

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИНОТРОПНОЙ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ — КВЕРЦЕТИНА, РУТИНА И (+)-КАТЕХИНА

Хушматов Ш. С., Махмудов Р. Р., Мавлянов С. М.

Цель. Изучение инотропного и антиаритмического действия флавоноидов — кверцетина, рутина и (+)-катехина на функциональную активность миокарда крысы.

Материал и методы. Механические параметры папиллярной мышцы в изометрическом режиме были зарегистрированы с помощью датчика F30, при стимуляции импульсами длительностью 5–10 мс и амплитудой, превышающей пороговую на ~20%. При установлении механизма действия флавоноидов использован метод ингибиторного анализа взаимодействия изученных соединений с ион-транспортирующими системами и рецепторами сарколеммы кардиомиоцитов. Для изучения антиаритмического действия флавоноидов был использован метод экспериментально аконитин-вызванной аритмии.

Результаты. Установлено, что кверцетин и рутин оказывают двухфазный инотропный эффект на сократительную активность папиллярной мышцы крысы, и при этом рутин вызывает значительно слабый положительный инотропный эффект сравнительно с кверцетином. В диапазоне более высоких концентраций кверцетин (100–200 мкМ) и рутин (200–300) вызывают только отрицательный инотропный эффект. В этих условиях значение EC_{50} для кверцетина и рутина составляло 229 мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50})=3,64$ и 245,4 мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50})=3,61$, соответственно. Обнаружено, что (+)-катехин оказывает только отрицательный инотропный эффект ($EC_{50}=45,7$ мкМ или $pD_2 (-\log EC_{50})=4,34$). При инкубации препаратов мышцы ($\pm$)-пропранололом (10 мкМ), блоком β -адренорецептора, уменьшается положительный инотропный эффект кверцетина и рутина. В экспериментах было обнаружено, что в присутствии блокатора Ca^{2+} -канала — нифедипина (EC_{50}), кверцетин (229 мкМ), рутин (245,4 мкМ) и (+)-катехин (45,7 мкМ) дополнительно снижали амплитуду сократительного ответа миокарда на 41,3 $\pm$ 5,4%, 43,6 $\pm$ 6,5% и 37,2 $\pm$ 4,8%, соответственно, относительно эффекта нифедипина. Выявлено, что изученные флавоноиды через 20–25 минут после добавления в среду инкубации подавляют частоту аритмии, вызванную аконитином (1 мкМ). При этом, наиболее эффективным оказался кверцетин, и в концентрации 100 мкМ уменьшает частоту тахикардии, вызванную аконитином от 264 $\pm$ 14 уд./мин до 32 $\pm$ 12 уд./мин.

Заключение. Анализируя полученные данные, можно предположить, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина может быть связан с их активацией β -адренорецептора, при этом увеличивается $[cAMP]_{in}$ и, следовательно, это способствует увеличению $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах. Отрицательное

инотропное действие изученных флавоноидов может быть связано с их взаимодействием с Ca^{2+} -каналами сарколеммы кардиомиоцитов. А также антиаритмическое действие изученных флавоноидов может быть связано с модуляцией функциональной активности Na^+ и Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитах.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 35–41

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-35-41>

Ключевые слова: папиллярная мышца, кверцетин, рутин, (+)-катехин, аритмия, инотропия.

Институт биоорганической химии им. академика А. С. Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан.

Хушматов Ш. С.* — кандидат биологических наук, с.н.с. лаборатории биофизиологии клетки, Махмудов Р. Р. — м.н.с. экспериментально-технологической лаборатории, Мавлянов С. М. — д.х.н., профессор, руководитель экспериментально-технологической лаборатории.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): khushmatov_sh.s@bk.ru

$[Ca^{2+}]_in$ — внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_{out}$ — внеклеточная концентрация ионов Ca^{2+} , EC_{50} — концентрация, вызывающая эффект на 50%, β -АР — β -адренорецептор, G — гуаниновая регуляторная белковая система (G-белка), АЦ — фермент аденилатциклаза, RyR — рианодинный рецептор, СПР — саркоплазматический ретикулум, цАМФ — циклический аденозин монофосфат, ПКА — протеинкиназа А, АН РУз — Академия Наук Республики Узбекистан, CIOMS — Международный совет медицинских научных обществ (The Council for International Organizations of Medical Sciences), ДМСО — диметилсульфоксид.

Рукопись получена 19.12.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

COMPARISON OF INOTROPIC AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF FLAVONOIDS — QUERCETIN, RUTIN AND (+)-CATECHIN

Khushmatov Sh. S., Makhmudov R. R., Mavlyanov S. M.

Aim. Studying of inotropic and antiarrhythmic action of flavonoids — quercetin, rutin and (+)-catechin on functional activity of rodent myocardium.

Material and methods. Mechanical parameters of papillary muscle in isometric regimen were registered via the sensor F30, in simulation with the impulses 5–10 ms duration and amplitude, higher than threshold for ~20%. For defining of flavonoids action mechanism we used the inhibitory method of the being studied compounds with ion-transporting system and receptors of cardiomyocytes sarcolemma. To study antiarrhythmic action of flavonoids we used the method of experimental aconitin-induced arrhythmia.

Results. It is found that quercetin and rutin have biphasic inotropic effect on contractility of rodent papillary muscle, and rutin leads to significantly lower positive inotropic effect than quercetin. In diapason of higher concentrations quercetin (100–200 мкМ) and rutin (200–300) lead just to negative inotropic effect. In such conditions the value of EC_{50} for quercetin and rutin was 229 мкМ or $pD_2 (-\log EC_{50})=3,64$ and 245,4 мкМ or $pD_2 (-\log EC_{50})=3,61$ resp. It was found that (+)-catechin shows only negative inotropic effect ($EC_{50}=45,7$ мкМ and $pD_2 (-\log EC_{50})=4,34$). In incubation of the muscle with ($\pm$)-propranolol (10 мкМ), blocker of β -adrenoreceptor, there is a decrease of positive inotropic effect of quercetin and rutin. In experiments we found that in presence of Ca^{2+} -channel antagonist — nifedipine (EC_{50}), quercetin (229 мкМ), rutin (245,4 мкМ) and (+)-catechin (45,7 мкМ) additionally decreased the amplitude of myocardium

contractile response by 41,3 $\pm$ 5,4%, 43,6 $\pm$ 6,5% and 37,2 $\pm$ 4,8%, resp, relatively to nifedipine effect. Revealed, that the studied flavonoids, in 20–25 min after addition to the incubation medium, suppress the rate of arrhythmia, caused by aconitin (1 мкМ). Also the most effective was quercetin, and in concentration 100 мкМ it decreases the rate of tachycardia, caused by aconitine from 264 $\pm$ 14 bpm to 32 $\pm$ 12 bpm.

Conclusion. Analyzing the data obtained, it is possible to presume that positive inotropic effect of quercetin and rutin might be related to their activation of β -adrenoreceptors, which causes the increase of $[cAMP]_{in}$ and, hence leads to increase of intracellular $[Ca^{2+}]_{in}$ in cardiomyocytes. Negative action of the studied flavonoids might be relevant to their interaction with Ca^{2+} -channels of cardiomyocytes sarcolemma. Also the action of the flavonoids might be related to the production of functional activity modulation of Na^+ and Ca^{2+} -channels in cardiomyocytes.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 35–41

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-35-41>

Key words: papillary muscle, quercetin, rutin, (+)-catechin, arrhythmia, inotropia.

Institute of Bioorganic Chemistry n.a. acad. A. S. Sadykov SA UR, Tashkent, Uzbekistan.

Средняя Азия, в том числе территория Узбекистана, является одной из богатейших регионов лекарственных растений. Таким образом, в Восточной народной медицине тысячелетиями использовали экстракты многих видов растений для лечения различных заболеваний организма человека. При этом, среди важнейших классов природных соединений, обуславливающих лечебный эффект лекарственных растений, значительное место занимают полифенольные соединения, в частности флавоноиды [1-5].

В связи с этим, более подробное изучение механизма фармакологического действия флавоноидов, выделенных из разного рода растений и выявление среди них перспективных для создания эффективных лекарственных средств является актуальной проблемой в фармакологии.

Кверцетин (лат. *quercus* — дуб) содержится в значительных количествах в листьях растения чая (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), яблоках (*Malus domestica*), луке (*Allium — cepa*), винограде (*Vitis vinifera* L.), цитрусовых (*Citrinae*), в томате (*Solanum lycopersicum*) и присутствуют в составе генеративных и вегетативных органов многих др. лекарственных растений. Установлено, что в экспериментах в условиях *in vitro* кверцетин оказывает противовоспалительное, антивирусное, антиаллергическое, антиканцерогенное, гипотензивное действие [6].

Эксперименты на животных показывают, что кверцетин и рутин оказывают положительное действие на патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы [6].

Фармакологические препараты, содержащие кверцетин и рутин, являются антиоксидантами, и их применяли также в лечении инфаркта миокарда. В экспериментах было показано, что гликозид кверцетина — рутин (quercetin-3-O-beta-D-glucuronide) обладает противовоспалительной активностью [7].

А также препараты, созданные на основе катехина, обладают антиканцерогенной, антиоксидантной, гипотензивной активностью и препятствуют развитию патологии нервной системы организма человека. Известно, что одним из первых видов растений, из которых были выделены катехины (флаван-3-олы) является Индийская акация — катеху (*Acacia catechu*), при этом слово — катехин происходит от названия этого растения. В Институте биорганической химии Академии Республики Узбекистан (АН РУз), из растений *Ziziphus jujuba* (семейства *Rhamnaceae*), собранных на территории Ташкентской области, были выделены некоторые флавонолы, в том числе (+)-катехин и в лаборатории Фармакологии Института химии растительных веществ АН РУз выявлено, что эти вещества обладают выраженным гипотензивным, мочегонным, гепатопротекторным, желчегонным, антиатеросклеротическим и гипохолестеринемическим действием [1].

Итак, несмотря на многочисленные исследования действие кверцетина, рутина и катехина на экспериментальных животных в условиях *in vivo* и *in vitro*, а также многих клинических испытаниях [8], в настоящее время полностью подтверждающих возможность использования как фармацевтического препарата в клинической практике их механизма фармакологического действия считается недостаточным [9].

Поэтому, процесс продолжения экспериментального изучения механизма действия этих флавоноидов является целесообразным. При этом также остаются нерешенными ряд вопросов, связанных с механизмами действия флавоноидов на функциональную активность различных типов ионных каналов кардиомиоцитов. Необходимо установить конкретные механизмы, обеспечивающие кардиопротекторный эффект этих флавоноидов. Вместе с тем, необходимо определить новые подходы при создании кардиопротекторных и антиаритмических лекарственных препаратов на основе флавоноидов, а также большой интерес представляет установление взаимосвязи между их структурой и фармакологической активностью.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение механизма действия флавоноидов — кверцетина (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавона), его гликозида рутин (3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоноид) и (+)-катехина (рис. 1), на функциональную активность папиллярной мышцы крысы в норме и в условиях аконитина (1 мкМ)-индуцированной аритмии.

Материал и методы

Эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985г. Эксперименты проводились на препаратах папиллярной мышцы (диаметр 0,5-0,8 мм, длина 2-4 мм), выделенных из правого желудочка сердца беспородных белых крыс (150-200 г) и помещенных в специальную камеру, перфузируемую физиологическим раствором Кребса — Хенслайта следующего состава (мм): NaCl — 118; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,5; MgSO₄ — 1,2; KH₂PO₄ — 1,1; глюкоза — 5,5; NaHCO₃ — 25, pH 7,4. Растворы оксигенировали карбогеном (O₂ — 95%, CO₂ — 5%) при поддержании температуры +35±0,5°C с помощью термостата U1 (Болгария). Постоянная перфузия физиологического раствора обеспечивается с помощью перистальтического насоса НП-1М (Россия). Препарат мышцы закрепляли в экспериментальной камере и один конец подсоединяли к штоку датчика натяжения F30 (Hugo Sachs Elektronik, Германия) (рис. 2).

Мышцу раздражали с помощью платиновых электродов и стимулятора ЭСЛ-2 (Россия) импульсами прямоугольной формы частотой 0,1-1 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 (TAM-A, Hugo Sachs Elektronik, Германия) и регистрировался с помощью самописца Line Recorder TZ 4620 (Чехия) и 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 использовались следующие фармакологические препараты и реактивы: $CaCl_2$, $MgSO_4$, глюкоза, диметилсульфоксид (ДМСО), нифедипин, ($\pm$)-пропранолол гидрохлорид ("Sigma Chemical" (St. Louis, Mo., США). Остальные реактивы — $NaCl$, KCl , $CaCl_2$, $MgSO_4$, KH_2PO_4 , $NaHCO_3$ — производства России. Все использованные реактивы имеют квалификации "ХЧ" и "ЧДА".

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после влияния алкалоида использовали парный t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Результаты

В результатах наших экспериментов, эффекты кверцетина на сократительную активность папиллярной мышцы крысы имеют двухфазный характер и, начиная с концентрации 10 мкМ, он вызывал увеличение силы сокращений ($16,8 \pm 2,8\%$) ($n=3-5$), степень которых возрастала с увеличением его концентрации и достигала максимума при 100 мкМ ($33,5 \pm 5,7\%$ относительно контроля) (рис. 3А, рис. 4).

А также, установлено, что рутин (10-200 мкМ) вызывает значительно слабый положительный инотропный эффект сравнительно с эффектом кверцетина. При этом рутин в концентрациях 100 мкМ вызывал увеличение силы сокращений миокарда на $13,7 \pm 7,8\%$ относительно показателя контроля ($n=4$) (рис. 3Б, рис. 4).

Вместе с тем было обнаружено, что кверцетин при более высоких концентрациях (100-200 мкМ) вызывает только отрицательный инотропный эффект. Аналогично, при концентрациях 200-300 мкМ рутин проявлял только отрицательный инотропный эффект. При этом максимальный отрицательный инотроп-

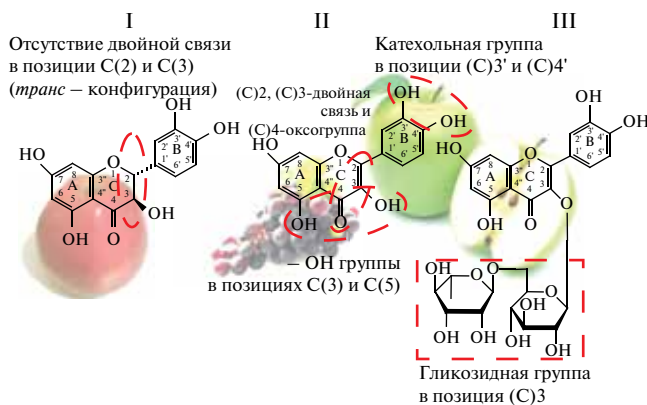


Рис. 1. Структурные формулы изученных флавоноидов.

Примечание: I. (+)-катехин (2R-3S), при этом в структуре молекулы катехина в позиции C(2) и C(3) отсутствует двойная связь, в результате чего возникает 2 хиральных центра (транс — конфигурация). II. Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоны), при этом показаны предполагаемые, наиболее активные группы молекулы [9]. III. Рутин (2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-3-[α -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-глюкопиранозилокси]-4Н-хромен-4-он).



Рис. 2. Блок-схема установки для регистрации сократительной активности препарата папиллярной мышцы сердца крысы.

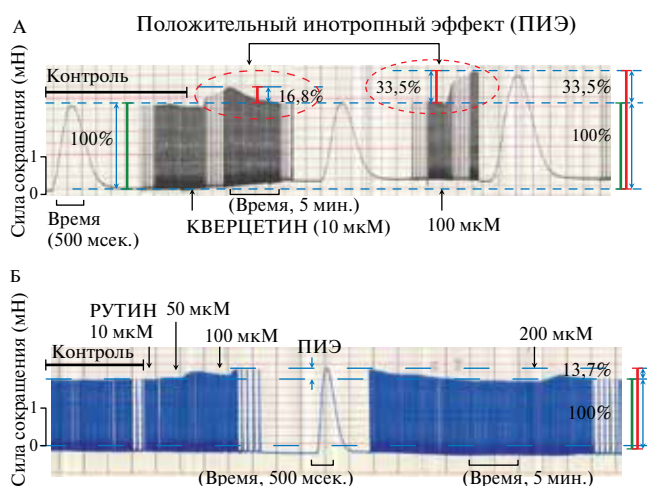


Рис. 3. Инотропный эффект флавоноида кверцетина (А) и рутина (Б) на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы при частоте стимуляции 0,5 Гц ($+36 \pm 0,5^\circ C$), стрелками указан момент добавления кверцетина (10 и 100 мкМ) и рутина (10, 50, 100 и 200 мкМ).

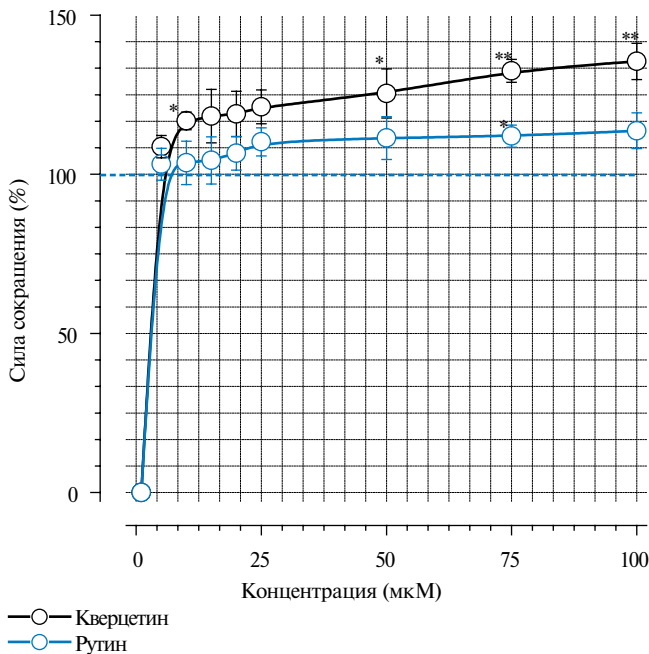


Рис. 4. Дозо-зависимое (10–100 мкМ) положительное инотропное действие кверцетина и рутина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,05$), ($n=4-5$).

ный эффект кверцетина, рутин наблюдался при использовании 300 мкМ и частоте 1 Гц, когда сила сокращения мышцы подавлялась на $63,6 \pm 5,2\%$ и $65,5 \pm 5,8\%$, соответственно, относительно контроля. В этих условиях значение EC_{50} (концентрация, вызывающая подавление силы сокращения на 50%) для кверцетина и рутина составляло 229 мкМ или $pD_2(-\log EC_{50})=3,64$ и 245,4 мкМ или $pD_2(-\log EC_{50})=3,61$, соответственно (рис. 6).

При исследовании влияния (+)-катехина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы было обнаружено, что данный флавоноид проявляет только отрицательный инотропный эффект (рис. 5).

Эффекты (+)-катехина имеют дозозависимый характер (5–300 мкМ) и при концентрации 300 мкМ он вызывал максимальное снижение силы сокращения мышцы на $78,7 \pm 5,4\%$ относительно контроля. При этом значение EC_{50} для (+)-катехина составляло 45,7 мкМ или $pD_2(-\log EC_{50})=4,34$ (рис. 6).

При предварительной инкубации препаратов мышцы ($\pm$)-пропранолол гидрохлоридом (10 мкМ), блокатора β -адренорецептора, значительно уменьшается положительный инотропный эффект изученных флавоноидов (рис. 7).

Установлено, что β -адренергическая стимуляция оказывает положительное инотропное действие на миокард млекопитающих, которое обусловлено в том числе увеличением тока ICa^{2+}_L в кардиомиоци-

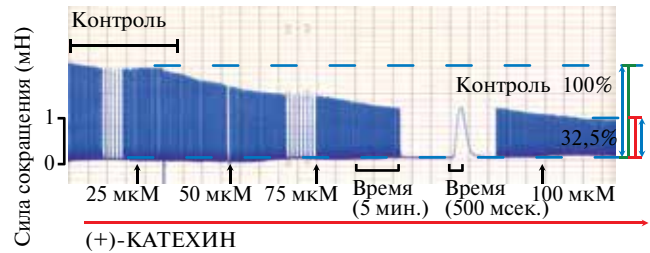


Рис. 5. Отрицательный инотропный эффект (+)-катехина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы при частоте стимуляции 0,5 Гц ($+36 \pm 0,5^\circ C$), стрелками указан момент добавления (+)-катехина (25, 50, 75 и 100 мкМ).

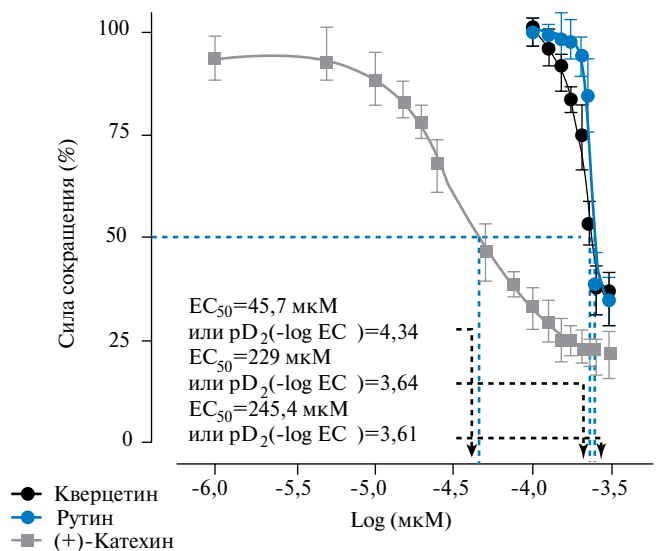


Рис. 6. Кривые доза-эффект кверцетина, рутина и (+)-катехина.

Примечание: по оси ординат — сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной. По оси абсцисс — логарифм концентрации изученных флавоноидов в среде инкубации (мкМ). Стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц. Во всех случаях $p < 0,05$ ($n=3-5$).

тах. При этом активация β -адренорецепторов кардиомиоцита, связанная с β -рецептором трансмембранной G_s -белок стимулирует фермент аденилатциклазу, что приводит к увеличению цАМФ. В свою очередь, цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует клеточные белки, включая Ca^{2+} -каналы L-типа. Фосфорилирование Ca^{2+} -каналов увеличивает ток ICa^{2+}_L внутри клетки, повышая высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума рианодинным рецептором (RyR) и увеличивает сократимость миокарда (положительный инотропный эффект). А также, фосфорилирование рианодинных рецепторов RyR приводит к усиленному высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вызывая перегрузку Ca^{2+} и триггерную активность. Учитывая это и анализируя полученные данные, можно предположить, что положительное инотропное действие кверцетина и рутина свидетельствует о их влиянии на β -адренорецепторы кардиомиоцитов.

Одной из причин отрицательного инотропного действия большинства фармакологических агентов является вызываемое ими уменьшение концентрации внутриклеточного $[Ca^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах. Учитывая это, можно предположить, что отрицательное инотропное действие изученных флавоноидов обусловлено снижением $[Ca^{2+}]_i$ в результате модификации функции Ca^{2+} -канала сарколеммы. Для проверки возможного взаимодействия кверцетина, рутина и (+)-катехина с Ca^{2+} -каналами сарколеммы нами было изучено их влияние на эффекты нифедипина — специфического блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа. При этом в экспериментах было обнаружено, что в присутствии в среде нифедипина в концентрации EC_{50} , при которой сила сокращения папиллярной мышцы подавлялась на 50%, кверцетин (229 мкМ), рутин (245,4 мкМ) и (+)-катехин (45,7 мкМ) дополнительно снижали амплитуду сократительного ответа миокарда на $41,3 \pm 5,4\%$, $43,6 \pm 6,5\%$ и $37,2 \pm 4,8\%$, соответственно, относительно эффекта нифедипина (рис. 8).

Эти результаты могут свидетельствовать о том, что отрицательное инотропное действие изученных флавоноидов может быть связано с их взаимодействием с Ca^{2+} -каналами сарколеммы кардиомиоцитов.

В следующей серии экспериментов была изучена антиаритмическая активность исследуемых флавоноидов на модели аритмии, вызванной аконитином (1 мкМ). Добавление в среду инкубации аконитина (1 мкМ) приводит к усилению базального тонуса мышцы, которое через 15-20 минут сопровождается появлением спонтанных сокращений (без стимуляции) с частотой, в среднем, 145-264 уд./мин. Появление этих спонтанных сокращений объясняется активацией потенциал-зависимых Na^+ -каналов, увеличением $[Na^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ и нарушением процессов деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов [10].

Как показали наши исследования, изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) через 20-25 минут после добавления в среду инкубации статистически достоверно подавляют спонтанные сокращения мышцы, вызванные аконитином 1 мкМ. При этом наиболее эффективным оказался кверцетин, и в концентрации 100 мкМ он уменьшает частоту тахикардии, вызванную аконитином от 264 ± 14 уд./мин до 32 ± 12 уд./мин (рис. 9).

При этом частота сокращения мышцы в условиях аконитин-индуцированной аритмии выражена в уд./мин. Базальная стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц ($n=3-4$).

Таким образом, результаты этих экспериментов убедительно свидетельствуют о том, что изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) обладают выраженной антиаритмической активностью, в основе которой, возможно, лежит модификация транспорта ионов Na^+ и Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

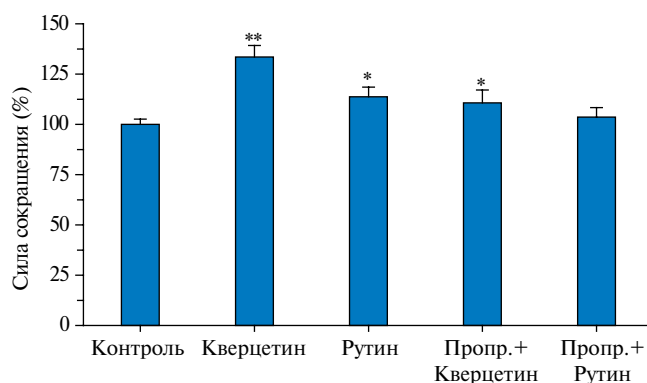


Рис. 7. Влияние ($\pm$)-пропранолола гидрохлорида (10 мкМ), блокатора β -адренорецептора, на эффекты кверцетина и рутина на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

Примечание: сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной (* — $p < 0,01$ и ** — $p < 0,05$) ($n=4-5$). Стимуляция препарата проводилась с частотой 0,5 Гц.

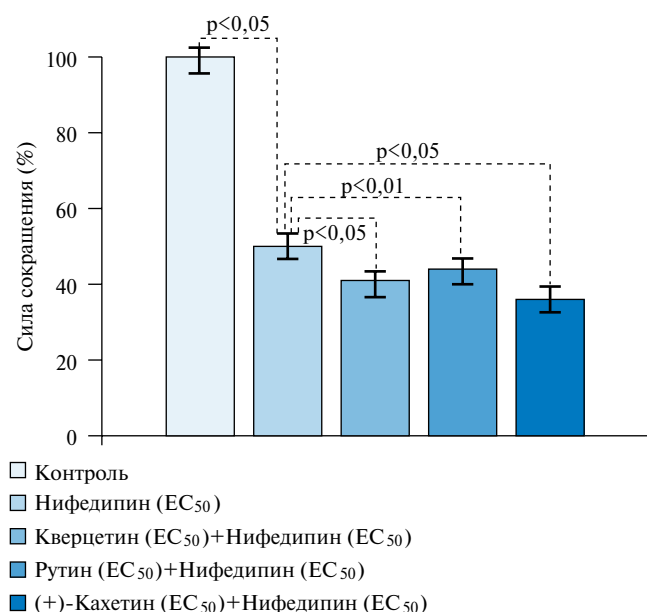


Рис. 8. Сравнительные инотропные эффекты кверцетина, рутина, (+)-катехина и нифедипина на сократительную силу изолированной папиллярной мышцы крысы.

Примечание: стимуляция: 0,5 Гц, 7 В, 5 мс, $+36 \pm 0,5^\circ C$, $n=3-5$.

Обсуждение

Механизм действия флавоноидов на сердечно-сосудистую систему установлен во многих фармакологических исследованиях. Например, в экспериментах в условиях *in vitro* показано, что некоторые флавоноиды обладают положительным инотропным эффектом на изолированном сердце экспериментальных животных. При этом, авторы этих работ показали, что эти эффекты флавоноидов связаны с ингибированием фермента фосфодиэстеразы (3'-5'-цАМФ-фосфодиэстераза) [11].

При этом показано, что увеличение $[cAMP]_i$ приводит к увеличению I_{CaL} тока в течение ПД и приводит к увеличению выпуска Ca^{2+} от СР, от увеличе-

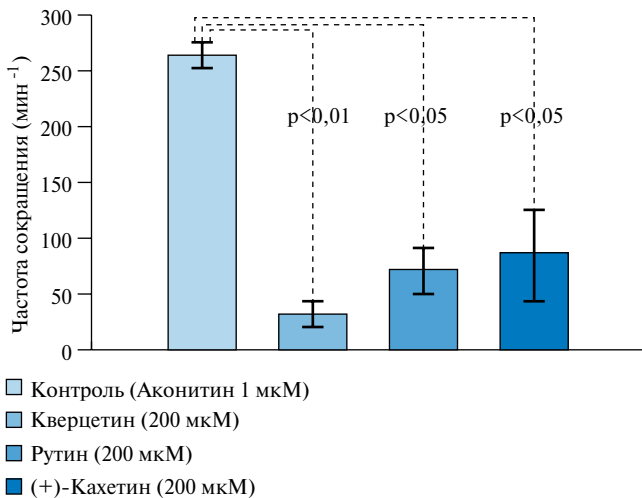


Рис. 9. Антиаритмическая активность кверцетина, рутина и (+)-катехина на аконитин (1 мкМ)-индуцированную аритмию (тахикардия) на миокарде крысы.

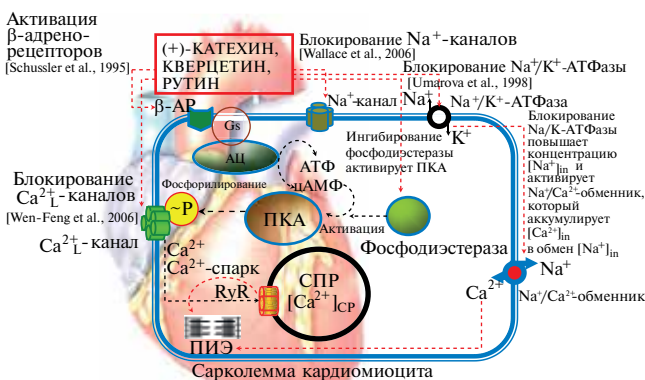


Рис. 10. Гипотетический механизм инотропного действия изученных флавоноидов (кверцетин, рутин и (+)-катехин).

Сокращения: β -АР — β -адренорецептор, G — гуаниновая регуляторная белковая система (G_s -белка), АЦ — фермент аденилатциклаза, RyR-рианодинорный рецептор, СПР — саркоплазматический ретикулум, цАМФ — циклический аденозин монофосфат, PKA — протеинкиназа A.

ния $[Ca^{2+}]_{in}$, в свою очередь, притсходит положительный инотропный эффект [12].

Умарова и др. демонстрировали, что флавоноиды, в том числе кверцетин, ингибируют активность Na^+/K^+ -АТФазы [13, 14] сарколеммы. При этом ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы повышает концентрацию $[Na^+]_{in}$ и активитует Na^+/Ca^{2+} -обменника, который аккитумулирует $[Ca^{2+}]_{in}$ в обмен $[Na^+]_{in}$ и происходит увеличение силы сокращения миокарда (положительный инотропный эффект).

Установлено, что некоторые флавоноиды, выделенные из растений *Parabarium huaitingii*, в том числе (-)-эпикатехин, увеличивают $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах, а также положительный инотропный эффект изученных соединений связан с $[Ca^{2+}]_{out}$ и сказано, что флавоноиды являются потенциальными веществами в качестве основы кардиопротекторных лекарственных средств [15].

Schussler и др. демонстрировали, что положительный инотропный эффект некоторых флавоноидов связан с активацией адренорецепторов кардиомиоцитов [11].

Таким образом, полученные данные исследований и анализ литературных данных, опубликованных на основе результатов разных исследований, дали возможность предположить, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина установлен через цАМФ-зависимый механизм.

В экспериментах установлено, что флавоноиды оказывают антиаритмическое действие при условиях аконитин — вызванной модели аритмии у крыс, и в электрофизиологических экспериментах показано, что флавоноиды уменьшают продолжительность ПД через блокирование I_{CaL} [16].

В исследованиях установлено, что флавоноиды, выделенные от *Ginkgo biloba* и боярышника уменьшают продолжительность реперфузия-вызванной аритмии и автор предполагает, что флавоноиды являются перспективными агентами при создании фармакологических лекарственных препаратов, обладающих антиаритмическим действием [17].

Флавоноиды обладают противодействующим эффектом на строфантин G-вызванную аритмию, и предположительно этот эффект может быть связан с блокированием Ca^{2+}_L -канала и модуляцией активности системы Ca^{2+} транспорта внутри клеток [18].

В экспериментах также установлено, что флавоноиды — кверцетин, катехин и резвератрол блокируют потенциал-зависимый Na^+ -канал и авторы этих работ, предполагали что этот механизм может иметь важное место в антиаритмической и кардиопротекторной активности этих флавоноидов [19].

Заклучение

Существующее исследование показало, что положительный инотропный эффект кверцетина и рутина на папиллярной мышце крысы может быть связан с их активацией β -адренорецептора, при этом увеличивается концентрация цАМФ и, следовательно, это способствует увеличению $[Ca^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах. А также изученные флавоноиды (кверцетин, рутин и (+)-катехин) оказывают антиаритмическое действие на аконитин-вызванную аритмию и при этом этот эффект может быть связан с модуляцией функциональной активности Na^+ и Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитах (рис. 10).

Результаты, полученные в этом экспериментальном исследовании, могут иметь важную информацию при поиске и создании фармакологических лекарств с антиаритмическими свойствами на основе флавоноидов, в условиях уменьшения показателя риска от аритмии в форме тахикардии, что позволит получить сведения о структурно-функциональных особенностях их взаимодействия с мишенью.

Литература

1. Malik A. Catechins and Proanthocyanidins from *Ziziphus jujuba* and *Alhagi sparsifolia*. Avtoreferat of Thesis c.ch.n., Tashkent, 1998: 3-18. Russian (Малик А. Катехины и проантоцианидины *Ziziphus jujuba* и *Alhagi sparsifolia*. Автореферат дисс. ... к.х.н. Ташкент, 1998: 3-18).
2. Olchowika E, Sciepuka A, Mavlyanov S, et al. Antioxidant capacities of polyphenols from Sumac (*Rhus typhina* L.) leaves in protection of erythrocytes against oxidative damage. Biomedicine & Preventive Nutrition 2012; 2(2): 99-105a.
3. Olchowik E, Lotkowski K, Mavlyanov S, et al. Stabilization of erythrocyte against oxidative and hypotonic stress by some tannins isolated from sumac (*Rhus typhina* L.) leaves and grape seeds (*Vitis vinifera* L.). Cellular & Molecular Biology Letters 2012; 17: 333-348b.
4. Olchowik-Grabarek E, Swiecicka I, et al. Role of structural changes induced in biological membranes by hydrolysable tannins from Sumac leaves (*Rhus typhina* L.) in their antihemolytic and antibacterial effects. J Membrane Biol 2014: 533-40.
5. Borisov MP, Kataev AA, Mavlyanov SM, et al. Action of hydrolyzed tannin on native and artificial biological membranes. J Biological membranes 2014; 31(4): 278-87. Russian (Борисова М.П., Катаев А.А., Мавлянов С.М., и др. Действие гидролизованного танина на нативные и искусственные биологические мембраны. Биологические мембраны 2014; 31(4): 278-87).
6. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of Quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy and mechanisms. Adv Nutr 2012; 3: 39-46.
7. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models. Atherosclerosis 2011; 218: 44-52.
8. Gross M. Flavonoids and cardiovascular disease. Pharm Biology 2004; 42: 21-35.
9. Tarakhovskiy YS, et al. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushino. Synchrobook, 2013. Russian (Таракховский Ю.С. и др. Флавоноиды: биохимия, биопизика, медицина. Пушино: Synchrobook, 2013).
10. Wright SN. Comparison of aconitine-modified human heart (*hH1*) and rat skeletal (*micro 1*) muscle Na⁺ channels: an important role for external Na⁺ ions. J Physiol 2002; 538: 759-71.
11. Schüssler M, Hölzl J, Fricke U. Myocardial effects of flavonoids from *Crataegus species*. Arzneim Forschung Drug Res 1995; 45:842-5.
12. Alloati G, Marcantoni A, Levi R, et al. Phosphoinositide 3-kinase c controls autonomic regulation of the mouse heart through G_i-independent downregulation of cAMP level. FEBS Letters 2005; 579: 133-40.
13. Hirano T, Oka K, Akiba M. Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on Na⁺ / K⁺-ATPase: aspects of the structure-activity relationship and action mechanism. Life Sci 1989; 45(12): 1111-7.
14. Umarova FT, Khushbactova ZA, Batirov EH, et al. Inhibition of Na⁺/K⁺-ATPase by flavonoids and their inotropic effect. Investigation of the structure-activity relationship. Membr Cell Biol 1998; 12: 27-40.
15. Tang JS, Hou YL, Gao H, et al. Polyphenols from *Parabarium huaitingii* and their positive inotropic and anti-myocardial infarction effects in rats. Phytomedicine 2011; 18(7): 544-50.
16. Wen-Feng C, Guo-Fen Q, Yan-Jie L, et al. Flavonoids from Chinese *Viscum coloratum*: antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms. Phytother Res 2006; 20: 1100-12.
17. Kurcok A. Ischaemia- and reperfusion-induced cardiac injury: effects of two flavonoid containing plant extracts possessing radical scavenging properties. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1992; 345: R81.
18. Wu JX, Yu GR, Wang BY, et al. Effects of *Viscum coloratum* flavonoids on fast response action potentials of hearts. Zhong guo Yao Li Xue Bao 1994; 15: 169-72.
19. Wallace CH, Baczkó I, Jones L, et al. Inhibition of cardiac voltage-gated sodium channels by grape polyphenols. Br J Pharmacol 2006; 149(6): 657-65.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Поскольку журнал переводит свой архив и текущие номера на новую издательскую платформу, просим каждого автора зарегистрировать свои данные на сайтах:

ResearcherID — <http://www.researcherid.com/Home.action>

ResearcherID позволяет решить проблему распознавания автора в рамках исследований научного сообщества. Каждому члену присваивается уникальный идентификатор, что позволит исследователям управлять списками их публикаций, отслеживать статистику цитирования и индекс Хирша, выявлять потенциальных партнеров для сотрудничества и избежать неверной идентификации автора. В дополнение, ваша информация ResearcherID интегрируется в *Web of Science* и совместима с ORCID, позволяя вам продемонстрировать публикации от одного аккаунта.

Поиск на ресурсе позволяет найти партнеров для сотрудничества, пересмотреть список публикаций и изучить, как исследование используется по всему миру.

ORCID — <http://orcid.org/>

ORCID предоставляет постоянный числовой идентификатор, который отличает вас от любого другого исследователя и, благодаря интеграции в ключевые исследования рабочих процессов — таких, как рукопись и предоставление гранта, поддерживает автоматизированные каналы связи между вами и вашей профессиональной деятельностью, гарантируя, что ваша работа признана.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Всем, кто ожидают публикацию в журнале “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” и в “Российском кардиологическом журнале” в 2016 году (т.е. имеется подтверждение, что статья принята к печати, но в текущем году не будет опубликована), необходимо сделать подписку на 2016 год на указанный журнал (можно одну на весь авторский коллектив). Подписку можно оформить — <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Издательство журнала не рассылает авторские экземпляры ни в бумажном, ни в электронном виде. По дополнительному запросу авторов мы можем передавать авторские экземпляры через нашу редакцию в ГНИЦ ПМ.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

В 2016 году Российский кардиологический журнал **принимает для публикации англоязычные статьи** — как оригинальные, так и переводы уже напечатанных статей. Англоязычная часть журнала будет выходить 4 раза в год, размещаться в системе РИНЦ, Scopus и других системах, куда входит журнал. Приглашаем авторов!