

УДК 615.322:616.125]:616.45-001.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И НАСТОЯ ЦВЕТКОВ ЛАБАЗНИКА ШЕСТИЛЕПЕСТНОГО НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

© 2005 г. Ю.А. Сухомлинов, М.В. Покровский, А.И. Конопля, О.Н. Бачинский

*Курский государственный медицинский университет, г. Курск*

В статье приведены результаты исследований кардиопротекторного действия официального препарата дигидрохверцетин и настоя цветков лабазника шестилепестного.

Установлено, что в условиях моделирования эмоционально-иммобилизационного стресса, использование дигидрохверцетина в дозе 40 мг/кг и настоя цветков лабазника шестилепестного в дозе 4,8 г/кг корректирует патологически измененное функциональное состояние кардиомиоцитов.

Использование лекарств растительного происхождения в медицине является одним из старейших методов терапии, основанном на традициях народного врачевания [1]. Низкая токсичность фитопрепаратов и относительная дешевизна делает лекарственные растения и сборы из них наиболее доступными лекарственными средствами [2]. Учитывая, что наиболее широко в клинической практике применяются водные извлечения – настои и отвары, вызывает практический интерес фармакологическое действие биологически активных соединений растворимых в воде. Одной из групп таких фармакологически активных веществ, извлекаемых водой, являются гликозиды флавоноидов. Согласно литературным данным флавоноиды оказывают капилляропротекторное и выраженное антиоксидантное действие [3, 4]. Учитывая, что в России заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения на протяжении последних десятилетий остается одной из самых высоких в мире, актуальным представляется разработка новых подходов к терапии сердечно-сосудистой патологии и включение в стандартные схемы лечения малотоксичных препаратов, нивелирующих нарушения метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах и снижающих уровень свободно-радикальных процессов [5, 6].

В качестве объектов изучения нами были выбраны дигидрохверцетин – официальный препарат на основе комплекса фитофлавоноидов, выделенных из измельченной древесины лиственницы даурской и лиственницы сибирской, а также лабазник шестилепестный (ЛШ) (*Filipendula hexapetala Gilib.*), растение, содержащее большое количество флавонои-

дов и имеющее значительную сырьевую базу в Центрально-Черноземном регионе России [7].

Целью нашего исследования стало выявление кардиопротекторных эффектов дигидрохверцетина и настоя цветков лабазника шестилепестного.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования фармакологического действия дигидрохверцетина были использованы таблетки «Капилар», с содержанием дигидрохверцетина 10 мг. При проведении эксперимента производили внутрижелудочное введение водной взвеси таблеток «Капилар» в течение 14 дней в дозах 20 и 40 мг (в расчете на дигидрохверцетин) на 1 кг массы тела крысы «Вистар».

Для исследования фармакологического действия цветков лабазника шестилепестного из растительного сырья готовили настой, согласно методу Государственной фармакопеи XI издания. Доза лекарственного растительного сырья, вводимого экспериментальным животным, рассчитывалась согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2000) и она составила 2,4 и 4,8 г цветков ЛШ на 1 кг массы тела. Полученные настои цветков ЛШ вводили внутрижелудочно в объеме 1 мл на 100 гр. массы тела животного в течение 14 дней.

В качестве экспериментальной модели патологии сердечно-сосудистой системы нами была выбрана методика эмоционально-иммобилизационного стресса, сопровождающаяся адренергическим повреждением кардиомиоцитов, расстройством микроциркуляции в миокарде и повышением уровня

свободно-радикальных процессов в клетке. Острый эмоционально-имобилизационный стресс воспроизводили, путем подвешивания крыс за дорсальную складку кожи на 24 часа напротив друг друга [8]. О повреждающем действии судили по результатам исследования функционального состояния миокарда, а также морфологических исследований слизистой желудка и миокарда.

Исследование сократимости миокарда после моделирования стресса проводили у наркотизированных крыс (этаминал-натриевый наркоз внутривенно 40 мг/кг), находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством электронного датчика и компьютерной программы «Bioshell» регистрировали показатели кардиогемодинамики: левожелудочковое давление (ЛЖД – мм рт.ст.), максимальную скорость увеличения давления в левом желудочке ( $+dp/dt_{max}$  – мм рт.ст./с), максимальная скорость снижения давления в левом желудочке ( $-dp/dt_{max}$  – мм рт.ст./с), частоту сердечных сокращений (ЧСС – уд./мин.) [9, 10].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: нагрузка объемом (внутривенное одномоментное введение 0,9% раствора NaCl, из расчета 0,3 мл на 100 г массы), проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г массы животного), нагрузка сопротивлением (пережатие восходящего отдела аорты на 30 сек. с регистрацией кардиогемодинамических показателей на 5-й и 25-й секунде окклюзии) [9, 10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально, нами были проведены нагрузочные фармакологические пробы у интактной группы животных для оценки функциональных возможно-

стей миокарда здоровых крыс.

Нагрузка объемом вызвала прирост ЛЖД более чем на 16%. Показатели  $+dp/dt_{max}$ ,  $-dp/dt_{max}$  также возросли, но эта динамика не была статистически достоверной. Проба на адренореактивность характеризовалась достаточно выраженной положительной инотропной реакцией. Значения кардиогемодинамических показателей возросли на  $47,7 \pm 3,2\%$ ;  $45,1 \pm 3,6\%$  и  $39,1 \pm 3,3\%$  соответственно для ЛЖД,  $+dp/dt_{max}$ ,  $-dp/dt_{max}$  (таблица 1).

Проведение пробы с пережатием восходящего отдела аорты показало, что в течение первых секунд окклюзии резко увеличивалось развиваемое левым желудочком давление и его прирост к 5-й секунде окклюзии составил  $89,5 \pm 4,7\%$ . Обращает на себя внимание, что из-за переполнения левого желудочка несколько снижалось (по модулю) значение  $-dp/dt_{max}$  и развивалась брадикардия. Вторая фаза пробы характеризовалась постепенным ослаблением инотропного ответа, и к 25-й секунде уровень систолического напряжения снижался, но брадикардия продолжала усиливаться (таблица 1).

Проведение нагрузочных проб у животных с моделированием стрессорного повреждения миокарда (СПМ) обнаружило достоверное изменение показателей сократимости в сравнении с результатами, полученными у животных интактной группы (таблица 2).

Выявлено, что при проведении пробы на адренореактивность у животных контрольной группы значения показателя  $-dp/dt_{max}$  после введения адреналина увеличились в среднем более чем на 39%, тогда как в группе с моделированием СПМ статистически достоверных изменений  $-dp/dt_{max}$  не наблюдалось. Достаточно информативной оказалась динамика значений ЛЖД и показателя  $-dp/dt_{max}$  при проведении нагрузки сопротивлением у стрессированных животных по сравнению с интактной груп-

Таблица 1

Динамика показателей сократимости миокарда при проведении нагрузочных проб у здоровых наркотизированных животных ( $M \pm m$ ; в % от исходных значений)

Нагрузочная проба	ЛЖД	$+dp/dt_{max}$	$-dp/dt_{max}$	ЧСС
Исходные значения	118,5±5,7	5722±336	4176±315	334,7±11
Нагрузка объемом	+16,6±1,9*	+13,4±1,9	+11,1±1,0	-1,4±0,6
Адренореактивность	+47,7±3,2*	+45,1±3,6*	+39,1±3,3*	-2,8±1,1
Нагрузка сопротивлением (5-я сек)	+89,5±4,7*	+8,5±1,7	-1,3±0,4	-16,2±3,3*
Нагрузка сопротивлением (25-я сек)	+80,2±4,1*	-11,9±2,2	-23,6±3,1*	-28,6±4,0*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями.

Динамика показателей сократимости миокарда при проведении нагрузочных проб у животных с моделированием стрессорного повреждения миокарда (СПМ) ( $M \pm m$ ; в % от исходных значений)

Нагрузочная проба	ЛЖД	+dp/dt <sub>max</sub>	-dp/dt <sub>max</sub>	ЧСС
Исходные значения	95,4±5,1	4509±313	3313±297	292,2±10
Нагрузка объемом	+14,6±1,9	+11,8±1,6	+8,2±1,1	-1,4±0,9
Адренореактивность	+40,7±3,4*	+42,0±3,2*	+2,0±1,1	-1,8±0,7
Нагрузка сопротивлением (5-я сек)	+113,8±5,6*	+11,1±3,0	-16,1±2,9	-23,6±3,5*
Нагрузка сопротивлением (25-я сек)	+75,9±4,9*	-4,5±1,5	-36,7±3,7*	-30,3±4,2*

**Примечание:** Исходные ЛЖД, +dp/dt<sub>max</sub>, -dp/dt<sub>max</sub>, ЧСС представлены в абсолютных значениях; \* – p<0,05 в сравнении с исходными значениями.

пой (таблица 2). У интактных крыс прирост ЛЖД в процентах на 5-й секунде окклюзии аорты составил 89,5±4,7%, в то же время у стрессированных животных этот показатель возрос более значительно – 113,8±5,6%. Но, следует отметить, что абсолютные значения ЛЖД, как до проведения фармакологических проб, так и при пережатии аорты были достоверно выше в группе здоровых животных, чем значения в группе с экспериментальной патологией. К 25-й секунде уровень ЛЖД у интактных животных незначительно снизился и составил в среднем 95,9% от значений на 5-й секунде. При моделировании СПМ степень снижения показателя была более выраженной – 82,3% от значений на первых секундах пробы.

Также обнаружено, что при пережатии аорты, к 5-й секунде окклюзии значения -dp/dt<sub>max</sub> у животных, подвергнутых стрессу, снизились более значительно (по модулю), чем в группе интактных животных. К 25-й секунде пережатия аорты разница по -dp/dt<sub>max</sub> между интактными и стрессированными животными сохранялась.

Свидетельства развития острых стрессорных повреждений при моделировании нами 24 часового эмоционально-иммобилизационного стресса были подтверждены и при морфологическом исследовании сердца и желудочно-кишечного тракта. Последний был изучен в связи с тем, что эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка являются непосредственными маркерами острого стрессорного повреждения.

В экспериментальной группе у всех животных в слизистой оболочке желудка обнаружены многочисленные линейные эрозии, имеющие длину до 8-9 мм, вытянутые вдоль складок слизистой оболочки и расположенных ближе к пилорическому отделу. Поверхность эрозий рыхлая, покрытая бурыми наложениями солянокислого гематина. При микроскопическом исследовании выявлено, что дно эрозии не вы-

ходит за пределы мышечной пластинки слизистой оболочки желудка, но во всех слоях стенки выявлены выраженные изменения микроциркуляции в виде венозного полнокровия, отека, стазов. Вне эрозий определяются некротические изменения стенок сосудов, участки кровоизлияний.

При морфологическом исследовании сердца выявлены признаки контрактурных повреждений кардиомиоцитов в виде их полихромазии. При окраске гематоксилином Рого они имели вид поперечно расположенных сегментов клеток миокарда черного цвета с неразличимой структурой. Локализация сегментарных контуров повреждений была диффузной, причем в большей степени в миокарде левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Данные изменения кардиомиоцитов развивались на фоне умеренных дисциркуляторных расстройств в виде преимущественно венозного полнокровия.

Применение дигидрохверцетина и настоя цветков ЛШ на фоне СПМ у крыс выявило стресспротективное действие исследуемых препаратов, проявляющееся в корригирующем влиянии на динамику показателей сократимости миокарда и гемодинамики.

Анализ значений показателей сократимости у крыс, подвергнутых СПМ до проведения нагрузочных проб, на фоне введения изучаемых нами препаратов показал, что дигидрохверцетин и ЛШ проявляли свои стресспротективные свойства только при их использовании в больших дозах. При этом абсолютные значения показателей сократимости в экспериментах с дигидрохверцетином в дозе 40 мг/кг и ЛШ в дозе 4,8 г/кг оказались не только выше, чем в серии со СПМ, но и сопоставимы с соответствующими значениями у интактных животных (таблица 3).

В ходе проведения пробы на адренореактивность, абсолютные значения -dp/dt<sub>max</sub> при применении дигидрохверцетина и ЛШ в больших дозах у животных с моделированием СПМ достоверно превыша-

Значения показателей сократимости миокарда наркотизированных крыс при использовании дигидрокверцетина и ЛШ на фоне СПМ ( $M \pm m$ ; в абсолютных значениях)

Экспериментальная серия	ЛЖД	+dp/dt <sub>max</sub>	-dp/dt <sub>max</sub>	ЧСС
Интактные животные	118,5±5,7	5722±336	4176±315	334,7±11
Животные с моделированием СПМ	95,4±5,1*	4509±313*	3313±297	292,2±10*
СПМ + дигидрокверцетин 20 мг/кг	100,1±5,2*	4620±318	3596±324	306,1±11
СПМ + дигидрокверцетин 40 мг/кг	117,8±5,8	5700±342	4099±313	339,7±12
СПМ + ЛШ 2,4 г/кг	97,0±4,8*	4501±328*	3311±302	293,9±10*
СПМ + ЛШ 4,8 г/кг	115,9±5,7	5696±348	4106±316	334,3±11

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными.

Влияние дигидрокверцетина и ЛШ на показатели сократимости миокарда крыс при проведении нагрузочной пробы сопротивлением на фоне СПМ ( $M \pm m$ ; в % от исходных значений)

<i>Пережатие аорты 5-я секунда</i>				
Серия	ЛЖД	+dp/dt <sub>max</sub>	-dp/dt <sub>max</sub>	ЧСС
Контроль	+89,5±4,7*	+8,5±1,7	-1,3±0,4	-16,2±3,3*
СПМ	+113,8±5,6* <sup>x</sup>	+11,1±3,0	-16,1±2,9 <sup>x</sup>	-23,6±3,5*
СПМ + Дигидрокверцетин 20 мг/кг	+102,0±5,4*	+10,1±4,0	-10,4±2,7 <sup>x</sup>	-21,0±4,5*
СПМ + Дигидрокверцетин 40 мг/кг	+95,3±4,3*	+9,0±3,3	-4,1±1,3	-15,2±2,3*
СПМ + ЛШ 2,4 г/кг	+108,0±4,9* <sup>x</sup>	+11,1±3,7	-19,3±2,2 <sup>x</sup>	-18,8±2,9*
СПМ + ЛШ 4,8 г/кг	+95,9±5,1*	+9,2±3,8	-7,5±2,6 <sup>x</sup>	-12,7±3,1*
<i>Пережатие аорты 25-я секунда</i>				
Контроль	+82,0±4,1*	-11,9±2,2	-23,6±3,1*	-28,6±4,0*
СПМ	+75,9±4,9*	-4,5±1,5 <sup>x</sup>	-33,7±3,8*	-30,3±4,2*
СПМ + Дигидрокверцетин 20 мг/кг	+79,1±4,4*	-7,2±1,7	-30,9±2,8*	-33,8±3,6*
СПМ + Дигидрокверцетин 40 мг/кг	+81,2±4,9*	-9,8±2,3	-24,7±3,2*	-29,3±4,0*
СПМ + ЛШ 2,4 г/кг	+77,7±4,5*	-10,8±2,9	-33,6±2,4* <sup>x</sup>	-29,8±3,8*
СПМ + ЛШ 4,8 г/кг	+81,3±5,1*	-9,9±1,8	-26,6±2,5*	-29,1±3,3*

Примечание: \* – при  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными; <sup>x</sup> – при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой (интактные животные).

ли цифры, полученные в группе стрессированных и не получавших лечения крыс и приближались, но не достигали значений интактных животных.

Также выявлено стресспротективное действие дигидрокверцетина и настоя цветков ЛШ в отношении показателей ЛЖД и -dp/dt<sub>max</sub> при проведении нагрузочной пробы сопротивлением (таблица 4).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя динамику показателей сократимости миокарда в условиях функционального покоя и

при проведении фармакологических проб можно констатировать, что использование больших доз дигидрокверцетина и ЛШ более выражено нивелировало нарушенную стрессорным воздействием функциональную активность миокарда, чем применение меньших доз исследуемых препаратов.

Результаты применения дигидрокверцетина и настоя цветков ЛШ при проведении функциональных нагрузочных проб подтвердились данными патоморфологического исследования. На фоне введения исследуемых препаратов значительно снижа-

лось количество кровоизлияний в слизистой оболочке желудка, уменьшилось количество кровоизлияний и выраженность некротических изменений стенок сосудов.

Таким образом, установлено, что дигидрокверцетин в дозах 20 и 40 мг/кг и ЛШ в дозе 4,8 г/кг увеличивают сократительную способность миокарда в условиях функционального покоя, нормализуют кардиогемодинамические показатели при проведении нагрузочных проб у наркотизированных крыс, а также снижают выраженность морфологических изменений, вызванных моделированием эмоционально-имобилизационного стресса.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Коржиков, В.Н.* Целебная сила растений / В.Н. Коржиков, А.В. Коржиков. – Ростов н/Д: Книга, 1997. – С. 482-485.
2. *Соколов, С.Я.* Современные проблемы фитотерапии и фитотерапии / С.Я. Соколов // Практич. фитотерапия. – 1997. – №1. – С.3-6.
3. *Георгиевский, В.П.* Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. - Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. – 333 с.
4. *Колхир, В.К.* Новое антиоксидантное средство “Диквертин” / В.К. Колхир, Н.А. Тюкавкина, В.А. Быков // Практич. фитотерапия. – 1997. – №1. – С.12-16.
5. *Бобырев, В.Н.* Антиоксиданты в клинической практике / В.Н. Бобырев, О.Н. Воскресенский // Терапевт. арх. – 1989. – Т.61, №3. – С.122-125.
6. *Ланкин, В.З.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т.40, №7. – С. 58-71.
7. *Мансимова, О.В.* Иммуномодулирующая и регенерационная активность лабазника шестилепестного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.36) / О.В. Мансимова. – Курский гос. мед. ун-т. – Курск. – 1999. – 21 с.
8. Роль ГАМК-эргической системы в механизме стресс-регулирующего действия фенибута / Г.В. Ковалев, А.А. Спасов, Н.А. Богачев и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – №11. – С. 588.
9. *Меерсон, Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
10. *Артюшкова Е.Б.* Стресслимитирующее и кардиопротективное действие лозартана калия и каптоприла при различном состоянии интактного и ишемизированного миокарда: Дис. ... канд. фарм. наук: (14.00.25) / Е.Б. Артюшкова; КГМУ. – Курск, 2000. – 156 с.