

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-13-18

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОФЛАВИНА ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

А. В. Дерюгина<sup>1</sup>, А. В. Полозова<sup>1, 2</sup>, В. О. Никольский<sup>2</sup>, Г. А. Бояринов<sup>2</sup>

У крыс, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), изучали динамику электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), агрегацию и концентрацию АТФ и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) в эритроцитах, состояние микроциркуляции головного мозга и двигательную активность крыс при действии цитофлавина (0,2 мл/кг в сутки в течение 7 сут). Показано, что цитофлавин увеличивал ЭФПЭ к 3 сут от начала применения, к 7 сут регистрировали снижение степени агрегации эритроцитов, увеличение концентрации АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах крыс с ЧМТ. Изменение функциональных показателей эритроцитов под влиянием цитофлавина сочеталось с улучшением состояния микроциркуляции головного мозга и восстановлением двигательной активности животных. В контрольной группе крыс частичное восстановление исследуемых параметров наблюдалось к 12 сут посттравматического периода. Выявленные эффекты цитофлавина позволяют расширить возможности применения препарата в качестве средства коррекции функциональных показателей эритроцитов и микроциркуляции головного мозга при черепно-мозговой травме.

**Ключевые слова:** эритроциты; микроциркуляция; цитофлавин; черепно-мозговая травма; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе уделяется значительное внимание состоянию реологических показателей крови при изучении патогенетических механизмов многих заболеваний. Известно, что ведущую роль в формировании реологических показателей крови играют клеточные факторы микроциркуляции, в первую очередь, эритроциты [7]. Эритроциты участвуют в реализации транспортного потенциала крови, гемостазе и снабжении тканей кислородом [15], от их агрегационной активности, деформируемости и суммарного поверхностного заряда зависит текучесть крови на уровне микрососудов [12]. Микроциркуляторные дефекты вызывают дефицит кровоснабжения и возникновение необратимых изменений в сосудистой стенке и тканях [8]. В связи с изложенным актуальным является анализ возможных изменений эритроцитов и микроциркуляции в ответ на коррекцию состояния организма средствами, действие которых направлено на предотвращение ишемии и гипоксии органов и тканей. Одним из препаратов с антигипоксантами является цитофлавин. Цитофлавин — комплексный препарат, в состав которого входят янтарная кислота, рибофлавин, рибоксин, никотинамид. Все компоненты препарата являются или естественными метаболитами организ-

ма, которые утилизируются клеточными структурами, или ферментами, коферментами или катализаторами ферментов, участвующими во внутриклеточных окислительно-восстановительных реакциях. Компоненты цитофлавина оказывают синергичное действие, включаясь в метаболические процессы в клетках любого типа, повышая возможность продукции в них энергии [4, 6, 9].

Целью исследования ставилось изучение электрокинетических, агрегационных, метаболических свойств эритроцитов, состояние микроциркуляторного русла головного мозга и двигательной активности крыс при действии цитофлавина в условиях моделирования черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование было выполнено на 63 белых нелинейных крысах-самках массой 180 – 200 г (питомник г. Крюково). Содержание животных и проводимые манипуляции осуществляли в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”.

Животным моделировали закрытую ЧМТ: металлический груз массой 100 г опускали с высоты 80 см на теменно-затылочную область черепа. Падение груза направлялось при помощи цилиндрической трубы с внутренним диаметром 20 мм, которая была жестко закреплена на штативе двумя держателями и центрирована над головой крысы [10]. После нанесения травмы животных переносили в специальную пластиковую клетку, и за ними велось наблюдение вплоть до

<sup>1</sup> ФГАО ВО “Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского”, Институт биологии и биомедицины, Россия, 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23. e-mail: kfg.unn@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава РФ, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.

восстановления нормальных поведенческих процессов. За это время у крыс наблюдались асфиксия, судороги, кровотечения и т.д. Через 30–40 мин после нанесения травмы животные возвращались к нормальному режиму существования.

Через 1 ч после нанесения травмы, а затем в течение 10 сут ежедневно крысам опытной группы ( $n = 21$ ) внутрибрюшинно вводили цитофлавин (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, г. Санкт-Петербург) в дозе 0,2 мл/кг в сутки. Контрольным животным ежедневно вводили изотонический раствор натрия хлорида в том же объеме. Уровень физиологической нормы определяли у интактных животных ( $n = 21$ ). Образцы крови брали из подъязычной вены на 1, 3, 7 и 12 сут после нанесения травмы.

Электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), определяли методом микроэлектрофореза с использованием цитоферометра в нашей модификации [14]. Регистрировали время прохождения эритроцитами расстояния 100 мкм в трис-НСl буфере с pH 7,4 при силе тока 8 мА. Величину ЭФПЭ определяли 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;  $\chi$  — удельная электропроводимость среды.

Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии при подсчете одиночных эритроцитов и их агрегатов [11]. В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 (GE Healthcare, 20 мг/мл) в трис НСl-буфере (pH 7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1:10 по объему) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе NaCl. Уровень агрегации  $A$  рассчитывали по формуле:

$$A = 100 \% \text{ — (число свободных (неагрегированных) эритроцитов} \times \text{общее число эритроцитов}^{-1} \times 100 \%).$$

Измерение концентрации АТФ, 2,3-ДФГ проводили неэнзиматическим методом [2]. Концентрацию АТФ и 2,3-ДФГ определяли в ТХУ фильтрате гемолизированных эритроцитов. При определении АТФ смешивали равные объемы ТХУ фильтрата с 2 н. НСl и 2 н. NaOH. Определяли неорганический фосфор ( $P_n$ ), в состав которого входил  $P_n$ , отщепившийся от АТФ после гидролиза, и  $P_n$  до гидролиза. Для определения 2,3 — ДФГ из ТХУ фильтрата гемолизированных эритроцитов удаляли нуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ) адсорбцией на активированном угле с последующим центрифугированием. В супернатанте определяли неорганический фосфат ( $P_n$ ) (пробирка 1). Другую часть ТХУ фильтрата подвергали озолению, добавляя 5 % раствора нитрата магния и 0,36 н.  $H_2SO_4$ . В супернатанте измеряли

$P_n$  (пробирка 2). Определяли  $P_n$  в каждой пробирке, регистрируя плотность окраски на фотометре фотоэлектрическом КФК-3 ( $\lambda$  660 нм). Концентрацию  $P_n$  определяли по калибровочной кривой, используя стандартный раствор  $KH_2PO_4$ . Расчет концентрации 2,3-ДФГ проводили по формуле [14]:

$$(P_n \text{ (пробирка 1)} \times 100 - P_n \text{ (пробирка 2)} \times 10)/2.$$

На 3, 7 и 12 сут после травмы на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс, далее извлекали из полости черепа целиком головной мозг (по 6 животных в указанные временные интервалы). Для проведения исследований на светооптическом уровне сразу же после секции материал помещали в 10 % забуференный раствор нейтрального формалина. Фиксация материала продолжалась 72–96 ч, затем из фиксированного материала вырезали фрагменты теменно-затылочной области мозга для последующего гистологического исследования. С этой целью проводили заливку их в парафин (использовали среду Histomix-extra, “Био-Витрум”, Россия). На ротационном микротоме Leica 450RM (Leica Microsystems, Германия) из полученных блоков изготавливали фронтальные срезы толщиной 5–7 мкм на уровне сенсомоторной коры головного мозга. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали микровизором Vizo 103 (Ломо, Санкт-Петербург). Исследовали состояние микроциркуляторного русла головного мозга в посттравматическом периоде ЧМТ.

Наличие и степень выраженности двигательных нарушений определяли, исследуя метод передвижения по бруску [16]. В посттравматическом периоде определяли способность балансировать и оставаться на бруске (в баллах), время в секундах, затрачиваемое на передвижение по бруску от источника яркого света до темной камеры, и частоту соскальзывания лап крыс при движении (в баллах).

Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT (Analystsoft, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США) с использованием методов одномерной статистики. 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 ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Посттравматический период ЧМТ крыс сопровождался значимым снижением ЭФПЭ, возрастанием степени агрегации эритроцитов, что сочеталось с уменьшением концентрации АТФ, накоплением 2,3-ДФГ в эритроцитах, по сравнению с животными интактной группы (табл. 1).

Цитофлавин после ЧМТ способствовал восстановлению ЭФПЭ к 3 сут эксперимента и снижению степени агрегации эритроцитов к 7 сут до значений интакт-

ной группы. Тогда как в контроле данные показатели не восстанавливались до значений интактной группы на протяжении всего срока регистрации. Изменение мембранных показателей эритроцитов сопровождалось метаболическими изменениями в клетках. Через 7 сут после ЧМТ было отмечено увеличение концентрации АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах, более выраженное на фоне введения цитофлавина (табл. 1).

Анализ полученных результатов свидетельствует о повышении энергетического потенциала эритроцитов, электроотрицательности мембран и снижении их агрегационных свойств под влиянием цитофлавина. Поскольку компоненты цитофлавина (рибофлавин, рибоксин, никотинамид) оказывают синергичное действие, включаясь в метаболические процессы в клетках любого типа, то можно предположить, что восстановление энергетического баланса в эритроцитах при действии цитофлавина в посттравматический период ЧМТ связано с формированием высокого энергетического потенциала эритробластов и с последующим выходом в сосудистое русло устойчивых к гипоксии зрелых эритроцитов.

При этом 2,3-ДФГ служит важным аллостерическим регулятором связывания кислорода с гемоглобином, и увеличение продукции 2,3-ДФГ в эритроцитах облегчает высвобождение кислорода в тканях, что способствует поддержанию  $pO_2$  в крови и тканях на достаточном уровне. Кроме того, необходимо учитывать, что изменение содержания органических фосфатов в клетке вызывает целый ряд структурных перестроек эритроцитарных мембран. Так, АТФ служит донором фосфата для протеинкиназных реакций, осуществляющих фосфорилирование мембранных белков, что повышает деформацию эритроцитов [13]. Рост 2,3-ДФГ сопровождается диссоциацией спектрина, увеличением интегральной подвижности белков мембраны эритроцитов [1].

Следует ожидать, что выявленные изменения функциональных параметров эритроцитов при действии цитофлавина определяют текучесть крови и снижение

гипоксии тканей, что отразится на эффективности кровотока в сосудах и на улучшении сосудистых и морфологических показателей головного мозга. Анализ гистологического исследования и двигательной активности животных подтверждают данное положение. Так, показано, что закрытая ЧМТ приводила к острому расстройству кровообращения в сенсомоторной коре головного мозга. Изменялись все основные морфометрические параметры, характеризующие состояние сосудисто-капиллярной сети. Проведенное светооптическое морфологическое исследование выявило максимальные изменения в раннем посттравматическом периоде.

На фоне нарушений микроциркуляции в контрольной группе животных на 3 сут в области первичной травмы определяли мелкоочаговые кровоизлияния, выраженный периваскулярный отек, расширение и полнокровие сосудов (рис. 1, а, б). Вне очага первичного повреждения выявляли неравномерность кровенаполнения сосудов, полное спадение просвета одних и переполнение кровью других, отек стенки сосудов и эндотелиальных клеток. Вышеуказанные изменения наблюдали на уровне артериол, вен и капилляров. На 7 сут повсеместно отмечали сильно выраженный периваскулярный отек и отек эндотелиальной сосудистой выстилки. В артериолах сохранялся выраженный периваскулярный и умеренно выраженный отек эндотелия, в их просвете определялись сладжи и микроагрегаты эритроцитов (рис. 1, в). В просвете некоторых венул встречались сладжированные эритроциты, тромбы и белковые массы (рис. 1, г). С 12 сут исследования наблюдали уменьшение периваскулярного отека и отека эндотелия. В большинстве артериол и венул в просвете выявлялись свободно лежащие эритроциты (рис. 1, д), в некоторых сохранялись единичные тромбы (рис. 1, е).

На фоне цитофлавина у животных опытной группы на 3 сут после нанесения травмы определялось расширение сосудов микроциркуляторного русла, выраженный отек эндотелия и периваскулярный отек. В про-

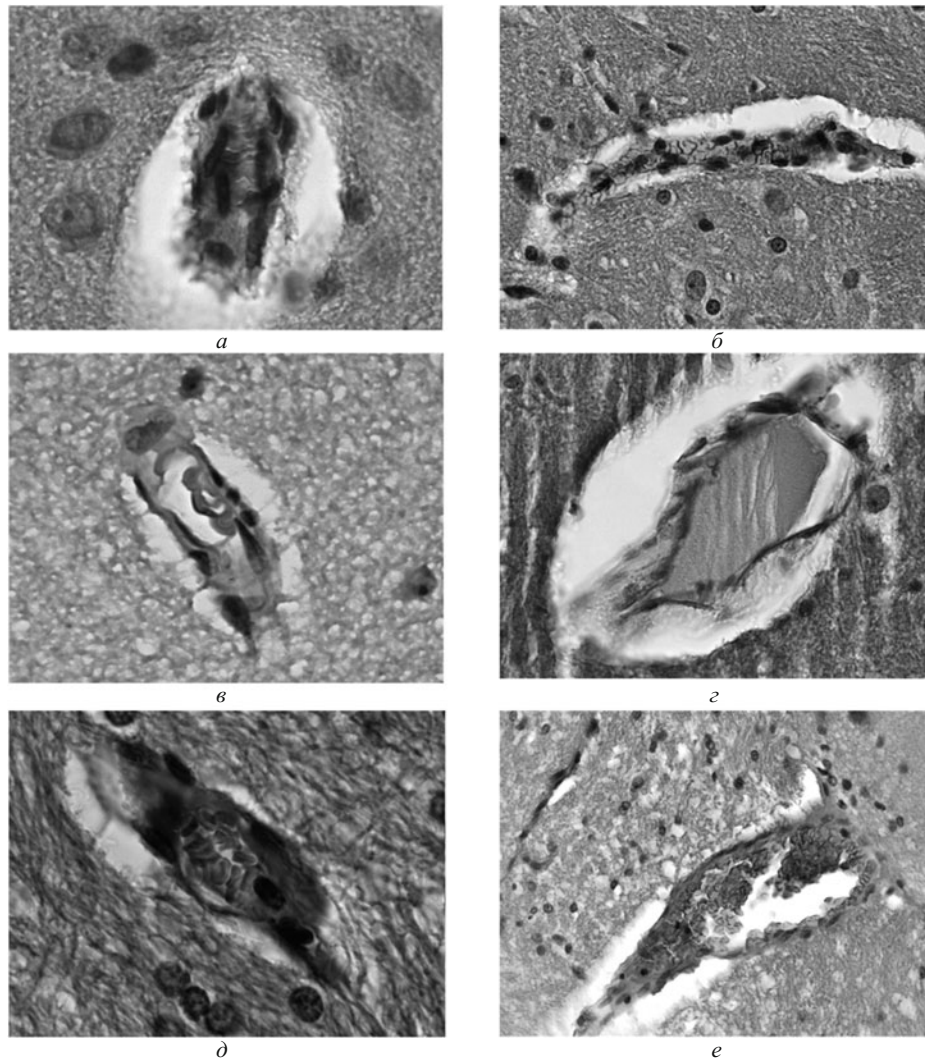
Таблица 1. Действие цитофлавина (0,2 мл/кг/сут, внутривенно) на электрофоретическую подвижность эритроцитов, их агрегацию концентрации АТФ и 2,3-ДФГ эритроцитов при ЧМТ у крыс ( $M \pm m$ )

| Показатель  | Интактные    | Группа           | Этап исследования |                 |                |                |
|---|--------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|
|   |              |                  | 1 сут             | 3 сут           | 7 сут          | 12 сут         |
| ЭФПЭ,<br>мкм · см · В <sup>-1</sup> · с <sup>-1</sup> | 1,19 ± 0,03  | ЧМТ              | 0,84 ± 0,01*      | 0,85 ± 0,03*    | 0,93 ± 0,03*   | 1,05 ± 0,02*   |
|   |              | ЧМТ + цитофлавин | 0,78 ± 0,03*      | 1,18 ± 0,05#    | 1,2 ± 0,08#    | 1,21 ± 0,04    |
| Агрегация эритроцитов, %                              | 36,85 ± 1,17 | ЧМТ              | 85,81 ± 0,74*     | 77,89 ± 1,35*   | 69,09 ± 1,13*  | 59,68 ± 0,75*  |
|   |              | ЧМТ + цитофлавин | 74,12 ± 0,54*#    | 55,12 ± 0,73**# | 43,76 ± 0,77*# | 34,78 ± 0,56*# |
| АТФ, мкмоль<br>P <sub>n</sub> /мл клеток              | 2,08 ± 0,17  | ЧМТ              | 1,49 ± 0,18*      | 2,28 ± 0,31     | 2,56 ± 0,10*   | 2,37 ± 0,19    |
|   |              | ЧМТ + цитофлавин | 1,67 ± 0,17*      | 2,33 ± 0,19     | 2,72 ± 0,19*   | 2,28 ± 0,11    |
| 2,3-ДФГ, мкмоль<br>P <sub>n</sub> /мл клеток          | 2,99 ± 0,25  | ЧМТ              | 3,21 ± 0,24*      | 2,93 ± 0,32     | 3,01 ± 0,25*   | 3,09 ± 0,26*   |
|   |              | ЧМТ + цитофлавин | 2,26 ± 0,13*#     | 3,11 ± 0,19     | 3,61 ± 0,23*   | 3,85 ± 0,21*   |

Примечание: ЧМТ (контрольная группа), ЧМТ + цитофлавин — введение цитофлавина при моделировании ЧМТ (опытная группа).

\* Статистически значимые различия относительно значений интактной группы,  $p < 0,05$ .

# Статистически значимые различия, по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ .



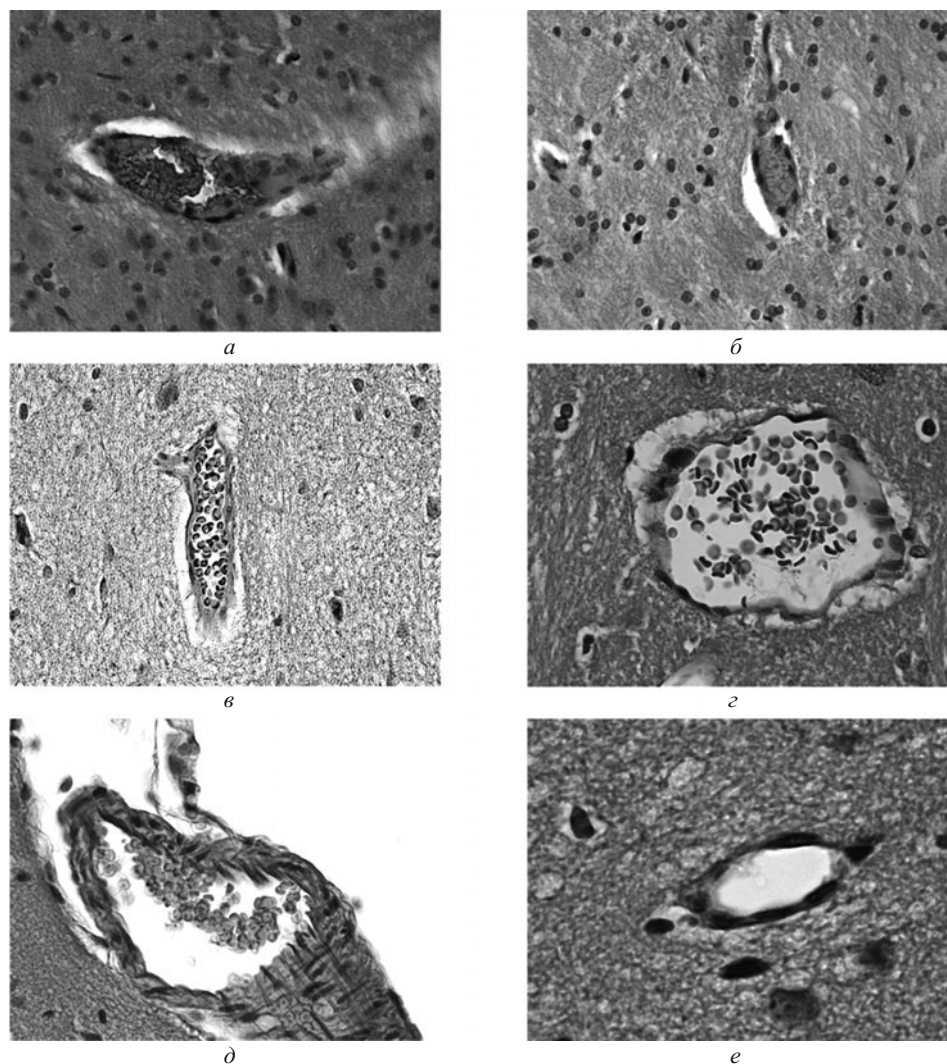
**Рис. 1.** Структура микроциркуляторного русла головного мозга крыс контрольной группы после ЧМТ:

- a* — Артериола. На 3 сут после ЧМТ в просвете артериол встречались красные и гиалиновые тромбы, формировался сильно выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 40$ ).
- б* — Венола. На 3 сут после ЧМТ в просвете венул выявлялись сладжированные эритроциты и гиалиноподобные массы, отмечался сильно выраженный отек эндотелия и периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).
- в* — Артериола. Через 7 сут после ЧМТ в артериолах встречались пристеночные агрегаты эритроцитов. Определялся умеренный отек эндотелия и сильно выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 40$ ).
- г* — Венола. Через 7 сут после ЧМТ в венулах наблюдался сильно выраженный отек эндотелия, в просвете большинства из них определялись белковые массы, сладжированные эритроциты и тромбы (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).
- д* — Артериола. К 12 сут после ЧМТ в просвете артериолы эритроциты, умеренный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).
- е* — Венола. К 12 сут после ЧМТ в просвете венулы определяются свободно лежащие эритроциты, отек эндотелия слабо выражен, определяется умеренно выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 10$ ).

свете большинства артериол наблюдали агрегаты эритроцитов и гиалиновые тромбы (рис. 2, *a*). В расширенных венулах определялся стаз крови, в просвете часто встречались агрегаты и гиалиновоподобные массы (рис. 2, *б*). На 7 сут после ЧМТ в микроциркуляторном русле было обнаружено, что в части капилляров просвет был расширен, в них определялись свободно лежащие эритроциты. В просвете артериол выявляли свободно лежащие эритроциты, эндотелий без признаков отека, вокруг — умеренно выраженный периваскулярный отек (рис. 2, *в*). В венулах наблюдали умеренный отек эндотелия, в просвете большинства из

них определялись свободно лежащие эритроциты и умеренно выраженный периваскулярный отек (рис. 2, *г*). К 12 сут посттравматического периода отмечали снижение проявления перикапиллярного отека, агрегации и тромбообразования, что способствовало сохранению структурно-функциональной целостности эндотелиальной выстилки, являющейся основным клеточным компонентом системы регуляции агрегатного состояния крови (рис. 2, *д, е*).

Выраженные структурные изменения микроциркуляторного русла на фоне цитофлавина отмечались на 7–12 сут посттравматического периода. Цитофлавин



**Рис. 2.** Структура микроциркуляторного русла головного мозга крыс опытной группы после ЧМТ:

*а* — Артериола. На 3 сут после ЧМТ в просвете большинства артериол наблюдались агрегаты эритроцитов, гиалиновые тромбы, умеренный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).

*б* — Венула. На 3 сут после ЧМТ в просвете венулы определялись агрегаты из эритроцитов, гиалиновоподобные массы, выраженный отек эндотелия, умеренно выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 10$ ).

*в* — Артериола. Через 7 сут после ЧМТ в просвете большинства артериол встречались единичные форменные элементы крови, эндотелий был без признаков отека. Периваскулярный отек умеренно выражен. (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).

*г* — Венула. Через 7 сут после ЧМТ в просвете большинства венул определялись свободно лежащие форменные элементы крови. Повсеместно определялся слабо выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).

*д* — Артериола. К 12 сут после ЧМТ в просвете артериолы определяются свободно лежащие эритроциты, отек эндотелия не выражен, определяется слабо выраженный периваскулярный отек (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 20$ ).

*е* — В просвете большинства венул отсутствовали форменные элементы крови или встречались единичные свободно лежащие эритроциты, эндотелий был без отека. Периваскулярный отек был слабо выражен (Ув. Ок.  $\times 7$ , об.  $\times 40$ ).

оказывал стабилизирующее воздействие на мембраны эритроцитов и их функциональную активность, протекторное действие на состояние микроциркуляторного русла головного мозга, тем самым предотвращая образование зон вторичной дезинтеграции в травмированном мозге.

Кроме того, цитофлавин улучшал двигательную активность животных, что проявлялось в сокращении частоты соскальзывания лап и времени, затрачиваемого на передвижение по бруску (табл. 2).

Таким образом, результаты исследований показали, что после ЧМТ цитофлавин уменьшал агрегационную способность эритроцитов, увеличивал ЭФПЭ, концентрацию АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах, что приводит к повышению кислородтранспортной функции клеток, улучшению реологических показателей крови и микроциркуляции.

## ВЫВОДЫ

1. Цитофлавин после ЧМТ к 3 сут эксперимента вызывал рост ЭФПЭ на 38 % относительно контрольной

Таблица 2. Действие цитофлавина (0,2 мл/кг/сут, внутривенно) на двигательную активность крыс с ЧМТ

| Показатель                        | Интактные крысы | Группа           | Этап исследования |             |             |            |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------|-------------|------------|
|                                   |                 |                  | 1 сут             | 3 сут       | 7 сут       | 12 сут     |
| Передвижение по бруску, баллы     | 2,5 ± 0,1       | ЧМТ              | 6,8 ± 0,9*        | 5,7 ± 0,9*  | 4,9 ± 0,5*  | 4,5 ± 0,7* |
|                                   |                 | ЧМТ + цитофлавин | 4,5 ± 0,56*^      | 3,6 ± 0,3*^ | 3,3 ± 0,3*^ | 2,3 ± 0,1^ |
| Частота соскальзывания лап, баллы | 1,0 ± 0,1       | ЧМТ              | 3,6 ± 0,7*        | 2,8 ± 0,6*  | 2,0 ± 0,5   | 2,2 ± 0,5* |
|                                   |                 | ЧМТ + цитофлавин | 2,0 ± 0,4*^       | 1,7 ± 0,3*^ | 1,5 ± 0,3^  | 1,0 ± 0,1^ |
| Время движения по бруску, баллы   | 1,5 ± 0,1       | ЧМТ              | 3,4 ± 0,4*        | 2,9 ± 0,3*  | 2,2 ± 0,2*  | 2,0 ± 0,4  |
|                                   |                 | ЧМТ + цитофлавин | 1,9 ± 0,2*^       | 1,8 ± 0,1*^ | 1,8 ± 0,2*  | 1,4 ± 0,1^ |

Примечание: ЧМТ (контрольная группа), ЧМТ + цитофлавин — введение цитофлавина после ЧМТ (опытная группа).

\* Статистически значимые различия относительно значений интактной группы,  $p < 0,05$ ;

^ — статистически значимые различия в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ .

группы и к 7 сут снижение степени агрегации эритроцитов до значений интактной группы.

2. Цитофлавин увеличивал концентрацию АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах с 7 сут исследования после ЧМТ.

3. Применение цитофлавина способствовало восстановлению микроциркуляторного русла и двигательной активности крыс к 7 сут посттравматического периода ЧМТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-34-90081.

## ЛИТЕРАТУРА

- Н. Ю. Брызгалов, Н. А. Браже, А. И. Юсипович и др., *Биофизика*, **54**(3), 442 – 447 (2009).
- И. Л. Виноградова, С. Ю. Багрянцева, Г. В. Дервиз, *Лаб. дело*, № 7, 424 – 426 (1980).
- М. А. Гуревич, Е. В. Долгова, Н. А. Кузьменко, *Рус. мед. ж.*, № 16, 1098 – 1102 (2016).
- А. А. Джумагазиев, Л. Р. Рахимова, *Доктор. Ру*, **107**(6), 63 – 66 (2015).
- Н. В. Кузьо, С. В. Тищенко, Н. Ю. Самойленко и др., *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української мед. стоматол. академії*, **47**(3), 210 – 214 (2014).
- В. В. Пичугин, А. Л. Медведев, А. Б. Гамзаев, и др., *Мед. альманах*, № 5, 148 – 152 (2008).
- В. И. Подзолков, Т. В. Королева, А. Е. Брагина и др., *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, **2**(14), 184 – 189 (2018); doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189.
- Н. С. Сидельникова, В. В. Якусевич, А. С. Петрович и др., *Ярославский педагогический вестник*, № 2, 91 – 95 (2012).
- Е. В. Силина, С. А. Румянцева, А. С. Орлова, *Нарушения памяти и астения*, Тактик-Студио, Москва (2014).
- В. И. Цымбалюк, О. В. Кочин, *Український нейрохірург. ж.*, № 2, 10 – 12 (2008).
- А. В. Шумилова, А. В. Дерюгина, С. Ю. Гордлеева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(3), 20 – 23 (2018); doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-20-23.
- О. К. Baskurt, H. J. Meiselman, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, **53**(1 – 2), 23 – 37 (2013); doi: 10.3233/CH-2012-1573.
- T. Betz, M. Lenz, J-F. Joanny, C. Sykes, *PNAS*, **106**(36), 15320 – 15325 (2009); doi: 10.1073/pnas.0904614106.
- A. V. Deryugina, L. V. Oshenevsky, M. N. Talamonova, et al., *Biophysics.*, **62**(6), 914 – 918 (2017); doi: 10.1134/S0006350917060033.
- H. Fujino, D. Srinivasan, K. L. Pierce, J. W. Regan, *Mol. Pharm.*, **57**(2), 353 – 358 (2000); PMID: 10648645.
- K. E. Saatman, H. Murai, R. T. Bartus, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**(8), 3428 – 3433 (1996); doi: 10.1073/pnas.93.8.3428.

Поступила 24.12.19

## INDICES OF ERYTHROCYTE FUNCTIONING AND CEREBRAL MICROCIRCULATION ON THE BACKGROUND OF CYTOFLAVIN ACTION IN THE POST-TRAUMATIC PERIOD OF CRANIOCEREBRAL INJURY

A. V. Deryugina<sup>1\*</sup>, A. V. Polozova<sup>1</sup>, V. O. Nikol'skii<sup>2</sup>, and G. A. Boyarinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology and Medicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

<sup>2</sup> Privolzhsky Research Medical University, Ploshchad Minina 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

\* e-mail: kfg.unn@mail.ru

The dynamics of electrophoretic mobility of erythrocytes (EFME), degree of their aggregation, concentrations of ATP and 2.3DFG in erythrocytes, state of cerebral microcirculation, and motor activity were studied in rats upon traumatic brain injury, and the influence of cytoflavin administration at a dose of 0.2 mg/kg body weight per day for 7 days was monitored. The obtained results showed that the EFME increased under cytoflavin action already for 3 days and the degree of erythrocyte aggregation decreased within 7 days. The concentration of ATP and 2.3DFG in erythrocytes was increased, the state of brain microcirculation was improved, and the motor activity of animals was restored by the 7th day of the post-traumatic period under the action of cytoflavin. In the control group of animals, partial recovery of the investigated parameters was only observed by the 12th day of the post-traumatic period. The observed effects of cytoflavin suggest that the therapeutic use of this drug as a means of correction of the functional indices of erythrocytes and cerebral microcirculation upon craniocerebral injury can be expanded.

**Keywords:** erythrocytes; microcirculation; cytoflavin; traumatic brain injury; rats.