

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ В СОЧЕТАНИИ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

М. Б. Плотников¹, А. С. Васильев¹, О. И. Алиев¹, А. М. Анищенко¹, Е. А. Краснов²

Курсовое введение экстракта левзеи сафлоровидной (150 мг/кг, в течение 10 дней) крысам с инфарктом миокарда в сочетании с дозированной физической нагрузкой приводило к улучшению гемореологических показателей, о чем свидетельствуют снижение вязкости крови, уменьшение агрегации и повышение деформируемости эритроцитов в сравнении со значениями в контрольной группе. Экстракт левзеи сафлоровидной способствовал существенному повышению показателя доставки кислорода к тканям у крыс с инфарктом миокарда. Кроме того, курсовое применение экстракта у крыс с инфарктом миокарда сопровождалось нормализацией концентраций лактата и пирувата в крови.

Ключевые слова: экстракт левзеи сафлоровидной, дозированная физическая нагрузка, гемореология, инфаркт миокарда

ВВЕДЕНИЕ

Умеренная физическая нагрузка тренировочного характера положительно сказывается на состоянии пациентов в постинфарктном реабилитационном периоде [11]. Однако у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, физические нагрузки могут приводить к ухудшению гемореологического статуса [13], что, в свою очередь, отрицательно сказывается на процессах кровоснабжения и оксигенации тканей и является одной из причин наступления утомления [15]. Поэтому теоретически обосновано введение в состав комбинированной терапии данного патологического состояния препаратов, способных улучшать гемореологические параметры. Перспективными средствами-корректорами гемореологических расстройств, влияющими одновременно и на показатели работоспособности, могут быть экстракты экидистероидсодержащих растений, среди которых наибольший интерес представляет экстракт левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* Wild.(Плjin)), ЭЛС. Ранее нами была продемонстрирована гемореологическая активность ЭЛС на модели инфаркта миокарда [6].

Целью работы явилось изучение гемореологической активности экстракта левзеи сафлоровидной в сочетании с дозированной физической нагрузкой на модели инфаркта миокарда у крыс.

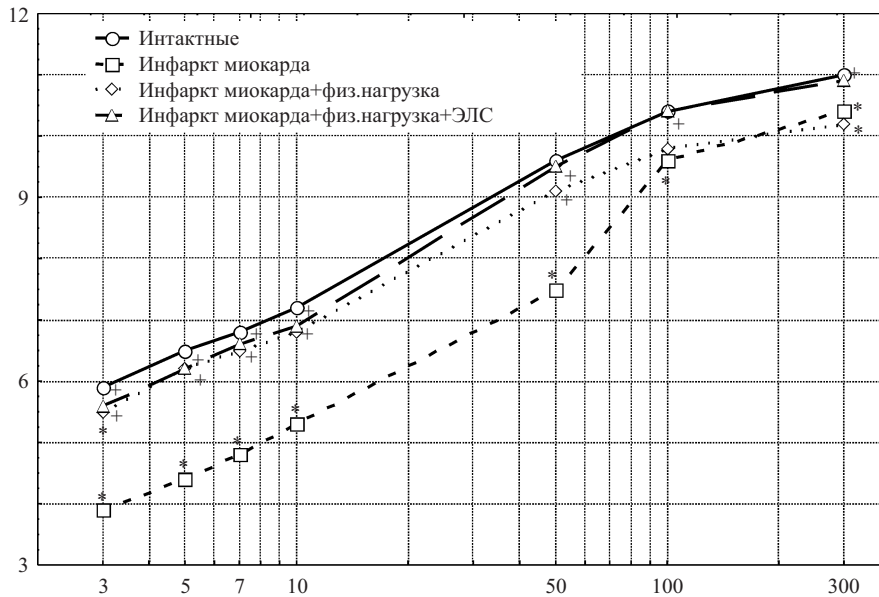
¹ Лаборатория фармакологии кровообращения (зав. — проф. М. Б. Плотников) НИИ фармакологии СО РАМН, 634028, Томск, пр. Ленина, 3.

² Кафедра фармацевтической химии (зав. — проф. Е. А. Краснов) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовали сухой экстракт из корневищ с корнями левзеи сафлоровидной, приготовленный с использованием в качестве экстрагента 40% водно-этанольного раствора. Стандартизацию экстракта проводили по содержанию экидистероидов. Количество экидистероидов в ЭЛС определяли хроматоспектрофотометрическим методом [9]. В пересчете на сухую массу экстракта концентрация суммы экидистероидов составляла 2,6 %. В экспериментах использовали дозу экстракта, равную 150 мг/кг. В этой дозе ЭЛС проявлял выраженную гемореологическую активность в условиях различных моделей синдрома повышенной вязкости крови сердечно-сосудистого генеза [6, 7].

Эксперименты проводили на 43 крысах-самцах Вистар массой 200–230 г. Инфаркт миокарда у крыс воспроизводили путем лигирования левой ветви коронарной артерии на уровне первой трети расстояния от пульмонального конуса до верхушки сердца [2]. Верификацию инфаркта миокарда осуществляли электрокардиографически. Животные были разделены на 4 группы: интактные, контроль I (инфаркт без физической нагрузки и без введения ЭЛС), контроль II (инфаркт с физической нагрузкой без введения ЭЛС) и опыт (инфаркт с физической нагрузкой и введением ЭЛС). Опытным животным вводили экстракт в дозе 150 мг/кг в желудок ежедневно в течение 10 дней, начиная с первого дня после воспроизведения инфаркта. Животные групп контроль I и контроль II получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Начиная с 5-х суток, когда у всех животных исчезали



Влияние курсового введения экстракта лезвев сафлоровидной (ЭЛС) (150 мг/кг, 10 дней в желудок) на показатель доступности кислорода для тканей (отношение гематокрит/вязкость крови) у крыс в условиях модели инфаркта миокарда без нагрузки и с последующей (5 – 10-й дни) дозированной (30 мин) физической нагрузкой.

По оси абсцисс — скорости сдвига, с⁻¹; по оси ординат — показатель доступности кислорода для тканей, отн. ед.; * — $p < 0,05$ в сравнении с интактными значениями; + — $p < 0,05$ в сравнении с показателями у крыс после инфаркта миокарда без физической нагрузки.

ЭКГ-признаки острого инфаркта миокарда, крыс групп контроль II и опыт подвергали тренировочным нагрузкам низкой интенсивности (бег на тредбане по 30 мин ежедневно; скорость ленты 12,5 м/мин). На 10-е сутки опыта, сразу после окончания бега под легким эфирным наркозом забирали кровь из общей сонной артерии. Выведение из опыта проводили передозировкой эфирного наркоза. Пробы крови стабилизировали 3,8 % раствором натрия цитрата в соотношении 9:1. Вязкость цельной крови и плазмы определяли на ротационном гемовискозиметре АКР-2. Концентрацию фибриногена в плазме определяли фотометрическим методом по Клаусс на гемокоагулометре Cormay KG-4 (Польша). Гематокрит измеряли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах (центрифуга РС-6, 2000 об/мин, 15 мин). Агрегацию эритроцитов оценивали силлектометрическим методом [5] с расчетом полупериода агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$). Деформируемость эритроцитов определяли методом эктацитометрии [10], индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) рассчитывали как отношение

$(L - H)/(L + H)$, где L и H — соответственно больший и меньший диаметры первого дифракционного максимума. Для оценки доставки кислорода к тканям вводили расчетный показатель — отношение гематокрита к вязкости крови [14]. Уровень пирувиноградной кислоты в крови определяли модифицированным методом Умбрайт [1], молочной кислоты — методом Баркера-Саммерсона [4].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку среднего значения, межгрупповые различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 10-е сутки после моделирования инфаркта миокарда у крыс (контроль I) наблюдали выраженные сдвиги основных гемореологических показателей.

Таблица 1. Влияние курсового введения экстракта лезвев сафлоровидной (150 мг/кг, 10 дней в желудок) на вязкость крови (мПа · с) при различных скоростях сдвига у крыс в условиях модели инфаркта миокарда без нагрузки и с последующей (5 – 10-й дни) дозированной (30 мин) физической нагрузкой

Группа животных	3 с ⁻¹	5 с ⁻¹	7 с ⁻¹	10 с ⁻¹	50 с ⁻¹	100 с ⁻¹	300 с ⁻¹
Интактные (n = 9)	7,3 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,3 ± 0,1	6,0 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,9 ± 0,1
Контроль I (n = 9)	9,3 ± 0,6*	8,2 ± 0,4*	7,5 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	5,2 ± 0,2*	4,6 ± 0,1*	4,4 ± 0,1*
Контроль II (n = 9)	9,0 ± 0,2*	7,8 ± 0,1*	6,9 ± 0,1*	6,4 ± 0,1*	4,6 ± 0,1*	4,3 ± 0,1*	4,1 ± 0,1*
Опыт (n = 8)	7,9 ± 0,2*+	7,1 ± 0,1*+	6,7 ± 0,1*+	6,2 ± 0,1*+	4,5 ± 0,1	4,1 ± 0,1+	4,0 ± 0,1

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой; + — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Влияние курсового введения экстракта левзеи сафлоровидной (150 мг/кг, 10 дней в желудок) на вязкость плазмы (ВП, мПа · с), концентрацию фибриногена (Фг, г/л), гематокрит (Ht, %) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) у крыс в условиях модели инфаркта миокарда без нагрузки и с последующей (5 – 10-й дни) дозированной (30 мин) физической нагрузкой

Группа животных	ВП	Фг	Ht	$T_{1/2}$	ИДЭ		
					180 с ⁻¹	360 с ⁻¹	890 с ⁻¹
Интактные	1,3 ± 0,1	2,50 ± 0,10	43 ± 1	35 ± 2	0,218 ± 0,012	0,321 ± 0,009	0,432 ± 0,027
Контроль I	1,4 ± 0,1	3,02 ± 0,13*	45 ± 1	24 ± 2*	0,176 ± 0,010*	0,263 ± 0,006*	0,351 ± 0,005*
Контроль II	1,3 ± 0,1	2,58 ± 0,58	44 ± 1	27 ± 2*	0,185 ± 0,005*	0,259 ± 0,007*	0,363 ± 0,006*
Опыт	1,3 ± 0,1	2,55 ± 0,49	44 ± 1	37 ± 1 ⁺	0,212 ± 0,003 ⁺	0,283 ± 0,002 ⁺⁺	0,386 ± 0,004 ⁺⁺

Таблица 3. Влияние курсового введения экстракта левзеи сафлоровидной (150 мг/кг, 10 дней в желудок) на концентрацию глюкозы, лактата, пирувата и отношение лактат/пируват у крыс в условиях модели инфаркта миокарда без нагрузки и с последующей (5 – 10-й дни) дозированной (30 мин) физической нагрузкой

Группа животных	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	Пируват, мкмоль/л	Лактат/Пируват
Интактные (n = 9)	6,6 ± 0,1	0,49 ± 0,12	31 ± 1	16 ± 4
Контроль I (n = 9)	7,9 ± 0,5	0,39 ± 0,05	32 ± 3	12 ± 3
Контроль II (n = 9)	8,1 ± 0,4*	1,59 ± 0,18*	43 ± 3*	33 ± 5*
Опыт (n = 8)	6,8 ± 0,2 ⁺	0,97 ± 0,12 ⁺⁺	34 ± 1 ⁺	28 ± 3

Вязкость крови повышалась в диапазоне скоростей сдвига 3 – 300 с⁻¹ на 12 – 27 % в сравнении со значениями у интактных крыс (табл. 1). Концентрация фибриногена в плазме возросла на 21 %, но вязкость плазмы и гематокрит не отличались достоверно от значений у интактных животных (табл. 2). Полупериод агрегации эритроцитов снижался на 31 %, что характеризует увеличение агрегационной активности красных клеток крови. У крыс с инфарктом миокарда отмечено снижение индекса деформируемости эритроцитов во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига на 13 – 19 %.

Ежедневная дозированная физическая нагрузка низкой интенсивности, предъявляемая крысам с инфарктом миокарда (контроль II) в течение 5 дней (с 5-го по 10-й дни опыта), не приводила к значительному улучшению основных гемореологических показателей (вязкость крови, агрегация и деформируемость эритроцитов) в сравнении с группой животных без физической нагрузки (табл. 1 и 2). Положительное влияние физической нагрузки проявилось в сдвигах показателя, характеризующего перенос кислорода к тканям в диапазоне низких и средних скоростей сдвига, значения которого приближались к таковым у интактных животных. Однако в диапазоне высоких скоростей сдвига (100 – 300 с⁻¹), который характерен для микроциркуляторного русла [3], где и происходит отдача кислорода тканям, дозированная физическая нагрузка существенно не повлияла на показатель доставки кислорода к тканям (рисунок). Возможно, поэтому физическая нагрузка низкой интенсивности вызвала существенную перестройку углеводного обмена. У крыс с инфарктом миокарда, подвергнутых физической нагрузке, на фоне умеренного возрастания уровня глю-

козы в крови (на 23 %; $p < 0,05$) значительно и достоверно увеличилась концентрация молочной и пирувиноградной кислот в крови (в 3 раза и на 37 % соответственно) и в 2 раза возросло отношение лактат/пируват по сравнению с исходными значениями (табл. 3), что свидетельствует о превалировании в организме животных анаэробных процессов.

Выявленные сдвиги показателей углеводного обмена у животных с инфарктом миокарда при низкоинтенсивной циклической физической нагрузке, а также отсутствие положительных сдвигов гемореологического статуса и показателя доставки кислорода к тканям в этих условиях послужили основанием для включения в это исследование экстракта левзеи сафлоровидной, обладающего гемореологическим [6, 7] и актопротекторным [8] свойствами.

Ежедневная дозированная физическая нагрузка, предъявляемая крысам с инфарктом миокарда, получавшим ЭЛС (опыт), улучшала показатели клеточной реологии. Отмечали статистически значимое увеличение полупериода агрегации эритроцитов (на 37 %). Этот показатель достигал значений, близких к таковым у интактных животных (табл. 2). Деформируемость эритроцитов при скоростях сдвига 180 – 890 с⁻¹ увеличилась на 5 – 15 % по сравнению с контрольными значениями (табл. 2). Вязкость крови снижалась на низких скоростях сдвига (3 – 10 с⁻¹) на 5 – 8 % (табл. 1). Концентрация глюкозы в крови уменьшалась на 16 %, лактата — на 39 %, пирувата — на 21 % (табл. 3). В отличие от группы контроль II, в этой группе крыс выявлено существенное повышение показателя гематокрит/вязкость крови в диапазоне высоких скоростей сдвига, характерных для микроциркуляторного русла, что свидетельствует о восстановлении

доставки кислорода к тканям (рисунок). Возможно, наблюдаемое у крыс опытной группы изменение показателей углеводного обмена, характеризующее увеличение доли аэробных процессов в тканях под влиянием ЭЛС, было обусловлено возрастанием доставки кислорода к тканям (рисунок).

Таким образом, дозированная физическая нагрузка у крыс с инфарктом миокарда, получавших ЭЛС, сопровождалась улучшением гемореологических показателей, о чем свидетельствуют более выраженное снижение вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига, значительное уменьшение агрегации и улучшение деформируемости эритроцитов в сравнении со значениями в группе крыс без физической нагрузки. Кроме того, курсовое введение экстракта сопровождалось положительными сдвигами углеводного обмена — снижением уровня молочной и пировиноградной кислот в крови.

ВЫВОДЫ

1. Дозированная физическая нагрузка у крыс с инфарктом миокарда, получавших экстракт левзеи сафлоровидной, сопровождается улучшением гемореологических показателей, о чем свидетельствуют более выраженное снижение вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига, значительное уменьшение агрегации и улучшение деформируемости эритроцитов в сравнении со значениями в группе крыс без физической нагрузки.

2. Курсовое введение исследуемого экстракта сопровождается положительными сдвигами углеводного

обмена — снижением уровня молочной и пировиноградной кислот в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*, Минск (2000).
2. А. Х. Коган, *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, № 3, 78 – 81 (1979).
3. В. А. Левтов, С. А. Регирер, И. Х. Шадрин, *Реология крови*, Медицина, Москва (1982).
4. В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая, *Лабораторные методы исследования в клинике*, Медицина, Москва (1987).
5. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, Ф. В. Попель, *Клин. лаб. диагностика*, № 3, 457 – 458 (1995).
6. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, А. С. Васильев и др., *Раст. ресурсы*, № 1, 103 – 107 (1999).
7. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, А. С. Васильев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 6, 45 – 47 (2001).
8. Б. Ю. Сальник, *Стимуляторы центральной нервной системы (женьшень, золотой корень, левзея, элеутерококк, пирродрол)*, Томск (1966), сс. 44 – 50.
9. М. Р. Якубова, Г. Л. Генкина, Т. Т. Шакиров, Н. К. Абубакиров, *Хим. прир. соед.*, № 6, 737 – 740 (1978).
10. M. Bessis, N. Mohandas, *Blood Cells.*, 1, 307 – 313 (1975).
11. R. H. Dressendorfer, B. A. Franklin, J. L. Cameron, et al., *J. Cardiopulm. Rehabil.*, 15(4), 269 – 276 (1995).
12. L. D. Dugmore, R. J. Tipson, M. H. Phillips, et al., *Heart*, 81(4), 359 – 366 (1999).
13. A. Margonato, O. Carandente, G. Vicedomini, et al., *Ric. Clin. Lab.*, 15(1), 1169 – 1177 (1985).
14. J. F. Stoltz, M. Donner, *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 43(1), 41 – 49 (1991).
15. E. Varlet-Marie, J. Brun, *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 30(3,4), 331 – 337 (2004).

Поступила 03.02.11

EFFECT OF *RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* EXTRACT IN COMBINATION WITH DOSED EXERCISE ON HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS OF RATS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

M. B. Plotnikov¹, A. S. Vasil'ev¹, O. I. Aliev¹, A. M. Anishchenko¹, and E. A. Krasnov²

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 administration of the extract from *Rhaponticum carthamoides* (150 mg/kg, p. o., for 10 days) in combination with dosed low-power exercise in rats with experimental myocardial infarction led to an improvement of hemorheological indices, which was manifested by a decrease in the whole blood viscosity, aggregation of erythrocytes, and increase in erythrocyte deformability. In particular, the extract from *R. carthamoides* contributed to an increase in the hematocrit/blood viscosity, which was indicative of an improvement of the blood overall oxygen transport capacity. In addition, administration of the extract in combination with dosed exercise favored normalization of the lactate and pyruvate concentrations in blood of rats with myocardial infarction.

Key words: *Rhaponticum carthamoides*, extract, dosed exercise, hemorheological indices, experimental myocardial infarction