

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ ЭКСТРАКТА *Plantago major* L.

¹Хушматов Ш.С., ²Чуллиева М.М., ²Игамназаров Р.П.,
¹Махмудов Р.Р.

¹Академия наук Республики Узбекистан, Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова, ул. М.Улугбека, 83, г. Ташкент, Узбекистан, 100125

²Национальный университет Узбекистана, массив Вузгородок 4, г. Ташкент, Узбекистан, 100174

Ключевые слова: флавоноиды, папиллярная мышца, экстракт *Plantago major* L, аритмия.

В настоящее время в современной фармацевтической индустрии создание фармакологических препаратов на основе растительного сырья является приоритетным направлением, вследствие отсутствия у этих препаратов серьёзных нежелательных и побочных эффектов. С этой точки зрения, одним из перспективных видов лекарственных растений является подорожник большой (*Plantago major* L.), обладающий полифункциональными терапевтическими действиями [1–3]. В связи с этим, целью настоящих исследований явилось изучение антиаритмического действия флавоноидной фракции экстракта *Plantago major* L. на функциональную активность миокарда крысы в условиях аконитин – индуцированной аритмии.

Материалы и методы исследования. Химическая часть этого исследования выполнена сотрудниками экспериментально – технологической лаборатории института биоорганической химии АН РУз. Идентификация фенольных соединений *Plantago major* L. (подорожник большой) проведена по ранее отработанной методике [4]. При этом из надземной части растения выделили сумму полифенолов. Методами бумажной хроматографии в системе растворителей 1 (*n*-бутанол–уксусная кислота–вода 40:12:28)

установлено, что полифенолы растения представлены 11 соединениями. При кислотном гидролизе 1% H_2SO_4 (ступенчатый гидролиз) образуются кверцетин (т. пл. 312–313 °С), D–глюкоза, L–рамноза, что было подтверждено БХ с достоверными образцами свидетелей. При щелочном плавлении образуется флороглюцин и п-оксибензойная кислота (т. пл. 210–212 °С). На основании полученных данных и данных литературы вещество идентифицировано как 3,5,7,4'–тетраоксифлавонол (кемпферол). Для изучения антиаритмической активности отобрана флавоноидная фракция (кверцетин, кемпферол, лютеолин). Исследования проводились на препаратах папиллярной мышцы, выделенных из правого желудочка сердца крыс, помещенных в специальную камеру, перфузируемую физиологическим раствором Кребса – Хенслайта следующего состава (мМ): NaCl 118; KCl 4,7; CaCl_2 2,5; MgSO_4 1,2; KH_2PO_4 1,1; глюкоза 5,5; NaHCO_3 25 ($\text{pH}=7,4$). Растворы оксигенировали карбогеном (O_2 95 %, CO_2 5 %) при поддержании температуры $+36\pm 0,5$ °С. Температура с помощью термостата U1 (Болгария). Постоянная перфузия физиологического раствора обеспечивается с помощью перистальтического насоса НП–1М (Россия). Определение антиаритмической активности флавоноидной фракции экстракта *Plantago major* L. осуществляли стандартным механографическим методом, с помощью механического датчика (F30, *Hugo Sachs Elektronik*, Германия). Мышцу раздражали с помощью платиновых электродов и стимулятора ЭСЛ–2 (Россия) импульсами прямоугольной формы частотой 0,5 Гц, длительностью 5–10 мс и амплитудой, превышающей пороговую на ~20 %. После периода стабилизации (60 мин.) находили длину препарата, при которой мышца развивает максимальное изометрическое напряжение (L_{max}), и в этих условиях выполняли все эксперименты. Сигнал с датчика натяжения подавался на усилитель (ТАМ–А, *Hugo Sachs Elektronik*, Германия) и регистрировался с помощью самописца Line Recorder TZ 4620 (Чехия), а также параллельно при помощи цифрового преобразователя (АЦП/ЦАП,

Logger Lite 1.4, Vernier Software & Technology, Beaverton, США) в специальном цифровом формате компьютера IBM PC.

В работе использовали экспериментальную модель аритмии, индуцированной аконитином (1 мкМ). Полученные результаты в экспериментах подвергали статистической обработке с использованием t -критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США).

Согласно полученным результатам, воздействие флавоноидной фракции экстракта *Plantago major* L. (0,01–0,05 мг/мл) приводит к достоверному уменьшению частоты аритмии, индуцированной аконитином (1 мкМ) по сравнению с контролем. При этом, добавление в среду инкубации аконитина (1 мкМ) приводит к усилению базального тонуса мышцы, которое через 10–15 минут сопровождается появлением спонтанных сокращений (без стимуляции) с частотой в среднем 150–275 удар/минуту (модель тахикардии). Появление этих спонтанных сокращений объясняется активацией потенциал-зависимых Na^+ -каналов, увеличением $[\text{Na}^+]_{in}$ и $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ и нарушением процессов деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов [5]. Как показали наши исследования флавоноидных фракций экстракта *Plantago major* L. (0,05 мг/мл), через 20–30 минут после добавления вещества в среду инкубации уменьшает частоту тахикардии, вызванную аконитином от 275 ± 23 удар/минут до 24 ± 9 удар/минута (рис. 1).

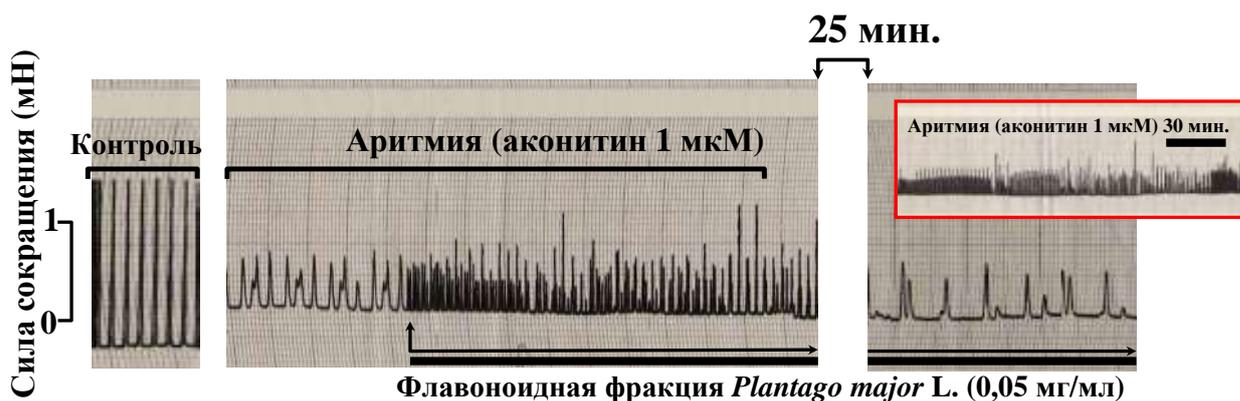


Рис. 1. Антиаритмическая активность флавоноидной фракция экстракта *Plantago major* L. (0,05 мг/мл) на аконитин (1 мкМ)–индуцированную аритмию. Оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы при базальной частоте стимуляции 0,5 Гц ($+36\pm 0,5$ °C), стрелками указан момент добавления аконитина (1 мкМ) и флавоноидной фракции экстракта *Plantago major* L. (0,05 мг/мл).

Известно, что флавоноиды (кверцетин, лютеолин и др.) обладают способностью эффективно ингибировать активность Na^+ –каналов, Ca^{2+} –каналов, а также уменьшают продолжительность потенциала действия через блокирование I_{CaL} [6–8].

Заключение

Экспериментальные исследования показали, что в условиях *in vitro* на модели аритмии, индуцированной аконитином (1 мкМ) флавоноидная фракция экстракта *Plantago major* L. (0,05 мг/мл) обладает значительной антиаритмической активностью. Вероятно, антиаритмическая способность и изменения концентрация $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ в цитозоле кардиомиоцитов, которая происходит посредством ингибированием активность Na^+ -каналов и Ca^{2+} -каналов при действии флавоноидных фракций экстракта *Plantago major* L. Полученные результаты могут иметь важное значение при поиске и создании лекарственных средств с антиаритмическими свойствами на основе флавоноидов.

Литература:

1. M.I.Kobeasy et al., Inter. J. Biodiv. Conserv. Vol. 3(3), pp. 83–91 (2011).

2. A.Nazarizadeh, P.Mikaili, M.Moloudizargari et al., J. Basic. Appl. Sci. Res. Vol. 3(9), pp. 212–221 (2013).
3. E.Reina, N.Al-Shibani, E.Allam et al., J. Tradit. Complement. Med. Vol. 3(4), pp. 268–272 (2013).
4. Н.Г.Абдулладжанова, С.М.Мавлянов, Д.Н.Далимов. Химия природ. соедин., 167–168 (2001).
5. S.N.Wright. J. Physiol. Vol. 538, pp. 759 – 771 (2002).
6. J.X.Wu, G.R.Yu, B.Y.Wan et al., Zhong guo Yao Li Xue Bao, Vol. 15, pp. 169–172 (1994).
7. C.Wen–Feng, Q.Guo–Fen, L.Yan–Jie et al., Phytother. Res. Vol. 20, pp. 1100–1012 (2006).
8. C.H.Wallace, I.Baczko, L.Jones et al., Br. J. Pharmacol. Vol. 149(6), pp. 657–665 (2006).

Резюме

***Plantago major* L. ФЛАВОНОИДЛИ ФРАКЦИЯСИНИНГ КАРДИОПРОТЕКТОР ТАЪСИРИ**

**Хушматов Ш.С., Чулчиева М.М., Игамназаров Р.П.,
Махмудов Р.Р.**

Plantago major L. флавоноидли фракциясининг (0,05 мг/мл) антиаритмик таъсири ўрганилган. Ўрганилган фракция *in vitro* шароитида каламуш юраги папилляр мускулида аконитин (1 мкМ) таъсирида чақирилган аритмия фонида қисқариш частотасини сусайтириши аниқланди. Адабиёт маълумотлари ва олинган натижаларни таҳлил қилиш асосида, ўрганилган флавоноидлар фракциясининг антиаритмик таъсири кардиомиоцитда Na⁺– ва Ca²⁺–каналлари фаоллигини модуляциялаши билан боғлиқлиги тахмин қилинди.

Summary

CARDIOPROTECTION EFFECT OF FLAVONOID EXTRACT FRACTION *Plantago major* L.

Khushmatov S.Sh., Chullieva M.M., Igamnazarov R.P. Makhmudov R.R.

It was studied antiarrhythmic effect of flavonoid extract fraction from *Plantago major* L. (0,05 mg/ml). It has been revealed that the tested fraction suppresses frequency of contraction papillary muscles induced by aconitine (1 micromol/L) of the rat heart in conditions *in vitro*. By analyzing the literature data and obtained results, it can be assumed that the antiarrhythmic effect of studied flavonoid fraction may be associated with the modulation of the functional activity of Na⁺– and Ca²⁺–channels in cardiomyocytes.