

ӨОЖ 58.07-072-085
FTAXP 34.39.57

DOI 10.52578/2305-9397-2023-3-2-342-351

Корбозова Н. К., PhD, негізгі автор, <https://orcid.org/0000-0003-0440-9180>

«Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы 93, Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Әл-Фараби даңғылы 71, 050060, Қазақстан, naz-ik@mail.ru

Толстикова Т.Г., биология ғылымдарының докторы, профессор, <https://orcid.org/0000-0002-3750-2958>

«Н.Н.Ворожцов атындағы Новосибир органикалық химия институты» СБ РГА, Новосибирск, Академик Лаврентьев даңғылы, 9, Новосибирск, Новосибирск облысы, 630090, Ресей, tg_tolstikova@mail.ru

Брызгалов А. О., биология ғылымдарының кандидаты, <https://orcid.org/0000-0001-7514-5325>

«Н.Н.Ворожцов атындағы Новосибир органикалық химия институты» СБ РГА, Новосибирск, Академик Лаврентьев даңғылы, 9, Новосибирск, Новосибирск облысы, 630090, Ресей, arkadiy@nioch.nsc.ru

Кудрина Н.О., биология ғылымдарының кандидаты, <https://orcid.org/0000-0002-0882-0447>
«Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы 93, 050060, Қазақстан, kudrina_nat@mail.ru

Терлецкая Н.В., биология ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор <https://orcid.org/0000-0003-3176-820X>

«Генетика және физиология институты» ШЖҚ РМК, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы 93, 050060, Қазақстан, teni02@mail.ru

Korbozova N. K., PhD., the main author, <https://orcid.org/0000-0003-0440-9180>

RSE on PCV «Institute of genetics and physiology», Almaty, Alfarabi Ave. 93, Al-Farabi kaznu, Alfarabi Ave. 71, 050060, Kazakhstan, naz-ik@mail.ru

Tolstikova, T. G., doctor of biological sciences, professor, <https://orcid.org/0000-0002-3750-2958>

«Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov» SB RAS, Novosibirsk, Akademika Lavrentiev avenue, 9, Novosibirsk, Novosibirsk region, 630090, Russia, tg_tolstikova@mail.ru

Bryzgalov A. O., candidate of biological sciences, <https://orcid.org/0000-0001-7514-5325>

«Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov» SB RAS, Novosibirsk, Akademika Lavrentiev avenue, 9, Novosibirsk, Novosibirsk region, 630090, Russia, arkadiy@nioch.nsc.ru

Kudrina N. O., candidate of biological sciences, <https://orcid.org/0000-0002-0882-0447> RSE on PCV «Institute of genetics and physiology», Almaty, 93 Alfarabi Ave., 050060, Kazakhstan, kudrina_nat@mail.ru.

Terletskaia N. V., candidate of biological sciences, associate professor, <https://orcid.org/0000-0003-3176-820X> RSE on PCV «Institute of genetics and physiology», Almaty, 93 Alfarabi Ave., 050060, Kazakhstan, teni02@mail.ru

RHODIOLA SEMENOVII BORISS ӨСІМДІГІНІҢ СЫҒЫНДЫСЫНЫҢ АНТИАРИТМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИТІ ҚАСИЕТТЕРІ RHODIOLA SEMENOVII BORISS PLANT EXTRACT ANTIARRHYTHMIC AND ANTIHYPERTENSION PROPERTIES

Аннотация

R.semenovii өсімдігінің тамырының сығындысының антиаритмиялық және антигипертензиялық мүмкіндігі эксперименталды мерказолилді гипотиреоз моделі үлгісінде бағаланды. Қалқанша безінің жұмысының нашарлауынан қалыптасатын аритмия негізінде антиаритмиялық әсерді зерттеу кезінде R.semenovii сығындысының дозалық тәуелділігі анықталды. Дозалық тәуелділік ED 50 = 2,5 мг/кг құрады.

Адриналиннің әсерінен болған аритмияның алдын алудағы толық қорғаныс дозасы 3 түрлі көлемде 5 мг/кг және 1 мг/кг көлемде 90% жануарларда байқалды. Сығындының гипертензияға қарсы әсері 10 мг/кг дозасында анықталды. Rhodiola semenovii өсімдігінің құрғақ

спирттік сығындысының аритмияға қарсы әрекетінің ұсынылған механизмі туралы толығырақ ақпарат алу үшін оның β_1 рецепторлары орналасқан егеуқұйрықтың оң жақ қарыншасының жиырылуына әсері зерттелді. Экстракт аритмияның адреналиндік үлгісінде антиаритмиялық белсенділікті көрсеткендіктен, эталондық препараттар ретінде селективті емес β -адренергиялық агонист изопреналин мен селективті β -адренергиялық блокатор метопрололды қабылдау туралы шешім қабылданды. *R. semenovii* құрғақ алкогольдік сығындысының кальций хлоридін енгізу фонында әсерін зерттеу оның кальций хлоридінің арналарына әсерінің жоқтығын көрсетті, бұл аритмияға қарсы белсенділікті зерттеуде алынған *in vivo* нәтижелерімізді растайды. Клиникалық тәжірибеде аритмия тұрақты аритмияның ең таралған түрі болып табылады, гипотиреозға ұқсас қалқанша безінің дисфункциясымен байланысты және өлімге әкелетін созылмалы аурудың себебі болып табылады.

ANNOTATION

The antiarrhythmic and hypotensive potential of *R. semenovii* plant root extract was evaluated on the model of mercasolyl hypothyroidism. When studying the antiarrhythmic effect on the model of adrenal arrhythmia, a dose-dependent effect of the extract of *R. semenovii* was established and $ED_{50} = 2.5$ mg/kg was determined when administered intravenously. Complete protection against a toxic dose of epinephrine was observed at a dose of 5 mg/kg and 90% at a dose of 1 mg/kg. The antihypertensive effect of the extract at a dose of 10 mg/kg was established. For more detailed information on the proposed mechanism of the antiarrhythmic action of the dry alcoholic extract of *Rhodiola semenovii* Boriss. a study was made of its effect on the contraction of the isolated right atrium of the rat, in which β_1 receptors are located. Since the extract showed antiarrhythmic activity in the adrenaline model of arrhythmia, it was decided to take the non-selective β -adrenergic agonist isoprenaline and the selective β -adrenergic blocker metoprolol as reference drugs. The study of the action of the dry alcoholic extract of *R. semenovii* against the background of the administration of calcium chloride showed the absence of its effect on calcium chloride channels, which confirms our *in vivo* results obtained in the study of antiarrhythmic activity. In clinical practice, arrhythmia is the most common form of persistent arrhythmia, is associated with thyroid dysfunction similar to hypothyroidism and is the cause of a chronic disease leading to death.

Түйін сөздер: фармакология, *Rhodiola semenovii* Boriss, экстракт, аритмия, гипертензия

Key words: pharmacology, *Rhodiola semenovii* Boriss, sygyndy, arrhythmia, hypertension.

Кіріспе. Таралуы бойынша қалқанша безінің патологиясы, без функциясының бұзылуымен де, оның құрылымының өзгеруімен де байланысты, клиникалық эндокринологияда бастапқы орындардың бірін алып отыр [1,2]. Қазіргі уақытта қалқанша безінің бұзылуынан туындаған Т4 (және Т3) гормондарының биосинтезінің ауытқуынан туындаған бірінші ретті гипотиреоз ауруы ең жоғарғы таралу қарқынына еніп келеді және клиникалық тұрғыдан жоғары мәнге ие.

Биологиялық белсенді қалқанша безінің гормоны Т3 жүрек жиырылуына, жүрек соғу жиілігіне (ЖЖ), диастолалық функцияға және жүйелі тамыр кедергісіне әсер етеді [3-6]. Осылайша, субклиникалық гипотиреоз, жүректің систолалық және диастолалық дисфункциясымен байланысты ауру, жүректің ишемиялық ауруы [7-8], жіті қан тамырлары ауруы [9] және жүрек қызметінің өзгеруі [10] үшін қауіпті факторы болып табылады.

Қалқанша безінің гормонын алмастыратын дұрыс қолданылмаған және жеткіліксіз қарастырылған емдік шара жүректің ишемиялық ауруына, репродуктивті депрессияға, шектен тыс қолданудың қауіпті салдарына әкеледі [2]. Клиникалық тәжірибеде аритмия гипотиреозға ұқсас қалқанша безінің дисфункциясымен байланысты тұрақты аритмияның ең таралған түрі болып табылады және өлімге әкелетін созылмалы аурудың себебі болып табылады [11, 12].

Өсімдік сығындылары немесе олардың жеке заттары (метаболиттері) химиялық әртүрлілігіне байланысты тиімді дәрілік заттарды жасау мүмкіндіктерін айтарлықтай кеңейтеді [13]. Қазақстанда халық медицинасында кең тараған *Rhodiola rosea* L. өсімдігінің түрі Еуропада да, Азияда да дәстүрлі медицина жүйесінің бір маңызды бөлігі болды [14]. Бүгінгі таңда оның ресурстық қоры қарқынды түрде төмендеді - бұл өсімдік жойылып бара жатқан түр санатына енді [15]. Сондықтан, бұл туыстың басқа өкілдерінің биологиялық және фармакологиялық

белсенділігін жан-жақты зерттеу маңызды болып табылады, осы тұрғыдан біз Орталық Азия елдеріндегі медицинада және халық медицинасында бағалы екінші реттік метаболиттерінің арқасында қолданылып жүрген *Rhodiola semenovii* (Regel & Herder) Boriss түрін зерттеу нысаны ретінде алдық [16-18].

Сондықтан біздің зерттеуіміздің негізгі мақсаты *R.semenovii* өсімдігінің тамырының сығындысының антиаритмиялық және антигипертензиялық потенциалын бағалау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. *R. semenovii* (Regel & Herder) Boriss өсімдіктері – тамыры вегетативті түрде тармақталған қысқа тамырлы шырынды көпжылдық өсімдіктер. Олар биік таулы жерлерді, топырақтың жоғары ылғалдылығын және күн шуақты жерлерді жақсы көреді [19]. Гүлшоғыры ұзын, тығыз тікенді гүл шоғыры. Гүлдену өнгеннен кейін 3-4 жылдан кейін пайда болады [10–22]. Тәжірибелік өсімдіктер Іле Алатауының бөктеріндегі теңіз деңгейінен 2350 м биіктікте (43°04'21' ш. ш. 76°59'07' ш.) өседі, өсімдіктердің қарқынды өсу динамикасы 10 мамыр - 5 қыркүйек аралығына келеді. Бұл биіктікте орташа жылдық ауа температурасы +3,12°C, жауын-шашынның орташа мөлшері жылына 881 мм [23]. Нысан ретінде алынған өсімдіктердің түрге жататындығы *R. semenovii* (Regel & Herder) Boriss РҚМ «Ботаника және фитоинтродукция институтында» ОҒМ ҚР расталды. Қазақстанның тұқым банкіндағы *R. semenovii* номері – 3885.

Ауада кептірілген тамырлар кішкене кесектерге кесіліп, бөлме температурасында бір апта бойы сақталады. Кептірілген үлгілер ірі түйіршікті ұнтақ алынғанша диірмен (SM 100, Retsch, Naan, Германия) көмегімен ұнтақталды. Ауада кептірілген ұнтақталған тамырлар (2,9 кг) *R.semenovii* 72 сағат бойы бөлме температурасында 1:8 қатынасында 70% этанолмен толық таусылғанға дейін мацерация арқылы толығымен экстракцияланды.

Спиртті экстрактты 300 г құрғақ қалдықты алу үшін 45°C аспайтын температурада роторлы вакуумды буландырғышта төмендетілген қысыммен концентрацияланды. *R. semenovii* тамырының су-спирт сығындылары +40–50°C температурада сақталды. Сығындылар құрғақ қалдықтардың тұрақты массасына дейін буланды (10-12 сағат ішінде).

Тәжірибелік гипотиреозды модельдеу «Мерказолил» препаратын 15 күн бойы 200 г дене салмағына 2,5 мг мөлшерінде күнделікті ішке қабылдау арқылы шақырды, экспериментальді гипотиреоз жасалғаннан кейін эксперименталды барлық жануарлар (әрқайсысы он егеуқұйрық) 3 топқа бөлінді:

1 топ – бақылау тобы, су қабылдады

2 топ –экспериментальды гипотиреоз жасалған емдеусіз бақылау тобы.

3 топ - Тәжірибелік гипотиреозды модельдеу «Мерказолил Денсаулық» препаратын 15 күн бойы 100 г дене салмағына 2,5 мг мөлшерінде күнделікті ішке қабылдау арқылы, гипотиреоз үлгісін көбейткеннен кейін барлық жануарлар (әрқайсысы он егеуқұйрық) 3 топқа бөлінді.

4 топ – эксперименталды гипотиреозды 100 г дене салмағына 1 мкг мөлшерінде калий йодидімен бірге берілетін *R. semenovii* тамыр сығындысы арқылы емделген. Жануарлар 28 күн бойы гипотиреозды емдейтін сығындыны қабылдады. Барлық жануарлар виварийдің жалпы рационнда болды. *R.semenovii* тамыр сығындысы арқылы гипотиреозды емдеу дене салмағының 100 г-ға 1,0 мг мөлшерінде және дене салмағының 100 г-ына 1 мкг дозада енгізілген калий йодидімен біріктірілген түрде жүргізілді. Жануарлардың барлық зерттеулері этикалық қағидаттарды, сондай-ақ «Қазақстан Республикасында клиникаға дейінгі зерттеулерді, биомедициналық эксперименттерді және клиникалық зерттеулерді жүргізу ережелері» (2007 жылғы 25 шілдедегі 442) әдістемелік нұсқауларында белгіленген ережелерді сақтай отырып жүргізілді.

R. semenovii сығындысының антиаритмиялық белсенділігін талдау

Аритмияны кальций хлоридінің моделінде анықтау: аритмия 250 мг/кг дозада 10% CaCl₂ ерітіндісін жамбас венасына бір рет енгізу арқылы туындады. Жоғары дозадағы хлорлы кальций (250 мг/кг жоғары) жүректің соғу жиілігін бұзып жануардың өлуіне әкеледі мембрананың иондық өткізгіштігінің жоғарылауымен байланысты кардиомиоциттерге тікелей әсер ету нәтижесінде және миокардқа симпатикалық әсерді белсендірумен байланысты жанама әсердің нәтижесінде болады. Қалыпты жағдайдағы егеуқұйрықтарға хлорлы кальцидың 10% ерітіндісін 200-250 мг/кг дозасында тамыр арқылы енгізу жануарларда жүрек соғысының екі

түрлі бұзылуына әкеледі: қарыншалық фибрилляция жануарлардың 80% -ында 1-ші минутта орын алды, қалған 20% жануарларда қарыншалық экстрасистолалар синустық брадикардиямен және блокадамен бірге қысқа мерзімді қарыншалық тахикардия немесе өздігінен қайтымды қарыншалық фибрилляцияның пайда болуымен ауыстырылды.

Аритмияның адреналиндік моделі: аритмия адреналин гидрохлоридін (АГ) феморальды венаға 0,3 мг/кг дозада бір рет енгізу арқылы туындады. Аритмиялық адреналин модельдері: аритмия адреналин гидрохлориді (АГ) қолқа венаға 0,3 мг/кг дозасында бір рет енгізу арқылы туындайды. Ол жүректің қарқынды жиырылу жиілігін тудырады, өткізгіштікті жақсартады және автоматизмді арттырады. Нәтижесінде инсульт пен минуттық көлем артады. Бұл миокард метаболизмінің жоғарылауымен және миокардтың оттегіні тұтынуының жоғарылауымен бірге жүреді. Жүрек қызметінің тиімділігі төмендейді. Адреналиннің үлкен дозасын енгізген кезде жүрек аритмиясы күрт брадикардия, QRS кешенінің және R-толқын амплитудасының деградациясы, сондай-ақ қарыншалық фибрилляция түрінде пайда болады.

ЭКГ жазбасы құрылғыдағы екінші стандартты жетекшіде LabLinc V моделінде v75-11. «Coulbourn tools (США) аппаратында жүргізілді. Аралықтардың ұзақтығы RR, PQ, QRS, QT, тісшелерінде Р бағаланды; шыңдардың R, T, R амплитудасында болды. Қан қысымының көрсеткіштерін анықтау каротид артериясына канюля енгізу арқылы жедел тәжірибеде жүргізілді. Көрсеткіштерді тіркеу «LabLink V» компанияның B75-25A үлгісіндегі құрылғысы арқылы жүзеге асырылды «Coulbourn tools» (США). Статистикалық мәліметтерді өңдеу артериялық қысымның (систолалық) негізгі көрсеткіштерін орташа мәнін көрсету арқылы жүзеге асырылды. Зерттеліп отырған қосылыстың антиаритмиялық белсенділігі 1, 2,5 және 5 мг/кг дозада, гипертензияға қарсы белсенділігі 10 мг/кг дозада көктамыр арқылы енгізгенде анықталды [24].

Эксперименттер *ex situ* жағдайында 200-230 г салмақтағы Вистар ақ егеуқұйрықтарға жүргізілді. Декапитациядан кейін егеуқұйрықтардың кеуде қуысы ашылып, жүректі оқшаулау жүргізілді. Оң жақ жүрекшені микроқайшымен бөлініп алып, алдын ала 370С ысытылған Рингера-Локка (Ммоль/л, NaCl 118, KCl 5.6, CaCl₂ 0.25, NaHCO₃ 25, глюкоза 1) физиологиялық ерітіндіге орналастырады. Оқшауланған жүрекшесі бар ыдысты органдық моншаға (PanLab, Spain) әкеледі және бір жағынан трансдюсерге бекітеді, ал келесі жағынан металлды таяқшаға бекітеді де содан кейін көлемі 10 мл. болатын дайындалған Рингера-Локка ерітіндісімен толтырылған кюветке салады, ертіндіні 37°С-да 95% оттегімен оксигенирленді. Биологиялық зерттеуге арналған деректерді талдау және жазу Protowin; Panlab Technology органдық монша Panlab, Compact organ bath, Panlab, (Испания) бағдарламада жүргізілді. *Rhodiola semenovii* Boriss. құрғақ спирттік экстрактын және онымен салыстыруға алынған қосылыстарды физрастворда 1×10^{-3} , 1×10^{-4} , 1×10^{-5} . М концентрацияларында ерітті.

R. semenovii экстрактының антигипертензиялық қасиетін анықтау

Гипертензияға қарсы әсерін егеуқұйрықтардың ұйқы артериясына зондты 10 мг/кг дозада енгізу арқылы қысымды бақылау мониторингін жүргізген кезде венаға сығындыны көктамыр арқылы енгізуде анықталды.

Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу.

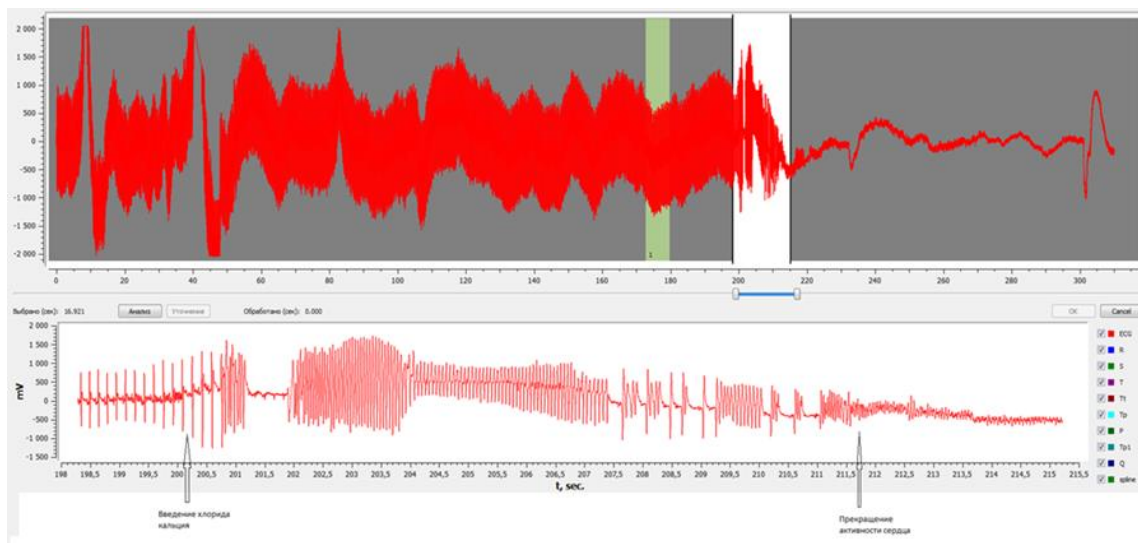
Мәліметтерді өңдеу «Statistica 8.0» бағдарламаның көмегімен жүзеге асырылды, систоликалық артериалды қан қысымының негізгі көрсеткіштердің орташа мәні алынды. Үлгілер арасындағы әртүрлі мәндерді талдау үшін $p < 0,05$ кезіндегі Стьюденттің t-критеріі қолданылды (Statistica 12, StatSoft Inc., Талса, США). * және ** белгілері сәйкесінше 0,05 және 0,01 маңыздылық деңгейінде нәтижелердің сенімділігін көрсетеді (егер басқаша көрсетілмесе).

Нәтижелер мен талқылаулар. *R. semenovii* құрғақ сығындысының антиаритмиялық белсенділігі. Антиаритмиялық белсенділікті зерттеу нәтижелері 1 кестеде және 1 мен 2- суреттерде келтірілген. 1-кестеде келтірілген деректерге сәйкес сығындыны зертханалық жануарларға 5, 2,5 және 1 мг/кг дозада көктамырға енгізу, жануарларда адреналиннің белгілі бір уытты дозасын қолданғаннан кейін туындаған аритмияның дамуын тежейтін және ЭКГ-ның нәтижесін қалыпты жағдайға келтіретінін көрсетеді, бұл егеуқұйрықтардың алынған дозаға сәйкес 100 және 50%-дық тірі қалу көрсеткішін берді. Бұл зерттеу нәтижелері сығындының дозаға тәуелділік әсердегі мүмкіндіктерінің бар екендігін көрсетті. ЕД 50 = 2,5 мг/кг екендігі тәжірибе жүзінде анықталады.

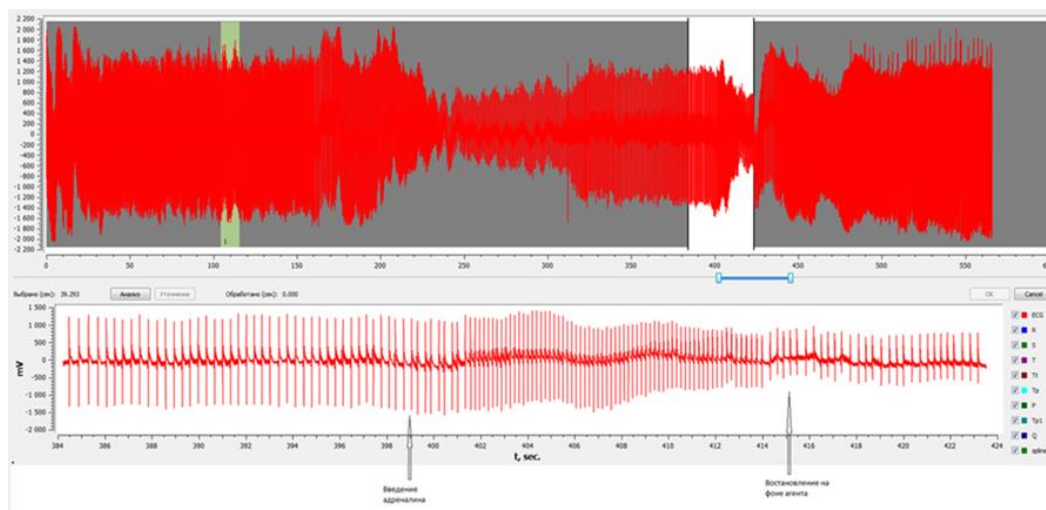
Кесте 1 – *R. Semenovii* сығындысының антиаритмиялық белсенділігі

Сығындыны дайындау, мг/кг	Көктамыр арқылы енгізу, мг/кг	Тірі қалған жануарлардың саны, %	
		CaCl ₂ аритмия	Адреналиндік аритмия
<i>Rhodiola semenovii</i>	5	0	100
Boriss	2,5	0	50

Кальций хлоридінің аритмиясында антиаритмиялық белсенділікті зерттеу зерттелген сығындының тиімділігін көрсетпеді және 100% жағдайда жануарлардың өліміне әкелді.



Сурет 1 – Адреналинді аритмия моделінде сығындыны қабылдау кезіндегі *R. semenovii* антиаритмиялық белсенділігі

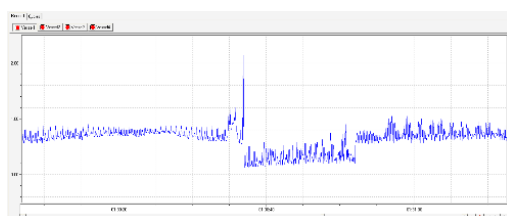


Сурет 2 – Кальций хлориді аритмия үлгісінде ішілік енгізу кезіндегі *R. semenovii* сығындысының антиаритмиялық белсенділігі

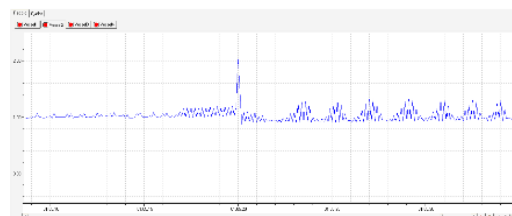
R.semenovii спирттік сығындысының антиаритмиялық белсенділігін көктамыр арқылы енгізіп зерттегенде тек адреналиндік аритмия үлгісінде дозаға тәуелді әсер анықталды, ЭД 50 = 2,5 мг/кг болды. Адриналиннің уытты дозасынан толық қорғаныс (100%) 5 мг/кг және 90% 1 мг/кг дозада байқалды. Кальций хлоридінің аритмия үлгісінде 1,2,5 және 5 мг/кг дозада көктамыр ішіне енгізілген сығынды әсер етпеді.

Rhodiola semenovii Boriss құрғақ спирттік сығындысының аритмияға қарсы әрекетінің ұсынылған механизмі туралы толығырақ ақпарат алу үшін оның бета1 рецепторлары орналасқан егеуқұйрықтың оң жақ жүрекшесінің жиырылуына әсері зерттелді. Алынған сығынды антиаритмиялық белсенділігін адреналинді аритмия моделінде көрсеткендіктен, референттік препарат ретінде селективті емес бета- адреномиметик изопреналин және селективті бета- адренотежегіш – метопрололды қолдану шешілген болатын.

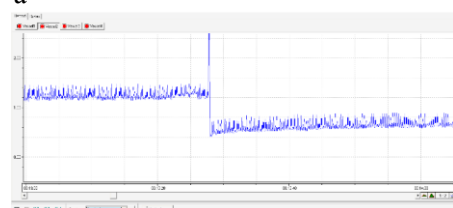
Тәжірибелердің бірінші сериясында жүрекшелердің жиырылуына қарсы препараттардың өздерін алдын ала зерттеу жүргізілді (3-сурет).



а



б



в

а – изопреналинді 10^{-3} М концентрациясында енгізу;

б – хлорид кальциді 10^{-3} М концентрациясында енгізу;

в – метопрололды 10^{-3} М концентрациясында енгізу;

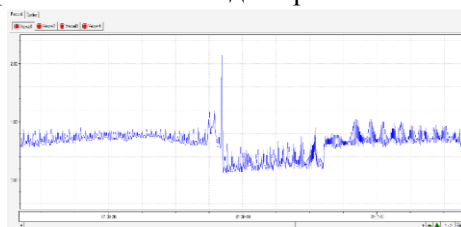
Шыңы – препаратты енгізу орны

Сурет 3 – Дәрілерді енгізу кезінде егеуқұйрық жүрекшелерінің жиырылуының өзгеруі

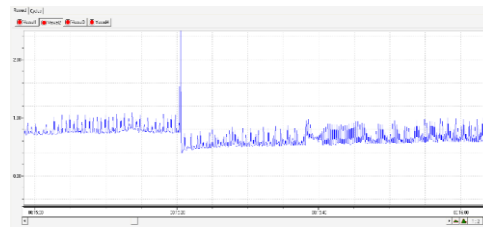
3-суретте келтірілген деректерден изопреналин мен кальций хлоридінің әсерінен жүрекшелердің жиырылуының амплитудасы мен жиілігінің айтарлықтай жоғарылауы байқалады, ал метопрололдың әсерінде метопролол мен изопреналинді енгізу кезінде изопреналиннің әрекетінде жүрекшелерді оқшаулайтыны байқалады.

Тәжірибелердің келесі сериясында 10^{-3} М концентрациясында енгізілген изопреналин мен кальций хлориді әсерінде егеуқұйрықтарда оң жақ жүрекшенің жиырылуының амплитудасы мен жиілігіне оның кальций арналарына әсерін тексеру үшін *R.semenovii* құрғақ спирттік сығындысының әсері зерттелді.

In vivo тәжірибеде алынған мәліметтерге сүйене отырып, *R. semenovii* құрғақ спирттік сығындысы метопрололға (бета-адренергиялық рецепторлардың блокаторы) ұқсас әсер көрсетуі мүмкін деп болжадық, яғни ол изопреналиннің әсерін оқшаулайды, нәтижелер 4-суретте және 2-кестеде көрсетілген.



а



б

а – изопреналинді 10^{-3} М концентрациясында енгізу;

б – изопреналиннің әсерін метопрололмен тежеу 10^{-3} М концентрациясында іске асады

Шыңы – аритмогендерді енгізу орны

Сурет 4 – Дәрілерді енгізу кезінде егеуқұйрық жүрекшелерінің жиырылуының өзгеруі

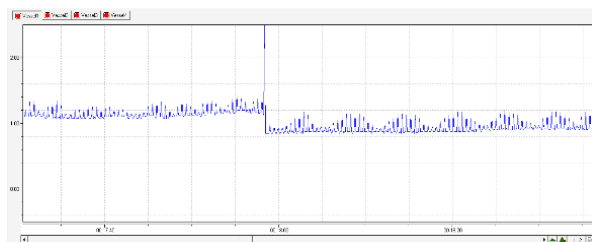
Кесте 2 – *R.semenovii* құрғақ спиртті сығындысының 10-5 М концентрациясында енгізілген изопреналин мен кальций хлориді фонында егеуқұйрықтардың оң жақ жүрекшенің жиырылуының амплитудасы мен жиілігіне әсері

Агент	Концентрация, М	Бастапқы мәліметтер				Құрғақ сығындыға салыстырма ретінде изопреналинді енгізу				Құрғақ сығындыға салыстырма ретінде хлорид кальциді енгізу			
		Амплитуда, мВ		Жиырылу жиілігі Гц		Амплитуда, мВ		Жиырылу жиілігі, Гц		Амплитуда, мВ		Жиырылу жиілігі, Гц	
		Дейін	кейін	дейін	кейін	дейін	кейін	дейін	кейін	дейін	кейін	дейін	кейін
Құрғақ спирттік Экстракт	10 ⁻⁵	0,21 ± 0,03	0,31 ± 0,01	2,1	2,1	0,22 ± 0,05	0,23 ± 0,03	3,4	3,4	0,22 ± 0,08**	0,47 ± 0,06**	3,2	0-0,2

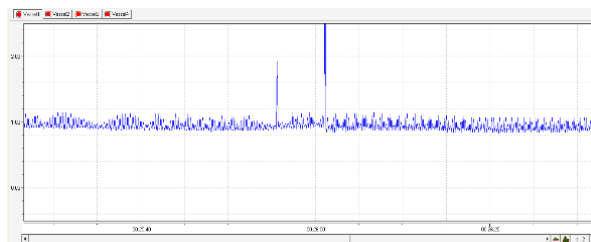
Ескерту: ** P < 0,003

Ұсынылған деректерден белгілі болғандай, *R. semenovii* сығындысы 10-5 М концентрациясында жүрекшелердің жиырылу жиілігіне әсер етпестен жиырылу амплитудасын аздап арттырады. *R. semenovii* сығындысы фонында 10-3 М концентрациясында бета-адреномиметикалық изопреналинді енгізу кезінде 10-5 М зерттелген концентрацияда оның изопреналиннің метопрололға ұқсас әсерін бөгеттейтіні көрсетілді, ол жүрекшелердің жиырылу амплитудасы мен жиілігінде өзгерістер болмаған кезде осындай көрініс береді (4б-сурет).

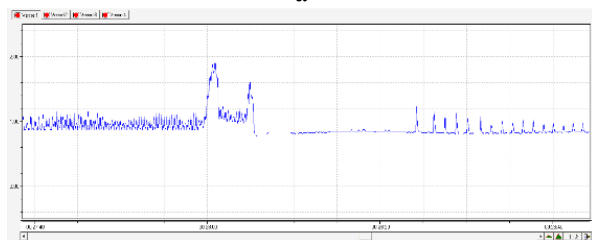
R. semenovii құрғақ спирттік сығындысының кальций хлориді енгізу кезіндегі әсерін зерттеу кальций хлориді арналарына әсер етпегенін көрсетті (5в-сурет), бұл аритмияға қарсы белсенділікті зерттеуде алынған in vivo нәтижелерімізді растайды.



а



б



в

а – *R. semenovii* құрғақ спирттік сығындысын 10-5 М концентрацияда енгізу;
б – 10-5 М концентрациясында енгізілген *R. semenovii* құрғақ спирттік сығындысымен изопреналиннің әсерін оқшаулау;

с – 10-5 М концентрацияда *R. semenovii* құрғақ спирттік сығындысы аясында кальций хлориді енгізгенде әсердің болмауы байқалады;

Шыңы – аритмогендерді енгізу орны

Сурет 5 – Егеуқұйрықтарды енгізу кезінде жүрекшелердің жиырылуының өзгеруі

R. semenovii сығындысы

Алынған нәтижелерге сүйене отырып, *R.semenovii* құрғақ спирттік сығындысының антиаритмиялық әсері бета-адренергиялық рецепторлардың әсерін шектеу есебінен көрінеді деп болжауға болады.

R. semenovii құрғақ сығындысының гипертензияға қарсы белсенділігі.

R. semenovii сығындысының гипертензияға қарсы әсерін зерттеу кезінде 10 мг/кг дозада көктамыр арқылы енгізгенде қан қысымы жоғары егеуқұйрықтарда қысымды бастапқы мәннен орташа есеппен 45%-ға біртіндеп төмендететіні көрсетілген егеуқұйрықтар үшін физиологиялық нормада 120/80 мм. (2-кесте).

Кесте 3 – *R. semenovii* сығындысының егеуқұйрықтардың қан қысымына әсерін зерттеу

№	Доза мг/кг	Егеуқұйрықтардың артериалық қан қысымы (мм сы.ба.)		
		<i>R. semenovii</i>		
		бақылау	енгізген соң 2 минуттан кейін	Төмендеу %
1	10	147/110	96/66	35
2	10	154/110	83/55	46
3	10	141/103	68/44	52
4	10	141/104	60/40	57
5	10	147/110	97/66	35
Қысым көрсеткіштерінің орташа өзгерісі		45%		

R. semenovii сығындысының гипертензияға қарсы әсерін зерттеу кезінде 10 мг/кг дозада бір рет көктамыр ішіне енгізгеннен кейін қан қысымы жоғары егеуқұйрықтарда қысымды бастапқы мәннен орташа есеппен 45%-ға біртіндеп төмендететіні көрсетілген (Кесте 3). Егеуқұйрықтар үшін физиологиялық нормадағы қысым 120/80 мм сы.ба.

Барлық жануарларда зерттелетін сығындыны енгізгеннен кейін 2 минут ішінде қысымның бірте-бірте төмендеуі байқалды, ал 3 минуттан кейін ол максималды төмендеуіне жетті, толық қалпына келу жағдайы 30 минуттан кейін болды.

Қорытынды. Осылайша, бүйрек үсті безі аритмиясының үлгісіне антиаритмиялық әсерді зерттеу кезінде *R. semenovii* сығындысының дозаға тәуелді әсері анықталды және көктамыр арқылы енгізгенде ЭД 50 = 2,5 мг/кг анықталды. 10 мг/кг дозада сығындының гипертензияға қарсы әсері расталатыны анықталды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Dedov, E.A. Troshina, S.S. Antonova et al. Autoimmune diseases of the thyroid gland: the state of the problem [Text] / E.A. Dedov, S.S. Troshina // Probl. Endocrinology. 2002 - №2. - P.6-13
- 2 Petrov, V.G. Nelayeva Tactics of diagnostics and treatment of nodal formations of the thyroid gland [Text] / V.G. Petrov, A.V.Makhnev // Endocrinology. 2002.- №5 – С.3-6
- 3 Paul, Yen M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action [Text] / Paul, M. Yen // Physiol Rev 2001.- 81:1116 -21c.
- 4 Zhukova, N. P. Subclinical hypothyroidism - risk factor of reproductive health disorders: Tez. etc. Russian National Congress, 9th "Man and Medicine" [Text] / N. P. Zhukova, N.P. Zhukova // Moscow (Russia). 2002.- 157 c.
- 5 Powers, A.C. Thyroid disorders, Harrison's Principle of InternalMedicine [Text]/ A.C. Powers // Mc Graw Hill publication, 2012. -144 c.
- 6 Accorroni, A. Tissue thyroid hormones and thyronamines [Text] / A. Accorroni //Heart Fail Rev. 2016.- 21. - 373–90. doi: 10.1007/s10741-016-9553-8
- 7 Cini, G. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions [Text] / G. Cini // Biomed. Pharmacother. 2009.- 63- P.742–753
- 8 Auer, J. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis [Text] / J. Auer Clin Cardiol. 2003- 26. P.569–573
- 9 Razvi, S. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis [Text] / S. Razvi, A. Shakoor // J. Clin Endocrinol Metab. 2008.- 93. 2998–3007
- 10 Venditti, P. Th yroid hormone-induced oxidative stress. [Text] / P. Venditti, S. Di Meo // Cell Mol Life Sci 2006.- 63.-P. 414–434

- 11 Chen, P.S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy [Text] / P.S. Chen // Circ. Res. 2014.- 114 (9). – P.1500–1515
- 12 Zhang, Y. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats [Text] / Y. Zhang et al.// Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2013.- 6 (5). - P.952–959
- 13 Cos, P. Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept' [Text] / P. Cos, A.J Vlietinck // J. Ethnopharmacol. 2006.- 106 (3) – P.290-302. doi: 10.1016/j.jep.2006.04.003
- 14 Ishaque, S. Rhodiola rosea for physical and mental fatigue: a systematic review [Text] / S. Ishaque // BMC Complement Altern Med – 2012.- 12:70. doi: 10.1186/1472-6882-12-70
- 15 Tao, H. Rhodiola species. A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study [Text] / H. Tao et al. // Med Res Rev. – 2019.- vol.39 – P.1779-1850. doi: 10.1002/med.21564
- 16 Kuliev, R.Z., et al. Dimeric Proanthocyanidins from Rhodiola semenovii [Text] / R.Z. Kuliev et al. // Chemistry of Natural Compounds – 2004.- vol.40 – 94 p. doi: 10.1023/B:CONC.0000025480.17399.66
- 17 Kuliev, Z.A. Oligomeric proanthocyanidin glycosides of Clementsia semenovii and their biological activity. [Text] / Z.A. Kuliev et al. // III. Chem Nat Compd - 2000. – 36. - 60 p. doi: 10.1007/BF02234905
- 18 Terletskaia, N.V. The Influence of Abiotic Stress Factors on the Morphophysiological and Phytochemical Aspects of the Acclimation of the Plant Rhodiola semenovii Boriss [Text] / N.V. Terletskaia, et al. // Plants – 2021.- 10.- 1196 p. doi: 10.3390/plants10061196
- 19 Mazurenko, M. Succulents in the Kolyma. In The World of Plants [Text] / M. Mazurenko, A. Andreeva // Capstone: Mankato, MN, USA, - 2002.- Vol.12. -14 p.
- 20 Borisova, A.G. Abstract of the Crassulaceae DC family system. flora of the USSR (additions and changes). News Taxon. High. [Text] / A.G. Borisova // Plants -1969. - 6. – P.112–121
- 21 Алексеева, В.А. Государственная фармакопея [Text] / В.А. Алексеева // 11-е изд. Медицина: Москва, Россия. – 1990. - Том 2. - С.143–159
- 22 Kuliev, R.Z. Anatomical diagnosis of rhizomes and roots of Rhodiola Semenovii [Text] / R.Z. Kuliev // Pharm. J. – 2004.- 2- P.32–34
- 23 Salnikov, V. Climate change in Kazakhstan during the past 70 years [Text] / V. Salnikov // Quat. Int.- 2015.- 358.-P.77–82
- 24 Миронов, А.В. Методические указания по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Text] / А.В. Миронов // Часть 1. Москва, 2012. - 35 с.

REFERENCES

- 1 Dedov, E.A. Troshina, S.S. Antonova et al. Autoimmune diseases of the thyroid gland: the state of the problem [Text] / E.A. Dedov, S.S. Troshina // Probl. Endocrinology. 2002 - №2.- R. 6-13
- 2 Petrov, V.G. Nelayeva Tactics of diagnostics and treatment of nodal formations of the thyroid gland [Text] / V.G. Petrov, A.V. Makhnev // Endocrinology. 2002.- №5 – S.3-6
- 3 Paul, Yen M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action [Text] / Paul, M. Yen // Physiol Rev 2001.- 81:1116 -21s.
- 4 Zhukova, N. P. Subclinical hypothyroidism - risk factor of reproductive health disorders: Tez. etc. Russian National Congress, 9th "Man and Medicine" [Text] / N. P. Zhukova, N.P. Zhukova // Moscow (Russia). 2002.- 157 s.
- 5 Powers, A.C. Thyroid disorders, Harrison's Principle of Internal Medicine [Text] / A.C. Powers // Mc Graw Hill publication, 2012. -144 s.
- 6 Accorroni, A. Tissue thyroid hormones and thyronamines [Text] / A. Accorroni // Heart Fail Rev. 2016.- 21. - 373–90. doi: 10.1007/s10741-016-9553-8
- 7 Cini, G. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions [Text] / G. Cini // Biomed. Pharmacother. 2009.- 63- R.742–753
- 8 Auer, J. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis [Text] / J. Auer Clin Cardiol. 2003- 26. R.569–573
- 9 Razvi, S. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis [Text] / S. Razvi, A. Shakoor // J. Clin Endocrinol Metab. 2008.- 93. 2998–3007

- 10 Venditti, P. Thyroid hormone-induced oxidative stress. [Text] / P. Venditti, S. Di Meo // Cell Mol Life Sci 2006.- 63.-R. 414–434
- 11 Chen, P.S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy [Text] / P.S. Chen // Circ. Res. 2014.- 114 (9). – R.1500–1515
- 12 Zhang, Y. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats [Text] / Y. Zhang et al.// Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2013.- 6 (5). - R.952–959
- 13 Cos, P. Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept' [Text] / P. Cos, A.J. Vlietinck // J. Ethnopharmacol. 2006.- 106 (3) – R.290-302. doi: 10.1016/j.jep.2006.04.003
- 14 Ishaque, S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review [Text] / S. Ishaque // BMC Complement Altern Med – 2012.- 12:70. doi: 10.1186/1472-6882-12-70
- 15 Tao, H. *Rhodiola* species. A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study [Text] / H. Tao et al. // Med Res Rev. – 2019.- vol.39 – P.1779-1850. doi: 10.1002/med.21564
- 16 Kuliev, R.Z., et al. Dimeric Proanthocyanidins from *Rhodiola semenovii* [Text] / R.Z. Kuliev et al. // Chemistry of Natural Compounds – 2004.- vol.40 – 94 p. doi: 10.1023/B:CONC.0000025480.17399.66
- 17 Kuliev, Z.A. Oligomeric proanthocyanidin glycosides of *Clementsia semenovii* and their biological activity. [Text] / Z.A. Kuliev et al. // III. Chem Nat Compd - 2000. – 36. - 60 p. doi: 10.1007/BF02234905
- 18 Terletsкая, N.V. The Influence of Abiotic Stress Factors on the Morphophysiological and Phytochemical Aspects of the Acclimation of the Plant *Rhodiola semenovii* Boriss [Text] / N.V. Terletsкая, et al. // Plants – 2021.- 10.- 1196 p. doi: 10.3390/plants10061196
- 19 Mazurenko, M. Succulents in the Kolyma. In The World of Plants [Text] / M. Mazurenko, A. Andreeva // Capstone: Mankato, MN, USA, - 2002.- Vol.12. -14 p.
- 20 Borisova, A.G. Abstract of the Crassulaceae DC family system. flora of the USSR (additions and changes). News Taxon. High. [Text] / A.G. Borisova // Plants -1969. - 6. – P.112–121
- 21 Alekseeva, V.A. Gosudarstvennaya farmakopeya [Text] / V.A. Alekseeva // 11-e izd. Medicina: Moskva, Rossiya. – 1990. - Tom 2. - S.143–159
- 22 Kuliev, R.Z. Anatomical diagnosis of rhizomes and roots of *Rhodiola Semenovii* [Text] / R.Z. Kuliev // Pharm. J. – 2004.- 2- P.32–34
- 23 Salnikov, V. Climate change in Kazakhstan during the past 70 years [Text] / V. Salnikov // Quat. Int.- 2015.- 358.-P.77–82
- 24 Mironov, A.V. Metodicheskie ukazaniya po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Text] / A.V. Mironov // CHast' 1. Moskva, 2012. - 35 s.

РЕЗЮМЕ

На модели мерказолилового гипотиреоза оценен антиаритмический и гипотензивный потенциал экстракта корня растения *R. semenovii*. При изучении антиаритмического действия на модели надпочечниковой аритмии установлено дозозависимое действие экстракта *R. semenovii* и определена ЭД 50 = 2,5 мг/кг при внутривенном введении. Установлен антигипертензивный эффект экстракта в дозе 10 мг/кг. Для получения более детальной информации о предположительном механизме антиаритмического действия сухого спиртового экстракта *Rhodiola semenovii* Boriss. было проведено исследование его влияния на сокращение изолированного правого предсердия крысы, в котором располагаются β₁-рецепторы. Поскольку экстракт проявил антиаритмическую активность на адреналиновой модели аритмии, было принято решение взять в качестве референтных препаратов неселективный β-адреномиметик изопреналин и селективный β-адреноблокатор – метопролол. Исследование действия сухого спиртового экстракта *R. semenovii* на фоне введения хлорида кальция показало отсутствие его влияния на хлорид-кальциевые каналы, что подтверждает наши результаты *in vivo*, полученные при изучении антиаритмической активности. В клинической практике аритмия является наиболее распространенной формой персистирующей аритмии, связана с дисфункцией щитовидной железы подобно гипотиреозу и является причиной развития хронического заболевания, приводящего к летальному исходу.