

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогозов

УДК 615.22:547.814.5:582.734.3

ВИВЧЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ТА АНТИАРИТМОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ФЛАВОНОЇДІВ ЛИСТКІВ ГЛОДУ

А.А.Титова, І.А.Зупанець, В.С.Батюк, Л.А.Матлахова

Українська фармацевтична академія

Державний науковий центр лікарських засобів, м. Харків

Проведене порівняльне вивчення фармакологічної активності сумарних флавоноїдних препаратів, одержаних з листків найбільш розповсюджених в Україні видів роду глід — глоду відігнуточашелисточкового, глоду п'ятиматочкового та глоду українського. Встановлено, що зазначені вище препарати малотоксичні і відрізняються кардіопротекторною активністю, яку визначали у порівнянні з екстрактом глоду рідким, рибоксином та вітаміном Е, які випускаються промисловістю. Доведена наявність у нових препаратів антиаритмічних властивостей.

Проблема профілактики та лікування серцево-судинних захворювань як і раніше залишається актуальною для сучасної медицини та фармації. Одним з шляхів її вирішення є різнобічне вивчення та найбільш ефективне використання місцевих природних рослинних ресурсів, внаслідок чого помітно знижується собівартість виробництва лікарських препаратів, що, в свою чергу, чинить значний вплив на економіку взагалі.

В цьому плані безсумнівний інтерес становлять рослини роду глід, які здавна використовуються в народній та практичній медицині при серцево-судинних захворюваннях [3, 6]. На території України росте близько 30 видів глоду [9]. До числа перспективних та найбільш розповсюджених видів, що мають хорошу сировинну базу, відносяться глід відігнуточашелисточковий, глід п'ятиматочковий та глід український [2, 11]. Фармакопейною лікарською сировиною є його плоди та квітки [1]. Промисловістю випускаються два галогенових препарати, що містять спирт: рідкий

екстракт та настойка глоду [6]. Тому розробка сухої субстанції з глоду, яка відрізняється кардіопротекторною активністю та можливістю одержання твердої лікарської форми, є актуальним завданням.

Відомо, що препарати плодів та квіток глоду проявляють специфічну антиаритмічну активність, зумовлену наявністю в сировині флавоноїдів [4, 10].

Хімічне вивчення розповсюджених в Україні видів глоду показало, що листки глоду відігнуточашелисточкового, глоду п'ятиматочкового та глоду українського мають досить багатий флавоноїдний склад. З листків перелічених рослин одержані сухі субстанції, які містять флавоноїди і представляють собою суми С-моноглікозидів, С-О-біозидів флавонів, а також О-глікозидів флавонолу.

Враховуючи дані літератури щодо визначних кардіотропних властивостей глоду та його препаратів, вивчення кардіопротекторної активності сумарних флавоноїдних препаратів, одержаних з листків глоду відігнуточашелисточкового, глоду п'ятиматочкового та глоду українського, представляло певний інтерес. На першому етапі дослідження токсичність препаратів вивчалась за методом Т.В.Пастушенко [12] на білих мишах обох статей. Даний метод дозволяє на обмеженій кількості тварин (не більше 12) в скринінгових дослідженнях оцінити в порівняльному аспекті токсикологічну характеристику вперше виділених або синтезованих речовин. Попередньо був встановлений орієнтовний діапазон токсичних доз за методом однієї точки. Гостра токсичність нових препаратів та аналога за фармакологічною активністю представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Гостра токсичність препаратів, що вивчаються
(n = 40)

Найменування препарату	Дози, що вводяться, мг/кг	LD50, мг/кг (внутрішньо-очеревинно)
1. Сума флавоноїдів глоду відігнуто-чашелисточкового	2000, 2500, 2820	2940* (2420-3460)
2. Сума флавоноїдів глоду п'ятиматочкового	1580, 2000, 2500	2300* (1660-2950)
3. Сума флавоноїдів глоду українського	1260, 1580, 2000, 2500	2580* (1930-3220)
4. Екстракт глоду рідкий	750, 794, 840	858 (782-933)

* — $P < 0,05$ по відношенню до екстракту глоду рідкого.

Як видно з даних таблиці, вперше одержані фармакологічні препарати малотоксичні і за токсикологічною характеристикою перевищують екстракт глоду в 3,43; 2,68 та 3,0 рази відповідно.

Для глоду та його препаратів характерна антиаритмічна та кардіотонічна дія.

Кардіопротекторну активність сумарних флавоноїдних препаратів зазначених видів глоду визначали в порівнянні з його рідким екстрактом, рибоксином та вітаміном Е, які випускаються промисловістю.

Дослідження були проведені на білих лабораторних щурах лінії «Вістар» з середньою масою 160-180 г. Були утворені експериментальні групи по 10 щурів в кожній. Досліджувані препарати тварини отримували перорально в дозі 20 мг/кг. Дифузно-дистрофічне ураження міокарду викликалось комплексним введенням фуразолідону в дозі 200 мг/кг внутрішньоочеревинно та ізадрину в дозі 40 мг/кг шляхом внутрішньом'язової ін'єкції [5]. Протягом наступних 4-х днів експерименту щури одержували препарати глоду, рибоксину та вітаміну Е перорально в дозі 20 мг/кг [8].

Кардіопротекторну активність оцінювали за ЕКГ (II стандартне відведення), запис якої проводили у ході та з завершенням експерименту. На 4-у добу після зняття ЕКГ тварин декапітували. В сироватці крові визначали рівень маркерного ферменту АсАт [13]. Одержані експериментальні дані дозволили розрахувати процент кардіопротекторного ефекту. Серце тварин після видалення з грудної клітини зважували. Одержаний показник маси серця є проміжним і інтегральним, проте він дозволяє розрахувати ваговий коефіцієнт серця, за яким можна судити про запальні процеси та деструкції кардіоміоцитів [7]. Міокард лівого шлуночка піддавався патоморфологічному дослідженню, результати якого наведені в табл. 2 та на рисун-

ку. Ізадриново-фуразолідонове ураження міокарду у щурів характеризувалось вираженою дистрофією, про що свідчило різке зниження амплітуди зубця R, збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення маркерного ферменту кардіоміолізу аспартатамінотрансферази (АсАт) та вагового коефіцієнта серця (ВКС). Підвищення останнього показника (ВКС) свідчить про набряк стромми міокарду та переповнення кров'ю термінального русла міокарду лівого шлуночка.

Таблиця 2

Кардіопротекторна активність сумарних флавоноїдних препаратів глоду та препаратів порівняння (n = 70)

Умови досліджу	ЕКГ		АсАт, ммоль /л, 37°	Кардіопротекторна активність, %
	R, мВ	ЧСС, уд/хв		
Вихід	1,06 ±0,30	342,6 ±21,5	0,77 ±0,20	—
Контроль (патологія)	0,37 ±0,11**	470,7 ±13,3**	2,27 ±0,01**	—
Сума флавоноїдів глоду відігнуто-чашелисточкового	0,69 ±0,06*	224,8 ±19,4*	1,44 ±0,02*	56
Сума флавоноїдів глоду п'ятиматочкового	0,44 ±0,05	240,4 ±16,3*	1,62 ±0,04*	43
Сума флавоноїдів глоду українського	0,64 ±0,12	230,2 ±18,6*	1,67 ±0,06*	40
Екстракт глоду рідкий	0,68 ±0,11	240,0 ±10,0*	1,93 ±0,05*	23
Вітамін Е	0,64 ±0,07	360,0 ±12,0*	1,97 ±0,08*	20
Рибоксин	0,52 ±0,06	370,0 ±14,2*	1,90 ±0,06*	25

* — $P < 0,05$ по відношенню до патології (контролю);

** — $P < 0,05$ по відношенню до вихідного значення.

Всі вивчені препарати характеризувались кардіопротекторною активністю, причому активність екстракту глоду рідкого (стандартного препарату) порівнювалась з аналогічною вітаміну Е та рибоксину і становила 20-25% (табл. 2). Всі вивчені зразки — це сумарні флавоноїдні препарати глоду відігнуто-чашелисточкового, глоду п'ятиматочкового та глоду українського, що проявляли кардіопротекторну активність, яка значно перевершує (в середньому в 2-2,8 рази) активність аналога за хімічним складом — екстракту глоду рідкого, а також аналогів за дією — вітаміну Е та рибоксину. Цей факт можна пояснити наявністю в препаратах, одержаних з листків глоду, значної кількості флавоноїдів, що

ВКС, %

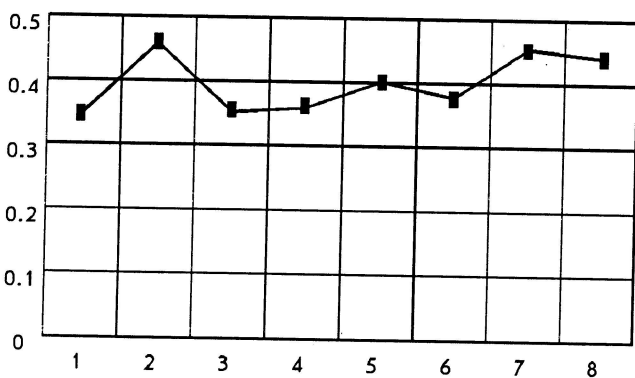


Рис. Ваговий коефіцієнт серця (ВКС) щурів при ізадринно-фуразолідоновому ураженні міокарду під впливом дії препаратів, що вивчаються:

- 1 — вихід;
 2 — контроль;
 3 — сума флавоноїдів з глоду відігнуточашелисточкового;
 4 — сума флавоноїдів з глоду п'ятиматочкового;
 5 — сума флавоноїдів з глоду українського;
 6 — екстракт глоду рідкий;
 7 — вітамін Е;
 8 — рибоксин.

узгоджується з даними якісного та кількісного аналізів. Крім кардіопротекторної активності екстракт глоду рідкий відрізняється антиаритмічними властивостями і може використовуватись при функціональних розладах серцевої діяльності, ангіоневрозах, мерехтливій аритмії, пароксизмальній тахікардії [6].

Враховуючи те, що дана модель патології характеризується вираженою пароксизмальною тахікардією (збільшенням частоти серцевих скорочень на 129 уд./хв), паралельно нам вдалося оцінити наявність у нових препаратів антиаритмічних властивостей. Всі вивчені препарати, за виключенням вітаміну Е та рибоксину, зменшували частоту серцевих скорочень в середньому на 230-246 уд./хв в порівнянні з патологією. Крім того, препарати з листків глоду зменшували частоту серцевих скорочень у щурів навіть у порівнянні з нормою в середньому на 102-118 уд./хв, що свідчить про наявність антиаритмічної активності у нових препаратів та відкриває перспективи до їх застосування при пароксизмальній тахікардії.

ВИСНОВКИ

1. Сумарні флавоноїдні препарати, одержані з листків глоду відігнуточашелисточкового, глоду п'ятиматочкового та глоду українського, характеризуються вираженою кардіопротекторною та антиаритмічною активністю, можуть використовуватись як метаболітні засоби при дифузно-дистрофічних ураженнях серця та пароксизмальній тахікардії.

2. Сума флавоноїдів глоду відігнуточашелисточкового перевершує за кардіопротекторною активністю екстракт глоду рідкий, вітамін Е та рибоксин в 2,4; 2,8 та 2,2 рази відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарств. растит. сырье / МЗ СССР. — 2-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
2. Грисюк Н.М., Гринчак И.Л., Елин Е.Я. Дикорастущие пищевые, технические и медоносные растения Украины. — Киев: Урожай, 1989. — 200 с.
3. Губергриц А.Я., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса. — Донецк: Донбасс, 1990. — 280 с.
4. Изучение специфической антиаритмической активности препаратов боярышника / Н.В. Каверина, З.Н. Сенова, И.А. Самылина, Т.Л. Киселева // Фармация. — 1988. — Т. 37, №6. — С. 33-36.
5. Кардіопротекторні властивості глюкозаміну та механізм його дії при нейрогенних ураженнях міокарду / С.М. Дрогозов, І.А. Зупанець, А.М. Семенов та ін. // Фармакологічна корекція серцево-судинних порушень, що викликані дією нейрогенних факторів: Зб. наук. пр. — Харків, 1991. — С. 22-26.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х ч. — 10 изд., стереотип. — М.: Медицина, 1988. — Ч. 1. — 624 с., Ч. 2. — 575 с.
7. Миокардиты / Н.Р. Палеев, В.А. Одинокова, М.А. Гуревич, Г.М. Найштут. — М.: Медицина, 1982. — 272 с.
8. Николаев С.М. Влияние селенита натрия, -токоферола и их комбинации на течение экспериментального инфаркта миокарда. — Автореферат дис. ... канд. мед. наук. — М., 1976. — 19 с.
9. Петрова В.П. Биохимия дикорастущих плодово-ягодных растений. — Киев: Вища школа, 1986. — 276 с.
10. Самылина И.А., Киселева Т.Л. Изучение химического состава нефармакопейных видов боярышника и оценка их фармакологической активности // Фармация. — 1990. — Т. 39, №1. — С. 12-17.

11. Федорончук Н.М. Состояние и перспективы исследования боярышников Украины для целей ресурсосведения // Первая респ. конф. по мед. ботанике: Тез. докл., окт. 1984. — Киев, 1984. — С. 44-45.
12. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т.В.Пастушенко, Л.Б.Маруший, А.А.Жуков и др. // Гигиена и санитария. — 1985. — №6. — С. 46-48.
13. Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Роль ферментов при поиске нестероидных противовоспалительных средств // Применение ферментов в медицине: Тез. докл. респ. науч. конф. — Симферополь, 1987. — С. 182-183.

УДК 615.22:547.814.5:582.734.3

ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ И АНТИАРИТМОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ ЛИСТЬЕВ БОЯРЫШНИКА

А.А.Титова, И.А.Зупанец, В.С.Батюк, Л.А.Матлахова

Проведено сравнительное изучение фармакологической активности суммарных флавоноидных препаратов, полученных из листьев наиболее распространенных на Украине видов рода боярышник — боярышника отогнуточашелистикового, боярышника пятипестичного и боярышника украинского. Установлено, что указанные выше препараты малотоксичны и обладают кардиопротекторной активностью, которую определяли в сравнении с экстрактом боярышника жидким, рибоксином и витамином Е. Доказано наличие у новых препаратов антиаритмических свойств.

UDC 615.22:547.814.5:582.734.3

STUDY OF CARDIOPROTECTIVE AND ANTIARRHYTHMOGENIC ACTIVITY OF FLAVONOIDS FROM CRATAEGUS LEAFES

A.A.Titova, I.A.Zupanetz, V.S.Batyuk, L.A.Matlakhova

Comparative investigation pharmacological activity of flavonoids preparations, obtained from the most spread in the Ukraine species of hawthorn genus — *Crataegus curvisepala*, *Crataegus pentagyna* and *Crataegus ucrainica* has been carried out. These preparations have little toxicity and cardioprotective activity in comparison with extractum *Crataegus fluidum*, riboxin and vitamin E. It was scientifically proved that these new flavonoids preparations have antiarrhythmic properties.

ДОВІДНИК «ВФ»

В 1994 році в спеціалізованій раді Д 088.09.01 були захищені 2 докторські дисертації за спеціальністю 15.00.02 — фармацевтична хімія та фармакогнозія

Гордієнком Віктором Григоровичем

«Дослідження структури природних глікозидів та інших сполук методом спектроскопії протонного магнітного резонансу»,

Левиним Михайлом Григоровичем

«Деякі питання теорії рідинної хроматографії та раціонального застосування високоефективної рідинної хроматографії в контролі якості лікарських засобів».

В спеціалізованій раді Д 02.016.01 була захищена докторська дисертація за спеціальністю 14.00.25. — фармакологія

Малоштан Людмилою Миколаївною

«Фармакологічні аспекти патогенетично обґрунтованої хіміотерапії цукрового діабету з використанням фітопрепаратів на основі екстрактів трави квасолі».