

Сравнительное изучение экстрактов шлемника многозубого и манжетки тринадцатиллопастной на параметры сердечно-сосудистой системы бодрствующих крыс

А.В. Арльт, А.А. Кобин

Comparative study of *Scutellaria polyodon* and *Alchemilla reddecimloba* extracts on the cardiovascular system parameters in awake rats

A.V. Arlt, A.A. Kobin

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск

Ключевые слова: *Scutellaria polyodon*, *Alchemilla treddecimloba*, фитоэкстракты, артериальная гипертензия, крысы SHR, системная гемодинамика, кардиопротекция, флавоноиды

Резюме

Сравнительное изучение экстрактов шлемника многозубого и манжетки тринадцатиллопастной на параметры сердечно-сосудистой системы бодрствующих крыс

А.В. Арльт, А.А. Кобин

Поиск новых безопасных антигипертензивных средств остается приоритетной задачей фармакологии ввиду высокой распространенности артериальной гипертензии (АГ) и ее роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Растительные источники представляют собой перспективную платформу для разработки препаратов с комплексным механизмом действия. Шлемник многозубый (*Scutellaria polyodon* Juz.), богатый флавоноидами, и манжетка тринадцатиллопастная (*Alchemilla treddecimloba* Buser), содержащая преимущественно танины, являются недостаточно изученными объектами с предполагаемой кардиотропной активностью.

Проведена сравнительная оценка влияния курсового перорального введения водных экстрактов *S. polyodon* и *A. treddecimloba* на показатели системной и внутрисердечной гемодинамики у бодрствующих спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR). В исследовании использованы 40 самцов крыс SHR, разделенных на 5 групп (контроль, *S. polyodon* 50 и 100 мг/кг, *A. treddecimloba* 50 и 100 мг/кг). Экстракты вводили внутривентрикулярно в течение 14 дней. На 15-е сутки инвазивным методом регистрировали артериальное давление (АД), максимальное давление в левом желудочке (МЛЖД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и производные показатели. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Экстракт *S. polyodon* (100 мг/кг) статистически значимо ($p < 0,01$) снижал систолическое АД и МЛЖД, что сопровождалось уменьшением индекса энергетических затрат сердца, свидетельствуя о гипотензивном и кардиопротективном действии. Экстракт *A. treddecimloba* не оказывал гипотензивного эффекта, однако в дозе 100 мг/

кг вызывал достоверное ($p < 0,05$) увеличение МЛЖД и ЧСС, указывая на наличие положительного ино- и хронотропного потенциала. Выявлены принципиальные различия в фармакодинамических профилях экстрактов. *S. polyodon* является перспективным источником для создания антигипертензивных фитопрепаратов. *A. tredecimloba* проявляет кардиотонические свойства, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *Scutellaria polyodon*, *Alchemilla tredecimloba*, фитоэкстракты, артериальная гипертензия, крысы SHR, системная гемодинамика, кардиопротекция, флавоноиды.

Abstract

Comparative study of scutellaria polyodon and alchemilla tredecimloba extracts on the cardiovascular system parameters in awake rats

A.V. Arlt, A.A. Kobin

The search for new safe antihypertensive drugs remains a priority for pharmacology due to the high prevalence of arterial hypertension (AH) and its role in the development of cardiovascular complications. Botanical sources represent a promising platform for developing drugs with a complex mechanism of action. *Scutellaria polyodon* Juz., rich in flavonoids, and *Alchemilla tredecimloba* Buser, containing predominantly tannins, are insufficiently studied species with presumed cardiotropic activity. To conduct a comparative assessment of the effect of a course of oral administration of aqueous extracts from *S. polyodon* and *A. tredecimloba* on systemic and intracardiac hemodynamic parameters in awake spontaneously hypertensive rats (SHR line).

The study involved 40 male SHR rats divided into 5 groups (control, *S. polyodon* 50 and 100 mg/kg, *A. tredecimloba* 50 and 100 mg/kg). The extracts were administered intragastrically for 14 days. On the 15th day, blood pressure (BP), left ventricular systolic pressure (LVSP), heart rate (HR), and derived parameters were recorded using an invasive method. Statistical analysis was performed using Student's t-test. The *S. polyodon* extract (100 mg/kg) statistically significantly ($p < 0.01$) reduced systolic BP and LVSP, which was accompanied by a decrease in the cardiac energy expenditure index, indicating a hypotensive and cardioprotective effect. The *A. tredecimloba* extract did not exert a hypotensive effect; however, at a dose of 100 mg/kg, it caused a significant ($p < 0.05$) increase in LVSP and HR, indicating a positive inotropic and chronotropic potential. Fundamental differences in the pharmacodynamic profiles of the extracts were identified. *S. polyodon* is a promising source for creating antihypertensive phytodrugs. *A. tredecimloba* exhibits cardiotonic properties, which requires further investigation.

Keywords: *Scutellaria polyodon*, *Alchemilla tredecimloba*, phytoextracts, arterial hypertension, SHR rats, systemic hemodynamics, cardioprotection, flavonoids.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ключевым модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что определяет необходимость постоянного поиска новых терапевтических подходов [1, 2]. Патогенез АГ многогранен и включает не только гемодинамические нарушения, но и такие компоненты, как системное воспаление низкой градации и эндотелиальная дисфункция [3, 4]. В этом контексте фитотерапевтика предлагает перспективные решения, поскольку биологически активные комплексы растений способны оказывать плеiotропное действие, воздействуя на несколько звеньев патологического процесса.

Объектами нашего исследования стали два растения с различным фитохимическим профилем. Шлемник многозубый (*Scutellaria polyodon* Juz.) известен как источник флавоноидов (байкалин, вогонин), обладающих доказанной антиоксидантной и вазорелаксирующей активностью [5, 6]. Манжетка тринадцатилепестная (*Alchemilla tredecimloba* Buser), в свою очередь, богата танинами и флаво-

ноидами кверцетинового ряда [7, 8]. Ее влияние на гемодинамику практически не изучено, но капилляропротекторные свойства позволяют предположить наличие кардиотропного эффекта.

Целью настоящей работы стала сравнительная оценка влияния экстрактов *S. polyodon* и *A. tredecimloba* на гемодинамику спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR) — общепризнанной модели для доклинического изучения антигипертензивных средств [9].

Материал и методы

Для исследования использовали воздушно-сухую траву *S. polyodon* и *A. tredecimloba*. Водные экстракты получали методом дробной мацерации с последующей лиофилизацией. Острая токсичность (LD_{50}) экстрактов при пероральном введении мышам превышала 5000 мг/кг. Эксперименты проведены на 40 самцах крыс линии SHR (200-240 г). Животных содержали в стандартных условиях вивария, все манипуляции были одобрены Локальным этическим комитетом (протокол № 4/2023) и соответствовали ГОСТ 33044-2014 [13]. Животных разделили на

Влияние экстракта *Scutellaria polyodon* на показатели гемодинамики у крыс SHR ($M \pm m, n=8$)

Показатель, ед. изм.	Контроль	<i>S. polyodon</i> , 50 мг/кг	<i>S. polyodon</i> , 100 мг/кг
САД, мм рт. ст.	169,6 $\pm$ 3,7	154,4 $\pm$ 4,5*	143,7 $\pm$ 4,1**
МЛЖД, мм рт. ст.	172,4 $\pm$ 2,1	161,5 $\pm$ 3,3*	151,3 $\pm$ 2,9**
ЧСС, уд/мин	374,8 $\pm$ 11,7	355,1 $\pm$ 10,2	340,6 $\pm$ 9,8*
ИЭЗС, усл. ед.	64,6 $\pm$ 3,2	57,3 $\pm$ 2,8*	51,5 $\pm$ 2,5**

Примечание: Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Табл. 2

Влияние экстракта *Alchemilla tredecimloba* на показатели гемодинамики у крыс SHR ($M \pm m, n=8$)

Показатель, ед. изм.	Контроль	<i>A. tredecimloba</i> , 50 мг/кг	<i>A. tredecimloba</i> , 100 мг/кг
САД, мм рт. ст.	169,6 $\pm$ 3,7	165,1 $\pm$ 4,2	170,3 $\pm$ 3,9
МЛЖД, мм рт. ст.	172,4 $\pm$ 2,1	174,3 $\pm$ 3,1	181,2 $\pm$ 2,8*
ЧСС, уд/мин	374,8 $\pm$ 11,7	390,5 $\pm$ 9,5	409,5 $\pm$ 11,1*
ИЭЗС, усл. ед.	64,6 $\pm$ 3,2	68,1 $\pm$ 3,5	74,2 $\pm$ 4,0*

Примечание: Статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой: * – $p<0,05$.

5 групп ($n=8$): контроль (вода) и четыре опытные группы, получавшие экстракты *S. polyodon* или *A. tredecimloba* в дозах 50 и 100 мг/кг. Препараты вводили внутрижелудочно 1 раз в сутки 14 дней. На 15-е сутки под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг) проводили инвазивное измерение гемодинамических показателей, согласно методологическим подходам, описанным в литературе [10]. Через катетер, введенный в правую сонную артерию и проведенный в полость левого желудочка, с помощью комплекса PowerLab 8/35 (ADInstruments, Австралия) регистрировали систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, максимальное левожелудочковое давление (МЛЖД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и конечное диастолическое давление (КДД). Рассчитывали индекс энергетических затрат сердца (ИЭЗС). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0 с использованием t-критерия Стьюдента ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Курсовое введение экстрактов выявило их принципиально разное влияние на сердечно-сосудистую систему крыс с генетически детерминированной гипертензией.

Как видно из таблицы 1, экстракт *S. polyodon* продемонстрировал выраженный дозозависимый антигипертензивный и кардиопротективный эффект. В дозе 100 мг/кг наблюдалось статистически значимое снижение САД (на 15,3%, $p<0,01$) и МЛЖД (на 12,2%, $p<0,01$) относительно контрольной группы. Этот результат свидетельствует о снижении как

постнагрузки, так и общего периферического сосудистого сопротивления. Важно отметить, что гипотензивный эффект сопровождался снижением ИЭЗС на 20,3% ($p<0,01$), что указывает на уменьшение работы миокарда и его потребности в кислороде. Такой эффект является крайне благоприятным, так как направлен на предотвращение гипертрофического ремоделирования сердца. Механизм действия, вероятно, связан с вазодилатирующими свойствами флавоноидов шлемника [6, 11].

Экстракт *A. tredecimloba* показал иной фармакологический профиль (табл. 2). Он не оказывал гипотензивного действия, но в дозе 100 мг/кг вызывал достоверное увеличение МЛЖД (на 7,5%, $p<0,05$) и ЧСС (на 8,1%, $p<0,05$), что привело к росту нагрузки на миокард (ИЭЗС увеличился на 16,1%). Это указывает на наличие у экстракта манжетки мягкого положительного ино- и хронотропного действия. Подобные эффекты могут быть обусловлены взаимодействием его компонентов (танинов, флавоноидов) с сигнальными путями в кардиомиоцитах, отличными от тех, на которые воздействует шлемник [8, 12].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало разнонаправленные эффекты исследованных фитоэкстрактов. Экстракт шлемника многозубого является перспективной субстанцией для создания антигипертензивных средств с кардиопротективным компонентом. Экстракт манжетки тринадцатилостной, напротив, проявляет кардиотонические свойства, что определяет иное направление для его

дальнейшего изучения, возможно, в контексте терапии состояний со сниженной сократимостью миокарда.

Литература

1. Unger T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 1334-1357.
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149-218.
3. Азафонов Т.Е., Нелаева А.А. Роль системного воспаления в патогенезе артериальной гипертензии // *Архивъ внутренней медицины*. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 102-109.
4. Pagliaro B. et al. The Structural and Functional Role of the Endothelial Glycocalyx in the Control of Vascular Tone: A Potential Therapeutic Target in a Post-COVID-19 Scenario // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – Art. 863.
5. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Флавоноиды *Scutellaria baicalensis*: фитохимия и перспективы медицинского применения (обзор) // *Химия растительного сырья*. – 2022. – № 1. – С. 5-32.
6. Li C. et al. Baicalin: A review of its ethnomedicinal uses, pharmacology, and pharmacokinetics // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 165. – Art. 105432.
7. Trifan A. et al. *Alchemilla* L. species (lady's mantle): a review of their traditional use, chemical composition, and biological activities // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1162438.
8. Neves J.M. et al. *Alchemilla*-A Source of Plant-Derived Compounds with Potential for Human Health // *Plants*. – 2021. – Vol. 10, № 6. – Art. 1059.
9. Lerman L.O., Kurtz T.W., Tonysz R.M. Animal models of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 6. – P. e87-e120.
10. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., и др. Методологические подходы к поиску и доклиническому изучению лекарственных средств с эндотелиопротективными свойствами // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 1-11.
11. Wang L. et al. Flavonoids from *Scutellaria baicalensis* Georgi and their bioactivities // *Drug Discoveries & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 1-9.
12. Adisakwattana S. Natural Products and Their Potential Mechanisms for the Management of Hypertension // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 11. – Art. 2596.
13. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Введ. 2016-03-01. – М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с.