

## Предотвращение микроциркуляторных нарушений у крыс при сверхпороговой физической нагрузке с использованием продуктов пантового оленеводства

Александр Александрович Блажко<sup>1\*</sup>, Игорь Ильич Шахматов<sup>1,2</sup>,  
Валерий Иванович Киселев<sup>1,2</sup>, Игорь Викторович Ковалев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить состояние микроциркуляторного русла после сверхпороговой физической нагрузки у крыс при предварительном приеме продуктов пантового оленеводства, а также определить, за счет каких реакций микроциркуляции достигается адаптивный эффект.

**Материалы и методы.** В работе использовалось 30 крыс-самцов линии Wistar. Две группы экспериментальных животных принимали концентрат, содержащий кровь и гистоллизат из репродуктивных органов марала, по 4,5 мл/сут. Крысы первой экспериментальной группы на 31 день подвергались 8-часовой физической нагрузке, вторая группа нагрузке не подвергалась. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии у экспериментальных животных, сравнивались с показателями интактных крыс.

**Результаты.** У животных первой экспериментальной группы амплитуда дыхательных волн повышалась по сравнению с интактными животными, остальные же показатели системы микроциркуляции не отличались от таковых у интактной группы. У крыс второй экспериментальной группы отмечалось повышение флакса, что свидетельствует о повышении модуляции кровотока; у крыс было выявлено повышение амплитуды эндотелиальных и вазомоторных волн по сравнению с интактными животными на фоне неизменных амплитуд дыхательных и пульсовых волн.

**Выводы.** Установлено, что предварительный 30-дневный прием концентрата, содержащего кровь и гистоллизат репродуктивных органов марала, в целом предотвращает развитие нарушений микроциркуляторного русла у крыс после сверхпороговой физической нагрузки за счет активных механизмов регуляции кровотока — повышения амплитуд эндотелиальных и вазомоторных волн.

**Ключевые слова:** микроциркуляторное русло, физическая нагрузка, продукты пантового оленеводства.

**Для цитирования:** Блажко А.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Ковалев И.В. Предотвращение микроциркуляторных нарушений у крыс при сверхпороговой физической нагрузке с использованием продуктов пантового оленеводства. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 942–946. DOI: 10.17816/KMJ2018-942.

### Prevention of microcirculatory disorders in rats on suprathreshold physical exertion using the products of velvet antler industry

A.A. Blazhko<sup>1</sup>, I.I. Shakhmatov<sup>1,2</sup>, V.I. Kiselev<sup>1,2</sup>, I.V. Kovalev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To assess the microcirculatory bloodstream after suprathreshold physical load in rats with preceding intake of products of velvet antler industry, as well as to determine which microcirculatory reactions cause the adaptive effect.

**Methods.** The study included 30 male Wistar rats. Two groups of experimental animals received the concentrate containing blood and histolysate of Siberian stag reproductive organs, 4.5 ml per day. The rats of the first experimental group were subjected to an 8-hour physical load on day 31, and rats of the second group were not subjected to the load. Indices of microcirculation obtained by laser Doppler flowmetry in experimental animals were compared to those of intact rats.

**Results.** In animals of the first experimental group, the amplitude of respiratory waves increased in comparison with intact animals, while the remaining indices of the microcirculation system did not differ from those of the intact group. In the rats of the second experimental group, there was an increase in the flux, which indicates an increase in the modulation of the blood flow; in rats an increase in the amplitude of endothelial and vasomotor waves was revealed in comparison with intact animals against the background of constant amplitudes of respiratory and pulse waves.

**Conclusion.** Preceding 30-day intake of a concentrate containing blood and histolysate of Siberian stag reproductive organs, in general, was found to prevent the development of disturbances of the microcirculatory bloodstream in rats after the suprathreshold physical load due to active mechanisms of blood flow regulation — increase of the amplitudes of endothelial and vasomotor waves.

**Keywords:** microcirculatory bloodstream, physical load, products of velvet antler industry.

**For citation:** Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Kovalev I.V. Prevention of microcirculatory disorders in rats on suprathreshold physical exertion using the products of velvet antler industry. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 942–946. DOI: 10.17816/KMJ2018-942.

Физическая нагрузка в современном мире представляется одним из самых распространенных видов стрессорного воздействия на человека и, помимо повышения адаптации организма к окружающим факторам среды, при высокой интенсивности и продолжительности может оказывать повреждающее действие на различные органы и системы организма [1, 2]. Значительная физическая нагрузка за счет повышения уровня катехоламинов в крови вызывает сужение сосудов и может приводить к развитию нарушений в системе микроциркуляции [3].

Нами было показано, что сверхпороговая физическая нагрузка вызывает у крыс выраженные изменения в микроциркуляторном русле: снижение тканевого кровотока, застойные явления в венозной части микроциркуляции, угнетение активных механизмов регуляции, эндотелиальную дисфункцию [4]. Такие выявленные нарушения микроциркуляции у крыс после сверхпороговой физической нагрузки укладываются в картину развития состояния тромботической готовности [5]. Так, например, эндотелиальной дисфункции принадлежит одна из значимых ролей в повышении риска тромбообразования [6].

Для снижения риска развития состояния тромботической готовности при сверхпороговых воздействиях необходимо повышать устойчивость организма физическими тренировками или приемом адаптогенов [7]. Отмечено, что продукты пантового оленеводства, которые относятся к адаптогенам животного происхождения, повышают сопротивляемость системы

гемостаза у крыс [8]. Однако адаптогенное действие продуктов пантового оленеводства на систему микроциркуляторного русла при сверхпороговой нагрузке изучено не было.

Цель работы — оценить состояние микроциркуляторного русла после сверхпороговой физической нагрузки у крыс при предварительном приеме продуктов пантового оленеводства, а также определить, за счет каких реакций микроциркуляции достигается адаптивный эффект.

Исследования были выполнены на 30 крысах-самцах линии Wistar массой  $250 \pm 20$  г. Животные были разделены на три группы (контрольная и две экспериментальные).

Животные первой экспериментальной группы принимали концентрат в течение 30 дней и на 31-й день подвергались 8-часовой физической нагрузке. Вторая группа экспериментальных животных принимала в течение 30 дней концентрат и не подвергалась воздействию физической нагрузки.

Экспериментальные животные принимали концентрат, содержащий кровь и гистоллизат половых органов самцов марала, выпускающийся под торговым названием «Пантогематоген (Лубяньгем)» (изготовлен по запатентованной технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства» в соответствии с ТУ 9185-004-29734071-15), по 4,5 мл/сут. Расчет дозы концентрата для крыс производился с учетом коэффициентов межвидового пересчета [9]. Экспериментальные животные, находившиеся в индивидуальных клетках, принимали водный раствор

**Таблица 1.** Показатели микроциркуляции: контрольной группы животных; экспериментальных животных после 8-часовой физической нагрузки, после предварительного 30-дневного приема концентрата; экспериментальной группы животных, принимавших в течение 30 дней концентрат, без последующей физической нагрузки

Показатели	Контрольная группа (n=10)	8-часовая физическая нагрузка на 31 день приема концентрата (n=10)	30-дневный прием концентрата без физической нагрузки (n=10)
ПМ, пф. ед.	6,9 [5,8–8,8]	7,6 [5,1–8,9] p = 0,890	8,54 [6,5–9,7] p = 0,749
СКО (σ), пф. ед.	3,6 [2,9–4,9]	3,3 [1,7–4,3] p = 0,441	8,15 [5,4–11,9] p = 0,006 (Δ + 126 %)
Эндотелиальные волны (VLF), пф. ед.	10,9 [7,2–18,5]	9,2 [8,1–11,0] p = 0,676	20,4 [15,2–27,2] p = 0,006 (Δ + 87 %)
Вазомоторные волны (LF), пф. ед.	11,1 [6,3–17,3]	9,5 [8,2–11,6] p = 0,403	17,3 [13,3–24,6] p = 0,024 (Δ + 56 %)
Дыхательные волны (HF1), пф. ед.	5,0 [2,7–7,0]	6,8 [5,8–7,8] p = 0,031 (Δ + 36 %)	4,7 [3,1–11,2] p = 0,423
Пульсовые волны (CF1), пф. ед.	3,3 [1,1–4,0]	2,7 [2,0–3,5] p = 0,792	4,2 [1,2–4,7] p = 0,396

Примечания: результаты представлены в таблице в виде m [25–75 %], где m — медиана в выборочной совокупности; [25–75 %] — 25-й и 75-й перцентили; Δ — статистически значимая разница экспериментальной группы с контрольной группой животных при p < 0,05; p — уровень значимости различий экспериментальной группы с контрольной группой животных. ПМ — показатель микроциркуляции; СКО (σ) — флукс, среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока, пф. ед. — перфузионные единицы.

концентрата перорально из индивидуальных поилок. Раствор приготавливался путем добавления 4,5 мл концентрата в воду, доводя раствор до общего объема 40 мл (суточная норма потребления воды была выявлена до начала эксперимента). Крысы контрольной группы принимали воду в том же объеме, что и экспериментальные животные.

Для исследования состояния микроциркуляторного русла применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия), для конкретизации полученных данных — анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в полосе частот от 0,005 до 3 Гц. В данной полосе частот формировались четыре диапазона, позволяющих оценить состояние «активных» и «пассивных» звеньев регуляции микроциркуляторного русла [10]. Головка оптического зонда фиксировалась в основании хвоста экспериментального животного. Изучение микроциркуляции в данной области может дать представление о системе микроциркуляторного русла целого организма [11]. Длительность записи ЛДФ-граммы составляла 7 мин.

Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами 86/609/ЕЕС. Обезболивание животных проводилось в соответствии с «Правилами

проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Полученные в ходе исследования данные представлены в табл. 1 в виде m [25–75 %], где m — медиана в выборочной совокупности; [25–75 %] — 25-й и 75-й перцентили. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий оценивалась при помощи непараметрического U-критерия Манна — Уитни, так как признаки не подчинялись нормальному распределению. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости p < 0,05.

Данные исследования микроциркуляторного русла крыс контрольной группы и экспериментальных животных представлены в табл. 1.

У животных первой экспериментальной группы, которые были подвержены 8-часовой физической нагрузке, после 30-дневного курсового приема концентрата, содержащего кровь и гистолитат из репродуктивных органов марала, амплитуда дыхательных волн повышалась на 36 % (p = 0,031) по сравнению с животными контрольной группы, что свидетельствовало об ухудшении оттока крови из микроциркуляторного русла [12]. Таким образом, предварительный курсовой прием продуктов пантового оленеводства не устранял развитие застойных явлений в венозной части

микроциркуляторного русла, выявленных при 8-часовой физической нагрузке [4].

Остальные показатели системы микроциркуляции не отличались от таковых у контрольной группы. Можно отметить, что предварительный курсовой прием продуктов пантового оленеводства в целом предотвращал развитие нарушений микроциркуляторного русла после 8-часовой физической нагрузки: не было выявлено снижения показателя микроциркуляции, угнетения активных механизмов регуляции, эндотелиальной дисфункции. Отсутствие снижения активных механизмов регуляции кровотока свидетельствует о нормализации функционирования симпато-адреналовой системы и не характеризуется развитием стресс-реакции в организме [12]. Возможно, нормализация амплитуды эндотелиальных волн у крыс при стрессорном воздействии после курсового приема адаптогена связана с активацией высвобождения оксида азота эндотелием, который препятствует развитию вазоконстрикторного эффекта [13].

У крыс второй экспериментальной группы, принимавших концентрат в течение 30 дней без последующей физической нагрузки, отмечалось повышение флакса на 126% ( $p=0,006$ ), что свидетельствует о повышении модуляции кровотока. У крыс выявлено повышение амплитуды эндотелиальных и вазомоторных волн на 87% ( $p=0,006$ ) и 56% ( $p=0,024$ ) соответственно по сравнению с животными контрольной группы на фоне неизменных амплитуд дыхательных ( $p=0,423$ ) и пульсовых волн ( $p=0,396$ ).

Таким образом, повышение модуляции кровотока в микроциркуляторном русле крыс после курсового 30-дневного приема адаптогена обусловлено более интенсивным функционированием активных механизмов контроля микроциркуляции. Вероятно, повышение амплитуды вазомоторных волн связано с действием активных пептидов, представителей цитокинов, выявленных в продуктах пантового оленеводства [14], путем активации пептидергической иннервации сосудистых стенок. Повышение амплитуды эндотелиальных волн, как уже было отмечено, возможно, связано с усилением продукции эндотелиального оксида азота.

## ВЫВОДЫ

Предварительный 30-дневный прием концентрата, содержащего кровь и гистолитат репродуктивных органов марала, в целом предотвращает развитие таких нарушений микроциркуляторного русла у крыс после

сверхпороговой физической нагрузки, как снижение показателя микроциркуляции, угнетение активных механизмов регуляции, эндотелиальная дисфункция.

Предварительный 30-дневный прием концентрата, содержащего кровь и гистолитат репродуктивных органов марала, не устраняет развития застойных явлений в венозной части микроциркуляции у крыс после 8-часовой физической нагрузки.

Предотвращение развития нарушений микроциркуляторного русла у крыс после сверхпороговой физической нагрузки происходит за счет активных механизмов регуляции кровотока — повышения амплитуд эндотелиальных и вазомоторных волн.

*Авторы выражают благодарность ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства» ФАНО России, г. Барнаул, в лице директора, д-ра ветеринар. наук, проф. В.Г. Луницына за предоставленный концентрат «Пантогематоген (Любяньгем)».*

*Работа выполнена на средства «Грант ректора АГМУ» (договор № 1-гр от 21.02.2017 г.).*

*Исследование проводилось в соответствии с принципами этики: животных содержали в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г.).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. *Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам*. М.: Медицина, 1988; 256 с. [Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam*. (Adaptation to stressful situations and physical exertion.) Moscow: Medicine, 1988; 256 p. (In Russ.)].
2. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Береснева А.П. *Учение о здоровье и проблемы адаптации*. Ставрополь: Изд-во СГУ, 2000; 203 с. [Agadzhanyan N.A., Baevskiy R.M., Beresneva A.P. *Ucheniye o zdorovyie i problemye adaptatsii*. (Teaching about health and adjustment problems.) Stavropol': Izdatel'stvo SGU, 2000; 203 p. (In Russ.)].
3. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Лебедева С.А., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Изменения функционирования системы микроциркуляции под влиянием нового производного

гамк-соединения ргпу-147 при хроническом стрессорном воздействии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6 (4): 64–67. [Perfilova V.N., Tyurenkov I.N., Lebedeva S.A., Berestovitskaya V.M., Vasil'eva O.S. Change of microcirculation system function under the influence of new GABA derivative RGPU-147 compound in chronic stress exposure. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2007; 6 (4): 64–67. (In Russ.)].

4. Блажко А.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Лычева Н.А., Москаленко С.В. Изменения микроциркуляции у крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии при физической нагрузке, сопровождающейся развитием состояния тромботической готовности. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017; 16 (4): 60–64. [Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Lycheva N.A., Moskalenko S.V. Changes of microcirculation in rats detected by laser Doppler flowmetry on physical load accompanied by the development of thrombotic readiness. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 16 (4): 60–64. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-60-64.

5. Момот А.П. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности*. Барнаул: Изд-во АГУ, 2011; 138 с. [Momot A.P. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti*. (Modern methods of determination of condition of thrombotic readiness.) Barnaul: Izdatel'stvo ASU, 2011; 137 p. (In Russ.)].

6. Зубаирова Л.Д., Мустафин И.Г., Набиуллина Р.М. Патогенетические подходы к исследованию маркёров венозного тромбоза. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94 (5): 685–691. [Zubairova L.D., Mustafin I.G., Nabiullina R.M. Pathogenetic approach to venous thrombosis markers examination. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (5): 685–691. (In Russ.)].

7. Бондарчук Ю.А., Блажко А.А., Алексеева О.В., Шахматов И.И., Николаев В.Ю. Влияние курсового приема элеутерококка и пантогематогена на состояние системы гемостаза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25928>. [Bondarchuk Y.A., Blazhko A.A., Alekseeva O.V., Shakhmatov I.I., Nikolaev V.Y. The influence of eleutherococcus extract and antler hematogen administration on the hemostatic system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25928>. (In Russ.)].

8. Блажко А.А., Шахматов И.И., Жариков А.Ю., Киселев В.И. Повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови у крыс при использовании продуктов пантового

оленеводства. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 99 (1): 64–69. [Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Zharikov A.U., Kiselev V.I. Increase of anticoagulant and fibrinolytic activity of rat blood plasma by using products of velvet antler industry. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 99 (1): 64–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2018-064.

9. Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина, 2005. 832 с. [Khabriev R.U. *Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (A guide on experimental (preclinical) examination of new pharmacological substances.) Moscow: Meditsina, 2005. 829 p. (In Russ.)].

10. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010; 9 (1): 49–60. [Fedorovich A.A. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2010; 9 (1): 49–60. (In Russ.)].

11. Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Петроченко Е.П., Михайлов С.Г. *Микроциркуляция и реология крови при нарушениях кровообращения*. Ярославль: Канцлер, 2011. 103 с. [Tikhomirova I.A., Murav'ev A.V., Petrochenko E.P., Mikhaylov S.G. *Mikrotsirkulyatsiya i reologiya krvi pri narusheniyakh krovoobrashcheniya*. (Microcirculation and blood rheology in circulation disorders.) Yaroslavl': Kantsler, 2011. 103 p. (In Russ.)].

12. Крупаткин А.И. Колебания кровотока — новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13 (1): 83–99. [Krupatkin A.I. Bloodstream fluctuations — new diagnostic language in microcirculation research. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 (1): 83–99. (In Russ.)].

13. Meyer M.F., Rose C.J., Hulsmann J.O., Schatza H., Pfohl M. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. *Microvascular Research*. 2003; 65: 88–95. DOI: 10.1016/S0026-2862(02)00015-8.

14. Zhao L., Mi Y., Guan H., Xu Y., Mei Y. Velvet antler peptide prevents pressure overload-induced cardiac fibrosis via transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 pathway inhibition. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 783: 33–46. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.039.