

УДК 591.1:616_005.4

DOI 10.5281/ZENODO.19655994

**ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В МОДЕЛИ
ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ *CORDYCEPS MILITARIS* (L.) FR.**

Раваева М. Ю., Нагорская М. В., Сидякин А. И.

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,
Республика Крым, Россия
E-mail: ravaevam@yandex.ru*

Исследование направлено на изучение параметров микроциркуляции при действии биотехнологических продуктов *Cordyceps militaris* (L.) Fr. у крыс в модели ишемии-реперфузии. Моделирование ишемии-реперфузии проводилось путем 30-минутной окклюзии левой общей сонной артерии. Регистрация параметров микроциркуляции проводилась спустя 30-минутной окклюзии общей сонной артерии, а также на 30 минуте реперфузии. Результаты исследования показали, что однократное внутрибрюшинное введение экстрактов *C. militaris* оказывает вазопротекторное действие при моделировании ишемии-реперфузии, о чем свидетельствует достоверное более высокие показатели микроциркуляции на обоих этапах моделирования ишемии по сравнению с контрольной группой. При этом, экстракт культуральной жидкости оказывает более выраженный вазопротекторный эффект по сравнению с экстрактом биомассы *C. militaris* (L.) Fr.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, крысы, экстракт биомассы *Cordyceps militaris* (L.) Fr., экстракт культуральной жидкости *Cordyceps militaris* (L.) Fr., вазопротекторный эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых опасных и тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы является острое ишемическое нарушение кровообращения в головном мозге – инсульт. Инсульт является заболеванием с выраженной высокой смертностью, и естественно, что интерес ученых медико-биологического профиля сосредоточены на поиске средств, обладающих нейропротекторными свойствами. Известно [1–4], что гриб *Cordyceps militaris* (L.) Fr., обладает нейропротекторными, ангиопротекторными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Его основное биологически активное вещество – кордицепин – демонстрирует широкий спектр фармакологических эффектов, включая способность снижать уровень холестерина и липидов, улучшать микроциркуляцию, оказывать защитное действие на сосудистую стенку, улучшать энергетический обмен, ингибировать апоптоз и уменьшать воспалительную реакцию, что делает его потенциальным кандидатом для разработки новых терапевтических средств при цереброваскулярной патологии [5, 6].

Ранее проведённые нами исследования показали, что введение крысам экстракта мицелиальной биомассы *Cordyceps militaris* (L.) Fr., приводит к повышению артериального давления без изменений эластичности сосудистой стенки [7]. При этом наблюдается усиление обменно-энергетических процессов в миокарде и расширение резервных возможностей гемодинамики за счёт перехода на более благоприятный анаболический режим метаболизма и экономного использования энергетических резервов организма [7].

Эти результаты позволяют предположить, что при патологических процессах сердечно-сосудистой системы, таких как ишемия, данные экстракты будут демонстрировать выраженный эффект.

Несмотря на многообещающие фармакологические свойства *C. militaris*, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество экспериментальных работ, позволяющих сделать обоснованные выводы о его эффективности в условиях ишемии головного мозга. В частности, не изучалось действие *C. militaris* на процессы микроциркуляции (основного звена гемодинамики, обеспечивающего метаболизм в тканях) во время острого ишемического повреждения тканей мозга.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось установить изменения микроциркуляции у крыс в модели ишемии-реперфузии при действии биотехнологических продуктов *Cordyceps militaris* (L.) Fr.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на кафедре физиологии человека и животных и биофизики в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» Института биохимических технологий, экологии и фармации КФУ имени В. И. Вернадского. Эксперимент проводили на 28 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 220–250 г, особенности условий содержания описаны в предыдущей работе [7].

Исследование было выполнено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009, правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований и одобрено решением Этического комитета по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» от 06.12.2022, протокол № 10.

После предварительного отбора животных разделили на четыре группы, по 6 крыс в каждой (таблица 1).

При моделировании ишемии-реперфузии животных подвергали искусственной остановке нормального кровообращения в сосудистом русле шейных артерий, что достигалось путем пережатия левой общей сонной артерии по общепринятой методике [8] в соответствии с планом операции, подробно описанном нами ранее [9].

Объективная оценка и регистрация показателей микроциркуляции проводилась во время действия ишемии – через 30 минут после наложения клипсы (группы ИО, ЭКЖ и ЭБМ), через 30 мин после снятия зажима – период реперфузии. В группе ЛО показатели микроциркуляции регистрировали на соответствующих этапах оперативного вмешательства и постоперационного периода.

Таблица 1

Состав экспериментальных групп крыс

1 группа (6 особей)	2 группа (6 особей)	3 группа (6 особей)	4 группа (6 особей)
Ложнооперированные (ЛО)	Истиннооперированные (ИО)	Экспериментальная (ЭКЖ)	Экспериментальная (ЭБМ)
Проводилось оперативное вмешательство без окклюзии левой общей сонной артерии	При оперативном вмешательстве проводилась окклюзия левой общей сонной артерии, моделировалась ишемия-реперфузия и вводился внутрибрюшинно физ.раствор 0,2 мл	При оперативном вмешательстве проводилась окклюзия левой общей сонной артерии, моделировалась ишемия-реперфузия и вводился внутрибрюшинно экстракт экстрацеллюлярной культуральной жидкости (ЭКЖ) <i>C. militaris</i> (L.) Fr. объем 0,2 мл (4 мг).	При оперативном вмешательстве проводилась окклюзия левой общей сонной артерии, моделировалась ишемия-реперфузия и вводился внутрибрюшинно экстракт полученной <i>in vitro</i> мицелиальной биомассы (ЭБМ) <i>C. militaris</i> объем 0,2 мл (4 мг).

Регистрация микроциркуляции проводилась с помощью тактильного оптоволоконного зонда лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ1» (ООО НПП «Лазма», Россия), который накладывался на бульбарную конъюнктиву глаза крысы [9]. В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировались неосцилляторные показатели базального кровотока [10, 11] и амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов, рассчитанные с помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала [12].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета «GraphPad Prizm 8.0». Поскольку распределение экспериментальных значений в группах отличалось от нормального, то оценку достоверности межгрупповых различий проводили с помощью критерия Краскела-Уолиса. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. В описании динамики результатов использовали проценты (%), которые рассчитывались по средним арифметическим значениям соответствующих групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что при ишемии через 30 минут после наложения клипсы ОСА происходит достоверное снижение показателя микроциркуляции на 17,63 % ($p < 0,001$) относительно ложнооперированной группы принятой за 100 % (таблица 1). Известно, что ПМ является интегральным показателем микроциркуляции и отражает степень перфузии тканей, следовательно, снижение ПМ отражает снижение общей перфузии тканей в исследуемый период. Так же снижаются амплитуды эндотелиального ритма (Аэ, на 44,43 % ($p < 0,05$)), который связан с периодическим релизингом оксида азота (NO), амплитуды нейрогенного ритма (Ан, на 52,63 % ($p < 0,01$)), который отражает симпатическую регуляторную активность [12], а также дыхательный компонент (Ад, на 36,17 % ($p < 0,01$)) который представлен периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки [12] относительно ложнооперированной группы (таблица 2).

В период реперфузии (таблица 2, 3), через 30 минут после снятия клипсы, ПМ оставался достоверно ниже на 15,57 % ($p < 0,001$), Аэ – на 30,61 % ($p < 0,05$), Ан – на 31,55 % ($p < 0,01$) и Ад – на 42,6 % ($p < 0,05$) относительно группы ЛО. Однако показатели микроциркуляции у группы ИО во время реперфузии увеличились относительно таковых на этапе ишемии в этой же группе.

Таблица 2

Неосцилляторные показатели микрогемодинамики с бульбарной конъюнктивы глаза животных при действии водного экстракта гриба *Cordyceps militaris* (L.) Fr.

Группа	ПМ (перф. ед.)	СКО (перф. ед.)	КВ (%)
Ишемия			
ЛО (1)	18,78 [17,96; 19,21]	0,85 [0,76; 0,92]	4,53 [4,04; 4,94]
ИО (2)	15,87 [15,43; 16,54] $p_1 < 0,0001$	0,73 [0,65; 0,77]	4,630 [4,56; 4,97]
ЭКЖ (3)	19,00 [18,45; 19,30] $p_2 < 0,0001$	0,84 [0,75; 0,92]	4,30 [3,66; 4,71]
ЭБМ (4)	18,41 [18,13; 18,82] $p_2 = 0,0043$	1,00 [1,00; 1,06] $p_2 = 0,0004$	6,40 [6,24; 6,64] $p_1 = 0,0086$ $p_2 = 0,0030$ $p_3 < 0,0001$

Продолжение таблицы 2

Группа	ПМ (перф. ед.)	СКО (перф. ед.)	КВ (%)
Реперфузия			
ЛО (1)	19,80 [19,01; 20,71]	0,75 [0,57; 0,86]	3,86 [2,750; 4,618]
ИО (2)	17,72 [17,35; 17,90] $p_1 < 0,0001$	1,02 [1,02; 1,06] $p_1 = 0,0050$	4,64 [4,39; 5,05]
ЭКЖ (3)	19,50 [18,92; 19,63] $p_2 = 0,0177$	1,19 [1,24; 1,33] $p_1 = 0,0165$	5,71 [5,26; 5,94] $p_1 = 0,0466$
ЭБМ (4)	19,85 [19,74; 20,34] $p_2 = 0,0003$	1,290 [1,29; 1,33] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0005$	6,720 [6,14; 7,03] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0001$

Примечания: ЛО – группа ложнооперированных животных, ИО – группа животных с ишемией (истиннооперированных), ЭКЖ – группа животных с ишемией, которым вводился экстракт экстрацеллюлярной культуральной жидкости *S. militaris*, ЭБМ – группа животных с ишемией, которым вводился экстракт биомассы *S. militaris*; значения представлены в виде медианы и квартилей (Q1 – нижняя граница, соответствует 25 % и Q3 – верхняя граница межквартильного диапазона, 75 %); p – уровень достоверности различий между соответствующими группами по критерию Краскела-Уолиса.

Таким образом, развитие ишемии при окклюзии сонной артерии сопровождается снижением общей перфузии тканей за счет снижения, в первую очередь метаболической активности эндотелия, связанной с выработкой оксида азота, повышения симпатической вазоконстрикции и нарушением венозного оттока.

Введение экстракта культуральной жидкости (ЭКЖ) и экстракта биомассы (ЭБМ) *S. militaris* (L.) Fr. сразу после наложения клипсы, приводило к существенному увеличению некоторых показателей микроциркуляции. Так, в группе ЭКЖ на 30 минуте ишемии наблюдается увеличение ПМ на 19,81 % ($p < 0,0001$), Аэ – на 21,14 % ($p < 0,05$), Ан – на 28,72 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой ИО. При реперфузии ПМ остается достоверно выше группы ИО на 10,09 % ($p < 0,05$), Аэ – на 59,94 % ($p < 0,01$) и Ан – на 35,63 % ($p < 0,05$).

Введение ЭБМ приводило к повышению ПМ, СКО и КВ на 16,05 % ($p < 0,01$), 39,5 % ($p < 0,001$) и 38,30 % ($p < 0,01$) соответственно относительно группы ИО. При этом, происходило увеличение Ан на 39,92 % ($p < 0,001$), Ам – на 21,91 % ($p < 0,0001$) и Ас – на 8,41 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Спустя 30 минут после снятия клипсы ПМ был выше такового в группе ИО на 11,43 % ($p < 0,001$), СКО – на 26,55 % ($p < 0,001$), а Кв – на 45,06 % ($p < 0,0001$). Среди осцилляторных показателей происходило увеличение только Ан на 27,72 % ($p < 0,05$) относительно группы ИО.

Таблица 3

Осцилляторные показатели микрогемодинамики с бульбарной конъюнктивы глаза животных при действии водного экстракта гриба *Cordyceps militaris* (L.) Fr.

Группа	Аэ, усл.ед	Ан, усл.ед	Ам, усл.ед	Ад, усл.ед	Ас, усл. ед
Ишемия					
ЛО (1)	8,51 [7,91; 8,87]	8,68 [8,32; 9,32]	6,52 [5,88; 6,84]	9,666 [9,47; 10,13]	10,08 [9,87; 10,90]
ИО (2)	5,42 [4,05; 5,42] $p_1=0,0003$	4,19 [4,03; 4,44] $p_1<0,0001$	5,340 [4,71; 5,54] $p_1=0,0076$	6,17 [5,20; 6,35] $p_1=0,0047$	8,83 [7,97; 8,95] $p_1=0,0155$
ЭКЖ (3)	5,73 [5,45; 6,07] $p_1=0,0140$ $p_2=0,0119$	5,30 [4,55; 5,91] $p_1=0,0006$ $p_2=0,0494$	6,23 [6,02; 6,58]	7,92 [7,77; 8,67] $p_2=0,0037$	9,57 [9,15; 9,66]
ЭБМ (4)	5,70 [5,36; 6,03] $p_1=0,0017$	5,76 [5,37; 5,92] $p_1=0,0260$ $p_2=0,0003$	8,89 [8,24; 9,79] $p_1=0,0073$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,0150$	7,79 [7,46; 7,97] $p_1=0,0020$	9,89 [9,31; 10,82] $p_2=0,0372$
Реперфузия					
ЛО (1)	5,67 [4,56; 6,20]	6,34 [5,97; 6,34]	7,61 [6,29; 8,30]	11,72 [10,64; 12,78]	13,13 [12,07; 13,79]
ИО (2)	3,95 [3,61; 4,35] $p_1=0,0010$	4,33 [4,03; 4,34] $p_1<0,0001$	5,59 [5,52; 5,81] $p_1=0,0061$	6,91 [6,40; 7,42] $p_1<0,0001$	9,39 [7,99; 9,39] $p_1<0,0001$
ЭКЖ (3)	6,30 [5,55; 6,44] $p_2<0,0001$	5,89 [5,14; 6,31] $p_2=0,0005$	7,30 [6,75; 7,77] $p_2=0,0208$	8,88 [8,31; 9,24] $p_2=0,0067$	10,73 [9,84; 13,09] $p_2=0,0205$
ЭБМ (4)	4,98 [4,58; 5,77] $p_3=0,0164$	5,54 [5,17; 5,94] $p_1=0,0313$ $p_2=0,0185$	5,26 [5,18; 5,43] $p_1=0,0009$ $p_3<0,0001$	6,07 [5,75; 6,57] $p_1<0,0001$ $p_3<0,0001$	8,76 [8,74; 9,59] $p_1=0,0001$ $p_3=0,0239$

Примечания: те же, что в табл. 2

Таким образом, введение ЭКЖ *C. militaris* в период ишемии приводило к повышению показателя микроциркуляции за счет увеличения метаболической активности эндотелия, снижения симпатической вазоконстрикции, и улучшения венозного оттока. Спустя 30 минут после снятия клипсы, в период реперфузии, показатель микроциркуляции оставался выше контрольных значений за счет уменьшения симпатического вазоконстрикторного контроля микроциркуляторного русла. Введение ЭБМ оказывало подобный эффект в период ишемии – увеличение перфузии тканей за счет снижения симпатической вазоконстрикции, уменьшения

тонуса прекапиллярных сфинктеров и метартериол, увеличения притока крови в капиллярное русло. Период реперфузии характеризовался увеличением ПМ только за счет уменьшения симпатической вазоконстрикции.

Таким образом, оба биотехнологических продукта оказывают вазопротекторное действие в модели ишемии-реперфузии, однако, ЭКЖ оказывал более выраженный вазопротекторный эффект, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий показателей с группой ЛО. Можно заключить, что ЭКЖ нивелирует нарушения микроциркуляции, вызванные ишемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что биотехнологические продукты – экстракты культуральной жидкости и биомассы *S. militaris* демонстрируют вазопротекторный эффект при моделировании ишемии-реперфузии, о чем свидетельствует достоверное более высокие показатели микроциркуляции на обоих этапах моделирования ишемии. При этом, биотехнологический продукт ЭКЖ оказывает более выраженный вазопротекторный эффект по сравнению с ЭБМ *S. militaris*. Вазопротекторный эффект ЭКЖ проявлялся в сохранении микроциркуляторных параметров, характерных для ложнооперированных животных, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между данными группами животных. Необходимо отметить, что вазопротекторный эффект развивается на первых минутах после однократного введения тестируемых соединений, что дает определенные предпосылки считать данные биотехнологические продукты перспективными кандидатами в лекарственные средства первой помощи при ишемии.

Возможно, что данный вазопротекторный эффект определяет нейропротекторные свойства *S. militaris*, которые показаны в работах других авторов, однако прямых доказательств этого не обнаружено. Так, в исследовании [13] показано, что *S. militaris* способен предотвращать постишемическую дегенерацию нейронов и повреждение срезов мозга 15 минут двусторонней окклюзии общей сонной артерии и 4 часов реперфузии за счет значительного снижения внеклеточного уровня глутамата и аспартата; повышения активности супероксиддисмутазы и снижения уровня малондиальдегида, а так же значительного подавления экспрессии матриксной металлопротеиназы-3 (ключевой фермент воспалительных реакций), и, таким образом, снижать степень окисления тканей. В других исследованиях противоишемический эффект *S. militaris* связывают с его противовоспалительной активностью, снижением отека мозга и ограничением повреждения гематоэнцефалического барьера у подопытных крыс во время ишемии [6], а также с высокой антитромбоцитарной активностью [14].

Установленное в настоящем исследовании более выраженное вазопротекторное действие ЭКЖ, вероятно обусловлено более высокой концентрацией БАВ, в том числе и кордицепина. Дальнейшие исследования состава биотехнологических препаратов позволят ответить на этот вопрос.

В целом можно заключить, что однократное введение ЭКЖ (и в меньшей степени ЭБМ) в первую минуту после окклюзии магистрального сосуда головного

мозга и развития ишемической катастрофы, позволяет нивелировать повреждения микроциркуляции. Данный факт свидетельствует о перспективности исследования биотехнологических продуктов *C. militaris* в качестве нейропротекторов при моделировании ишемии головного мозга и сердца.

Список литературы

1. Tuli H. S. Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin / H. S. Tuli, S. S. Sandhu, A. K. Sharma / 3 Biotech. – 2014. – №4. – P.1–12.
2. Opeyemi Joshua Olatunji The genus Cordyceps: An extensive review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology / Opeyemi Joshua Olatunji, Jian Tang, Adesola Tola, Florence Auberon, Omolara Oluwaniyi, Zhen Ouyang. // Fitoterapia. – 2018. – Vol 129. – P. 293–316.
3. Jang D. System-level investigation of anti-obesity effects and the potential pathways of *Cordyceps militaris* in ovariectomized rats./ D. Jang, E. Lee, S. Lee [et al.] // BMC Complement Med Ther. – 2022. – Vol. 22(1), №132.
4. Luo Y. A novel exosome-like nanovesicles from *Cordyceps militaris* potentiate immunomodulatory and anti-tumor effect by reprogramming macrophages. / Y. Luo, X. Ou, D. Liu [et al.] // Life Sci. – 2024. – Vol. 358, №123163.
5. Wang H. B. Cordycepin ameliorates cardiac hypertrophy via activating the AMPK α pathway. / H. B. Wang, M. X. Duan, M. Xu, S. H. Huang [et al.] // J Cell Mol Med. – 2019. – Vol. 23, №8. – P. 5715–5727.
6. Hwang S. Post-Ischemic Treatment of WIB801C, Standardized Cordyceps Extract, Reduces Cerebral Ischemic Injury via Inhibition of Inflammatory Cell Migration. / S. Hwang, G. Cho, S. Ryu [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2016. – №186. – P. 169–180.
7. Раваева М. Ю. Показатели сердечно-сосудистой системы при действии экстрактов *Cordyceps militaris* (L.) Fr / М. Ю. Раваева, М. В. Нагорская, А. И. Сидякин, С. А. Рассказова // БИОМЕДИЦИНА. – 2025. – Т. 21, №. 3. – С. 132–136.
8. Бонь Е. И. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга / Е. И. Бонь // Биомедицина. – 2018. – № 2. – С. 59–71.
9. Раваева М. Ю. Эффекты низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты в модели ишемии реперфузии: микроциркуляторные показатели / М. Ю. Раваева // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2025. – Т. 28, № 7. – С. 42–49. DOI: <https://doi.org/10.18127/j15604136-202507-05>
10. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина. – 2005. – 254 с.
11. Козлов В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции / В.И. Козлов, Л.В. Корси, В.Г. Соколов // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, №6. – С. 112.
12. Hoffman U. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion/ U. Hoffman, A. Yanar, A. Bolinger // Microvascul. Res. – 1990. – Vol. 40. – P. 293
13. Cheng Z. Cordycepin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro. / Z. Cheng, W. He, X. Zhou [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2021. – Vol. 664, №1–3. – P. 20–28.
14. Choi E. Antithrombotic and Antiplatelet Effects of *Cordyceps militaris*./ E. Choi, J. Oh, G.-H. Sung // Mycobiology. – 2020. – №48. – P. 228–232.

MICROCIRCULATION INDICATORS IN THE ISCHEMIA-REPERFUSION MODEL IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS OF *CORDYCEPS MILITARIS* (L.) FR.

Ravaeva M. Yu., Nagorskaya M. V., Sidyakin A. I.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation
E-mail: ravaevam@yandex.ru*

The study aims to investigate the parameters of microcirculation under the effect of biotechnological products *Cordyceps militaris* (L.) Fr. in rats in the model of ischemia-reperfusion. Ischemia-reperfusion modeling was performed by 30-minute occlusion of the left common carotid artery. Microcirculation parameters were recorded 30 minutes after the common carotid artery was clipped and 30 minutes after the clip was removed.

The results of the study showed that the introduction of biotechnological products of *C. militaris* has a vasoprotective effect in the modeling of ischemia-reperfusion, as evidenced by a significant higher microcirculation at both stages of modeling of ischemia.

The introduction of culture fluid extract (CFE) and biomass extract (BME) of *C. militaris* (L.) Fr. immediately after clip application resulted in a significant increase in some microcirculation parameters. Thus, in the CFE group, after 30 minutes of ischemia, an increase in PM by 19.81 % ($p < 0.0001$), Ae by 21.14 % ($p < 0.05$), An by 28.72 % ($p < 0.05$) was observed compared to the control group. During reperfusion, PM remained significantly higher than the control by 10.09 % ($p < 0.05$), Ae by 59.94 % ($p < 0.01$), and An by 35.63 % ($p < 0.05$).

The introduction of BME resulted in the increase of PM, SCR and KV by 16.05 % ($p < 0.01$), 39.5 % ($p < 0.001$) and 38.301 % ($p < 0.01$), respectively, compared to the IO group. At the same time, there was an increase of An by 39.92 % ($p < 0.001$), Am by 21.91 % ($p < 0.0001$) and Ac by 8.41 % ($p < 0.05$) compared to the control group. 30 minutes after the removal of the clip, PM was higher than that in the control group by 11.43 % ($p < 0.001$), SCR by 26.55 % ($p < 0.001$), and Kv by 45.06 % ($p < 0.0001$). Among the oscillatory indicators, only An increased by 27.72 % ($p < 0.05$) relative to the control group.

Thus, a single administration of ECF within the first minute after occlusion of a major cerebral vessel and the development of ischemic stroke helps mitigate microcirculatory damage. This fact demonstrates the potential for research into *C. militaris* biotechnological products to identify new protective properties.

Keywords: ischemia-reperfusion, rats, *Cordyceps militaris* (L.) Fr. biomass extract, *Cordyceps militaris* (L.) Fr. culture fluid extract, vasoprotective effect.

References

1. Tuli H. S., Sandhu S. S., Sharma A. K. Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin, 3 *Biotech.*, **4**, 1 (2014).
2. Opeyemi Joshua Olatunji, Jian Tang, Adesola Tola, Florence Auberon, Omolara Oluwaniyi, Zhen Ouyang. The genus Cordyceps: An extensive review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology, *Fitoterapia*, **129**, 293 (2018).

3. Jang D., Lee E., Lee S., et al. System-level investigation of anti-obesity effects and the potential pathways of *Cordyceps militaris* in ovariectomized rats, *BMC Complement Med Ther.*, **22(1)**, 132 (2022).
4. Luo Y. A., Ou X., Liu D., Shi H., Liao J., Yu R., Song L., Zhu J. A novel exosome-like nanovesicles from *Cordyceps militaris* potentiate immunomodulatory and anti-tumor effect by reprogramming macrophages, *Life Sci.*, **358**, 123163. (2024).
5. Wang H. B., Duan M. X., Xu M., Huang S. H., Kwon Y., Kang K. S., Kim C. E., Kim D. Cordycepin ameliorates cardiac hypertrophy via activating the AMPK α pathway. *J Cell Mol Med.*, **23**, 8, 5715 (2019).
6. Hwang S., Cho G., Ryu S., Kim H., Song H., Yune T., Kim W. K. Post-Ischemic Treatment of WIB801C, Standardized Cordyceps Extract, Reduces Cerebral Ischemic Injury via Inhibition of Inflammatory Cell Migration, *J. Ethnopharmacol.*, **186**, 169 (2016).
7. Ravaeva M. Yu., Nagorskaya M. V., Sidiyakin A. I., and Rasskazova S. A. Indicators of the Cardiovascular System under the Action of *Cordyceps militaris* (L.) Fr Extracts, *BIOMEDICINE*, **21**, 3, 132 (2025).
8. Bon E. I. Methods of Modeling and Morphofunctional Markers of Cerebral Ischemia, *Biomedicine*, **2**, 59 (2018).
9. Ravaeva M. Yu. Effects of low-intensity extremely high-frequency electromagnetic radiation in the ischemia-reperfusion model: microcirculatory indicators, *Biomedical Radioelectronics.*, **28**, 7, 42 (2025). DOI: <https://doi.org/10.18127/j15604136-202507-05>
10. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Laser Doppler Flowmetry of Blood Microcirculation*, 254 (Moscow: Meditsina, 2005)
11. Kozlov V. I., Korsi L. V., and Sokolov V. G. Laser Doppler flowmetry and analysis of collective processes in the microcirculation system, *Human Physiology.*, **24**, 6, 112. (1998).
12. Hoffman U., Yanar A., Bolinger A. The frequency histogram – A new method for the evaluation of Laser Doppler Flux Motion, *Microvascul. Res.*, **40**, 293 (1990).
13. Cheng Z., He W., Zhou X., Lv Q., Xu X., Yang S., Guo L. Cordycepin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in vivo and *in vitro*, *Eur J Pharmacol.*, **664**, 1-3, 20 (2021)
14. Choi E., Oh J., Sung G.-H. Antithrombotic and Antiplatelet Effects of *Cordyceps militaris*, *Mycobiology*, **48**, 228 (2020).