

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВЕНОСНЫХ МИКРОСОСУДАХ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г. А. Бояринов¹, А. В. Дерюгина², Р. Р. Зайцев¹, Л. В. Бояринова¹, Е. И. Яковлева¹,
О. Д. Соловьева¹, В. О. Никольский², М. В. Галкина¹, А. А. Мартусевич²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России,
Россия, 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Morphological Changes in Myocardial Blood Microvessels in Experimental Craniocerebral Injury

G. A. Boyarinov¹, A. V. Deryugina², R. R. Zaytsev¹, L. V. Boyarinova¹, E. I. Yakovleva¹,
O. D. Soloveva¹, V. O. Nikolskiy², M. V. Galkina¹, A. A. Martusevich²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy,
10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, GSP-470, 603950, Russia

² Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod,
23, Gagarin av., Nizhny Novgorod, GSP-20, 603950, Russia

Цель: оценить структурные изменения капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистые нарушения в миокарде крыс, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ).

Материал и методы. На 18 белых нелинейных крысах-самках моделировали ЧМТ. Через 3, 7 и 12 суток после травмы на фоне внутривенного введения тиопентала натрия осуществляли декапитацию крыс, производили срединную торакотомию и извлекали сердце. Ткань миокарда левого желудочка исследовали с помощью светового и электронного микроскопа.

Результаты исследования показали, что у крыс, перенесших ЧМТ, в миокарде формируются изменения стенки микрососудов, которые проявляются в нарушении ее проницаемости, перицеллюлярном отеке, образовании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке, истончении и деформации поверхности эндотелиальных клеток, вакуализации и выбухании фрагментов цитоплазмы. Внутрисосудистые изменения проявляются образованием гиалиновых тромбов, микроагрегатов и сгустков, в обнаружении в просвете сосудов мембранных структур, пузырей и даже полного отсутствия циркуляции в части капилляров (феномен по-reflow). Нарушения за пределами сосудистой стенки проявляются в формировании диапедезных кровоизлияний и развитии выраженного периваскулярного отека. Повреждения микрососудов и, особенно, микрорельефа люминальной поверхности эндотелиоцитов являются значимыми факторами активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Заключение. Терапия травматической болезни должна быть направлена на своевременную коррекцию патогенетических факторов, вызывающих перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, а также эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; повреждения капилляров; артериол и венул миокарда

Aim of the research is to evaluate the structure changes of the capillaries, arterioles, venules and intra- and extravascular alterations in myocardium of rats after traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. Experiments were performed in 18 white male non-inbred rats. Midline thoracotomy was performed, and the heart excised under intraperitoneal anesthesia (sodium thiopental) on 3, 7 and 12 days after TBI. Myocardial tissue of the left ventricle was examined under light and electron microscopy.

Адрес для корреспонденции:

Геннадий Бояринов
E-mail: boyarin46@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Gennady Boyarinov
E-mail: boyarin46@mail.ru

The results showed that following brain trauma there were changes of microvascular wall characterized by alterations of permeability, paracellular oedema, outgrowths of vessel endothelium, swelling, edema, and thinning of endothelial cells, intussusceptions, vacuolization of cytoplasm with fragmentation within the myocardium of the rats with TBI. Intravascular changes were manifested by the formation of hyaline thrombi, microaggregates and sludge of red blood cells in the lumen, altered vascular membrane structures, bubbles or even complete absence of circulation in capillaries (no-reflow). Alterations outside of the vascular wall were manifested by the formation of diapedetic hemorrhage and development of a strongly pronounced perivascular edema. The injury of microvessels and the microrelief of the luminal surface of endothelial cells appeared to be important factors of activation of vascular-platelet mechanism of hemostasis.

Conclusion. Treatment of traumatic disease should consider the need in timely correction of non-specific alterations associated with TBI to optimize the restructuring of cytoskeleton of endothelial cells, abrogate endothelial dysfunction and prevent microcirculatory complications.

Key words: *traumatic brain injury; injury of myocardium capillaries; arterioles and venules*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-2-20-29

Введение

Известно, что острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) характеризуется активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [1], главным образом в системе микроциркуляции [2–4]. Все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в поддержании гемостазиологического гомеостаза и взаимосвязей системы регуляции агрегатного состояния крови с другими функциональными системами организма, однако сосудистый эндотелий при этом заслуживает особого внимания [1, 2, 5, 6]. В исследованиях, посвященных процессу свертывания крови при ЧМТ, представлена в основном характеристика поврежденного эндотелия в очаге поражения мозга. Принимая во внимание тот факт, что повреждение эндотелия при критических состояниях носит неспецифический характер [1, 4–8], то логично предположить, что аналогичные нарушения эндотелиоцитов могут формироваться при травме головного мозга и в микроциркуляторном русле других органов. Накоплено много данных о том, что плазмолемма эндотелиальных клеток не является постоянной и под влиянием различных факторов может изменять свой люминальный рельеф. Факторами, индуцирующими изменения микро рельефа люминальной поверхности эндотелиоцита, могут служить внутрисосудистые расстройства микроциркуляции, гипоксия, избыточное накопление активных форм кислорода [6, 9, 10]. При этом на эндотелии появляется большое количество неровностей в виде микровозвышений и бухтообразных углублений, вакуализация и пузыреобразование, а также цитоплазматические выросты и складки. Такая перестройка цитоскелета эндотелиальных клеток является значимым фактором активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза [1, 2, 4, 9, 11]. Для подтверждения формирования нарушений кровеносных микрососудов вне зоны первичного повреждения мы провели свето- и электронномикроскопическое ис-

Introduction

It is well-known that acute period of traumatic brain injury (TBI) is characterized by activation of platelet-vascular hemostasis [1]. This activation occurs mainly in microcirculation and plays an important role in the hemostasis [2–4]. It is known that all the components of the vascular wall (endothelium, sub-endothelium, middle and outer shell) are regulated by hemostasis and coordination of the aggregate state of the blood with other functional systems. Therefore, the vascular endothelium deserves special attention [1, 2, 5, 6]. To date, only limited number of studies of blood coagulation in traumatic brain injury (TBI) described the damage of brain vascular endothelium. Because the damage of the vascular endothelium in critical conditions is non-specific [1, 4–8], similar alterations of the vascular wall can be formed within the microvasculature of other organs. Currently a various data regarding the impermanence of the plasma membrane and its sensitivity to different factors demonstrate the changes of luminal relief. Factors inducing changes of microrelief of the luminal surface of endothelium may cause intravascular disorders of microcirculation, hypoxia and excessive accumulation of reactive oxygen species [6, 9, 10]. These events result in vacuolization, cytoplasmic protuberances and folds. These rearrangements of the cytoskeleton of endothelial cells significantly contribute to the activation of vascular-platelet mechanism of hemostasis [1, 2, 4, 9, 11]. To support this thesis, we investigated the components of the wall and the contents of the vascular lumen of left ventricular myocardium in rats after the traumatic brain injury by light microscopy and ultrastructural studies.

Materials and Methods

An experimental study was performed on 18 white male rats of 180–200 g body mass. The study was performed in accordance with the normative documents «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» and the requirements of the Order

следование компонентов стенки и содержимого просвета капилляров, артериол и венул миокарда левого желудочка у крыс, перенесших ЧМТ.

Цель исследования — оценить структурные изменения капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистые нарушения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ.

Материал и методы

Экспериментальное исследование было выполнено на 18 белых нелинейных крысах-самках, массой 180–200 г. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы [12]. На 3-и, 7-е и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) осуществляли декапитацию крыс, производили срединную торакотомию и извлекали сердце (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 часов, затем после обезвоживания кусочки ткани миокарда левого желудочка заключали в парафин. Для обзорного просмотра производили окрашивание срезов, приготовленных на санном микротоме MC-2 (Украина), гематоксилин-эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование готовых препаратов проводили с помощью микровизора Vizo 101 (ЛОМО, С-Петербург). Для проведения исследований с помощью электронного микроскопа ткань миокарда левого желудочка помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения гемокapилляров.

Результаты и обсуждение

Светомикроскопическое исследование миокарда левого желудочка через 3 суток после нанесения ЧМТ показало, что большая часть капилляров была расширена. Определялись диapedезные кровоизлияния и выраженный перицеллюлярный отек (рис. 1, *a*). При осмотре артериол также отмечался выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия, в просвете 10% артериол выявлялись гиалиновые тромбы (рис. 1, *b*). В венах также оп-

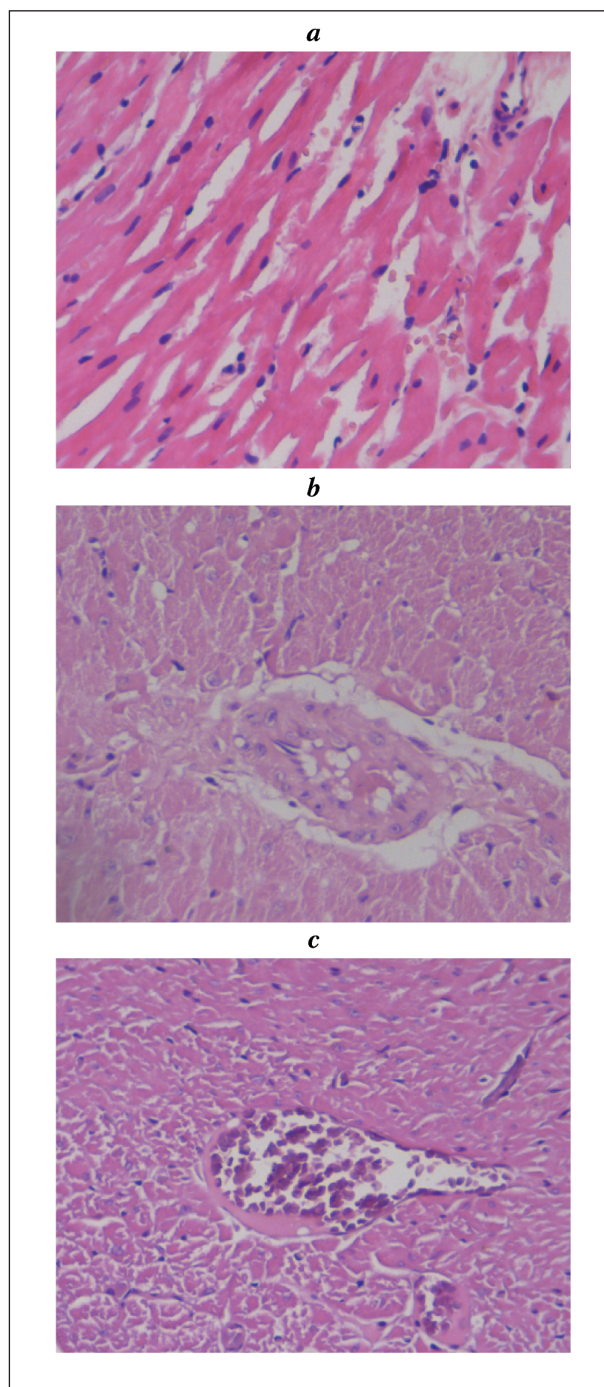


Рис. 1. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 3-и сутки посттравматического периода.

Fig. 1. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 3rd day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, b, c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a, b, c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

of the Russian Ministry of Health, number 267, from 19.06.03 «On approval of the rules of a good laboratory practice in the Russian Federation». Anesthetized animals were fixed on the plate. TBI was modeled by applying free falls (height — 80 cm, weight — 100 g) on parietal-occipital region of the head [5]. At 3, 7 and 12 days after TBI the decapitation of rats was performed under the intraperitoneal anesthesia with thiopental sodium (100 mg/kg), the heart was excised by median thora-

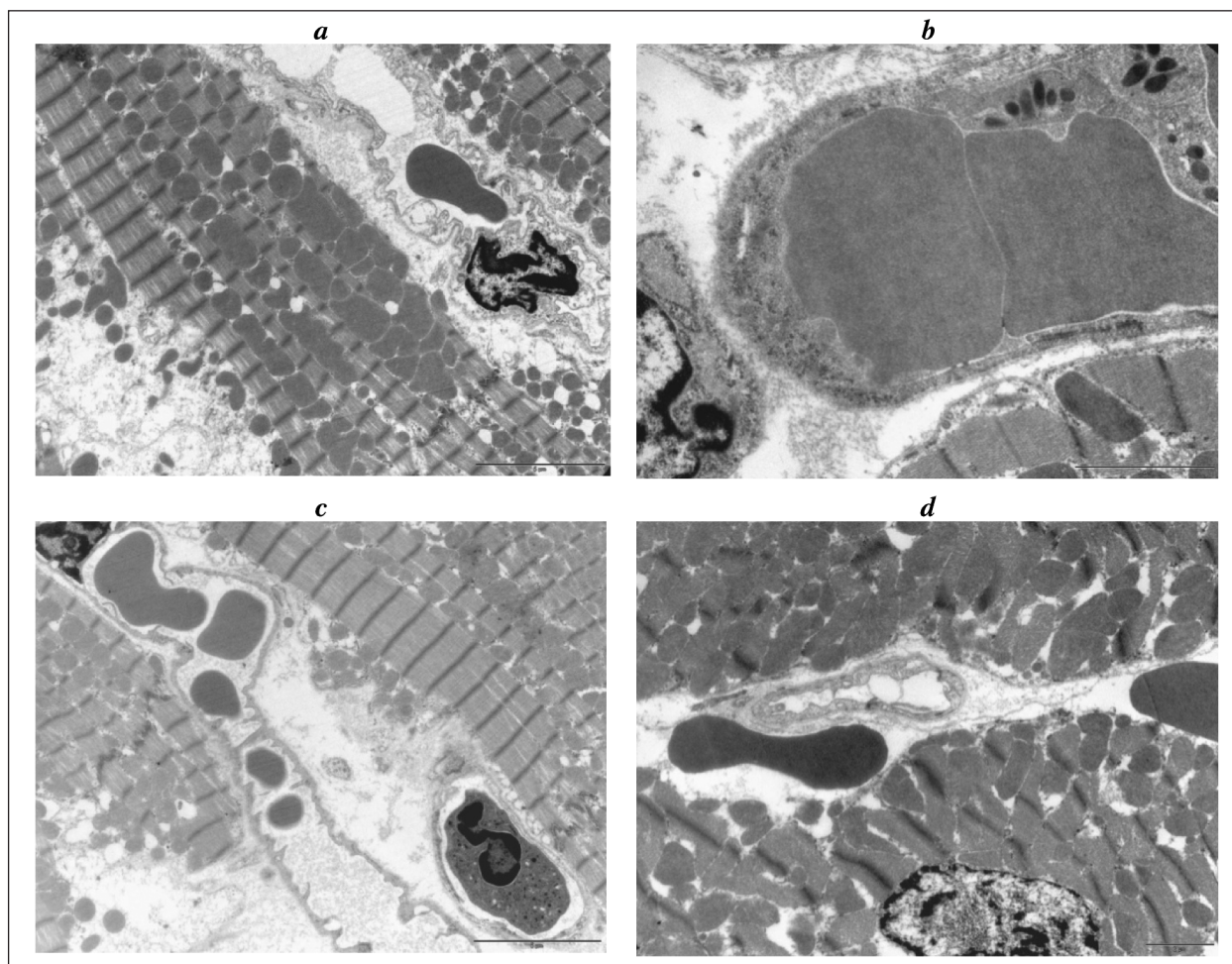


Рис. 2. Гемокапилляры миокарда левого желудочка на 3-и сутки посттравматического периода.

Fig. 2. The blood capillaries of the left ventricular myocardium on 3rd day post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, c* – $\times 4400$; *b* – $\times 22000$; *d* – $\times 5600$.

Примечание: Увеличение: *a, c* – $\times 4400$; *b* – $\times 22000$; *d* – $\times 5600$.

ределялся выраженный отек эндотелия, в просвете часто встречались агрегаты эритроцитов, свободно лежащие эритроциты и пристеночно расположенные гиалиновоподобные массы (рис. 1, *c*).

Электронномикроскопическое исследование гемокапилляров миокарда левого желудочка показало, что на 3-и сутки посттравматического периода эндотелий в ряде капилляров был набухший, местами отечный, выявлялась вакуолизация цитоплазмы (рис. 2, *a*). В некоторых случаях наблюдался выход эритроцитов за пределы сосудистого русла, вероятно, диапедезного характера (рис. 2, *d*). В просвете ряда микрососудов обнаруживались мембранные структуры, пузыри (рис. 2, *a, d*), тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (рис. 2, *b*), микроагрегаты эритроцитов, нейтрофилы (рис. 2, *b*). Наличие мембранных структур, пузырей и микротромбов затрудняло микроциркуляцию. В 20% случаев просветы капилляров не содержали осмиофильный материал, что указывало на отсутствие циркуляции в этих микрососудах (феномен no-reflow).

cotomy ($n=6$, each experiment). After the section the samples of heart tissue were placed into 10-percent buffered aqueous solution of neutral formalin. Total fixation lasted for 72–96 hours, then after dehydration the pieces of myocardium tissue excised from the left ventricle were embedded in paraffin. Sections were prepared with the aid of a sledge microtome MS-2 (Ukraine) and stained with hematoxylin-eosin. Slice thickness was 7 microns. Viewing and photographing of preparations were carried out by «Microvizor Vizo 101» (Lomo, St. Petersburg). For the electron microscopy the myocardium tissue of the left ventricle was placed in a 2.5% solution of glutaraldehyde followed by final fixation with 1% osmium acid solution, dehydration in alcohols, and embedding in a mixture of epoxy resins (Araldite and Epon 812). Ultrathin sections were prepared on ultramicrotome «Leica Microsystems» (Austria) observed by electron microscopy («Morgagni 268D», FEI, USA, «FEI»), photographed with a video camera «Mega View III» and studied for structural changes of the hemocapillars.

Results and Discussion

A lot of capillaries were dilated in the microvasculature of the myocardium of the left ventricle of

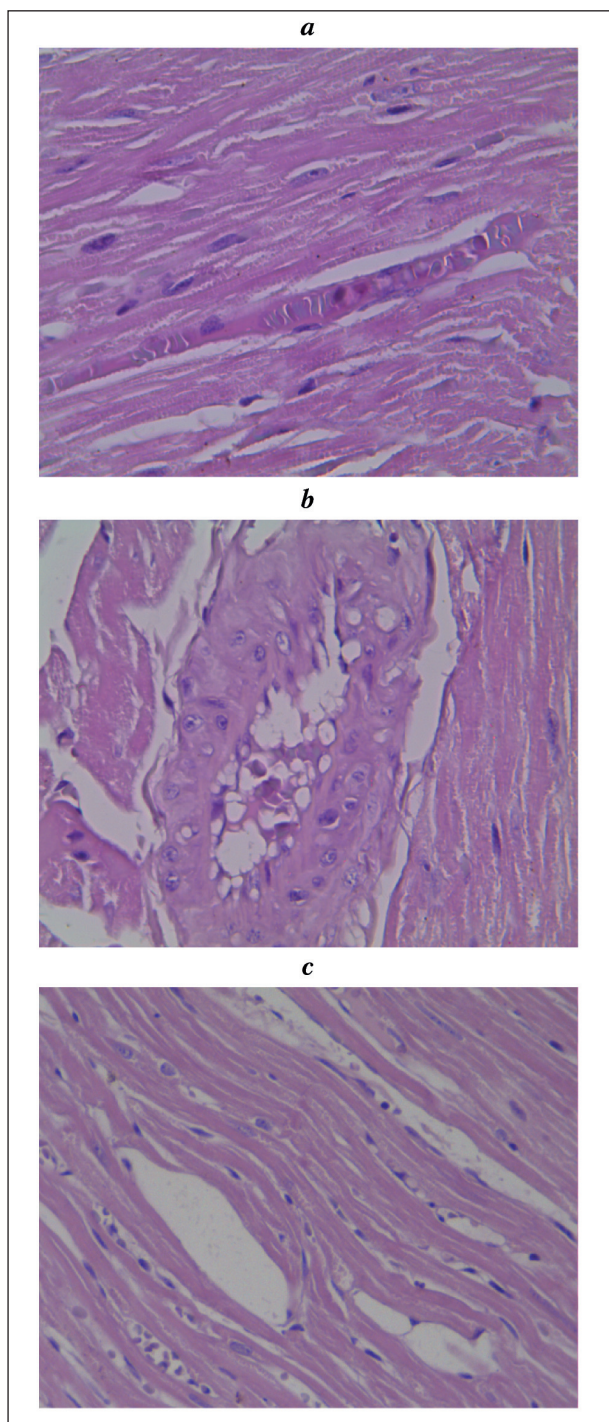


Рис. 3. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 3. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 7th day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a* — ocular $\times 7$, lens $\times 40$; *b, c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a* — ок. $\times 7$, об. $\times 40$; *b, c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

На 7-е сутки после травмы при изучении микропрепаратов миокарда с помощью светового микроскопа в части капилляров определялись эритроцитарные сладжи. Отмечался выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия

rats on day 3 after the injury. Diapedesis hemorrhages and intensity of paracellular edema were determined (Fig. 1, *a*). Paravascular edema and swelling of the endothelium were marked in the arteriole, hyaline clots were revealed in the lumen of 10% arterioles (Fig. 1, *b*).

The expression of endothelial edema was determined in venules. Units of red blood cells, unconfined red blood cells and parietally located gialine-like mass were observed frequently in the veins (Fig. 1, *c*).

Electron microscopic study of hemocapillars of the myocardium of the left ventricle showed that the endothelium of some capillaries was swollen, and vacuolization of the cytoplasm was identified on day 3 post-trauma (Fig. 2, *a*). The exit of erythrocytes outside the vascular bed, probably by diapedesis was observed in some cases (Fig. 2, *d*). Membrane structures, bubbles (Fig. 2, *a, d*), clots of red blood cells and platelets (Fig. 2, *b*), microaggregates of erythrocytes, reticulocytes, neutrophils (Fig. 2, *b*) were found in the lumen of some capillaries. The presence of membrane structures, blood clots contributed the difficulty of the microcirculation. Osmophilic material didnot contain in 20% of the lumens of capillaries that indicates a lack of circulation in the microvasculature (no-reflow).

The sludge of red blood cells was determined in a portion of capillaries on day 7 after the trauma. Strong paravascular edema and swelling of the endothelium were observed (Fig. 3, *a*). Strongly expressed paravascular edema and moderate edema of the endothelium were detected in arterioles, units of red blood cells were accumulated within the lumen of most of the arterioles (Fig. 3, *b*). Freely lying red blood cells were detected in the lumen of some venules, blood cells were absent in most other venules. Strongly expressed paracellular and paravascular edema were defined everywhere (Fig. 3, *c*).

The damage of hemocapillars of left ventricular myocardium was increased on 7th day after the injury at the luminal surface of endothelial cells, along with swelling, edema or thinning of the cells; micro-outgrowths, and vacuolation of the cytoplasm with scaffold fragmentation were also observed (Fig. 4, *a*). These patterns were markers of alterations of rheological properties of blood capable to promote aggregation and thrombosis of blood. Erythrocyte aggregation, altered membrane structure, reduced osmiophilic amorphous material were commonly observed within the capillaries (Fig. 4, *b*), whereas the stasis of platelets were found in a few cases (Fig. 4, *c*). The number of vessels with no osmiophil amorphous material and blood cells (no-reflow) were slightly decreased compared to day 3 after the injury (Fig. 4, *d*).

Moderate edema of myocardial capillaries was observed in the left ventricle on day 12 post-trauma, erythrocytes were freely localized in the lumen

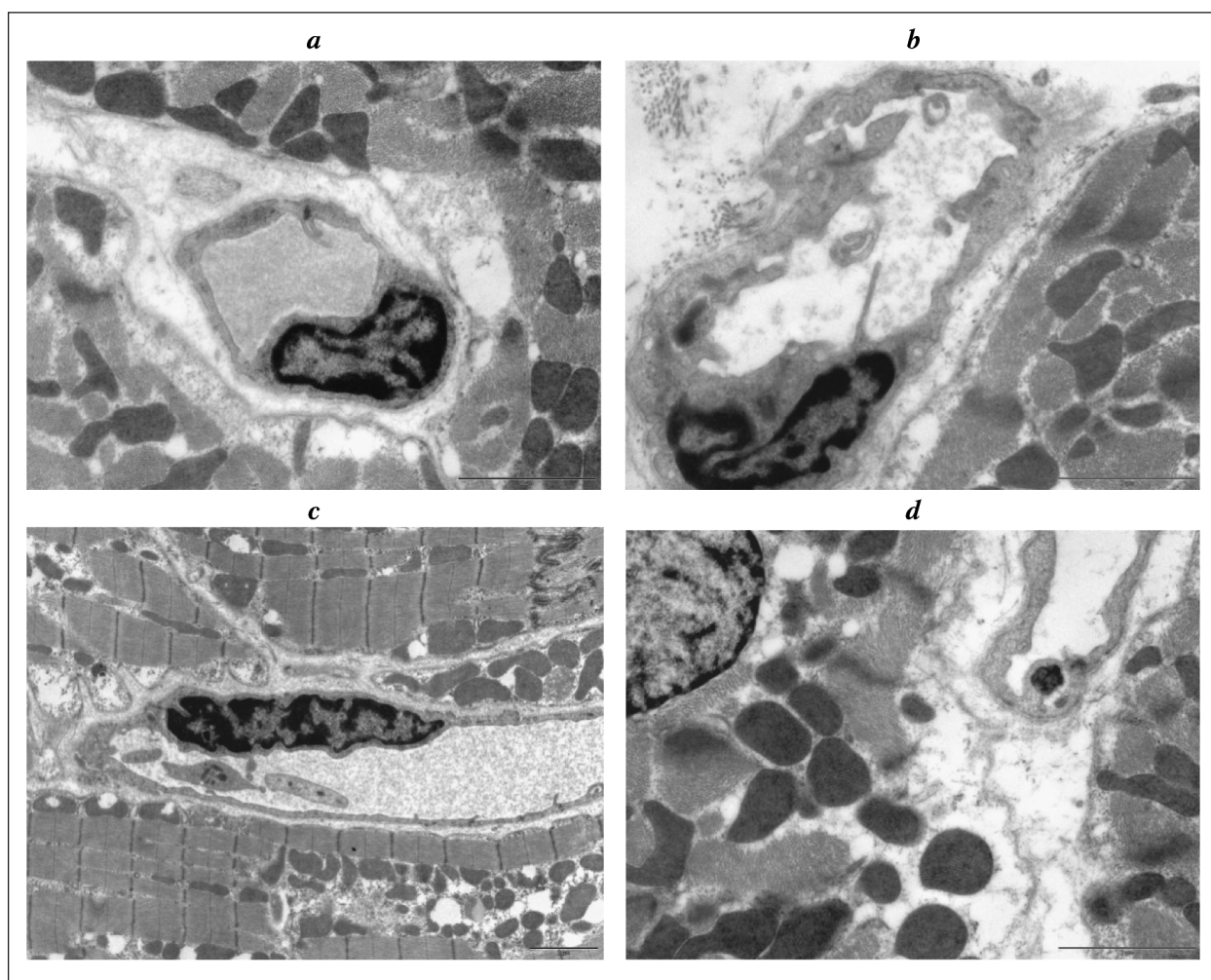


Рис. 4. Гемокапилляры миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 4. The blood capillaries of the left ventricular myocardium on 7th day post-traumatic period.

Note: Magnification: *a, b, d* – $\times 11000$, *c* – $\times 5600$.

Примечание: Увеличение: *a, b, d* – $\times 11000$, *c* – $\times 5600$.

(рис. 3, *a*). В артериолах выявлялся также сильно выраженный периваскулярный отек и умеренно выраженный отек эндотелия, в просвете большинства артериол определялись агрегаты эритроцитов (рис. 3, *b*). В просвете некоторых венул выявлялись свободно лежащие эритроциты, однако в большинстве венул отсутствовали форменные элементы крови. Повсеместно определялся выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек (рис. 3, *c*).

На 7-е сутки после травмы при электронно-микроскопическом исследовании повреждения гемокапилляров миокарда левого желудочка оказались более выраженными: на люминальной поверхности эндотелиоцитов, наряду с набуханием, отеком, истончением и деформацией поверхности клеток, появились микровыросты, вакуализация и выбухание фрагментов цитоплазмы (рис. 4, *a*). Выявленные нарушения явились причиной расстройств реологических свойств крови и способствовали агрегации, сладжированию формен-

(Fig. 5, *a*). Blood cells were detected in most arteriolar lumen, mild swelling of endothelial and moderate paravascular edema were determined (Fig. 5, *b*). Not attached blood cells were determined in the lumen of the most venules too, and mild paravascular edema and swelling of the endothelium were observed (Fig. 5, *c*).

On day 12 of post-traumatic period the electron-microscopic examination showed a gradual restoration of the structure of the microvasculature compared to the previous stages of the research.

On the evaluation of the structure of the microvasculature of the left ventricle of myocardium, on days 3 and 7 post-trauma the changes in capillaries, arterioles and venules and intra- and extravascular alterations were observed. Changes of the vascular walls included enhanced permeability, paracellular edema, formation of endothelial outgrowths into the lumen of the vessel, swelling, edema, or thinning of endothelial cells, intussusceptions, vacuolization of cytoplasm with fragmenta-

ных элементов крови и тромбообразованию. В части капилляров определялись агрегация эритроцитов, мембранные структуры, снижение содержания аморфного осмиофильного материала (рис. 4, *b*), в единичных случаях обнаруживался стаз тромбоцитов (рис. 4, *c*). Число сосудов, не содержащих осмиофильного аморфного материала и форменных элементов крови (феномен *no-reflow*), несколько уменьшилось по отношению к 3-им суткам (рис. 4, *d*).

На 12-е сутки посттравматического периода с помощью световой микроскопии в миокарде левого желудочка определялся умеренный отек эндотелия капилляров, в их просвете свободно лежали эритроциты (рис. 5, *a*). В большинстве артериол в просвете выявлялись также свободно лежащие форменные элементы крови, отмечался слабо выраженный отек эндотелия и умеренно выраженный периваскулярный отек (рис. 5, *b*). В просвете большинства венул также определялись свободно лежащие форменные элементы крови, отмечался умеренно выраженный периваскулярный отек и отек эндотелия (рис. 5, *c*).

При электронномикроскопическом исследовании на 12-е сутки посттравматического периода по сравнению с предшествующими этапами исследования наблюдалось постепенное восстановление структуры эндотелиоцитов.

Оценивая структуру микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка, можно заключить, что на 3-и и 7-е сутки посттравматического периода определяются выраженные изменения как самих сосудов (капилляров, артериол и венул), так и внутри- и внесосудистые нарушения. Изменения сосудистой стенки проявляются в нарушении ее проницаемости, перичеллюлярном отеке, формировании выростов эндотелия в просвет сосуда, набухании, отеке, истончении и деформации поверхности эндотелиальных клеток, вакуализации и выбухании фрагментов цитоплазмы. Внутрисосудистые изменения проявляются образованием гиалиновых тромбов, микроагрегатов и сгустков клеток крови, в обнаружении в просвете сосудов мембранных структур, пузырей и даже полного отсутствия циркуляции в части капилляров (феномен *no-reflow*). Нарушения за пределами сосудистой стенки, связанные с изменением ее проницаемости, проявляются в формировании диapedезных кровоизлияний и развитии выраженного периваскулярного отека. Формирующиеся структурные повреждения микроциркуляторного русла миокарда левого желудочка у крыс, перенесших ЧМТ, усиливают нарушения реологических свойств крови и способствуют адгезии, агрегации, сладжированию форменных элементов крови и тромбообразованию.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в процессе развития травма-

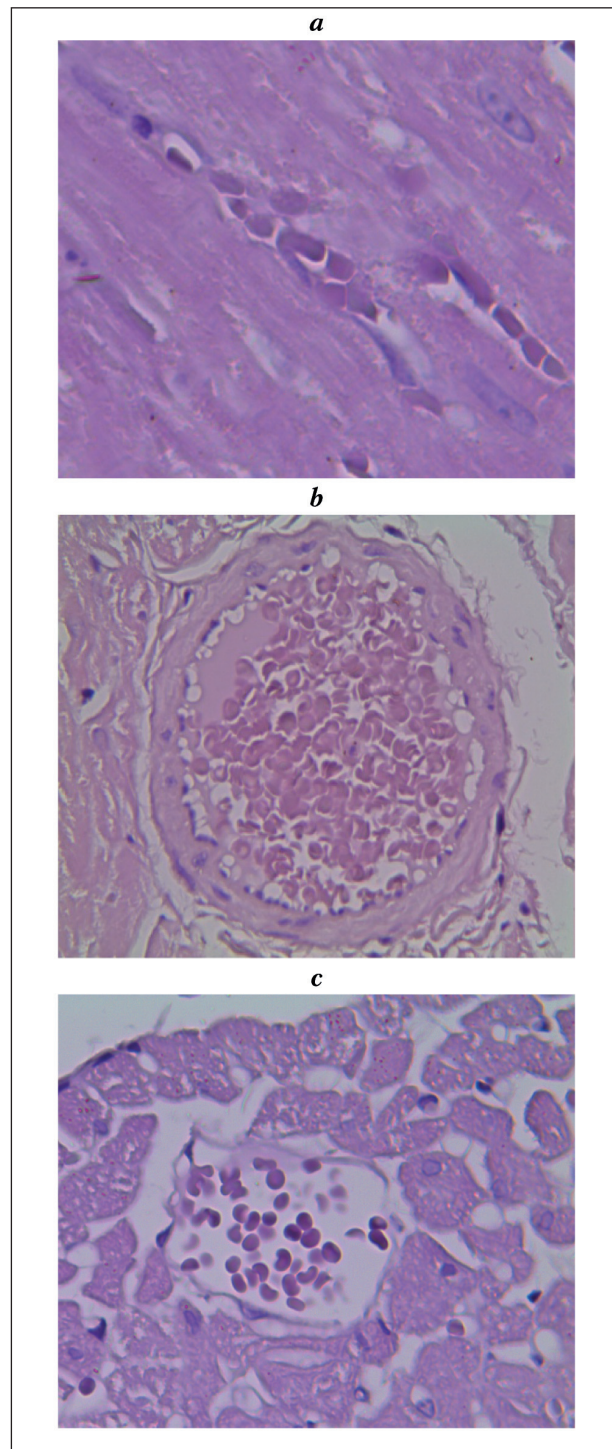


Рис. 5. Микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка на 7-е сутки посттравматического периода.

Fig. 5. Microcirculatory bed of the left ventricular myocardium on 7th day of post-traumatic period.

Note: Magnification: *a* — ocular $\times 7$, lens $\times 40$; *b*, *c* — ocular $\times 7$, lens $\times 20$.

Примечание: Увеличение: *a* — ок. $\times 7$, об. $\times 40$; *b*, *c* — ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

tion. Intravascular changes included accumulation of hyaline thrombi, microaggregates and sludges composed of blood cells, various membrane structures, bubbles and even the complete absence of circulation

тической болезни локальное повреждение мозга вызывает перестройку архитектоники микроциркуляторного русла не только в области повреждения головного мозга [1, 13], но и в микрососудах сердца. Сопровождающие ЧМТ гипоперфузия кровообращения, гипоксия, ацидоз [14–18], повышенное образование свободных радикалов и эндотоксемия [1, 19, 20] приводят к изменению компонентов стенки капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистым нарушениям в миокарде. Перечисленные выше факторы, а также, формирующиеся после ЧМТ, нарушения реологических свойств крови [1, 4, 21] вызывают активацию эндотелиоцитов. Стимулированные эндотелиальные клетки проявляют прокоагулянтные свойства, и вследствие этого происходит потребление тромбоцитов, т.е. активируется сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Выявленные внутрисосудистые изменения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, адгезия и агрегация форменных элементов крови могут указывать на снижение продукции эндотелием оксида азота — мощного антиагреганта. Уменьшение синтеза оксида азота может быть обусловлено как повреждением самих эндотелиоцитов, так и развивающейся в посттравматическом периоде гипоперфузией крови [13–17], ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [4, 22]. Снижение генерации оксида азота приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем эндотелия [10, 11], что, в свою очередь, усугубляет повреждения сосудов и активирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Поэтому системное повреждение микрососудов и неспецифическая активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в раннем посттравматическом периоде являются важными патогенетическими факторами формирования полиорганной недостаточности при травматической болезни. По данным литературы, повреждение эндотелия приводит к развитию системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации, водно-электролитных нарушений, полиорганной недостаточности, гемостазиологических синдромов [8, 23–25]. Поэтому актуальной задачей лечения травматической болезни является своевременная коррекция сопровождающих ЧМТ неспецифических факторов, вызывающих перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток и активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а также эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции.

Заключение

Расстройства физиологических функций организма при травме головного мозга носят чрезвычайно разнообразный характер и протекают в рамках динамического стереотипа, названного болезнью поврежденного мозга. Воздействие механической энергии при ЧМТ приводит к первичным

in capillaries (no reflow). Alterations localized outside of the vessel wall were associated with changes in permeability, manifested in the formation of hemorrhages via diapedesis and significant perivascular edema. Therefore, increased structural damage of the microvasculature of the myocardium of the left ventricle in rats undergoing TBI led to multiple alterations of blood rheological patterns and contributed to aggregation, sludges and thrombosis of blood cells.

Conclusion

Results of the experimental studies demonstrate that localized brain damage causes the reorganization of the architectonics of the microvasculature not only in the area of brain damage [1, 13], but also in the myocardium.

Accompanying concomitant head injury, the hypoperfusion and hypoxia [14–18] that is related to increasing free radicals level and endotoxemia [1, 19, 20] lead to the changes of components of vascular wall in capillaries, arterioles and venules. The latter changes result in intra- and extravascular myocardial disorders. These factors, as well as hemorheology alterations after the TBI [1, 4, 21], are considered as a result of activation of endothelial cells. Procoagulant patterns appearing in stimulated endothelial cells activate the consumption of platelets during the vascular-platelet hemostasis. Changes in rat myocardium, adhesion and aggregation of blood cells may demonstrate a consequence of a decreased synthesis of endothelial relaxing factor - nitric oxide (NO). Decreasing the NO production can be caused by the damage of the endotheliocytes or blood hypoperfusion in posttraumatic period [13–17] because generation of this substance is associated with a stressful pressure on endothelium during blood flow [4, 22]. Reducing the NO generation leads to imbalance of pro- and antioxidant systems of the endothelium [10, 11], which exacerbates the damage of blood vessels and activates the vascular-platelet hemostasis. Therefore, systemic microvessels damage and non-specific activation of vascular-platelet hemostasis in early posttraumatic period represents an important pathogenic mechanism of multiple organ failure, complicating the course of traumatic disease.

According to published data, generalized damage of the endothelium leads to the development of systemic inflammatory responses, endogenous intoxication, fluid and electrolyte disorders, multiple organ dysfunction, hemostatic syndromes [8, 23–25]. Therefore, to solve the problem of treatment of traumatic disease it is necessary to in-time correct the pathogenic mechanisms associated with TBI causing, the restructuring of the cytoskeleton of endothelial cells, activation of vascular-platelet

структурно-функциональным повреждениям головного мозга, которые, в свою очередь, запускают целый каскад вторичных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях. Эти реакции вовлекают в патогенез травматической болезни не только первично поврежденные, но и изначально интактные структуры и, вследствие этого, развивается дисфункция основных функциональных систем, участвующих в поддержании гомеостаза. Несмотря на значительную роль микрососудов в системе гемостаза и жизнеобеспечении клеток органов, до настоящего времени при ЧМТ в литературе представлена характеристика нарушений их архитектоники в основном в области головного мозга и недостаточно уделено внимание повреждению сосудов микроциркуляторного русла вне очага поражения. Поэтому изучение патофизиологических аспектов системного повреждения микрососудов при ЧМТ является важной проблемой, стоящей перед исследователями травматической болезни.

Полученные результаты морфологического исследования компонентов стенки и содержимого просвета капилляров, артериол и венул миокарда у крыс, перенесших ЧМТ, и анализ литературных данных позволяют сделать следующее заключение. В процессе развития травматической болезни, возникающие в ответ на локальную механическую травму головного мозга, вторичные факторы повреждения (гипоциркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз, повышенное образование свободных радикалов, эндотоксемия и др.) вызывают перестройку архитектоники микроциркуляторного русла не только в области головного мозга, но и в микрососудах сердца. Образующиеся изменения, особенно микрорельефа люминальной поверхности эндотелиоцитов, являются структурной причиной нарушения реологических свойств крови, способствуют адгезии, агрегации, слипанию форменных элементов крови и тромбообразованию. Перестройка цитоскелета эндотелиальных клеток снижает антитромбогенный потенциал сосудистой стенки и стимулирует тромбоциты, что приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Поскольку эти нарушения микроциркуляции носят неспецифический характер, то в течение травматической болезни они формируются не только в головном мозге, сердце, но в других органах, т. е. после ЧМТ возникает системное по-

hemostasis, endothelial dysfunction and microcirculation disturbances.

There are various alterations of physiological functions after the brain trauma. They are associated with dynamic stereotype and named as disease of injured brain. In brain trauma the mechanic influence leads to injury of primary structures and functional consequences with secondary induction of reactions cascade on molecular, cellular, tissue, organ, systemic and whole organism levels. These reactions include both initially injured and intact structures that associate with dysfunction of main systems of the organism contributing to homeostasis. Due to significant role of microvessels in homeostasis and cellular life cycle, there are no clear characteristics of microcirculation disorders in brain traumatic disease in cerebrum and not damaged, extra-brain locations. This is why the clarification of pathophysiology of systemic microvascular dysfunction represents a very important problem for this trauma.

The results of our morphological study demonstrated changes of vessels wall and content of capillaries, arterioles and venules in rats myocardium after traumatic injury. Secondary mechanisms of injury (hypocirculation, hypoxia, acidosis, hyperproduction of free radicals, endotoxemia etc.) caused by a local mechanic trauma lead to restructurization of microcirculation not only in the brain, but also in heart microvessels. These changes are accumulating within the luminal surface of endotheliocytes causing the alterations of blood rheology, activation of adhesion, aggregation and sludges of blood cells associated with stimulation of thrombogenesis. Cytoskeleton redistribution in endothelial cells decreases antithrombotic potential of vascular wall followed by thrombocyte stimulation. It causes activation of vascular and thrombocyte link of the hemostasis. These microcirculation disorders are non-specific and demonstrate that traumatic brain injury induces systemic dysfunction of microvessels. That is why the prophylaxis and targeted correction of hemostasis disorders in acute period of brain traumatic disease should be an obligate, pathogenically based component of its complex treatment.

вреждение микрососудов. В этой связи, предупреждение и целенаправленная коррекция гемостазиологических нарушений в остром периоде после ЧМТ является обязательным патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения травматической болезни.

Литература

1. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Шербakov П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надym; 2003: 168.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988: 528.
3. Бояринов Г.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. В кн.: Бояринов Г.А., Крынов К.В. Основы интенсив-

References

1. Semchenko V.V., Voinov A.Yu., Golevtsova Z.Sh., Govorova N.V., Shcherbakov P.N. Gemostaz i sosudisty endotelii pri cherepno-mozgovoi travme. [Hemostasis and vascular endothelium in traumatic brain injury]. Omsk-Nadym; 2003: 168. [In Russ.]
2. Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabolovaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 528. [In Russ.]

- ной терапии в хирургической клинике. Нижний Новгород; 1992: 61–101.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада; 2005: 227.
 5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008: 292.
 6. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров. СПб.: Наука; 1994: 234.
 7. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарма-тека. Кардиология/Неврология*. 2008; 169 (15): 92–97.
 8. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Брусенцова О.М. Есть ли место для сукцинатов в программе терапии шока. *Вестн. интенс. терапии*. 2015; 4: 16–21.
 9. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1975: 465.
 10. Бояринов Г.А., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой. *Вестн. интенс. терапии*. 2014; 6: 43–46.
 11. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат Т; 2006: 208.
 12. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Укр. нейрохирургический журнал*. 2008; 2: 10–12.
 13. Крылов В.В. (ред.). Лекции по черепно-мозговой травме. Учебное пособие. М.: Медицина; 2010: 320.
 14. Marmarou A., Anderson R.L., Ward J.D. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg.* 1991; 75 (1): 159–166.
 15. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., Blunt B.A., Baldwin N., Eisenberg H.M., Jane J.A., Marmarou A., Foulkes M.A. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma*. 1993; 34 (2): 216–222. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199302000-00006>. PMID: 8459458
 16. Fearnside M.R., Cook R.J., McDougall P., McNeil R.J. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *Br. J. Neurosurg.* 1993; 7 (3): 267–279. PMID: 8338647
 17. Cooke R.S., McNicholl B.P., Byrnes D.P. Early management of severe head injury in Northern Ireland. *Injury*. 1995; 26 (6): 395–397. PMID: 7558261
 18. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *МедиАЛБ*. 2014; 1 (11): 23–26.
 19. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Якубенко Е.Д., Кишеня М.С., Пищулина С.В., Ельский А.В. Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>
 20. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В. Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем. *МедиАЛБ*. 2015; 2 (16): 31–35.
 21. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>
 22. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1997; 811: 60–67. PMID: 9186585
 23. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (11 Suppl 2): 3–10. PMID: 9422846
 24. Румянцев С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И., Силина Е.В. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2010: 640.
 25. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксанта при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
 3. Boyarinov G.A. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi. V kn.: *Boyarinov G.A., Krynov K.V. Osnovy intensivnoi terapii v khirurgicheskoi klinike*. [Disseminated intravascular coagulation. In: *Boyarinov G.A., Krynov K.V. Basics of intensive therapy in surgical clinic*]. Nizhny Novgorod; 1992: 61–101. [In Russ.]
 4. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. [Laboratory diagnosis of hemostasis disorders]. Moscow: Tver: Triada; 2005: 227. [In Russ.]
 5. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza. [Diagnosis and controlled treatment of hemostasis disorders]. Moscow: Newdiamed; 2008: 292. [In Russ.]
 6. Kozlov V.I., Melman E.P., Neiko E.M., Shutka B.V. Gistofiziologiya kapillyarov. [Histophysiology of capillaries]. Sankt-Peterburg: Nauka; 1994: 234. [In Russ.]
 7. Mikhin V.P., Grigoryeva T.A., Tsukanova Yu.A. Disfunktsiya sosudistogo endotelija u bolnykh arterialnoi gipertenziei na fone sakharnogo diabeta i vozmozhnost ee korektsii meksikorom. [Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus and possibility of its correction with Mexicor]. *Farmateka. Kardiologiya/Neurologiya*. 2008; 169 (15): 92–97. [In Russ.]
 8. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Brusentsova O.M. Est li mesto dlya suksinatov v programme terapii shoka. [Is there a place for succinate in shock treatment algorithm]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2015; 4: 16–21. [In Russ.]
 9. Chernukh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseyev O.V. Mikrotsirkulyatsiya. [Microcirculation]. Moscow: Meditsina Publishers; 1975: 465. [In Russ.]
 10. Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solovyeva O.D., Moshnina E.V., Voennov O.V., Zaitsev R.R., Matyushkova E.A. Korraktsiya aktivnosti svobodnoradikalnogo oksileniya meksikorom u bolnykh s sochetannoi cherepno-mozgovoi travmoi. [Correction of activity of free-radical oxidation with mexicor in combined craniocerebral trauma patients]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2014; 6: 43–46. [In Russ.]
 11. Momot A.P. Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki. [Hemostasis pathology. Principles and algorithms of laboratory diagnosis]. Sankt-Peterburg: Format T; 2006: 208. [In Russ.]
 12. Tsybalyuk V.I., Kochin O.V. Eksperimentalnoe modelirovanie cherepno-mozgovoi travmy. [Experimental modeling of head injury]. *Ukrainsky Neirokhirurgicheskyy Zhurnal*. 2008; 2: 10–12. [In Russ.]
 13. Krylov V.V. (red.). Lektsii po cherepno-mozgovoi travme. Uchebnoe posobie. [Lectures on craniocerebral trauma. Manual]. Moscow: Meditsina Publishers; 2010: 320. [In Russ.]
 14. Marmarou A., Anderson R.L., Ward J.D. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J. Neurosurg.* 1991; 75 (1): 159–166.
 15. Chesnut R.M., Marshall L.F., Klauber M.R., Blunt B.A., Baldwin N., Eisenberg H.M., Jane J.A., Marmarou A., Foulkes M.A. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J. Trauma*. 1993; 34 (2): 216–222. <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199302000-00006>. PMID: 8459458
 16. Fearnside M.R., Cook R.J., McDougall P., McNeil R.J. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. *Br. J. Neurosurg.* 1993; 7 (3): 267–279. PMID: 8338647
 17. Cooke R.S., McNicholl B.P., Byrnes D.P. Early management of severe head injury in Northern Ireland. *Injury*. 1995; 26 (6): 395–397. PMID: 7558261
 18. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Moshnina E.V., Zaitsev R.R., Voennov O.V., Solovyeva O.D., Matyushkova E.A. Farmakologicheskaya korraktsiya gipoksii u bolnykh s sochetannoi torakoabdominalnoi travmoi. [Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma]. *MediAL*. 2014; 1 (11): 23–26. [In Russ.]
 19. Elsky V.N., Zybaltsev S.V., Yakubenko E.D., Kishenya M.S., Pishchulina S.V., Elsky A.V. Pereksisnoe oksilenie lipidov pri cherepno-mozgovoi travme (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid peroxidation in brain injury (experimental study)]. *General Reanimatology*. 2009; 5 (4): 24–30. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24>. [In Russ.]
 20. Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Boyarinova L.V., Solovyeva O.D., Zaitsev R.R., Moshnina E.V., Voennov O.V., Shumilova A.V. Eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty primeneniya meksikora dlya korraktsii narushenii pro- i antioksidantnoi sistem. [Experimental confirmation and results of mexicor administration for correction of pro- and antioxidant systems]. *MediAL*. 2015; 2 (16): 31–35. [In Russ.]
 21. Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. Stroenie i funktsiya eritrotsita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The structure and function of a red blood cell in health and critical conditions]. *General Reanimatology*. 2012; 8 (1): 52–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-1-52>. [In Russ.]
 22. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1997; 811: 60–67. PMID: 9186585
 23. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (11 Suppl 2): 3–10. PMID: 9422846
 24. Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Afanasyev V.V., Fedin A.I., Silina E.V. Kriticheskie sostoyaniya v klinicheskoi praktike. [Critical states in clinical practice]. Moscow: Meditsinskaya Kniga; 2010: 640. [In Russ.]
 25. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions]. *General Reanimatology*. 2014; 10 (3): 61–76. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]

Поступила 14.10.15

Submitted 14.10.15