

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ВЛИЯНИЕ ЭКТРАКТА СЕМЯН ЛЬНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

А. М. Анищенко¹, Н. В. Васильева², Т. М. Плотникова², О. И. Алиев¹

Исследовано влияние экстракта семян льна (ЭСЛ), содержащего 42 % секоизоларицирезинола диглюкозида, на уровень эстрадиола в плазме и реологические свойства крови у самок крыс Вистар после овариоэктомии. Оценивали гематокрит, уровень фибриногена, агрегацию и деформируемость эритроцитов, вязкость крови до и после билатеральной овариоэктомии у крыс. Овариоэктомия приводила к уменьшению уровня эстрадиола в крови крыс до 59 % по сравнению со значением у ложнопериовариованных животных, повышению вязкости крови на 5–9 % в результате нарушения деформируемости и роста агрегации эритроцитов. Эффективность транспорта кислорода тканям снижалась на 4–7 %. Применение ЭСЛ (в желудок 40 мг/кг в течение 14 дней), не изменяя уровня эстрадиола в плазме овариоэктомизированных крыс, приводило к уменьшению вязкости крови на и повышению коэффициента доставки кислорода тканям. Основной причиной уменьшения вязкости крови при применении ЭСЛ было уменьшение агрегации и повышение деформируемости эритроцитов, при этом не было отмечено изменений макрореологических параметров крови (гематокрита, вязкости плазмы, уровня фибриногена в крови).

Ключевые слова: овариоэктомия, экстракт семян льна, лигнаны, секоизоларицирезинола диглюкозид, реологические свойства крови

ВВЕДЕНИЕ

У женщин в постменопаузальный период существенно возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Одним из факторов риска болезней сердца и сосудов при гипоестрогемии считают повышение вязкости крови, в частности, в результате нарушения реологических свойств эритроцитов [9]. Гормональная заместительная терапия уменьшает проявления климактерического синдрома, но не рекомендуется для длительного применения с целью уменьшения риска его сердечно-сосудистых осложнений [10]. В связи с этим перспективным подходом к профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома является применение фитоэстрогенов — экстрактов различных растений, содержащих селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (лигнаны, изофлавоноиды).

Целью данного исследования явилось изучение влияния экстракта семян льна, содержащего лигнан секоизоларицирезинола диглюкозид, на реологические свойства крови у крыс в условиях гипоестрогемии, вызванной удалением яичников.

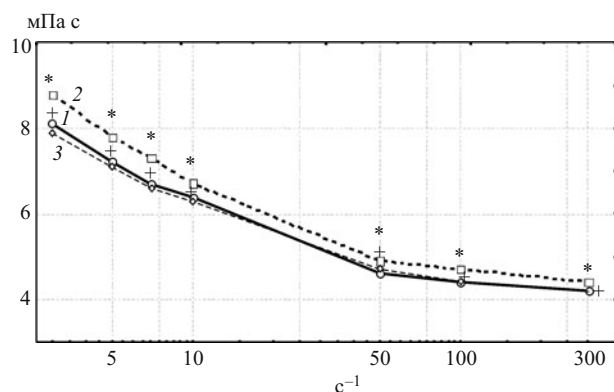
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 24 крысах-самках Вистар массой 300–350 г. Удаление яичников осуществляли под эфирным наркозом по общепринятой методи-

ке. Крысы, у которых проводили лапаротомию и ушивали рану, составили группу ложнопериовариованных животных. Сухой экстракт семян льна (ЭСЛ, “AlaLife”, Китай), в дозе 40 мг/кг вводили в желудок ежедневно в течение 14 дней, начиная с 8-х суток после овариоэктомии. Содержание секоизоларицирезинола диглюкозида в ЭСЛ, по данным ВЭЖХ, составляло 42 %. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество 1 % крахмальной слизи. На 21-е сутки эксперимента через 2 ч после последнего введения ЭСЛ или крахмальной слизи у животных под эфирным наркозом забирали кровь для исследования. В пробах крови определяли содержание эстрадиола иммуноферментным методом с помощью набора EIAIgen Estradiol (“Adaltis Italia S.p. A.”, Италия) на приборе Пикон. В этих же пробах оценивали следующие реологические показатели: вязкость крови (при скоростях сдвига от 3 до 300 с⁻¹) и вязкость плазмы (при скорости сдвига 300 с⁻¹) — на ротационном вискозиметре АКР-2 [3], агрегацию эритроцитов — силектометрическим методом в модификации [4], гематокрит — методом центрифугирования в стеклянных капиллярах, деформируемость эритроцитов — методом эктацитометрии [2], концентрацию фибриногена в плазме — методом тромбообразования Клауса на коагулометре КГ-4 (“Cormay”, Польша) с использованием набора реагентов для определения концентрации фибриногена «Фибриноген-тест» (Технология-Стандарт, Россия). Индекс эффективности транспорта кислорода в ткани рассчитывали как отношение гематокрита к вязкости крови при различных скоростях сдви-

¹ НИИ фармакологии СО РАМН, Томск, 634000, ул. Ленина, 3.

² ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Томск.



Вязкость цельной крови у ложнопериованных крыс, у крыс на 21-е сутки после овариоэктомии и у овариоэктомированных крыс, получавших экстракт семян льна (40 мг/кг в желудок, 14 дней).

По оси абсцисс — значения скорости сдвига, с⁻¹, по оси ординат — значения вязкости крови, мПа · с.

1 — ложнопериованные животные, 2 — овариоэктомированные, 3 — ЭСЛ.

* — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у ложнопериованных крыс; + — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у крыс после овариоэктомии.

га [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень эстрадиола в крови ложнопериованных самок составил $44,2 \pm 1,2$ пг/мл. Овариоэктомию к

21-му дню после операции приводила к снижению содержания эстрадиола до $18,3 \pm 1,4$ пг/мл, т.е. на 59 % по сравнению со значениями у ложнопериованных крыс. Удаление яичников у крыс вызывало также изменения гемореологических показателей, что выражалось повышением агрегационной активности эритроцитов, о чем свидетельствовало снижение полупериода агрегации на 23 % (табл. 1). Кроме того, при всех исследованных скоростях сдвига наблюдалось достоверное снижение индекса деформируемости эритроцитов на 17–32 % по сравнению со значениями у группы ложнопериованных животных (табл. 2). Изменений основных макрореологических показателей (вязкости плазмы, уровня фибриногена, гематокрита) у овариоэктомированных крыс не отмечено. Следовательно, важнейшими гемореологическими факторами, обеспечивающими статистически значимое повышение вязкости крови на 5–9 % во всем диапазоне скоростей сдвига у животных контрольной группы, являются гиперагрегация эритроцитов и снижение их деформируемости (рисунок). При этом индекс эффективности транспорта кислорода тканям достоверно снижался на 4–7 % (табл. 3). У женщин в постменопаузальный период отмечены аналогичные изменения ряда гемореологических параметров — вязкости крови, агрегации эритроцитов, гематокрита [9]. Это свидетельствует о схожести процессов, лежащих в основе нарушения гемореологического статуса при естественной и хирургической менопаузе, и позволяет ис-

Таблица 1. Влияние курсового введения (14 дней, в желудок) экстракта семян льна (ЭСЛ, 40 мг/кг) на гемореологические показатели у крыс после овариоэктомии

Группа животных	Вязкость плазмы, мПа · с	Фибриноген, г/л	Гематокрит, %	Полупериод агрегации эритроцитов, с
Ложнопериованные ($n = 8$)	$1,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	41 ± 1	30 ± 3
Контроль (овариоэктомированные) ($n = 8$)	$1,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	41 ± 1	$23 \pm 2^*$
Овариоэктомированные + ЭСЛ ($n = 8$)	$1,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	40 ± 1	$30 \pm 2^+$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у ложнопериованных крыс; + — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у крыс после овариоэктомии.

Таблица 2. Влияние курсового введения (14 дней, в желудок) экстракта семян льна (ЭСЛ, 40 мг/кг) на индекс деформируемости эритроцитов (в усл. ед.) при различных скоростях сдвига у крыс после овариоэктомии

Группа животных	90 с ⁻¹	180 с ⁻¹	360 с ⁻¹	890 с ⁻¹
Ложнопериованные ($n = 6$)	$0,161 \pm 0,007$	$0,193 \pm 0,012$	$0,234 \pm 0,006$	$0,272 \pm 0,009$
Овариоэктомированные (контроль) ($n = 5$)	$0,109 \pm 0,011^*$	$0,153 \pm 0,011^*$	$0,190 \pm 0,009^*$	$0,227 \pm 0,012^*$
Овариоэктомированные + ЭСЛ ($n = 5$)	$0,141 \pm 0,008^+$	$0,188 \pm 0,010^+$	$0,242 \pm 0,016^+$	$0,270 \pm 0,006^+$

Таблица 3. Влияние курсового введения (14 дней, в желудок) экстракта семян льна (ЭСЛ, 40 мг/кг) на индекс эффективности доставки кислорода тканям (в усл. ед.) при различных скоростях сдвига у крыс после овариоэктомии

Группа животных	5 с ⁻¹	50 с ⁻¹	100 с ⁻¹	300 с ⁻¹
Ложнопериованные ($n = 6$)	$5,7 \pm 0,1$	$8,9 \pm 0,1$	$9,5 \pm 0,1$	$9,8 \pm 0,2$
Овариоэктомированные (контроль) ($n = 5$)	$5,3 \pm 0,1^*$	$8,5 \pm 0,1^*$	$8,9 \pm 0,1^*$	$9,3 \pm 0,2^*$
Овариоэктомированные + ЭСЛ ($n = 5$)	$5,9 \pm 0,1^+$	$8,8 \pm 0,1^+$	$9,3 \pm 0,1^+$	$9,9 \pm 0,2^+$

пользовать модель экспериментальной овариоэктомии для исследования влияния одной из групп избирательных модуляторов эстрогеновых рецепторов — лигнанов [7] на гемореологические параметры при гипоестрогемии.

Курсовое введение ЭСЛ крысам после овариоэктомии не восстановило уровень эстрадиола в крови, величина которого была близка значению у овариоэктомированных животных и составляла $19,4 \pm 1,5$ пг/мл. При этом ЭСЛ уменьшал вязкость крови во всем диапазоне скоростей сдвига на 4–11 % по сравнению со значениями у крыс, не получавших лечения (рисунок). Следовательно, уменьшение вязкости крови под действием ЭСЛ не связано с изменением уровня эстрадиола в крови. Анализ вклада изменений отдельных гемореологических параметров в способность ЭСЛ уменьшать вязкость крови позволил установить, что снижение этого показателя в диапазоне низких скоростей сдвига, где основным фактором, определяющим вязкостные свойства крови, является агрегация эритроцитов [6], обусловлено увеличением полупериода агрегации эритроцитов на 30 % (табл. 1). Снижение вязкости крови под действием исследуемого экстракта в диапазоне высоких скоростей сдвига обусловлено значимым повышением индекса деформируемости эритроцитов на 19–27 % (табл. 2) [6]. Следовательно, уменьшение вязкости крови под действием ЭСЛ зависит не от изменения уровня эстрогена в крови, а обусловлено другими свойствами препарата, вероятно, антиоксидантной активностью лигнанов [7], их способностью модулировать активность эстрогеновых рецепторов [1]. При этом ЭСЛ не оказывал влияния на макрореологические показатели — вязкость плазмы, гематокрит и уровень фибриногена в крови (табл. 1). Эффективность доставки кислорода в ткани под действием ЭСЛ достоверно повышалась на 5–11 % при всех исследованных скоростях сдвига (табл. 3). Повышение эффективности транспорта кислорода под действием ЭСЛ является важным терапевтическим эффектом препарата, который позволит ослабить систем-

ную или региональную ишемию в условиях гипоестрогемии и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома.

Таким образом, экстракт семян льна при его курсовом применении у крыс после овариоэктомии уменьшает вязкость крови и повышает эффективность транспорта кислорода в ткани за счет улучшения деформируемости и ослабления гиперагрегации эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт семян льна при экспериментальной овариоэктомии не влияет на уровень эстрадиола в крови, снижает повышенную вязкость крови, препятствуя нарушению вязкоэластических свойств эритроцитов и не изменяя макрореологические показатели.

2. Снижение вязкости крови у овариоэктомированных крыс при курсовом введении экстракта семян льна обеспечивает повышение эффективности доставки кислорода тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Гриценко, А. В. Строчак, Т. В. Струк, *Межд. мед. журнал*, № 3, 1–6 (2009).
2. А. В. Белкин, С. А. Сторожок, Л. Н. Капюхин, *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова*, 77(1), 133–138 (1991).
3. В. А. Левтов, С. А. Регирер, И. Х. Шадрин, *Реология крови*, Наука, Москва (1982).
4. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, Ф. В. Попель, *Клин. лаб. диагностика*, № 3, 457–458 (1995).
5. А. Л. Тихомиров, *Фарматека*, № 10, 37–41 (2007).
6. S. Chein, *Bibl. Anat.*, 16(pt. 2), 472–474 (1977).
7. C. Hu, Y. V. Yuan, D. D. Kitts, *Food and Chem. Toxicology*, 45(11), 2219–2227 (2007).
8. J. E. Stoltz, M. Donner, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 43, Suppl., 41–49 (1991).
9. A. Vaya, P. Chorro, D. Julia, et al., *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 30(3–4), 277–281 (2004).
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *JAMA*, 288, 321–333 (2002).

Поступила 09.12.10

EFFECTS OF FLAXSEED EXTRACT ON RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN EXPERIMENTAL OVARIECTOMY

A. M. Anishchenko¹, N. V. Vasil'eva², T. M. Plotnikova², and O. I. Aliev¹

¹ Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

² Siberian State Medical University, Moskovskii tract, 2, Tomsk, 634050, Russia

The effect of flaxseed extract (FSE) containing 42% secoisolariciresinol diglucoside on the blood plasma estradiol level and rheological properties of blood in female Wistar rats after ovariectomy was investigated by measuring hematocrit, fibrinogen concentration, platelet aggregation and deformability, and the whole blood and plasma viscosity. Bilateral ovariectomy in rats led (in comparison to sham-operated animals) to a decrease in the estrogen level to 59% and produced a 5–9% increase in the whole blood viscosity, which was caused by impairment of the erythrocyte deformability and aggregation. The efficacy of oxygen transport to tissues was decreased by 4–7%. The treatment of ovariectomized rats with FSE (peroral administration at a daily dose of 40 mg/kg for 14 days) reduced the whole blood viscosity by 4–11% and increased the coefficient of oxygen transport to tissues by 5–11%, but did not restore the estrogen level. Thus, the hemorheological effect of FSE reduces to the improvement of microrheological parameters (decrease in erythrocyte aggregation and increase in their deformability) without the modification of macrorheological parameters (hematocrit, plasma viscosity and fibrinogen level).

Key words: Ovariectomy, flaxseed extract, lignans, secoisolariciresinol diglucoside, hemorheological parameters