

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **24402**

(13) **С1**

(45) **2024.10.20**

(51) МПК

A 61K 36/55 (2006.01)

A 61P 15/12 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИНЫ С ЕСТЕСТВЕННОЙ ИЛИ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ**

(21) Номер заявки: а 20230114

(22) 2023.05.12

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Автор: Милош Татьяна Сергеевна
(ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государственный
медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2455018 С1, 2012.

RU 2491926 С2, 2013.

CN 101919457 А, 2010.

RU 2329807 С2, 2008.

RU 2437162 С1, 2011.

(57)

Применение льняного масла в качестве средства для коррекции сосудодвигательной функции эндотелия у женщины с естественной или хирургической менопаузой.

Изобретение относится к области медицины, а именно к применению лекарственных средств по новому назначению, и может быть использовано для коррекции сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с естественной менопаузой (ЕМП) или при хирургической менопаузе (ХМП) при сохраненном до операции менструальном цикле.

Известно, что менопауза сопровождается гормональной перестройкой, которая повышает риск развития ишемической болезни сердца и инсульта [1]. Особенно значимым является двухстороннее удаление яичников у менструирующих женщин, поскольку развивается постовариектомический синдром. Его последствия - более тяжелые климактерические расстройства в сравнении с естественным угасанием репродуктивной функции: частота смертности пациенток от кардиогенных и ишемических катастроф в развитых странах составляет 26-49 %, а в России - 63 % [2].

В настоящее время не до конца разработаны пути коррекции нарушений у женщин, вызванных ЕМП или ХМП. Не в полном объеме исследованы особенности работы эндотелиоцитов и тонуса сосудов. Их дисфункция может стать причиной увеличения сердечно-сосудистых расстройств, обусловленных разными видами менопаузы.

Терапией первой линии у пациенток с ЕМП и с удаленными яичниками для лечения и профилактики возникающих климактерических нарушений служит менопаузальная гормональная терапия [3].

Однако не всем женщинам с климактерическими расстройствами при наличии показаний возможно назначить менопаузальную гормональную терапию. Часть пациенток ищут альтернативный метод лечения из-за наличия противопоказаний, некоторые боятся побочных реакций: гиперпластических изменений в миометрии и эндометрии, молочной железе, гиперкоагуляции, кровянистых выделений, явлений аллергизации, риска развития онкологических заболеваний [4].

ВУ 24402 С1 2024.10.20

Известно лекарственное средство, обладающее антиклимактерической эффективностью - композиция, включающая коричную кислоту, шанжизид метиловый эфир или их смесь в качестве активного ингредиента [5]. Данное лекарственное средство имеет эстрогенную активность и эффективно используется только для лечения или предотвращения менопаузальных нарушений, вызванных снижением уровня эстрогенов в период перименопаузы, менопаузы и постменопаузы.

Однако нет сведений, указывающих о влиянии данного средства на тонус сосудов у пациенток в условиях ЕМП и ХМП.

Известно применение одной полиненасыщенной жирной кислоты (ПНЖК) или ее предшественника или источника, где ПНЖК выбирают из группы, состоящей из докозагексаеновой кислоты (DHA); докозапентаеновой кислоты (DPA_n-6); комбинации DHA и DPA_n-6; комбинации DHA и арахидоновой кислоты (ARA) и комбинации DHA, DPA_n-6 и ARA, при лечении деменции и связанных с преддеменцией состояний [6].

Однако отсутствуют сведения об использовании одной ПНЖК или ее предшественника или источника для восстановления сосудодвигательной функции эндотелия у женщины с ЕМП или при ХМП.

Задачей изобретения является расширение арсенала средств для коррекции сосудодвигательной функции эндотелия у женщины с ЕМП или ХМП.

Поставленная задача решается путем использования льняного масла (ЛМ) в качестве средства для коррекции сосудистого тонуса у женщин с естественной или хирургической менопаузой.

Известно, что ЛМ - наиболее биологически ценное растительное масло из семян льна, которое является внешним источником эссенциальных ПНЖК. Содержание омега-3 и омега-6 кислот обеспечивает благоприятное влияние на работу нервной системы, сердца и сосудов, их регенерацию, антиаритмическое [7], антиоксидантное действие. Среди многообразия функций - гипополипидемическое, гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и противоопухолевое свойства [8], способствует лучшему усвоению кальция.

Однако из известных сведений не вытекает с очевидностью, что ЛМ может применяться в качестве средства для коррекции сосудодвигательной функции эндотелия у женщин с ЕМП или ХМП.

Приводим доказательства возможности использования изобретения.

Были обследованы 30 пациенток с ЕМП - 1-я основная группа и 30 прооперированных женщин - 2-я основная группа с сохраненным менструальным циклом, перенесших тотальную овариэктомию (ТО) изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников либо их перекрута, через 6 месяцев. В ходе включения пациенток учитывались жалобы, анамнестические данные.

Состояние женщин оценивалось до лечения и через 6 месяцев ежедневной оптимизирующей терапии с приемом ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день внутрь (per os), 1А-я и 2А-я основные группы соответственно.

Контрольную группу составили 30 неоперированных женщин в возрасте 43-55 лет, наличие менструаций.

Критерии включения: возраст 44-55 лет, ЕМП, хирургическое наступление менопаузы с длительностью эстрогенного дефицита более 6 месяцев, наличие регулярного менструального цикла в анамнезе и информированного согласия пациенток.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 (уровень систолического артериального давления ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 110 мм рт. ст.), симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, периферических артерий, сердечная недостаточность; бронхиальная астма и тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; печеночная и почечная недо-

статочность; сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, протекающие с нарушениями ее функции; мигрень, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали по особенностям чувствительности плечевой артерии (ПА) к напряжению сдвига на эндотелии (t) с помощью ультразвукового исследования в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с помощью линейного датчика 12 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы GE Voluson 730 EXPERT (США) по методике [9, 10], основанной на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в нем.

Изменения диаметра ПА, как реакцию на отсутствие кровотока во время пробы с реактивной гиперемией (РГ), оценивали в процентном отношении к исходной его величине. За нормальную реакцию ПА принято считать ее дилатацию после декомпрессии более чем на 10 % от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими. Для более полной характеристики выявляемых нарушений оценивали индекс РГ / эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), который отражал соотношение между изменением скорости кровотока в ПА и относительным изменением ее диаметра в ответ на РГ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы "Statistica 10" и RStudio. После проверки данных на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) описывали численные переменные при помощи минимума, максимума, медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1 и Q3), среднего арифметического и стандартного отклонения (указываемых как $M \pm SD$). Сравнение численной переменной между 3 группами проводилось при помощи непараметрического критерия Н-Краскела - Уоллиса с последующим использованием апостериорного критерия Стила - Дваса - Кричлоу - Флигнера для попарных сравнений. Для оценки динамики показателей на фоне терапии в каждой группе использовались непараметрические критерии для повторных измерений: критерий знаков и критерий Вилкоксона. Во всех исследованиях пороговый уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Определенные трудности возникли при сравнении результатов исследования функции эндотелия в изучаемых группах, так как у одних пациенток наблюдалось значительное увеличение скорости кровотока при пробе с РГ, но не происходило достоверного изменения диаметра, а у других меньше изменялась скорость кровотока при значимом увеличении диаметра артерии. Поэтому нами определена чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии.

Критериями сосудодвигательной дисфункции эндотелия считали: отсутствие прироста диаметра ПА в ответ на РГ больше чем на 10 % либо появление парадоксальной вазоконстрикции; снижение коэффициента чувствительности ПА к напряжению сдвига ниже 0,59 [11]. Результаты определения вазорегулирующей функции эндотелия представлены в табл. 1-3. В ходе оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с РГ установлено, что различий исходного диаметра ПА, исходной скорости кровотока, S/D, P_i, R_i и уровня напряжения сдвига при соответствующем ему исходном диаметре ПА между здоровыми женщинами с сохраненным менструальным циклом, женщинами с ЕМП или ХМП не выявлено.

У прооперированных женщин после реактивной гиперемии диаметр ПА уменьшился на 9,1 % ($p < 0,001$), снизилась скорость кровотока на 8,8 % ($p < 0,05$) и индекс реактивной гиперемии 17,6 ус. ед. ($p < 0,05$), при этом процент снижения РГ составил 26,5 % ($p < 0,05$), табл. 1, в сравнении с контрольными участницами. Кроме того, у этой группы пациенток в ходе проведения пробы с РГ снизилась уровень напряжения сдвига при соответствующем ему диаметре ПА на 6,3 % ниже ($p < 0,05$), чем у интактных женщин (табл. 2). Более значимо был изменен у женщин с удаленными яичниками коэффициент способности к дилатации - К, который определяет чувствительность ПА к напряжению

ВУ 24402 С1 2024.10.20

сдвига на эндотелии со снижением в 6,3 раза в сравнении с контролем. Эта величина указывает, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига, и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда.

У пациенток с физиологической менопаузой после РГ диаметр ПА уменьшился на 7,9 % ($p < 0,05$), скорость кровотока имела тенденцию к повышению лишь на 3,4 % ($p > 0,05$). Указанный К у этих пациенток в 1,4 раза меньше ($p < 0,05$), чем у контрольных женщин 0,44 (0,29; 0,75), свидетельствуя о сниженной регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига.

Таблица 1

Вазорегулирующая функция эндотелия в плечевой артерии (ПА) после реактивной гиперемии (РГ) пациенток с естественной менопаузой (ЕМП) и хирургической менопаузой (ХМП), принимавших льняное масло (ЛМ)

Показатели, единицы	Группы женщин				
	Контроль n = 26	1 ЕМП n = 30	2 ХМП n = 31	3 ЕМП + ЛМ n = 30	4 ХМП + ЛМ n = 31
Диаметр ПА, см	0,4 (0,38; 0,43)	0,37 (0,34; 0,41)	0,38 (0,35; 0,43)	0,37 (0,34; 0,39)	0,37 (0,35; 0,39)
Максимальная скорость кровотока в ПА (V_{max}), см/с	20,02 (16,07; 25,96)	19,36 (16,17; 21,96)	19,97 (16,17; 29,6)	20,42 (15,64; 26,96)	21,75 (15,45; 29,6) ^{**ΨΨ}
Диаметр ПА после РГ, см	0,44 (0,4; 0,48)	0,42 (0,39; 0,45)	0,40 (0,36; 0,44) ^{**#}	0,43 (0,39; 0,47)	0,42 (0,42; 0,48) ^{*ΨΨ}
ΔD , см	0,06 (0,04; 0,08)	0,05 (0,03; 0,07)	0,03 (0,01; 0,04) ^{***#}	0,05 (0,04; 0,09)	0,04 (0,03; 0,05) ^{#Ψ}
Максимальная скорость кровотока в ПА после РГ (V_{max_1}), см/с	28,11 (21,17; 30,89)	26,5 (21,17; 33,09)	25,64 (21,17; 32,44) [*]	26,94 (21,07; 33)	25,83 (21,17; 32,44)
Эндотелийзависимая вазодилатация, %	13,16 (11,43; 24,32)	11,9 (8,11; 21,21)	7,89 (2,86; 9,68) ^{***#}	12,18 (11,76; 21,88) ^Ψ	10,26 (6,38; 14,29) ^{*#Ψ}
Реактивная гиперемия, %	39,52 (29,04; 55,87)	26,67 (4,76; 56,31) [*]	29,04 (6,33; 50) [*]	31,38 (26,34; 60,16) ^Ψ	30,23 (18,11; 40,35)
Индекс реактивная гиперемия/эндотелийзависимая вазодилатация, ус. ед.	161 (14,6; 405)	134 (114,9; 147,4) [*]	132,6 (115; 149,3) [*]	145 (126,3; 268) ^{*Ψ}	142,7 (-60,1; 197,8) ^{*Ψ}

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля).

2. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

3. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

4. Ψ - $p < 0,05$, ΨΨ - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытных групп после приема ЛМ.

ВУ 24402 С1 2024.10.20

Наряду с этим у участниц с физиологической менопаузой уровень К снизился на 4,5 % в сравнении с контрольными участницами ($p < 0,05$) и стремился к снижению в сравнении с прооперированными пациентками ($p > 0,05$).

Таблица 2

Показатели чувствительности плечевой артерии (ПА) к напряжению сдвига у пациенток с естественной менопаузой (ЕМП) и хирургической менопаузой (ХМП), принимавших льняное масло (ЛМ)

Показатели, единицы	Группы женщин				
	Контроль n = 26	1	2	3	4
		ЕМП n = 30	ХМП n = 31	ЕМП + ЛМ n = 30	ХМП + ЛМ n = 31
Напряжение сдвига на эндотелии, дин/см ²	11,44 (8,26; 14,77)	10,37 (8,78; 12,45)	10,46 (8,45; 12,95)	11,38 (8,6; 14,18) ^Ψ	10,57 (9,18; 12,51)
Напряжение сдвига на эндотелии после РГ, дин/см ²	12,77 (11,06; 14,39)	12,05 (10,86; 13,81)	11,97 (10,15; 14,57) [*]	12,85 (10,15; 14,88)	12,1 (10,66; 15,04)
Изменение напряжения сдвига, Δt, дин/см ²	1,830 (1,56; 2,94)	1,689 (-1,68; 3,597) [*]	1,528 (-0,88; 4,08) [*]	1,792 (1,61; 2,83) ^Ψ	1,71 (0,97; 2,496) ^Ψ
Коэффициент дисфункции К, ед	0,797 (0,69; 0,91)	0,284 (-0,14; 0,67) ^{**}	0,126 (-0,39; 0,29) ^{**}	0,679 (0,49; 0,85) ^{**Ψ}	0,311 (0,17; 0,71) ^{**#Ψ}

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля).

2. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.

3. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытных групп.

4. Ψ - $p < 0,05$, ΨΨ - $p < 0,001$ - различия статистически значимы между показателями опытных групп после приема ЛМ.

У пациенток с физиологической менопаузой показатель изменения напряжения сдвига Δt положительно коррелировал с показателем способности к дилатации ($p < 0,05$, $r = 0,489$) и отрицательно коррелировал с D_{0исх} ($p < 0,001$, $r = -0,532$).

Как видно из табл. 1, исходные диаметры ПА у пациенток основных групп и групп после лечения не отличались между собой и были сопоставимы с аналогичными параметрами в группе здоровых лиц.

В то же время максимальная скорость кровотока (V_{max}) в ПА не отличалась у женщин основных групп до употребления ЛМ. После приема ЛМ у прооперированных пациенток V_{max} увеличилась на 8,2 % ($p < 0,05$) в сравнении с женщинами, его не принимавшими 19,97 (16,17; 29,6), n = 31, приблизившись к значению в контроле - 20,02 (16,07; 25,96), (n = 26, $p < 0,05$). При этом максимальные скорости кровотока в ПА после РГ - V_{max1} не отличались у женщин основных групп, однако имели тенденцию к увеличению у пациенток, после приема ЛМ ($p > 0,05$).

Диаметр ПА у участниц с ХМП, принимавших ЛМ, при проведении пробы с РГ увеличивался в ответ на механический стимул на 4,8 % ($p < 0,05$) в сравнении с женщинами его не принимавшими, - 0,03 (0,01; 0,04) см, n = 31, и достоверно различался от аналогичных параметров в группе пациенток с ЕМП, принимавших ЛМ, - 0,05 (0,04; 0,09) см (n = 30, $p < 0,05$). При этом данный показатель у участниц с естественными климактерическими расстройствами (ЕКР) после приема ЛМ имел тенденцию к увеличению ($p > 0,05$).

Значение ЭЗВД у прооперированных женщин после коррекции ЛМ повысилось на 23,1 % ($p < 0,05$) по сравнению участницами, его не принимавшими, однако было ниже в сравнении с женщинами 1А-й основной группы 12,18 (11,76; 21,88) % ($n = 30$, $p < 0,05$) и контрольной группы 13,16 (11,43; 24,32) % ($n = 26$, $p < 0,05$). У пациенток в ЕМП после приема ЛМ указанный параметр повысился на 2,3 % в сравнении с 1-й основной группой при отсутствии различий показателя в контрольной группе ($p > 0,05$).

Соотношение между изменением скорости кровотока в ПА и относительным изменением ее диаметра в ответ на РГ у пациенток с ЕКР после приема ЛМ был на 7,6 % ($p < 0,05$) выше в сравнении с пациентками, его не принимавшими, приближаясь к группе здоровых лиц 161 (14,6; 405) ус. ед. ($n = 26$, $p < 0,05$). Среди прооперированных участниц после коррекции ЛМ данный параметр увеличился на 7,1 % относительно женщин 2-й основной группы, оставаясь ниже по сравнению с интактными лицами ($p < 0,05$).

При пробе с РГ (табл. 3) после приема ЛМ у прооперированных пациенток на 32,2 % наблюдали снижение признаков ДЭ в виде значительного снижения частоты встречаемости ЭЗВД (ЭЗВД < 10 %). Среди женщин с ЕМП, получавших ЛМ, данный параметр стал меньше на 30 %.

Таблица 3

Частота эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) пациенток с естественной менопаузой (ЕМП) и хирургической менопаузой (ХМП), принимавших льняное масло (ЛМ)

ЭЗВД	Контроль $n = 26$	ЕМП $n = 30$	ХМП $n = 31$	ЕМП + ЛМ $n = 30$	ХМП + ЛМ $n = 31$
<10 %	5 (19,2 %)	14 (46,7 %)	24 (77,4 %)	5 (16,7 %)	14 (45,2 %)
>10 %	21 (80,8 %)	16 (53,3 %)	7 (22,6 %)	25 (83,3 %)	17 (54,8 %)

Для стандартизации результатов пробы с РГ проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула - напряжению сдвига на эндотелии, который позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара (в виде изменения скоростных показателей кровотока).

Как видно из табл. 2, исходные показатели напряжения сдвига на эндотелии у прооперированных пациенток после коррекции ЛМ увеличились на 8,9 % ($p < 0,05$) по отношению к 2-й основной группе. После использования ЛМ у женщин с ЕМП данный параметр приближался к увеличению в сравнении с женщинами, его не употреблявшими ($p > 0,05$).

Напряжение сдвига на эндотелии после пробы с РГ у пациенток с ЕКР и прооперированных женщин после коррекции ЛМ достоверно повысилось на 11,9 и 6,1 % ($p < 0,05$), соответственно.

После применения ЛМ более значимо был изменен коэффициент способности к дилатации, который определяет чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии, у женщин с ЕМП и ХМП, на 58,2 и 59,5 % соответственно, в сравнении с пациентками, не получавшими ЛМ 0,284 (-0,14; 0,67) ед, $n = 30$ ($p < 0,05$) и 0,126 (-0,39; 0,29) ед, $n = 31$ ($p < 0,05$) соответственно. Данный показатель был в 2,1 раза выше у женщин с ЕМП относительно прооперированных, однако остался ниже по сравнению с интактными лицами - 0,797 (0,69; 0,91) $n = 26$, $p < 0,05$.

Таким образом, использование ЛМ корригирует сосудодвигательную функцию эндотелия у женщин с естественной или хирургической менопаузой.

Способность ЛМ положительно влиять на вазорегулирующие свойства сосудов делает его перспективным альтернативным средством коррекции проявлений климактерического синдрома разной степени тяжести.

Источники информации:

1. ВОЛКОВ В.И. и др. Тяжесть симптомов менопаузы и сердечно-сосудистый риск у женщин. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. Выпуск 26, 2014, № 11 (182), с. 82-86.
2. KULP J.E. et al. Impact of preventive osteoporosis education on patient behavior: immediate and 3-month follow-up, 2004, vol. 11, № 1, p. 116-119.
3. ЛАМБРИНОУДАКИ И. Согласованное заявление Европейского общества по менопаузе и андропаузе: менопауза, благосостояние и здоровье - принципы ведения пациенток. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. Спец. выпуск, 2023, т. 11, с. 151-152.
4. ЭФЕНДИЕВА З.Н. и др. Альтернативная терапия климактерических расстройств: эффективные пути коррекции. Медицинский совет, 2018, № 7, с. 134-138.
5. RU 2491926 C2, 2013.
6. RU 2444356 C2, 2012.
7. РУБАНЕНКО О.А. и др. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на развитие фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал, 2022, т. 27, № S5, с. 60.
8. ГАВРИСЮК В.К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине. Украинский пульмонологический журнал, 2001, № 3, с. 5-10.
9. CELERMAJER, D.S. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 1992, vol. 340, № 8828, p. 1111-1115.
10. ИВАНОВА О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. Кардиология, 1998, № 3, с. 37-41.
11. ЕГОРОВА Н.В. и др. Инструкция на метод "Методы неинвазивной диагностики и коррекции эндотелиальной дисфункции, нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких, идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. Минск, 2009, 5 с.