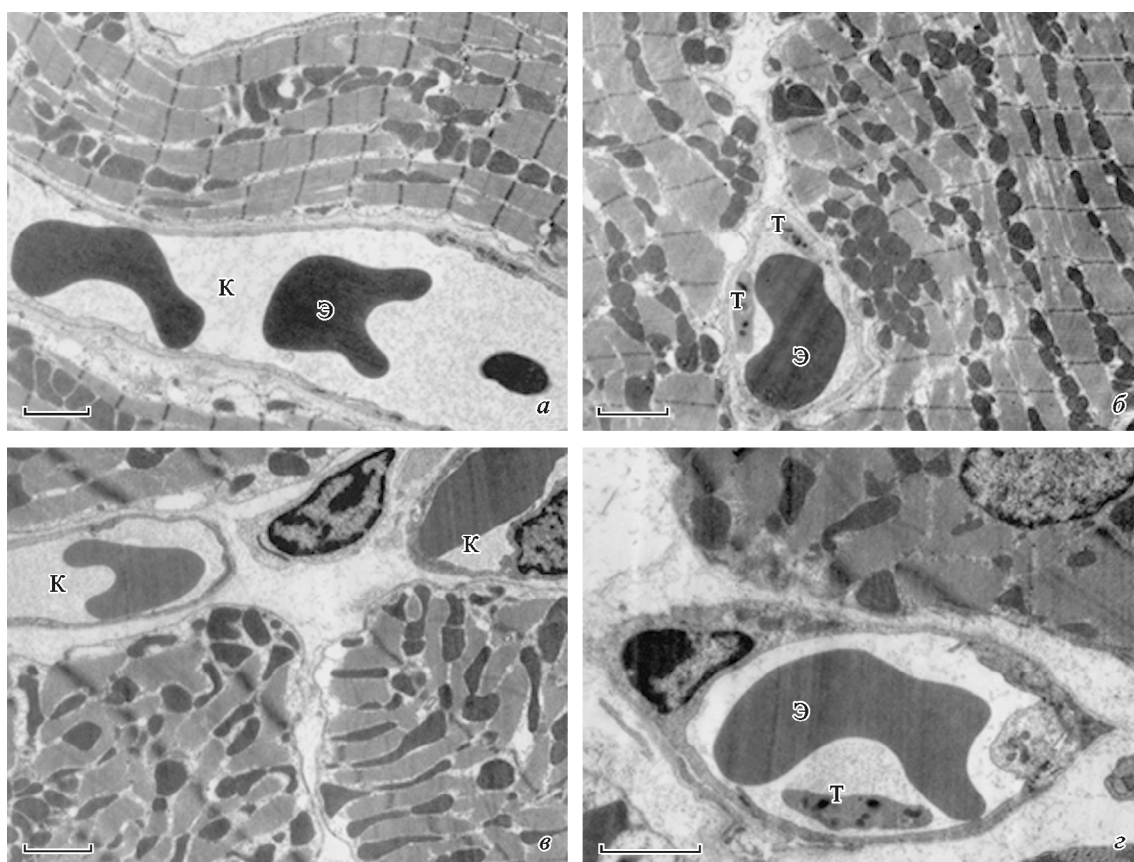


Рис. 4. Гемокapилляры миокарда левого желудочка крыс контрольной серии на 7-и сут посттравматического периода ЧМТ при разном увеличении.

В — вырост эндотелия, К — просвет капилляра, М — микроклазмотоз, Т — тромбоцит. Увел.: 11 000× (а, б, г), 5600× (в).



дистой системы развиваются уже в 1-е сут ПТП и являются важными внечерепными факторами вторичного повреждения мозга при ЧМТ.

Мексикор — цитопротектор российского производства, содержащий сукцинат и эмоксипин. За счет высоких пенетрационных свойств эмоксипина препарат быстро проникает в клетки и в цитоплазме разделяется на две составляющие, каждая из которых оказывает положительное действие в условиях гипоксии. Эмоксипин способствует торможению свободнорадикальных процессов, а янтарная кислота позволяет поддерживать процессы образования макроэргов. Поэтому внутрибрюшинное введение мексикора крысам в ПТП уже в 1-е сут после ЧМТ оказывает существенное влияние на восстановление реологических показателей крови и микроциркуляции, а на 3-и и 7-е сут значительно предупреждает нарушения структурно-функциональной целостности сосудистого эндотелия, являющегося основным клеточным компонентом системы регуляции агрегатного состояния крови. При этом известно, что одним из ведущих механизмов повреждения эндотелия микрососудов и нарушения эндотелиальной функции является окислительный стресс, обусловленный значительным повышением уровня свободных радикалов в крови (Семченко и др., 2003; Schulz et al., 2004). В опубликованной ранее работе (Бояринова и др., 2014) показано, что у больных с сочетанной ЧМТ уже в раннем ПТП активируются процессы свободнорадикального окисления, а длительные и постоянные внутривенные инфузии мексикора значительно снижают содержание свободных радикалов в крови у этих пациентов. Принимая во внимание вышеперечисленные факты, можно предположить, что мексикор благодаря своим антирадикальным свойствам в ПТП у крыс оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны эритроцитов и эндотелиоцитов и вследствие этого восстанавливает их функциональную активность. Важную роль в поддержании жизнедеятельности клеток у крыс, перенесших ЧМТ, играло и энергосинтезирующее действие мексикора. Оно связано не только с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой и активацией митохондриальной дыхательной цепи (Михин и др., 2008), но и, как показывают результаты проведенного исследования, с улучшением доставки кислорода эндотелиоцитам и эритроцитам, вследствие увеличения синтеза 2,3-ДФГ в последних. Наряду с благоприятным влиянием мексикора на микроциркуляцию у крыс, перенесших ЧМТ, установлено его положительное влияние и на кардиогемодинамику у больных с сочетанной ЧМТ на ранних этапах формирования травматической болезни (Бояринов и др., 2014).

Таким образом, мексикор, обладая энергосинтезирующим, антирадикальным и кислородснабжающим действием, в ПТП, обусловленном ЧМТ, оказывает корригирующее влияние не только на микроциркуляцию, но и на всю сердечно-сосудистую систему, что в значительной степени должно предотвращать вторичные повреждения мозга.

Список литературы

Бояринов Г. А., Бояринова Л. В., Мошина Е. В., Зайцев Р. Р., Военнов О. В., Соловьева О. Д., Матюшкова Е. А. 2014. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. Медиаль. 1 (11):

23—26. (Bojarinov G. A., Bojarinova L. V., Moshnina E. V., Zajcev R. R., Voennov O. V., Solov'eva O. D., Matjushkova E. A. 2014. Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma. Medial. 1 (11): 23—26.)

Бояринов Г. А., Котлов И. С., Бричкин Ю. Д. 2010. Эффективность цитопротекторов в профилактике реперфузионного синдрома у больных инфарктом миокарда при тромболитической терапии. Поликлиника. 6 : 110—116. (Bojarinov G. A., Kotlov I. S., Brichkin Ju. D. 2010. Efficiency cytoprotectors in the prevention of reperfusion syndrome in patients with myocardial infarction in the thrombolytic therapy. Polyclinic. 6 : 110—116.)

Бояринова Л. В., Бояринов Г. А., Соловьева О. Д., Мошина Е. В., Военнов О. В., Зайцев Р. Р., Матюшкова Е. А. 2014. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. Вестн. интенсивной терапии. 6 : 43—46. (Bojarinova L. V., Bojarinov G. A., Solov'eva O. D., Moshnina E. V., Voennov O. V., Zajcev R. R., Matjushkova E. A. 2014. Correction activity of free radical oxidation by Mexicor in patients with concomitant traumatic brain injury. J. Intensive Therapy. 6 : 43—46.)

Виноградова И. Л., Багрянцева С. Ю., Дервиз Г. В. 1980. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах. Лаб. дело. 7 : 424—426. (Vinogradova I. L., Bagryantseva S. Y., Derviz G. V. 1980. The method of simultaneous determination of 2,3-DPG and ATP in erythrocytes. Lab. Work. 7 : 424—426.)

Дерюгина А. В., Крылов В. Н., Шумилова А. В., Филиппенко Е. С., Бояринова Л. В., Соловьева О. Д. 2015. Использование мексикора для коррекции функциональных показателей эритроцитов крови крыс при моделировании черепно-мозговой травмы. Эксперим. клинич. фармакол. 78 (8) : 14—17. (Derjulina A. V., Krylov V. N., Shumilova A. V., Filippenko E. S., Bojarinova L. V., Solov'eva O. D. 2015. Using mexicor to correct functional parameters of erythrocytes of rats in the modeling of traumatic brain injury. Exp. Clinical Pharmacol. 78 (8) : 14—17.)

Дерюгина А. В., Крылова Е. В., Лукьянова Л. Д. 2006. Влияние убихинона-10 и янтарной кислоты на функциональные характеристики эритроцитов крыс при адреналовой токсемии. Бюл. эксперим. биол. мед. 141 (4) : 397—400. (Deryugina A. V., Krylova E. V., Luk'janova L. D. 2006. Effect of ubiquinone-10 and succinic acid on the functional characteristics of rats erythrocytes in the adrenal toxemia. Bull. Exp. Biol. Med. 141 (4) : 397—400.)

Крылов В. Н., Дерюгина А. В. 2011. Изменение электрофоретической подвижности изолированных эритроцитов при действии стресс-факторов. Гематология и трансфузиология. 5 : 18—21. (Krylov V. N., Deryugina A. V. 2011. Changes in the electrophoretic mobility of isolated erythrocytes under the influence of stress factors. Hematology and Transfusiology. 5 : 18—21.)

Михин В. П., Григорьева Т. А., Цуканова Ю. А. 2008. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. Фарматека (Кардиология/неврология). 15 (169) : 1—4. (Mihin V. P., Grigor'eva T. A., Cukanova Ju. A. 2008. Dysfunction of vascular endothelium in patients with hypertension and diabetes mellitus and the possibility of its correction Mexicor. Farmateka (Cardiology / Neurology). 15 (169) : 1—4.)

Радаев С. М., Остапченко Д. А., Розенберг Ю. М., Лисовская И. Л., Мороз В. В., Атауллаханов Ф. И. 2004. Влияние перфторана на структурные и функциональные свойства эритроцитов у больных с травмой и кровопотерей. Биомед. журн. 5 (27) : 104—108. (Radaev S. M., Ostapchenko D. A., Rozenberg Ju. M., Lisovskaja I. L., Moroz V. V., Ataulhanov F. I. 2004. Influence of perfloran at structural and functional properties of erythrocytes in patients with trauma and blood loss. Biomed. J. 5 (27) : 104—108.)

Русаков В. В. 2013. Ранние признаки миокардиальной дисфункции при тяжелой черепно-мозговой травме. Омский науч. вестн. 1 (118) : 78—81. (Rusakov V. V. 2013. Early signs of myocardial dysfunction in severe traumatic brain injury. Omsk Sci. Bull. 1 (118) : 78—81.)

Русаков В. В., Долгих В. Т. 2007. Устойчивость миокарда к дефициту кислорода и глюкозы при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматол. 3 (1) : 16—21. (Rusakov V. V.,

Dolgh V. T. 2007. The stability of the myocardium to a deficiency of oxygen and glucose in severe traumatic brain injury. *Total Reanimatol.* 3 (1) : 16—21.)

Семченко В. В., Войнов А. Ю., Голевцова З. Ш., Говорова Н. В., Щербаков П. Н. 2003. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск; Надым: Омск. обл. типогр. 168 с. (*Semchenko V. V., Vojnov A. Ju., Golevcova Z. Sh., Govorova N. V., Shcherbakov P. N. 2003.* Hemostasis and vascular endothelium in traumatic brain injury. Omsk; Nadym: Omsk Regional Printing House. 168 p.)

Царенко С. В. 2006. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.: ОАО Медицина. 352 с. (*Carenko S. V. 2006.* Neyroreanimatologiya. Intensive therapy of traumatic brain injury. M.: Medicine. 352 p.)

Цымбалюк В. И., Кочин О. В. 2008. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. Укр. нейрохирург. журн. 2 : 10—12. (*Cymbaljuk V. I., Kochin O. V. 2008.* Experi-

mental modeling of traumatic brain injury. *Ukrainian J. Neurosurgery.* 2 : 10—12.)

Чикина Е. С., Левин В. В. 2005. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии. *Русский врач.* 11 : 53—58. (*Chikina E. S., Levin V. V. 2005.* Head injury: application of modern neuroprotective drugs in the acute phase and in the treatment of post-traumatic encephalopathy. *Russian Doctor.* 11 : 53—58.)

Guide for care and use of laboratory animals. 1996. Washington D. C.: Nat. Acad. Press. 246 p.

Prough D. S. 1998. Perioperative management of head trauma In: *Pap. 72nd Clin. and Sci. Congr. int. anesthes. res. soc. Orlando.* 91—99.

Schulz E., Anter E., Keaney J. F. 2004. Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Curr. Med. Chem.* 11 : 1093—1094.

Поступила 15 I 2016

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF MICROCIRCULATION IN RATS SUFFERED A TRAUMATIC BRAIN INJURY

*G. A. Bojarinov,¹ A. V. Deryugina,² E. I. Jakovleva,¹ R. R. Zajcev,¹ A. V. Shumilova,² M. L. Bugrova,¹ L. V. Bojarinova,¹ E. S. Filippenko,² * O. D. Solov'eva¹*

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, 603005,
and ² Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, 603000;
* e-mail: ekaterina.filippenko@gmail.com

We investigated the action of mexicor on functional indices of erythrocytes and the structure of myocardial microcirculation in rats suffered from traumatic brain injury (TBI). At 3, 7 and 12 day after TBI we measured the concentration of 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG), the degree of erythrocyte aggregation and their electrophoretic mobility (EPME) in the blood of rats, and also analyzed sections of left ventricular myocardium. During the first day after the TBI we observed a decrease in EPME, an increase of erythrocyte aggregation and an increase of 2,3-DPG concentration in erythrocytes compared with intact animals. Intraperitoneal injection of mexicor led to an increase of EPME, 2,3-DPG level and reduce an aggregation of erythrocytes, which was the most pronounced during the 3—7 day of post-traumatic period. Improved functional parameters of erythrocytes were combined with the dynamics of regenerative processes in the heart. Intraperitoneal injection of mexicor restrained architectonic damage of microvasculature and cardiomyocytes ultrastructure of the myocardium of the left ventricle of the heart.

Key words: mexicor, traumatic brain injury, the electrophoretic mobility of red blood cells, the morphology of the heart.