

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОЕ И АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.А. Быченкова², В.Н. Перфилова¹, Г.М. Латыпова², В.А. Катаев²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Изучены эндотелиопротекторные и антиагрегантные свойства густого экстракта из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) у животных при экспериментальной хронической сердечной недостаточности (ХСН), вызванной введением изопроterenолола в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в день в течение 21 дня. Показано, что в контрольной группе животных с ХСН введение ацетилхолина на 21,2 % повышало, а неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME на 27,5 % снижало скорость кровотока в сонной артерии крыс, что было меньше аналогичных значений в интактной группе: 45,2 % и -46,8 % соответственно ($p < 0,05$). Введение ацетилхолина вызывало увеличение скорости кровотока в сонной артерии у крыс с ХСН, получавших ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг на 43,4 % и милдронат в дозе 50 мг/кг – на 43,8 %, что было существенно больше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Неселективный ингибитор NO-синтазы L-NAME снижал кровоток наиболее выражено у животных с ХСН, получавших исследуемые препараты: -40,4 % и -39,5 % ($p < 0,05$) соответственно. Выявлено, что скорость и степень агрегации тромбоцитов была выше у крыс с ХСН по сравнению с интактными животными (29,6 %/мин против 20,6 %/мин и 27,3 % против 18,8 %, $p < 0,05$ соответственно). У крыс с ХСН, получавших ГЭТПВ, скорость кровотока в сонной артерии была равна 20 %/мин, милдронат -23,2 %/мин, степень агрегации – 19 % и 21,9 % соответственно, что было значительно ниже в сравнении с животными с ХСН контрольной группы ($p < 0,05$). Обнаружено, что уровень фактора Виллебранда (фВ) был выше у животных с ХСН по сравнению с интактной группой на 91,1 % ($p < 0,05$) и достоверно ниже у животных с ХСН, получавших ГЭТПВ на 31,4 % ($p < 0,05$) и милдронат – на 21,2 % по отношению к контрольной группе крыс ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об эндотелиопротекторном и антиагрегантном действии ГЭТПВ, сопоставимом с препаратом сравнения милдронатом.

Ключевые слова: густой экстракт из травы первоцвета весеннего, эндотелиопротекторное и антиагрегантное действие, хроническая сердечная недостаточность.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-37-42

ENDOTHELIOPROTECTIVE AND ANTIAGGREGANT EFFECT OF *PRIMULA VERIS L.* SOLID HERBAL EXTRACT IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEART FAILURE

M. A. Bychenkova², V.N. Perfilova¹, G. M. Latypova², V.A. Kataev²

¹FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation, Department of Pharmacology and Biopharmacy of the Faculty of Physicians' Improvement;

²FSBEI HE «Bashkir State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

Were studied endothelioprotective and antiaggregant properties of *Primula veris L.* solid herbal extract (PVSHE) in animals under experimental chronic heart failure (CHF) caused by isoproterenol administration in a dose of 2,5 mg / kg twice a day for 21 days. It was shown that in the control group of animals with CHF, the introduction of acetylcholine increased by 21,2 %, while the non-selective NO-synthase inhibitor L-NAME reduced the rate of blood flow in the carotid artery of rats by 27,5 %, which was less than the same values in the intact group: 45,2 % and -46,8 %, respectively ($p < 0,05$). The introduction of acetylcholine caused an increase in the rate of blood flow in the carotid artery in rats with CHF who received PVSHE at a dose of 30 mg / kg by 43,4 % and mildronate at a dose of 50 mg / kg – by 43,8 %, which was significantly higher than in animals of the control group ($p < 0,05$). The non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME reduced blood flow in the animals with CHF receiving study medications: -40,4 % and -39,5 % ($p < 0,05$), respectively. It was found that the rate and degree of aggregation of platelets was higher in rats with CHF than in intact animals (29,6 % / min versus 20,6 % / min and 27,3 % vs. 18,8 %, $p < 0,05$, respectively). In rats with CHF receiving PVSHE, the rate of blood flow in the carotid artery was 20% / min, mildronate -23,2 % / min, the degree of aggregation was 19 % and 21,9 %, respectively, which was significantly lower in comparison with animals of the control group ($p < 0,05$). It was found that the level of von Willebrand factor (vW) was higher in animals with CHF than in the intact group by 91,1 % ($p < 0,05$) and significantly lower in animals with CHF who received PVSHE by 31,4 % ($p < 0,05$) and mildronate 21,2 % relative to the control group of rats ($p < 0,05$). The obtained data testify to the endothelioprotective and antiaggregant effect of the PVSHE comparable to the comparative preparation mildronate.

Key words: *Primula veris L.* solid herbal extract, endotheliocyte and antiaggregant effect, chronic heart failure.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является как медицинской, так и социальной проблемой из-за большой распространенности и высокого уровня смертности больных от данной нозологии [5].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о росте заболеваемости ХСН в мире [6].

В развитии сердечной недостаточности большое значение придают эндотелиальной дисфункции (ЭД), ключевыми детерминантами которой являются снижение биодоступности оксида азота и образование большого количества активных форм кислорода (АФК) [11, 16, 18]. При этом нарушается эндотелийзависимая дилатация сосудов, повышается адгезия и агрегация тромбоцитов [11, 12].

В настоящее время ведется активный поиск и разработка средств, оказывающих терапевтическое влияние на сосудистый эндотелий [15, 16, 17]. Большое внимание уделяется растительным препаратам, которые обладают антиоксидантными свойствами [20] и могут быть более эффективными по сравнению с синтетическими препаратами, т. к. являются многокомпонентными соединениями и имеют плейотропные многоцелевые мишени и свойства [21]. Полифенолы, содержащиеся в растениях, могут противодействовать окислительно-индуцированному повреждению тканей посредством их модуляторного действия на внутриклеточные сигнальные пути [13].

Густой экстракт из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) является богатым источником полифенольных соединений, обладающих антиоксидантной активностью [4], что позволяет предположить наличие у него эндотелиопротекторных и антиагрегантных свойств.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния ГЭТПВ на эндотелийзависимую вазодилатацию и агрегацию тромбоцитов у животных в условиях экспериментальной ХСН.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на беспородных крысах-самках массой 300–340 г, полученных из питомника «Рапполово» РАН (Ленинградская область). Животные содержались в стандартных условиях вивария согласно правилам GLP при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»). Экспериментальное исследование было одобрено Экспертным советом по биомедицинской этике (локальным этическим комитетом) ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (протокол № 10-2016 от 27.10.2016 г).

ХСН моделировали введением L-изопротеренола (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2,5 мг/кг дважды в сутки внутривентрально в течение 21 дня. [14]. Было сформировано 4 группы: 1) интактные животные ($n = 15$), которым вводили дистиллированную воду перорально и физиологический раствор внутривентрально; 2) контрольная группа – самцы с изопротереноловой ХСН («ХСН + физ.р-р») ($n = 20$), получавшие дистиллированную; 3-я и 4-я опытные группы – животные с ХСН, которым вводили ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг («ХСН + ГЭТПВ

30 мг/кг» ($n = 15$)) и препарат сравнения милдронат (АО «Гриндекс», Латвия) в дозе 50 мг/кг («ХСН+милдронат» ($n = 15$)) Животные получали дистиллированную воду и исследуемые препараты перорально в объеме 0,1 мл на 100 г веса 1 раз в день с первых суток введения изопротеренола и в течение последующих 3 недель.

Затем животные из каждой группы были разделены на 2 подгруппы по 7–9 особей.

У одной подгруппы изучали влияние ГЭТПВ на вазодилатирующую функцию эндотелия, которую определяли по изменению кровотока в сонной артерии при модификации синтеза эндогенного NO внутривенным введением анализаторов – ацетилхолина (АЦХ) (0,01 мг/кг, Acrosorganics, США); нитроглицерина (0,007 мг/кг, МТХ, Москва) и нитро-L-аргинина – блокатора синтеза NO (10 мг/кг, Acrosorganics, США) с использованием метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург) [10].

У второй подгруппы наркотизированных (хлоралгидрат, 400 мг/кг) животных из брюшного отдела аорты осуществляли забор крови для определения показателей агрегации тромбоцитов. Кровь стабилизировали 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. На двухканальном лазерном анализаторе (модель 220 LA) научно-производственной фирмы «Биола» (г. Москва, Россия) определяли степень и скорость агрегации по методу G. V. von в модификации З.А. Габасова и соавт. [1] (в качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ («Renal», Венгрия) в конечной концентрации 5 мкМ), а также фактор Виллебранда (фВ). Метод основан на его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина (ристомицина), которая сохраняется у тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации. Затем строили калибровочный график, который представляет собой прямую линию в диапазоне активности фВ от 10 до 100 %. По калибровочному графику определяли активность фВ в %.

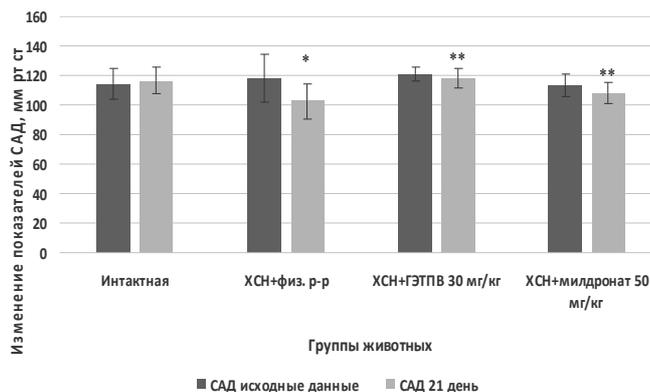
Артериальное давление (АД) животным измеряли неинвазивным способом с хвоста при помощи компьютерной системы Kent Scientific Corporation (США) до начала эксперимента и при его завершении.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики пакета программ «Statistica 10». Данные были проверены на предмет характера распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для расчета использовался критерий Ньюмена-Кейлса, а при распределении, отличном от нормального – тест Крускала-Уоллиса с пост-хок тестом Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных к концу эксперимента систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) статистически значимо не изменялось.

В контрольной группе САД и ДАД уменьшилось на 21-е сутки эксперимента относительно значений, полученных до моделирования ХСН ($p < 0,05$) (рис. 1). Это согласуется с литературными данными (снижение сердечного выброса при ХСН может привести к снижению АД) [8]. У крыс, получавших ГЭТПВ и препарат сравнения милдронат, в течение моделирования ХСН систолическое и диастолическое АД статистически значимо не менялось.



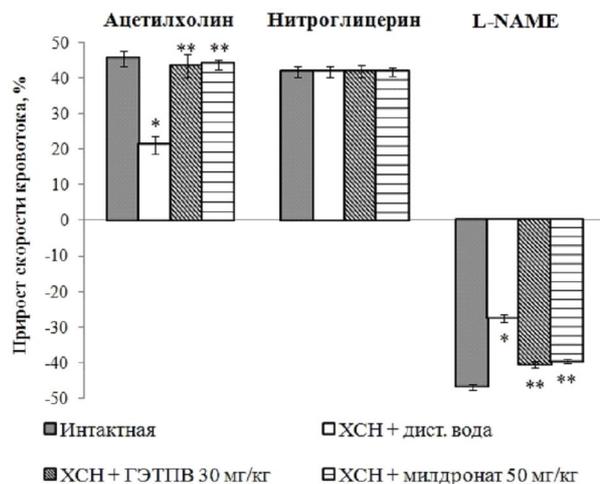
*Относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; **относительно показателей контрольной группы животных с ХСН при $p < 0,05$.

Рис. 1. Влияние ГЭТПВ на систолическое и диастолическое АД животных с экспериментальной ХСН ($M \pm \sigma$)

В группе животных с ХСН ацетилхолин на 21,2 % повышал, а неселективный ингибитор NO-синтаз L-NAME на 27,5 % снижал скорость кровотока в сонной артерии крыс, что было меньше аналогичных значений в интактной группе: 45,2 и -46,8 % соответственно ($p < 0,05$). У крыс, получавших ГЭТПВ и милдронат, введение ацетилхолина вызывало увеличение кровотока в сонной артерии в большей степени, чем у животных с ХСН контрольной группы – на 43,4 и 43,8 % соответственно ($p < 0,05$). Неселективный ингибитор NO-синтаз L-NAME снижал кровоток наиболее выражено – на 40,4 % ($p < 0,05$) у животных, получавших исследуемые препараты. При введении нитроглицерина повышение кровотока отмечалось у всех групп животных без статистически значимых различий (рис. 2).

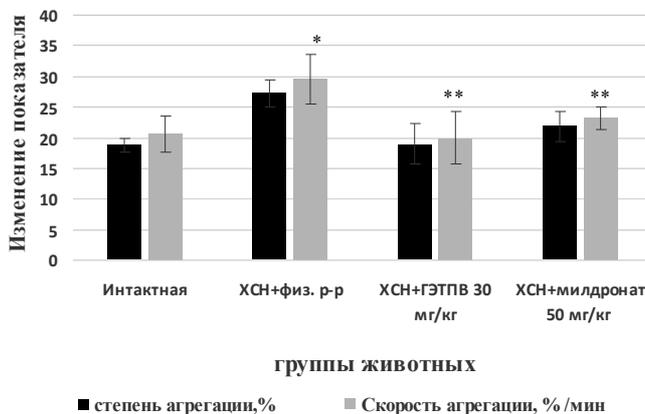
Изучение антиагрегантной активности ГЭТПВ показало, что скорость и степень агрегации тромбоцитов выше у крыс с ХСН по сравнению с интактными животными (29,6 %/мин против 20,6 %/мин и 27,3 % против 18,8 % соответственно) ($p < 0,05$). У животных с ХСН, которым вводили ГЭТПВ и милдронат, исследуемые показатели были достоверно ниже в сравнении с контрольной группой и равнялись

20 %/мин и 19 % и 23,2 %/мин и 21,9 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).



*Относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; **относительно показателей контрольной группы животных с ХСН при $p < 0,05$.

Рис. 2. Влияние ГЭТПВ на скорость кровотока в сонной артерии при введении ацетилхолина, нитроглицерина, L-NAME ($M \pm \sigma$)



*Относительно показателей группы интактных животных при $p < 0,05$; **относительно показателей контрольной группы животных с ХСН при $p < 0,05$.

Рис. 3. Влияние ГЭТПВ на степень и скорость агрегации тромбоцитов ($M \pm \sigma$).

Выявлено, что уровень фВ был на 91,1 % ($p < 0,05$) выше у животных с ХСН контрольной группы по сравнению с интактными. У самок с ХСН, получавших ГЭТПВ и милдронат, показатель был ниже на 31,4 ($p < 0,05$) и 21,2 % ($p < 0,05$) соответственно по отношению к контрольной группе крыс с ХСН (табл.).

Влияние ГЭТПВ и милдроната на уровень фактора Виллебранта при экспериментальной ХСН ($M \pm \sigma$)

Показатель, %	Группы животных			
	Интактная+дист. вода ($n = 7$)	ХСН+дист. вода ($n = 9$)	ХСН+ГЭТПВ 30 мг/кг ($n = 8$)	ХСН+милдронат 50 мг/кг ($n = 7$)
Фактор Виллебранда	95,1 ± 7,5	95,1 ± 7,5	120,9 ± 5,7** ^Δ	138,9 ± 16,0

*Относительно показателей группы интактных животных; **контрольной группы животных с ХСН; ^Δгруппы животных с ХСН+милдронат, $p < 0,05$.

Таким образом, в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности нарушается вазодилатирующая функция эндотелия, активируются процессы тромбообразования, о чем свидетельствует менее выраженная реакция сосудов на введение модуляторов синтеза оксида азота ацетилхолина и L-NAME, увеличение скорости и степени агрегации тромбоцитов у животных контрольной группы. Кроме того, у самок с ХСН в крови повышена концентрация фВ, который является общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции. Вероятно, вышеперечисленное связано с тем, что при ХСН развивается хроническая гипоксия тканей, характеризующаяся накоплением свободных радикалов в клетках за счет разобщения окислительного фосфорилирования и активации оксигеназ. При этом истощаются антиоксидантные системы, в организме развивается состояние окислительного стресса. АФК повреждают эндотелий сосудов, снижается секреция оксида азота (NO), что приводит к усугублению дисфункции эндотелия, усиленной вазоконстрикции и гиперагрегации тромбоцитов [2].

ГЭТПВ ограничивает нарушение функции эндотелия при экспериментальной ХСН, о чем свидетельствует более низкий уровень фВ в крови, улучшение вазодилатирующей функции, на что указывает прирост кровотока в сонной артерии на введение ацетилхолина и снижение L-NAME у самок, получавших вещество, статистически значимо превосходящие таковые у крыс контрольной группы. Выявлено, что ГЭТПВ обладает антиагрегантным действием, скоростью и степенью агрегации тромбоцитов у животных с ХСН, которым вводили вещество, были существенно ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, ГЭТПВ ограничивает формирование АФК, что показано и в ранее проведенных нами экспериментах [9]. В его состав входят гидрофильные и липофильные биологически активные вещества, среди которых важное место занимают полифенольные соединения – флавоноиды, которые способны ограничивать повреждение эндотелия, вызванные АФК, и оказывать антиагрегантное действие. Это разнообразные соединения по структуре, широко распространенные в растениях, находятся в настоящее время в фокусе внимания исследователей ввиду их высокой и разносторонней активности и низкой токсичности [3]. В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих об их антиоксидантном и антиагрегантном действии. Показано, что листья, цветы и плоды боярышника (*Crataegus*) содержат флавоноиды, экстракт из плодов боярышника способен ограничивать развитие оксидативного стресса и ингибировать образование тромбосана [7]. Шалфей краснокорневищный (*Salvia miltiorrhiza*) может подавлять агрегацию тромбоцитов за счет влияния на циклический аденозинмонофосфат, ингибирование фосфодиэстеразы, защищает мембраны митохондрий от повреждения свободными радикалами [19]. Пятичленник китайский (*Penthorum chinense Pursh*) богат флавоноидами, которые обладают выраженной антиоксидантной активностью,

способны связывать свободные радикалы и восстанавливать железо [22].

В связи с вышесказанным, можно предположить, что эндотелиопротекторное и антиагрегантное действие ГЭТПВ обусловлено его способностью ограничивать развитие оксидативного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭТПВ обладает эндотелиопротекторным действием, снижает скорость и степень агрегации тромбоцитов животных в условиях экспериментальной ХСН. Можно считать перспективной разработку на его основе лекарственного средства, ориентированного на эндотелий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.
2. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Евразийский журнал внутренней медицины. – 2014. – Т. 01, № 1. – С. 44–46.
3. Коренькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музыкаева Р.А. и др. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. – 232 с.
4. Латыпова Г.М. Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula*L. и рода *Humulus*L.: Автореф. дис. ... докт. фармац. наук. – Самара, 2015. – 46 с.
5. Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Методы профилактики внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2015. – № 9. – С. 72–83.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3–40.
7. Морозова Т.В., Куркин В.А., Куркина А.В. и др. Фармакогностическое и фармакологическое исследование сырья боярышника // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5 (3). – С. 959–963.
8. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 3–62.
9. Попова Т.А., Музыкаева Е.А., Кустова М.В. и др. Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на развитие оксидативного стресса и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64, вып. 4. – С. 334–343.
10. Тюренков И.Н., Воронков А.В. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 1. – С. 49–351.
11. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure // Pharmacol. Rep. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 119–126.

12. De Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 38, № 10. – P. 705–710.

13. Dlundla P.V., Joubert E., Muller C.J.F. et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and heart disease-cardioprotective effects of rooibos flavonoids and phenylpyruvic acid-2-O-?-D-glucoside // *Nutr Metab (Lond)*. – 2017. – № 14. – P. 45.

14. Ennis I.L., Escudero E.M., Console G.M. et al. Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na⁺/H⁺ exchanger inhibition // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 1324–1329.

15. Howlett J.G. Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30 (5 Suppl). – P. 29–37.

16. Hu J., Cheng P., Huang G.Y. et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction // *Phytomedicine*. – 2018. – Vol. 42. – P. 245–257.

17. Isakadze A., Makharadze T., Gvishiani M. The efficacy of ivabradine in chronic heart failure (review) // *Georgian Med. News*. – 2015. – Vol. 241. – P. 44–49.

18. Kanaan G.N., Harper M.E. Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2017. – 1861 (11 Pt A). – P. 2822–2829.

19. Ling S., Luo R., Dai A. et al. A pharmaceutical preparation of *Salvia miltiorrhiza* protects cardiac myocytes from tumor necrosis factor-induced apoptosis and reduces angiotensin II-stimulated collagen synthesis in fibroblasts // *Phytomedicine*. – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 56–64.

20. Mattera R., Benvenuto M., Giganti M.G. et al. Effects of Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Injury in Cardiomyocytes // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 5. – pii: E523.

21. Saller R., Rostock M. Multimorbidity and multi-target-therapy with herbal drugs // *Praxis (Bern 1994)*. – 2012. – Vol. 101, № 25. – P. 1637–1642.

22. Zeng Q.H., Zhang X.W., Xu X.L. et al. Antioxidant and anticement functions of flavonoids extracted from *Penthorum chinense Pursh* // *Food Funct.* – 2013. – Vol. 4, № 12. – P. 1811–1818.

REFERENCES

1. Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilo I.YU. i dr. [A new highly sensitive method for the analysis of platelet aggregation]. *Lab. Delo* [Laboratory work], 1989, no. 10, pp. 15–18. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Kamilova U.K., Abdullaeva CH.A. [The study of indices of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic heart failure]. *Evrasijskij zhurnal vnutrennej mediciny* [Eurasian Journal of Internal Medicine], 2014, Vol. 01, no. 1, pp. 44–46. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Korul'kin D.YU., Abilov ZH.A., Muzychkina R.A. i dr. Prirodnye flavonoidy [Natural flavonoids]. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo «Geo», 2007. 232 p.

4. Latypova G.M. EHkspperimental'no-teoreticheskoe obosnovanie racional'nogo ispol'zovaniya rastenij roda *Primula*L. i roda *Humulus*L.: Avtoref. dis. dokt. farmac. Nauk [Experimental-theoretical rationale for the rational use of

plants of the genus *Primula*L. and the genus *Humulus*L. Dr. Sci. (Pharmacy) Thesis]. Samara, 2015. 46 p.

5. Mareev V.YU., Mareev YU.V. [Methods of preventing sudden cardiac death in chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2015, no. 9, pp. 72–83. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Mareev V.YU., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. [Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF)]. *ZHurnal serdechnaya nedostatochnost'* [Journal of heart failure], 2017, Vol. 18, no. 1, pp. 3–40. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Morozova T.V., Kurkin V.A., Kurkina A.V. i dr. [Pharmacological and pharmacological study of hawthorn raw material]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk* [Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2015, Vol. 17, no. 5 (3), pp. 959–963. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Nacional'nye rekomendacii VNOK I OSSH po diagnostike i lecheniyu HSN (tretij peresmotr). *ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Journal of heart failure], 2010, Vol. 11, no. 1 (57), pp. 3–62. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Popova T.A., Muzyko E.A., Kustova M.V. i dr. [The influence of a thick extract from the spring primrose grass on the development of oxidative stress and the functional state of mitochondria of cardiomyocytes in rats with experimental chronic heart failure]. *Biomeditsinskaya himiya* [Biomedical Chemistry], 2018, Vol. 64, no. 4, pp. 334–343. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V. [Methodical approach to the evaluation of endothelial dysfunction in the experiment]. *EHkspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2008, Vol. 71, no. 1, pp. 49–351. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Bauersachs J., Widder J.D. [Endothelial dysfunction in heart failure]. *Pharmacol. Rep.*, 2008, Vol. 60, no. 1, pp. 119–126.

12. De Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. [Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure]. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2011, Vol. 38, no. 10, pp. 705–710.

13. Dlundla P.V., Joubert E., Muller C.J.F. et al. [Hyperglycemia-induced oxidative stress and heart disease-cardioprotective effects of rooibos flavonoids and phenylpyruvic acid-2-O-?-D-glucoside]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, no. 14, pp. 45.

14. Ennis I.L., Escudero E.M., Console G.M. et al. [Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na⁺/H⁺ exchanger inhibition]. *Hypertension*, 2003, Vol. 41, no. 6, pp. 1324–1329.

15. Howlett J.G. Can. [Nebivolol: vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of cardiovascular disease]. *J. Cardiol.*, 2014, Vol. 30 (5 Suppl), pp. 29–37.

16. Hu J., Cheng P., Huang G.Y. et al. [Effects of Xin-Ji-Er-Kang on heart failure induced by myocardial infarction: Role of inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction]. *Phytomedicine*, 2018, Vol. 42, pp. 245–257.

17. Isakadze A., Makharadze T., Gvishiani M. [The efficacy of ivabradine in chronic heart failure (review)]. *Georgian Med. News*, 2015, Vol. 241, pp. 44–49.

18. Kanaan G.N., Harper M.E. [Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, 1861 (11 Pt A), pp. 2822–2829.

19. Ling S., Luo R., Dai A. et al. [A pharmaceutical preparation of *Salvia miltiorrhiza* protects cardiac myocytes

from tumor necrosis factor-induced apoptosis and reduces angiotensin II-stimulated collagen synthesis in fibroblasts. *Phytomedicine*, 2009, Vol. 16, no. 1, pp. 56–64.

20. Mattera R., Benvenuto M., Giganti M.G. et al. [Effects of Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Injury in Cardiomyocyte]. *Nutrients*, 2017, Vol. 9, no. 5, pii: E523.

21. Saller R., Rostock M. [Multimorbidity and multi-target-therapy with herbal drugs]. *Praxis (Bern 1994)*, 2012, Vol. 101, no. 25, pp. 1637–1642.

22. Zeng Q.H., Zhang X.W., Xu X.L. et al. [Antioxidant and anticomplement functions of flavonoids extracted from *Penthorum chinense Pur.*]. *Food Funct.*, 2013, Vol. 4, no. 12, pp. 1811–1818.

Контактная информация

Перфилова Валентина Николаевна – д. б. н., доцент, профессор кафедры фармакологии и биофармации, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: vnperfilova@mail.ru