

РАННЯЯ ЛОКАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МЫШЦ

EARLY LOCAL CORRECTION OF MICROCIRCULATORY AND METABOLIC DISORDERS IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC MUSCLE ISCHEMIA

Шперлинг И.А. Shperling I.A.
Шулепов А.В. Shulepov A.V.
Шперлинг Н.В. Shperling N.V.
Юркевич Ю.В. Yurkevich Yu.V.
Люттов Р.В. Lutov R.V.
Арутюнян А.А. Arutyunyan A.A.
Кузьмина О.Ю. Kuzmina O.Yu.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Министерства обороны Российской Федерации,

Частное учреждение образовательная организация высшего
образования «Медицинский университет «Реавиз»»,
г. Санкт-Петербург, Россия

State Scientific Research Test Institute
of Military Medicine,

Reaviz Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Цель исследования – оценить влияние локального введения водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят (ДПГ) на микроциркуляцию и метаболизм мягких тканей бедра у крыс при экспериментальной травматической ишемии мышц.

Материал и методы. 112 крыс линии Вистар распределили на опытную группу (n = 34), контрольную группу (n = 34), группу сравнения (n = 34), в которых под наркозом моделировали травматическую ишемию мышц путем сдавливания бедра животного в течение 7 ч, и интактную группу (n = 10). Животным опытной и группы сравнения через 3 ч после прекращения компрессии локально в область повреждения вводили равные объемы (0,2 мл) водного раствора ДПГ (препарат Актовегин®) и 0,9% раствора натрия хлорида соответственно. Животные контрольной группы локальное лечение не получали. Оценку микроциркуляции и метаболизма мягких тканей проводили с помощью аппарата «ЛАКК-М» до компрессии и через 7, 14 и 28 суток после ее прекращения.

Результаты. У крыс с травматической ишемией мышц возникали нарушения микроциркуляции и метаболизма в мягких тканях области сдавливания с наибольшими изменениями через 7 суток после прекращения компрессии. На это указывало снижение коэффициента вариации (Kv) на 35 % (p ≤ 0,05), повышение индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке (Sm) более чем в 5 раз (p ≤ 0,05), снижение индекса удельного потребления кислорода в ткани (U) в 2,6 раза (p ≤ 0,05), а также снижение флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК) в 9,9 раза (p ≤ 0,05) и показателя эффективности кислородного обмена (ЭКО) в 56 раз (p ≤ 0,05). Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида и ДПГ сопровождалось менее выраженным падением Kv (при p ≤ 0,05) без достоверных различий между группами, что свидетель-

Objective – to evaluate the effect of local administration of an aqueous solution of deproteinized calf blood extract (DCB) on microcirculation and metabolism of soft tissues of the thigh in rats with experimental traumatic muscle ischemia.

Material and methods. 112 Wistar rats were distributed into experimental (n = 34), control (n = 34), comparison (n = 34) and intact (n = 10) groups. Under narcosis, traumatic muscle ischemia was modeled by means of hip compression within 7 hours. The animals of the experimental and the comparison group, 3 hours after the cessation of compression, were injected locally into the area of injury, equal volumes (0.2 ml) of an aqueous solution of DCB (drug Actovegin®) and 0.9 % sodium chloride solution, respectively. Animals of the control group did not receive local treatment. Evaluation of microcirculation and soft tissue metabolism was carried out using the «LAKK-M» apparatus before compression and 7, 14 and 28 days after its termination.

Results. In rats with traumatic muscle ischemia, microcirculation and metabolism disorders occurred in the soft tissues of the area of compression with the greatest changes 7 days after the cessation of compression. This was indicated by a decrease in the coefficient of variation (Kv) by 35 % (p ≤ 0.05), an increase in the perfusion oxygen saturation index in the microcirculation (Sm) by more than 5 times (p ≤ 0.05), a decrease in the specific oxygen consumption index in the tissue (U) 2.6 times (p ≤ 0.05), as well as a decrease in the fluorescent oxygen consumption index (FOC) by 9.9 times (p ≤ 0.05) and the oxygen exchange efficiency (OEE) by 56 times (p ≤ 0.05). Local administration of 0.9% sodium chloride solution and DCB was accompanied by a less pronounced drop in Kv (at p ≤ 0.05) without significant differences between the groups, what

Для цитирования: Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Люттов Р.В., Арутюнян А.А., Кузьмина О.Ю. РАННЯЯ ЛОКАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МЫШЦ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 2, С. 94-102.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/302>

DOI: 10.24412/1819-1495-2021-2-94-102

ствало о положительной роли объемного компонента введенных препаратов на восстановление микроциркуляции в области повреждения. Потребление кислорода тканями в области повреждения в ответ на введение 0,9% раствора существенно не изменялось. После локальной инъекции ДПГ наблюдалось увеличение потребления кислорода тканями, Sm снижался на 25 % ($p \leq 0,05$), U повышался на 16 % ($p \leq 0,05$) во все сроки наблюдения. Введение ДПГ способствовало повышению ФПК (в 2,3 раза; $p \leq 0,05$) и ЭКО (в 3,5 раза; $p \leq 0,05$) преимущественно на 7-14-е сутки, что указывало на влияние активных веществ, входящих в состав ДПГ, на метаболизм тканей в области повреждения.

Заключение. При травматической ишемии у крыс однократное локальное введение водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят в раннем посткомпрессионном периоде (через 3 ч после прекращения компрессии) в течение 28 суток наблюдения улучшает микроциркуляцию в мышечной ткани области повреждения, повышает потребление кислорода клетками и активирует их метаболизм.

Ключевые слова: травматическая ишемия мышц; микроциркуляция; метаболизм; депротеинизированный гемодериват крови; актовегин; лазерная доплеровская флоуметрия.

Травматическая ишемия мышц (МКБ-10: Т 79.6) представляет основу синдрома длительного сдавления мягких тканей (СДС; синонимы: синдром позиционного сдавления, синдром раздавливания, краш-синдром, миоренальный синдром). СДС — патологический процесс, который развивается после продолжительного нарушения кровоснабжения и ишемии вследствие длительного сдавления извне большой массы мягких тканей и характеризуется, помимо местных, системными патологическими изменениями, в первую очередь развитием миоглобинурийного нефроза и острой почечной недостаточности. В чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени частота пострадавших с СДС превышает 40 %, при этом летальность достигает 90 % [1].

Оказание медицинской помощи пациентам с СДС включает в себя комплекс мероприятий, направленных на устранение расстройств жизненно-важных функций, поддержание метаболической активности тканей [2, 3]. Однако в острый период травмы купирование местных нарушений в области сдавления тканей имеет ограниченный перечень мероприятий, заключающийся в наложении асептической повязки, бинтовании и локальном применении холода [3]. Необходимость хирургического лечения местных повреждений в пределах здоровых тканей (открытая фасциотомия, некрэктомия, ампутация

выше уровня границы сдавления), развитие осложнений (прогрессирование дистрофических изменений мышечных волокон вплоть до некроза) [4] требует поиска новых тканесохраняющих способов лечения травматической ишемии мышц.

Для снижения тяжести реперфузионных расстройств в тканях области компрессии патогенетически обосновано применение методов и средств, улучшающих микроциркуляцию и метаболизм [5].

В рамках поиска эффективных способов лечения и профилактики осложнений при компрессионных повреждениях мягких тканей представляют интерес исследования активности препаратов биологического происхождения [6]. В настоящее время накоплены данные о высокой эффективности депротеинизированного гемодеривата крови телят (ДПГ) при метаболических и сосудистых нарушениях головного мозга, периферических (артериальных и венозных) сосудистых нарушениях, диабетической полинейропатии, трофических повреждениях кожи [7]. ДПГ относится к клинико-фармакологической группе препаратов, активизирующих обмен веществ в тканях, улучшающих трофику и стимулирующих процесс регенерации за счет антигипоксического и антиоксидантного действий [8, 9]. В связи с этим представляется актуальным исследование активности инъекционного применения ДПГ при ишемическом повреждении мягких тканей, развивающемся

in the positive role of the volumetric component of the administered drugs on the restoration of microcirculation in the area of damage. Oxygen consumption by tissues in the area of injury in response to the introduction of 0.9% solution did not change significantly. After local injection of DCB, an increase in tissue oxygen consumption was observed, Sm decreased by 25 % ($p \leq 0.05$), and U increased by 16 % ($p \leq 0.05$) at all periods of observation. The introduction of DCB promoted an increase in FOC (2.3 times; $p \leq 0.05$) and OEE (3.5 times; $p \leq 0.05$) mainly on days 7-14, which indicated the effect of active substances that make up DCB, on tissue metabolism in the area of damage.

Conclusion. In traumatic ischemia in rats, a single local injection of an aqueous solution of deproteinized calf blood extract in the early post-compression period (3 hours after the cessation of compression) within 28 days of observation improves microcirculation in the muscle tissue of the damaged area, increases oxygen consumption by cells and activates their metabolism.

Key words: traumatic muscle ischemia; microcirculation; metabolic status; deproteinized calf blood extract; actovegin; laser doppler flowmetry.

в результате продолжительного механического компрессионного воздействия.

Цель исследования — оценить влияние локального введения водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят (ДПГ) на микроциркуляцию и метаболизм мягких тканей бедра у крыс при экспериментальной травматической ишемии мышц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 112 половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 320 ± 20 г, полученных из питомника «Рапполово», в лаборатории ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ. Возраст крыс составлял 4-4,5 месяца. До начала эксперимента все животные проходили карантин в течение 14 суток при постоянной температуре 25 ± 2 °C со свободным доступом к пище и воде. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ (протокол № 13 от 22.06.2020 г.), проведено в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС.

Все животные были разделены на 4 группы: опытную ($n = 34$), сравнения ($n = 34$), контрольную ($n = 34$) и интактную ($n = 10$). Перед нанесением травмы крыс наркотизировали внутримышечным введением смеси золетил (Virbac) и ксилазин (Pharmamagist Ltd.) по 10 мг/кг каждого препарата.

Животным в опытной, контрольной и группе сравнения модели-

ровали травматическую ишемию мышц путем контролируемой механической компрессии мягких тканей бедра с помощью тисков и электронного измерительного устройства с датчиком давления типа FSR по методике [10] (рис. 1а). Продолжительность компрессии составила 7 ч, сила компрессии – 10-12 кг/см². Через 3 ч после снятия тисков животным в опытной группе локально в область компрессии стерильным одноразовым шприцем веерным способом однократно вводили водный раствор ДПГ (актовегин®, раствор для инъекций 40 мг/мл) в объеме до 0,2 мл. Животным в группе сравнения аналогичным способом вводили 0,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Объем вводимых препаратов рассчитывали по дозе актовегина (0,4-0,5 мл/кг массы тела), рекомендуемой производителем для применения в качестве лекарственного препарата. В целом объем вводимых препаратов не превышал объем средств, которые локально применяли в других экспериментальных исследованиях [10] (рис. 1б).

Крысам в контрольной группе препараты не вводили. Кроме того, всем животным в опытной, сравнения и контрольной группах для профилактики обезвоживания в течение 3 суток ежедневно в хво-

стовую вену вводили 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 2,0 мл/кг массы тела. Интактная группа животных травматической ишемии мышц не подвергалась.

Через 7, 14, 28 суток после нанесения травмы у крыс проводили оценку микроциркуляции и метаболизма в скелетных мышцах области повреждения с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-М» (ООО НПФ «Лазма»), включающего в себя блок снятия данных и специальное программное обеспечение для их автоматического анализа. В ходе подготовки для снятия изучаемых показателей животным внутримышечно вводили золетил и ксилазин по 10 мг/кг массы животного соответственно каждого препарата. Затем удаляли лоскут кожи в области бедра до слоя мышц, просушивали раневую поверхность стерильной салфеткой, смоченной 0,9% раствором натрия хлорида, в центр области сдавления устанавливали измерительный зонд, на хвосте фиксировали датчик пульсоксиметра (рис. 2).

В режиме работы прибора «ЛДФ + спектрофотометрия» получали следующие показатели микроциркуляции (ПМ): постоянную составляющую перфузии – М (измеряется в перфузионных еди-

ницах – пф. ед.), переменную составляющую перфузии – σ (сигма или «flux», пф. ед.), коэффициент вариации – K_v (рассчитывается в программе прибора по формуле: $K_v (\%) = \sigma/M \times 100$). Коэффициент K_v в динамике отражает состояние микроциркуляции в исследуемой ткани, а его повышение свидетельствует об улучшении микрокровотока, так как связано с увеличением значения σ в результате активации эндотелиальной секреции, нейрогенного и миогенного механизмов модуляции тканевого кровотока при незначительном изменении величины М.

В этом же режиме работы прибора получали значение показателя сатурации кислородом крови в микроциркуляторном русле зондируемой биоткани (SO_2 , %) и индекса перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке – S_m (в программе рассчитывается по формуле: S_m (усл. ед.) = SO_2/M). Значение S_m находится в обратной зависимости от скорости потребления тканью кислорода и характеризует связь между потоком крови (перфузией) в микроциркуляторном русле и количеством неиспользованного тканями кислорода. Увеличение S_m свидетельствует об уменьшении потребления кислорода тканями.

Рисунок 1

Моделирование экспериментальной травматической ишемии мышц: а) контролируемая механическая компрессия мягких тканей бедра у крысы с помощью тисков и электронного измерительного устройства с датчиком давления; б) локальное введение препарата веерным способом.

Figure 1

Modeling of experimental traumatic muscular ischemia: а) controlled mechanic compression of soft tissues of the hip in a rat with use of clamps and electronic measuring device with pressure transducer; б) local introduction of agent by fan way.

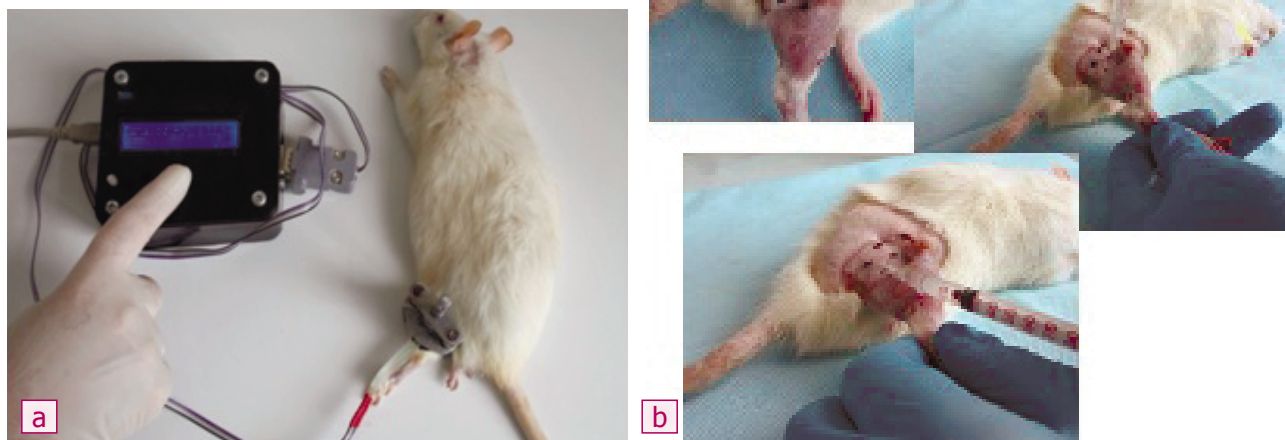
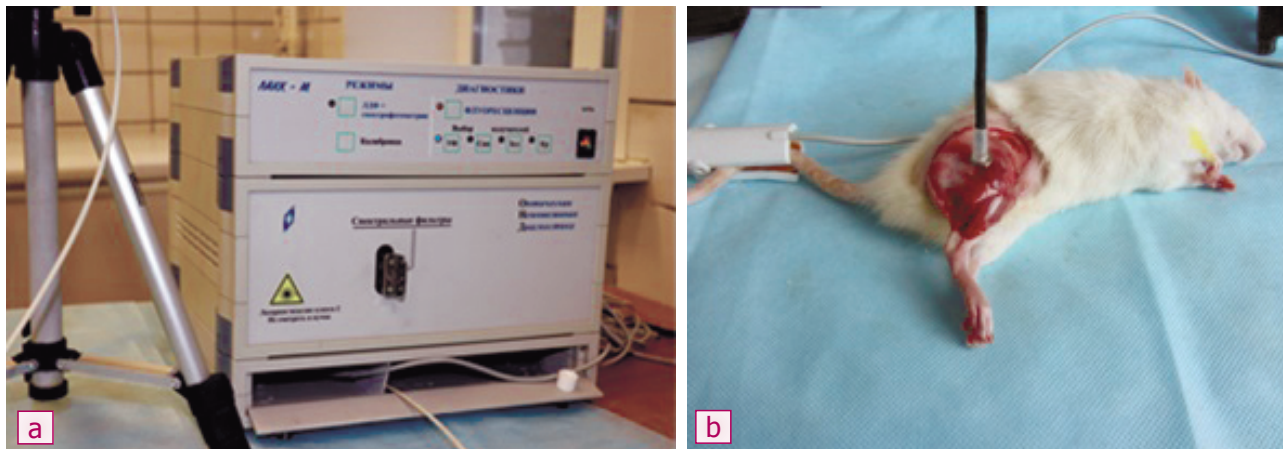


Рисунок 2

Оценка микроциркуляции и метаболизма в скелетных мышцах области травматической ишемии мышц: а) лазерный анализатор кровотока «ЛАКК - М»; б) датчик прибора установлен на мышце в области компрессии.

Figure 2

Estimation of microcirculation and metabolism in skeletal muscles in the site of traumatic ischemia of muscles: a) laser analyzer of blood flow LAKK - M; b) transducer is installed in the muscle in compression site.



Кроме того, определяли уровень кислородной сатурации артериальной крови – SpO_2 (%) и индекс удельного потребления кислорода в ткани – U (в программе рассчитывается по формуле: U (усл. ед.) = SpO_2 / SO_2). Значение U отражает общее потребление кислорода на единицу объема циркулирующей крови: его увеличение указывает на активность захвата кислорода биотканью.

Для оценки метаболического статуса тканей использовали режим «Флуоресценция», с помощью которого получали данные амплитуды флуоресценции окислительного ($A_{ФД}$, усл. ед.) и восстановительного ($A_{НАДН}$, усл. ед.) природных флуорофоров-коферментов НАДН (никотинамидадениндинуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид), имеющих ключевую роль в реакциях энергетического обмена (гликолиз и окислительное фосфорилирование). Применение данной методологии обосновано тем, что НАДН и ФАД – единственные переносчики электронов, которые способны к флуоресценции; соотношение интенсивностей их флуоресценции может служить параметром для оценки метаболического статуса клетки и ткани [11-14]. По данным измерений в ручном режиме рассчитывали флуоресцентный показатель потребле-

ния кислорода (ФПК, усл. ед.) = $A_{НАДН} / A_{ФД}$. При интерпретации данных учитывали, что основная масса НАДН образуется при гликолизе, а ФАД – при окислительном фосфорилировании. Дополнительно для комплексной оценки метаболической активности тканей с учетом микроциркуляторных показателей (перфузия, кислородопотребление) и метаболизма (окислительно-восстановительные процессы) в ручном режиме рассчитывали показатель эффективного кислородного обмена (ЭКО, отн. ед. = $M \times U \times ФПК$). Повышение ФПК и ЭКО отражало повышенную метаболическую активность тканей и потребление кислорода. В качестве значений нормы служили данные, полученные у интактных животных.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 с последующей обработкой в среде программы Statistica 10.0 корпорации StatSoft Inc. После проверки гипотезы на нормальность распределения для каждой выборки рассчитывали медиану (Me) и верхний/нижний квартили ($LQ-UQ$), при сравнении данных использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни; различие между величинами считали достоверным,

если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 7 суток у всех крыс контрольной группы величина коэффициента K_v была на 35% ($p \leq 0,05$) меньше, чем у интактных животных. В динамике наблюдения величина K_v повышалась, но к окончанию периода наблюдения (28 суток) была статистически значимо (на 9,6%, $p \leq 0,05$) меньше значений в интактной группе животных. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида или ДПГ в соответствующие сроки исследования сопровождалось статистически значимым относительно группы контроля повышением величины K_v . Статистической разницы K_v между опытной и группой сравнения не выявлено, что свидетельствовало о положительной роли объемного компонента введенных препаратов на восстановление микроциркуляции в области повреждения.

Нарушение тканевой перфузии у крыс с моделированным ишемическим повреждением мышц сопровождалось снижением потребления кислорода тканями. В первые 14 суток после травмы у животных контрольной группы (без локального введения препаратов) индекс S_m повышался в 4,8-5,1 раза ($p \leq 0,05$) относительно значений

у интактных животных. К исходу 28-х суток наблюдения индекс S_m динамично снижался, но оставался повышенным более чем в 3,5 раза по сравнению со значениями в интактной группе ($p \leq 0,05$). Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида не приводило к существенным изменениям индекса S_m . Локальная инъекция ДПГ достоверно снижала индекс S_m в среднем на 25 % ($p \leq 0,05$) во все сроки наблюдения. В ходе наблюдения отмечалась противоположная (относительно индекса S_m) динамика индекса U . Так, в течение 7-14 суток посткомпрессионного периода у животных в контрольной группе регистрировалось

снижение индекса U в среднем в 2,6 раза ($p \leq 0,05$) относительно значений у здоровых животных, что указывало на низкий уровень потребления кислорода тканями в области повреждения. К исходу 28-х суток индекс U динамично повышался, но оставался в 2,4 раза ниже значений нормы ($p \leq 0,05$). Достоверных различий индекса U у животных контрольной группы и группы сравнения в течение всего периода наблюдения не выявлено. У крыс после локального введения ДПГ индекс U был статистически значимо выше по сравнению с его значениями у животных в контрольной группе и группе сравнения, что указы-

вало на повышение эффективности захвата кислорода тканями. Учитывая отрицательную зависимость показателей S_m (свидетельствует о концентрации кислорода в микроциркуляторном русле) и U (свидетельствует об интенсивности утилизации кислорода) можно заключить, что при ишемическом повреждении мышц у крыс происходило уменьшение утилизации кислорода тканями как результат нарушения аэробного пути окисления. Локальное введение ДПГ способствовало стабилизации данного процесса, вероятно, за счет активации кислород-зависимых процессов в тканях в условиях восстановления (табл. 1).

Таблица 1

Показатели микроциркуляции в области ишемического повреждения мышц бедра у крыс после однократного локального введения водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после прекращения компрессии (Me (LQ; UQ))

Table 1

Values of microcirculation in site of ischemic muscle injury of the hip in rats after single local introduction of water solution of deproteinized calf blood extract 3 hours after completion of compression (Me (LQ; UQ))

| Группы исследования Study groups | n | Срок наблюдения после введения препаратов, сутки Time of follow-up after introduction of agents, days | K_v , % | S_m , усл. ед. (с.у.) | U , усл. ед. (с.у.) |
|--|----|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Интактные животные Intact animals | 10 | | 13.6 (13.0; 14.4) | 2.7 (2.3; 3.4) | 3.12 (2.80; 3.49) |
| (n = 10) | | | | | |
| Опытная группа (депротеинизированный гемодериват крови телят) Experimental group (deproteinized calf blood extract) | 34 | 7 | 10.6 ^{1,2,3} (10.1; 11.4) | 7.9 ^{1,2,3} (7.2; 8.4) | 1.53 ^{1,2,3} (1.42; 1.67) |
| | | (n = 11) | | | |
| | | 14 | 10.8 ¹ (10.2; 11.6) | 11.0 ^{1,2,3} (10.2; 11.5) | 1.44 ^{1,2,3} (1.32; 1.58) |
| (n = 11) | | | | | |
| Группа сравнения (0,9% раствор натрия хлорида) Comparison group (0.9 % sodium chloride) | 34 | 28 | 12.0 ^{1,2} (11.5; 12.7) | 7.2 ^{1,2,3} (6.5; 7.7) | 1.57 ^{1,2,3} (1.49; 1.72) |
| | | (n = 12) | | | |
| | | 7 | 10.9 ^{1,2} (10.4; 11.6) | 12.8 ¹ (12.1; 13.3) | 1.28 ¹ (1.17; 1.41) |
| (n = 11) | | | | | |
| Контрольная группа (стандартное лечение) Control group (standard treatment) | 34 | 14 | 11.7 ^{1,2} (11.1; 12.5) | 13.5 ¹ (12.7; 14.1) | 1.13 ¹ (0.98; 1.26) |
| | | (n = 12) | | | |
| | | 28 | 11.4 ^{1,2} (10.9; 12.2) | 9.0 ¹ (8.3; 9.5) | 1.32 ¹ (1.25; 1.47) |
| (n = 11) | | | | | |
| | 34 | 7 | 8.9 ¹ (8.5; 9.6) | 13.9 ¹ (13.3; 14.7) | 1.24 ¹ (1.19; 1.31) |
| | | (n = 12) | | | |
| | | 14 | 9.4 ¹ (9.0; 10.2) | 13.1 ¹ (12.5; 13.9) | 1.12 ¹ (1.00; 1.26) |
| (n = 11) | | | | | |
| | 34 | 28 | 9.6 ¹ (9.2; 10.3) | 9.8 ¹ (9.2; 10.6) | 1.29 ¹ (1.24; 1.36) |
| | | (n = 11) | | | |

Примечание: ¹ $p \leq 0,05$ – различия с показателями у интактных животных; ² $p \leq 0,05$ – различия с контрольной группой; ³ $p \leq 0,05$ – различия с группой сравнения; K_v – коэффициент вариации; S_m – перфузионная сатурация кислорода в микрокровотоке; U – удельное потребление кислорода тканями; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; n – количество животных.

Note: ¹ $p \leq 0.05$ – differences from values in intact animals; ² $p \leq 0.05$ – differences from control group; ³ $p \leq 0.05$ – differences from comparison group; K_v – variation coefficient; S_m – perfusion saturation of oxygen in microflow; U – rate of oxygen consumption by tissues; Me – median; LQ/UQ – lower/upper quartiles; n – number of animals.

Подтверждением предположений о наличии метаболического дисбаланса в мягких тканях после прекращения компрессии служили результаты оценки флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК) и показателя эффективно-кислородного обмена (ЭКО). Через 7 суток после снятия тисков у животных контрольной группы (без локального введения препаратов) показатель ФПК был снижен в среднем в 10 раз ($p \leq 0,05$) по сравнению с интактными животными. В динамике эксперимента ФПК повышался, но к исходу периода наблюдения (28 суток) так и не достиг значений нормы, находясь на уровне в 3 раза ($p \leq 0,05$) ниже средних значений в группе интактных животных. Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида относительно показателей у крыс в контрольной группе способствовало повышению ФПК через 7 суток после прекращения компрессии ($p \leq 0,05$). Локальная инъекция ДПГ животным с ишемическим повреждением мышц на 7-14-е сутки приводила к повышению ФПК в 2,3 раза ($p \leq 0,05$) относительно значений в группе сравнения.

У крыс в контрольной группе индекс ЭКО в течение первых 14 суток посткомпрессионного периода снижался в 17-56 раз ($p \leq 0,05$) относительно значений у интактных животных. В последующем данный показатель повышался, но к исходу периода наблюдения был меньше значений нормы более чем в 10 раз ($p \leq 0,05$). Локальное введение 0,9% раствора натрия хлорида приводило к повышению показателя ЭКО к исходу 7-х суток относительно животных в контрольной группе, но в последующие сроки эксперимента достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Введение ДПГ в область повреждения уже к 7-м суткам после травмы приводило к увеличению ЭКО более чем в 3,5 раза (при $p \leq 0,05$) по сравнению с животными группы сравнения. Через 28 суток индекс ЭКО был в 1,7 раза ($p \leq 0,05$) больше значений, чем в группе сравнения, но оставался стабильно низким относительно показателя у интактных животных (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования позволяет утверждать, что при травматической ишемии мышц на фоне уменьшения перфузионной активности микроциркуляторного русла происходит нарушение метаболических процессов в тканях области компрессии, что сопровождается уменьшением утилизации кислорода, имеющем важное значение для регенерации тканей. Данные события объясняются характером развивающейся патологии. Для травматической ишемии мышц характерно наличие всех стадий ишемического повреждения, а именно периода ишемии, вызванного непосредственно компрессией ткани, и периода реперфузии, связанного с восстановлением кровотока в области сдавления после прекращения компрессии. В раннем посткомпрессионном периоде в поврежденной мышце развивается острое воспаление, формируются очаги первичного некроза. Из области повреждения в сосудистое русло попадают продукты распада тканей, и развивается эндотоксикоз с последующей полиорганной недостаточностью [15]. Усилению деструктивных процессов в мышцах способствует активация клеток иммунного воспаления (Т-лимфоцитов, нейтрофилов, М-макрофагов), которые продуцируют активные формы кислорода (АФК) и провоспалительные цитокины [16]. Развивающийся окислительный стресс приводит к вторичным повреждениям эндотелия сосудов и нарушению микроциркуляции, которое увеличивает выраженность гипоксии тканей и снижает активность обменных процессов [17].

Настоящее исследование показало, что ДПГ, как и 0,9% раствор натрия хлорида, улучшает состояние микрокровотока в мышечной ткани области повреждения за счет объемного компонента. Отсутствие различий в состоянии кровотока в тканях у животных опытной и группы сравнения при экспериментальной травматической ишемии мышц может быть связано с наличием структурной rareфикации капиллярного русла в результате прямого воздействия травмирующего фактора. Наибольшую эффективность ДПГ проявляет при

функциональных нарушениях в системе микроциркуляции при сохранении структурной целостности капилляров [18]. Объемный компонент улучшает регионарную микроциркуляцию и тем самым облегчает доставку ДПГ, обладающего метаболическими и регенеративно-активными свойствами, к месту повреждения [19]. В свою очередь, цитопротекторное действие ДПГ, реализуясь на уровне эндотелия, нормализует эндотелийзависимые реакции регуляции гемореологии и сосудистого тонуса, замыкает саногенетические механизмы восстановления микроциркуляции [20].

Локальное введение ДПГ приводит к достоверному увеличению потребления кислорода поврежденными мышцами относительно значений у животных из группы сравнения, что способствует усилению метаболизма в них.

Многие эффекты ДПГ обусловлены наличием в его составе природных веществ неорганической и органической природы, которые принимают участие во многих внутриклеточных процессах и влияют на специфические пути метаболизма клетки. Инозитолфосфолигосахариды, входящие в его состав, модулируют активность инсулинзависимых ферментов и увеличивают способность клеток к захвату глюкозы с последующим транспортом ее внутрь клетки [21]. А супероксиддисмутаза с ионами магния активирует глутатионсинтетазу и повышает восстановительный потенциал системы глутатиона, которая выступает акцептором АФК и кофактором ряда ферментов антиоксидантной и детоксикационной систем [22]. Выявлена способность ДПГ восстанавливать нервные волокна, подвергшиеся ишемии (нейропротективное действие), что способствует нормализации центральной нервной регуляции метаболических процессов в поврежденных тканях [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что при травматической ишемии мышц у крыс однократное локальное введение водного раствора депротенинизированного гемодеривата крови телят в раннем посткомпрессионном периоде (через 3 ч

Таблица 2

Показатели кислородного статуса в области ишемического повреждения мышц бедра экспериментальных животных при однократном локальном введении водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят в раннем посткомпрессионном периоде (Me (LQ;UQ))

Table 2

Values of oxygen status in site of ischemic muscle injury of the hip in rats after single local introduction of water solution of deproteinized calf blood extract in early post-compression period (Me (LQ;UQ))

| Группы исследования Study groups | n | Срок наблюдения после введения препаратов, сутки Time of follow-up after introduction of agents, days | ФПК, усл. ед. FOC, с.у. | ЭКО, отн. ед. OEE, с.у. |
|---|----|--|--|------------------------------------|
| Интактные животные Intact animals | 10 | | 1.98 (1.74; 2.20) (n = 10) | 73.0 (72.1; 74.6) |
| Опытная группа (депротеинизированный гемодериват крови телят) Experimental group (deproteinized calf blood extract) | 34 | 7 | 1.15 ^{1,2,3} (1.01; 1.33) (n = 11) | 13.5 ^{1,2,3} (12.7; 14.6) |
| | | 14 | 1.04 ^{1,2,3} (0.88; 1.23) (n = 11) | 8.7 ^{1,2,3} (8.0; 9.6) |
| | | 28 | 0.91 ¹ (0.76; 1.09) (n = 12) | 12.2 ^{1,2,3} (11.3; 13.4) |
| Группа сравнения (0,9% раствор натрия хлорида) Comparison group (0.9 % sodium chloride) | 34 | 7 | 0.49 ^{1,2} (0.35; 0.65) (n = 11) | 3.6 ^{1,2} (2.9; 4.7) |
| | | 14 | 0.56 ¹ (0.41; 0.73) (n = 12) | 3.9 ¹ (3.1; 5.0) |
| | | 28 | 0.64 ¹ (0.50; 0.82) (n = 11) | 7.0 ¹ (6.1; 8.2) |
| Контрольная группа (стандартное лечение) Control group (standard treatment) | 34 | 7 | 0.20 ¹ (0.11; 0.32) (n = 12) | 1.3 ¹ (1.1; 2.1) |
| | | 14 | 0.61 ¹ (0.50; 0.74) (n = 11) | 4.2 ¹ (3.7; 5.1) |
| | | 28 | 0.64 ¹ (0.52; 0.79) (n = 11) | 6.4 ¹ (5.8; 7.3) |

Примечание: ¹p ≤ 0,05 – различия с показателями у интактных животных; ²p ≤ 0,05 – различия с контрольной группой;

³p ≤ 0,05 – различия с группой сравнения; ФПК – флуоресцентный показатель потребления кислорода; ЭКО – показатель эффективности кислородного обмена; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; n – количество животных.

Note: ¹p ≤ 0.05 – differences from values in intact animals; ²p ≤ 0.05 – differences from control group; ³p ≤ 0.05 – differences from comparison group; FOC – fluorescent oxygen consumption; OEE – oxygen exchange efficiency; Me – median; LQ/UQ – lower/upper quartiles; n – number of animals.

после прекращения компрессии) в течение 28 суток наблюдения улучшает микроциркуляцию в мышечной ткани области повреждения, повышает потребление кислорода клетками и активирует их метаболизм. Результаты исследования обосновывают целесообразность проведения работ по включению

водного раствора депротеинизированного гемодеривата крови телят в комплексную схему экстренной помощи при травматической ишемии мышц с целью коррекции микроциркуляторных и метаболических нарушений в мягких тканях области компрессии и профилактики их необратимых повреждений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Reis ND, Better OS. Mechanical muscle-crush injury and acute muscle-crush compartment syndrome: with special reference to earthquake casualties. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87(4): 450-453. DOI: 10.1302/0301-620X.87B4.15334.
2. Godier A, Susen S. Trauma-induced coagulopathy. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013; 32(7-8): 527-530. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.07.013.
3. Clinical practice guidelines for medical care victims of emergencies. Moscow: All-Russian Center of Disaster medicine «Zashchita», 2015: 180 p. Russian (Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Москва: ФГБУ «ВЦМК «Защита», 2015. 180 с.)
4. Musselius SG, Teryaev VG, Potapov VI, Zimina LN. The provision of medical assistance to victims of the earthquake in Arme-

- nia (for the 30th Anniversary of the Tragedy). *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2020; 1: 123-129. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-123-129. Russian (Мусселиус С.Г., Теряев В.Г., Потапов В.И., Зимина Л.Н. Оказание медицинской помощи пострадавшим при землетрясении в Армении (к 30-летию трагедии) //Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020. № 1. С. 123-129. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-123-129.)
5. Osmanova AA, Magomedgadzhiev BG, Yakubova DM. State of the lymphomicrocirculatory bed of fibrous membranes in compression trauma of soft tissues of the extremities. *Ural Medical Journal*. 2020; 3: 128-132. DOI: 10.25694/URMJ.2020.03.26. Russian (Османова А.А., Магомедгаджиев Б.Г., Якубова Д.М. Состояние лимфомикроциркуляторного русла фиброзных мембран при компрессионной травме мягких тканей конечностей //Уральский медицинский журнал. 2020. № 3. С. 128-132. DOI: 10.25694/URMJ.2020.03.26.)
 6. Shatov DV, Grigoriev PYe. Analysis of morphometric parameters of lung parenchyma in rats under administration of itraconazole and xenogenic cerebrospinal fluid. *Actual Problems of Modern Medicine*. 2014; 48(4): 252-254. Russian (Шатов Д.В., Григорьев П.Е. Анализ морфометрических показателей паренхимы лёгких крыс, подвергшихся однократному тотальному облучению и коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкостью //Актуальные проблемы современной медицины. 2014. № 48(4). С. 252-254.)
 7. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2014; 18(8): 1623-1630. DOI: 10.1111/jcmm.12297.
 8. Boriskina LM. Efficacy of Actovegin in the treatment of the central and the peripheral nervous system. *Neuromuscular Diseases*. 2015; 5(2): 25-31. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-31. Russian (Борискина Л.М. Эффективность актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы //Нервно-мышечные болезни. 2015. № 5(2). С. 25-31. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-25-3.)
 9. Directory Vidal 2020. Medications in Russia. Moscow: Vidal Rus, 2020: 1120. Russian (Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. Москва: Видаль Рус, 2020. С. 1120.)
 10. Shulepov AV, Shperling NV, Yurkevich YuV, Shperling IA. Regenerative effects of regional introduction of mesenchymal stromal human cells in hyaluronic acid gel under experimental compression trauma of soft tissues. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018; 1: 75-83. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-75-83. Russian (Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Юркевич Ю.В., Шперлинг И.А. Регенеративные эффекты регионального применения мезенхимных стромальных клеток человека в геле ГК при экспериментальной компрессионной травме мягких тканей //Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 75-83. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-75-83.)
 11. Lukina MM, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaunova EV. Metabolic imaging in the study of oncological processes (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2016; 4: 113-128. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.16. Russian (Лукина М.М., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф., Загайнова Е.В. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) //Современные технологии в медицине. 2016. № 4. С. 113-128. DOI: 10.17691/stm2016.8.4.16.)
 12. Ostrander JH, McMahon CM, Lem S. Optical redox ratio differentiates breast cancer cell lines based on estrogen receptor status. *Cancer Res*. 2010; 70(11): 4759-4766. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-2572.
 13. Staniszewski K, Audi SH, Sepehr R, Jacobs ER, Ranji M. Surface fluorescence studies of tissue mitochondrial redox state in isolated perfused rat lungs. *Ann. Biomed. Eng.* 2013; 41(4): 827-836. DOI: 10.1007/s10439-012-0716-z.
 14. Cannon TM, Shah AT, Walsh AJ, Skala MC. High throughput measurements of the optical redox ratio using a commercial microplate reader. *J. Biomed. Opt.* 2015; 20(1): 010503-3. DOI: 10.1117/1.jbo.20.1.010503.
 15. Zarubina IV, Shabanov PD. Neuroprotective effects of peptides during ischemic preconditioning. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 160(4): 448-451. Russian (Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Нейропротективные эффекты пептидов на фоне ишемического прекодиционирования //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 160(4). С. 448-451.)
 16. Kharchenko VZ, Zhukova AA, Kubyshekin AV, Smirnova SN, Lyashchenko OI. Pathogenetic therapy of reperfusion syndrome complicated with blood loss by antioxidants and protease inhibitors. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2017; 7(3): 76-80. Russian (Харченко В.З., Жукова А.А., Кубышкин А.В., Смирнова С.Н., Лященко О.И. Ингибиторы ферментов протеолиза и антиоксиданты в патогенетической терапии реперфузионного синдрома, осложненного кровопотерей //Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. № 7(3). С. 76-80.)
 17. Zhidkov AS, Korik VE, Trukhan AP, Zhidkov SA, Pivovarchik SN, Tereshko DG. Direct oximetry in diagnosis of experimental crush syndrome. *News of Surgery*. 2015; 23(1): 12-16. Russian (Жидков А.С., Корик В.Е., Трухан А.П., Жидков С.А., Пивоварчик С.Н., Терешко Д.Г. Прямая оксиметрия в диагностике экспериментального синдрома длительного сдавления //Новости хирургии. 2015. № 23(1). С. 12-16.)
 18. Fedorovich AA, Soboleva GN. Correction of cognitive impairments by Actovegin® in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2015; 23: 42-51. Russian (Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца //Эффективная фармакотерапия. 2015. № 23. С. 42-51.)
 19. Reichl FX, Holdt LM, Teupser D, Schütze G, Metcalfe AJ, Hickel R, Högg C, Bloch W. Comprehensive analytics of Actovegin® and its effect on muscle cells. *Int. J. Sports. Med.* 2017; 38(11): 809-818. DOI: 10.1055/s-0043-115738.
 20. Uchkin IG, Zudin AM, Bagdasaryan AG, Fedorovich AA. Effect of drug therapy for chronic obliterating diseases of lower-limb arteries on the state of the microcirculatory bed. *Angiology and vascular surgery*. 2014; 2: 27-35 Russian (Учкин И.Г., Зудин А.М., Багдасарян А.Г., Федорович А.А. Влияние фармакотерапии хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей на состояние микрососудистого русла //Ангиология и сосудистая хирургия. 2014. № 2. С. 27-35.)
 21. Afanasyev VV, Rummyantseva SA, Kuzmina YuV, Silina EV. Rational pharmacological correction of brain lesions in acute and chronic ischemia. *Consilium Medicum*. 2010; 9: 35-38. Russian (Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Кузьмина Ю.В., Силина Е.В. Рациональ-

- ная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии //Consilium Medicum. 2010. № 9. С. 35-38.)
22. Zhu, Y, Carvey PM, Ling Z. Altered glutathione homeostasis in animals prenatally exposed to lipopolysaccharide. *Neurochem. Int.* 2007; 50(4): 671-680. DOI: 10.1016/j.neuint.2006.12.013.
23. Dieckmann A, Kriebel M, Andriambeloson E, Ziegler D, Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin- diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2012; 120(3): 132-138. DOI: 10.1055/s-0031-1291248.

Сведения об авторах:

Шперлинг И.А., д.м.н., профессор, заместитель начальника НИИЦ ВМВМТ, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Шулепов А.В., к.м.н., научный сотрудник, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Шперлинг Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ; профессор кафедры клинической медицины, ЧУОВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Санкт-Петербург, Россия.

Юркевич Ю.В., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Лютлов Р.В., д.м.н., начальник филиала, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Арутюнян А.А., начальник отдела, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Кузьмина О.Ю., научный сотрудник, ФГБУ ГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Адрес для переписки:

Шулепов А.В., Лесопарковая, д. 4, г. Санкт-Петербург, Россия, 195043

Тел. +7 (921) 753-94-65

E-mail: soash@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 19.05.2021

Рецензирование пройдено: 27.05.2021

Подписано в печать: 28.05.2021

Information about authors:

Shperling I.A., MD, PhD, professor, deputy chief of State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Shulepov A.V., candidate of medical sciences, researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Shperling N.V., MD, PhD, senior researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine; professor at department of clinical medicine, Reaviz Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Yurkevich Yu.V., MD, PhD, professor, senior researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Lyutov R.V., MD, PhD, chief of branch, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Arutyunyan A.A., chief of department, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Kuzmina O.Yu., researcher, State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Address for correspondence:

Shulepov A.V., Lesoparkovaya, 4, Saint Petersburg, Russia, 195043

Tel: +7 (921) 753-94-65

E-mail: soash@mail.ru

Received: 19.05.2021

Review completed: 27.05.2021

Passed for printing: 28.05.2021

