

УДК 57.084: 547.19

## ВАЗОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ РАЗЛИЧНЫХ ХЕМОТИПОВ *MENTHA L.*

Чуян Е. Н.<sup>1</sup>, Миронюк И. С.<sup>1</sup>, Раваева М. Ю.<sup>1</sup>, Семенова Е. Ф.<sup>1</sup>, Каширина Н. А.<sup>2</sup>,  
Ливенцов С. Ю.<sup>1</sup>, Александрова Н. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский  
федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Научно-исследовательский институт сельского хозяйства Крыма»,

Симферополь, Республика Крым, Россия

E-mail: i. mironyuk92@mail.ru

В работе исследовалась вазотропная активность фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L.* (ментольного – сорт Ажурная, создан свободным переопылением стерильного по мужской линии полиплоида *Mentha canadensis L.* К 59 (4n) с коллекционными формами дикорастущих видов, карвонного – сорт Прилукская карвонная *Mentha canadensis L.* 2.9.76 x *M. longifolia L.* №6 и линалоольного – сорт Бергамотная (*Mentha citrata Ehrh.* К 66 (4n) x *M. longifolia L.* X<sub>1</sub>) x *M. spicata L.* 2.8.14), полученных способом гидродистилляции из воздушно-сухого растительного сырья (листья и соцветия) с содержанием эфирного масла 0,018±0,001 % на 40 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180–200 г., характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля». Установлено, что под влиянием фармацевтически активных компонентов водных извлечений из карвонного и линалоольного хемотипов у экспериментальных животных развивалась вазодилатация кожных микрососудов и снижение артериального давления после 14-кратного введения, что, по-видимому, связано с накопительным эффектом действия компонентов тестируемых субстанций.

**Ключевые слова:** вазотропная активность; кожная микроциркуляция; артериальное давление; фармакологически активные компоненты эфирного масла мяты.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск новых природных лекарственных средств, отвечающих современным требованиям безопасности, и разработка на их основе эффективных препаратов растительного происхождения являются приоритетными направлениями фармакогнозии, физиологии, медицины. Именно фитопрепаратам отведена большая роль в реализации стратегии Российской Федерации лекарственного обеспечения населения на период до 2025 г [1]. Это связано с тем, что химический состав растений чрезвычайно разнообразен, в него входят важнейшие биологически активные соединения (БАС), обладающие фармакологической и терапевтической активностью.

Среди эфиромасличных растений важное и перспективное значение имеет *Mentha L.*, которая включает не менее 18 видов и активно используется в медицинской, парфюмерной, фармацевтической и пищевой промышленности [2] в связи с высоким содержанием БАС (фенолкарбоновые кислоты и их производные,

флавоноиды, дубильные вещества, фенольные кислоты, катехин, эфирные масла (ЭМ, витамины), что определяет широкий спектр потенциальной фармацевтической активности этого растения. ЭМ мяты обладает антибактериальным, фунгицидным, противовоспалительным, болеутоляющим, спазмолитическим, противорвотным, желчегонным, потогонным и антиоксидантным действиями, входит в состав средств, помогающих при лечении астмы, бронхитов, мигреней, нарушений пищеварения, укачиваний, заболеваний печени и мышц [3–5].

В связи с вышеизложенным, изучение биологической эффективности БАС мяты несомненно актуально с целью расширения ассортимента используемого растительного сырья и создания на его основе препаратов природного происхождения.

Известно, что все жизненно важные процессы в человеческом организме напрямую зависят от системы микроциркуляции (МЦ), которая является не только интегральной частью всех тканей и органов, обеспечивая их нормальное функционирование, но и важнейшим источником информации о состоянии физиологических систем и всего организма в целом, что позволяет использовать ее параметры для оценки общего функционального состояния организма, в том числе при различных патологических состояниях [6]. Лидирующие позиции в исследованиях МЦ занимают идеи о её возрастающей роли в развитии адаптационных реакций организма к факторам среды, в том числе химической природы растительного и синтетического происхождения.

Поэтому **целью** настоящего исследования явились оценка изменений показателей МЦ и выявление вазотропной активности фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L.*

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалом для исследования** служили 3 образца (фармацевтические субстанции, ФС) водных растворов ЭМ мяты различных хемотипов (**ментольного** – сорт Ажурная, созданный свободным переопылением стерильного по мужской линии полиплоида *Mentha canadensis L.* К 59 (4n) с коллекционными формами дикорастущих видов; **карвонного** – сорт Прилуцкая карвонная *Mentha canadensis L.* 2.9.76 x *M. longifolia L.* №6 и **линалоольного** – сорт Бергамотная (*Mentha citrata Ehrh.* К 66 (4n) x *M. longifolia L.* X<sub>1</sub>) x *M. spicata L.* 2.8.14), полученных способом гидродистилляции из воздушно-сухого растительного сырья (листья и соцветия) с содержанием эфирного масла  $0,018 \pm 0,001 \%$  [7]. Исследование состава ЭМ проводилось на газовом хроматографе модели «Кристалл 5000.2» методом нормализации в программе «Хроматэк аналитик 2.6» [8].

Химический состав образцов ЭМ трех хемотипов мяты существенно отличался содержанием главных компонентов: в ментольном хемотипе (ФС1) – ментол (58,56 %), ментон (20,23 %); в карвонном (ФС2) – карвон (55,96 %), лимонен (15,61 %); в линалоольном (ФС3) – линалоол (63,80 %), линалилацетат (20,83 %) (табл. 1).

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Таблица 1.  
Качественный и количественный состав основных компонентов эфирного масла мяты различных хемотипов, %

Компонент	ФС 1 (Ажурная), X±Sx	ФС 2 (Прилукская карвоная), X±Sx	ФС 3 (Бергамотная), X±Sx
лимонен	0,458±0,027	15,608±1,127	0,134±0,093
ментон	20,231±0,362	1,631±0,475	0,319±0,130
линалоол	0,108±0,014	0,096±0,018	63,797±1,121
линалилацетат	0,283±0,074	0,146±0,071	20,828±0,396
ментол	58,561±0,791	10,468±4,075	1,592±0,211
карвон	1,076±0,65	55,960±2,449	1,082±0,18

Все процедуры, выполненные с участием экспериментальных животных, соответствовали ГОСТ Р 53434-2009 [9], этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям этического комитета по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 10 от 06.12.2022 г.) и проводили согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований [10]. План эксперимента составлен таким образом, чтобы сократить количество животных, используемых в исследованиях и ограничить вред, причиняемый животным во время экспериментов до минимума в соответствии с концепцией «3Rs» (reduction, refinement and replacement: замена, сокращение и усовершенствование), представленной в «The Principles of Human Experimental Technique» W.M.S. [11]. Данный подход исключает серьезную этическую проблему, связанную с физическими и/или психологическими страданиями животных.

Крысы («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово») содержались в условиях вивария с естественным свето-темновым циклом при температуре 18–22°C на подстилке на основе початков кукурузы (ООО «Зилубаг», Россия), со свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму ЛБК-120 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Россия).

**Дизайн эксперимента** (рис. 1). Исследование вазотропной активности фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L.* проводили на 40 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180–200 г., характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля» (определяли с помощью актиметра (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus», Испания) с двумя инфракрасными рамками, выполняющими роль датчиков движений и программным обеспечением Actitrack 2.0 (Pan Lab Harvard Apparatus», Испания)), у которых, как показали наши и другие исследования [12], развивается типичная реакция на действие факторов разной природы, в том числе химической, что позволяет минимизировать количество животных в экспериментальной группе.

В каждую группу (контрольную (1) и экспериментальные (2–4)) было отобрано по 10 крыс.



Рис. 1. Дизайн экспериментального исследования

Введение тестируемых фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L.* животным осуществляли внутривенно ежедневно в течение 14 дней: группа 2 – ФС1; группа 3 – ФС2; группа 4 – ФС3 в дозе 2,5 мл/кг в утреннее время (9.00 – 11.00 по МСК). Животным 1 группы (биологический контроль) вводили физраствор в той же дозе.

У животных всех групп до введения (фон) и на 1, 7, 14 сутки наблюдения через 30 минут после введения тестируемых образцов регистрировали систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт. ст.) с помощью системы NIBP200A («Биоpac Systems, Inc.», США) с программным обеспечением «AcqKnowledge 4.2 for MP150». Датчик для измерения АД (ircuffsensor 9.5) устанавливался на проксимальном конце хвоста крысы (рис. 1).

Показатели кожной МЦ регистрировали методом лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАЗМА-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия). Важной особенностью данного метода является возможность проведения измерений микрокровотока *in vivo* и бесконтактно, получения большого количества параметров измерений, что позволяет проводить мониторинги, в том числе, и при действии факторов химической природы [13, 14]. Оптоволоконный зонд прибора фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста крысы (рисунок 1).

После облучения кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности обратно отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани, аналоговой и цифровой обработки данных с использованием программы LDF 2.20.0.507WL, определяли значения неосцилляторных показателей базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс,  $\sigma$ , перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %).

С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов [13]. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока приведены в работе [13, 14], однако у крыс имеют определенные особенности [15].

На основании зарегистрированных амплитуд колебаний кровотока рассчитывали нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы [13, 14]:

$$\text{НТ} = \sigma * \text{АДср.} / \text{Ан} * \text{ПМ}, \quad (1)$$

где  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции, АДср. – среднее артериальное давление, Ан – значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне.

$$\text{МТ} = \sigma * \text{АДср.} / \text{Ам} * \text{ПМ}, \quad (2)$$

где Ам – значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне.

Среднее артериальное давление у животных (АДср., мм рт. ст.) рассчитывали по формуле:

$$\text{АДср.} = \text{ДАД} + 1/3(\text{САД} - \text{ДАД}) \quad (3)$$

Сумму Амах в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах расценивали как мощность механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло по формуле [13]:

$$\Sigma \text{А}_{\text{max}} = \text{Аэ} + \text{Ан} + \text{Ам} + \text{Ас}, \quad (4)$$

где Аэ – значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне; Ас – значение амплитуды колебаний перфузии в пульсовом (сердечном) диапазоне.

В ЛДФ-грамме изменение амплитуды колебаний перфузии в дыхательном диапазоне (Ад) обусловлено периодическими колебаниями давления в венозном отделе МЦ, что позволяет определить соотношение притока крови к венозному оттоку (С) по формуле [13, 14]:

$$\text{С} = \Sigma \text{А}_{\text{max}} / \text{Ад}. \quad (5)$$

Статистическую и графическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программ «Statistica 8.0» (StatSoft, США), «Microsoft Excel 2007». Проверку распределения данных на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку в ходе проведения эксперимента было выяснено, что распределение данных у большинства экспериментальных групп не соответствовало нормальному распределению, статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. В качестве уровня значимости использовали  $p < 0,05$ . Значения показателей в % рассчитаны относительно значений контрольной группы, принятых за 100 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, у животных контрольной группы на протяжении 14-дневного наблюдения значения исследуемых показателей АД и МЦ были в пределах физиологической нормы и согласуются с результатами наших предыдущих исследований [12].

Под влиянием исследуемых образцов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L.* наблюдались определенные изменения показателей тканевой МЦ и АД, которые зависели как от состава тестируемых ФС, так и от продолжительности их введения. Так, после **1 – 7-кратного введения** тестируемых ФС статистически значимых изменений значений исследуемых показателей относительно таковых в контрольной группе животных не зарегистрировано ( $p \geq 0.05$ ) (рис. 2).

После **14-кратного введения** ФС1 статистически значимые изменения исследуемых вазотропных параметров также отсутствовали (рис. 2 – А; 3).

Реакция микрососудов кожи в ответ на 14-кратное введение ФС2 и ФС3 заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦ (рис. 2 –Б, В). Так, ЛДФ-метрия тонусформирующих факторов регуляции МЦ показала, что после введения животным ФС2 и ФС3 зарегистрировано однонаправленное статистически значимое увеличение амплитуд эндотелиального ритма (Аэ) на 30.36 % и 39.57 % ( $p < 0.05$ ) соответственно относительно значений в контрольной группе животных соответственно (рис. 3).

Известно, что Аэ отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососуды и синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов, который играет важную вазодилатирующую роль и обеспечивает физиологическую регуляцию тонуса гладких мышц сосудов [13, 15]. Поэтому наблюдаемое увеличение амплитуды Аэ, зарегистрированное при введении животным ФС2 и особенно ФС3, свидетельствует об увеличении базального уровня секреции NO, способствующего вазодилатации микрососудов.

Подтверждением этому является и повышение в ЛДФ-граммах крыс 3 и 4 групп амплитуд колебаний эндотелиально-независимого происхождения. Так, амплитуды нейрогенных осцилляций (Ан) возросли на 39.44 % и 56.00 % ( $p < 0.05$ ) соответственно относительно значений в контроле (рис. 3). Волны нейрогенного генеза локализуются на гладкомышечных стенках микрососудов и отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон [13, 14]. Следовательно, рост Ан в ЛДФ-граммах крыс после введения им ФС2 и ФС3 свидетельствует об ограничении вазоконстрикторного контроля артериолярного тонуса симпатическими нервами и увеличении нутритивного кровотока, что подтверждается снижением НТ прекапиллярных резистивных микрососудов на 66.75 % и 79.49 % ( $p < 0.05$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой животных (рис. 2 – Б, В).

Амплитуды миогенных осцилляций (Ам) у животных 3 и 4 групп также статистически значимо увеличились на 21.54 % и 39.55 % ( $p < 0.05$ ) соответственно относительно значений в контроле (рис. 3), что сопровождалось и статистически значимым снижением МТ (на 60.90 % и 70.81 %;  $p < 0.05$ ) (рис. 2 – Б, В). Известно, что миогенные осцилляции регистрируются не только на уровне

сфинктеров, но и на более проксимальных артериолах и обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводя к изменению диаметра их просвета (вазомоции) и направленному току крови из артериол в капиллярное русло, а также коррелируют с числом функционирующих капилляров [13, 14].

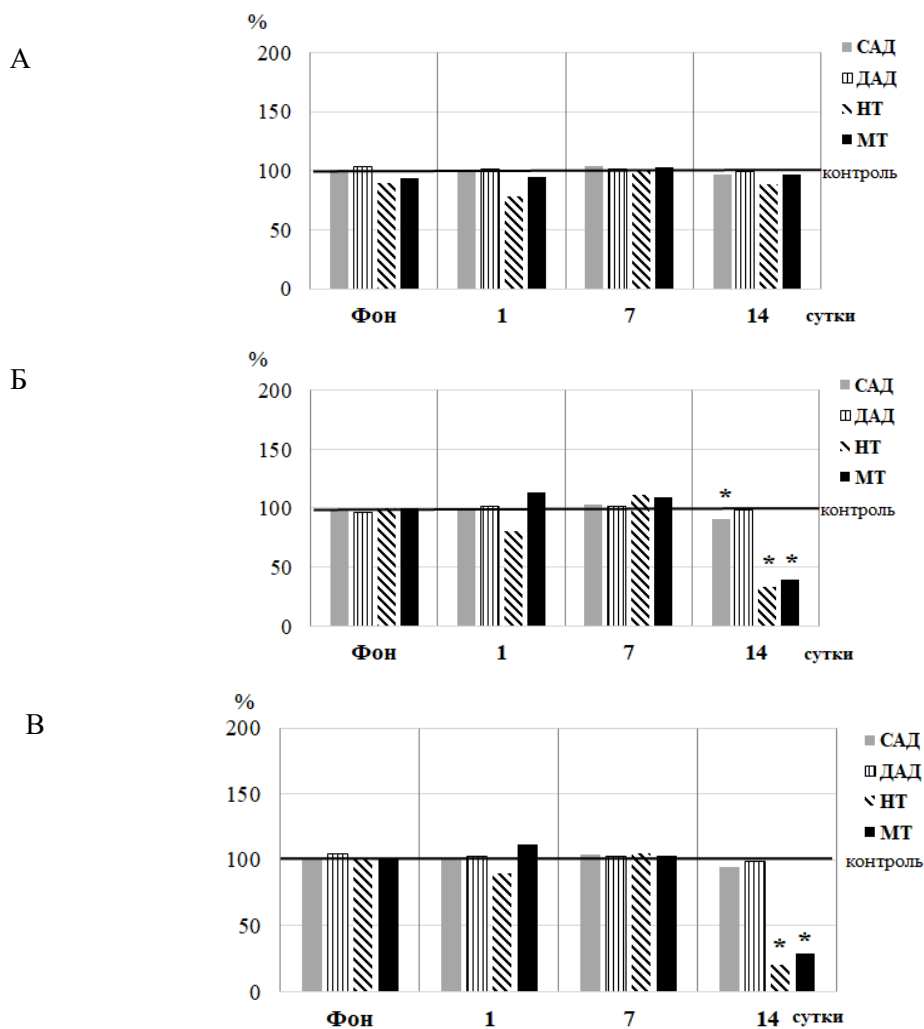


Рис. 2 Динамика систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонусов микрососудов крыс до (фон), после 1-, 7- и 14-кратного введения ФС1 (А), ФС2 (Б) и ФС3 (В) (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % и обозначенных на диаграммах горизонтальной линией).

Примечания: \* – уровень достоверности различий относительно значений показателей в контрольной группе животных по критерию Манна-Уитни.

Выявленные изменения со стороны регуляторных механизмов МЦ на 14 день наблюдения у животных 3 и 4 групп при введении тестируемых ФС2 и ФС3 привели и к увеличению ПМ (рисунок 3), отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венулах [13, 14], на 26.89 % и 21.17 % ( $p < 0.05$ ) соответственно относительно значений в контроле, что явилось следствием модуляции микроциркуляторных процессов со стороны активных механизмов регуляции и дилатации микрососудов.

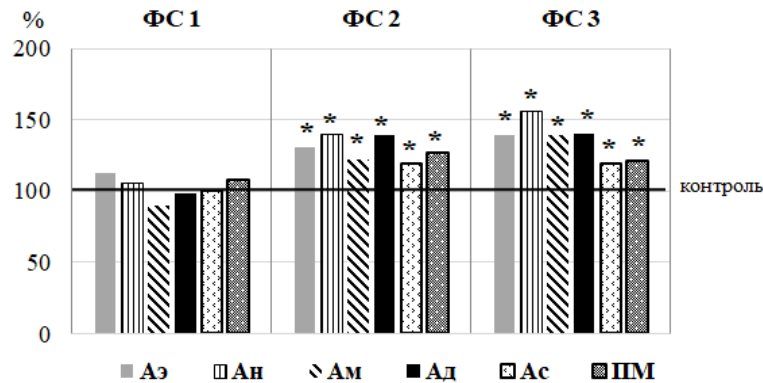


Рис. 3. Амплитуды эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), дыхательных (Ад), пульсовых (Ас) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) кожной микрогемодинамики крыс после 14-кратного введения ФС1, ФС2 и ФС3 (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % и обозначенных на диаграмме горизонтальной линией).

Примечание те же, что на рис. 2.

Уменьшение периферического сопротивления вследствие снижения тонуса сосудов и вазодилатация у животных 3 и 4 групп после 14-кратного введения им ФС2 и ФС3 сопровождались и снижением артериального давления, однако за исключением уменьшения САД на 9.84 % ( $p < 0.05$ ) у крыс 3 группы, остальные изменения не носили статистически значимого характера ( $p \geq 0.05$ ) относительно значений этого показателя у животных в контроле (рис. 2 – Б, В).

В ответ на 14-кратное введение ФС2 и ФС3 наблюдалась также активация компонентов, которые регулируют микрососудистый тонус вне системы МЦ, а именно статистически значимый относительно значений в контроле рост амплитуд сердечных колебаний (пульсовая волна со стороны артерий), величина которых прямо пропорциональна изменению притока крови в системе МЦ за счет пульсового кровенаполнения [13], в среднем на 19.38 % ( $p < 0.05$ ) и дыхательных осцилляций (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен), которые обусловлены периодическими колебаниями давления в венозном отделе МЦ [13], в среднем на 39.90 % ( $p < 0.05$ ) (рис. 3).

В связи с увеличением мощности механизмов, обеспечивающих приток крови, и уменьшением тонуса прекапилляров у животных 3 и 4 групп, которым вводили



ФС2 и ФС3 произошло увеличение притока крови в микрососуды на 26.83 % ( $p < 0.05$ ) и 37.38 % ( $p < 0.05$ ) соответственно от уровня значения этого показателя в контроле. При этом значимых изменений оттока крови в венозном отделе МЦ не наблюдалось (рис. 4).

Таким образом, экспериментально установлено, что введение крысам на протяжении 14-ти дней ФС1, представляющей собой водное извлечение из растительного сырья высокоментольного сорта мяты, преобладающими веществами которого являются ментол и ментон на протяжении всего срока исследования вызвала лишь тенденцию к вазодилатации микрососудов и снижению АД.

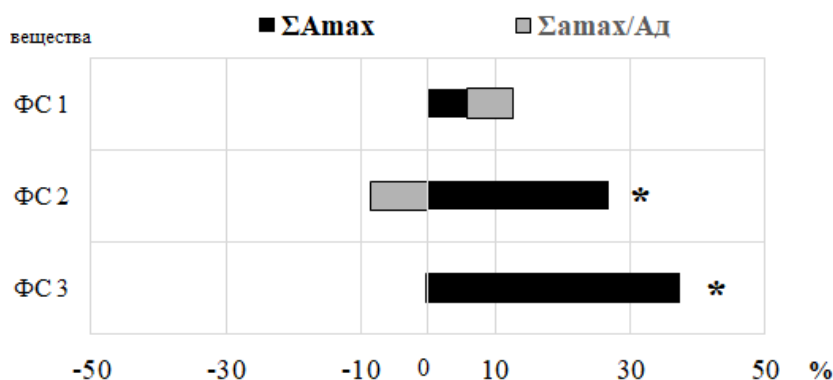


Рис. 4. Изменение притока крови ( $\Sigma A_{max}$ ) и соотношения притока крови к венозному оттоку ( $\Sigma A/A_d$ ) в микроциркуляторном русле крыс после 14-кратного введения крысам ФС1, ФС2 и ФС3 относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: те же, что на рисунке 2.

Известно, что ментол — это универсальная молекула со сложным действием на сосудистую систему, которое до сих пор не исследовано. Механизмы, лежащие в основе сосудистого действия ментола, сложны из-за разнообразия клеточных мишеней (действует на сосуды непосредственно в эндотелии и гладких мышцах сосудов, вызывает непрямую сосудистую реакцию через сенсорные волокна, блокирует кальциевые каналы), взаимодействия между сигнальными путями и вариабельности реакций. Показано, что ментол может вызывать как увеличение, так и снижение перфузии *in vivo*, что зависит от расположения анализируемого сосудистого участка и удаленности от места нанесения ментолосодержащего вещества [16]. Появляется все больше доказательств того, что некоторые клеточные мишени ментола участвуют в сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертония. Установлено, что действие ментола зависит от дозы и продолжительности воздействия. Сообщается, что у здоровых людей однократное пероральное введение 100 мг ментола не влияет на АД и, следовательно, не вызывает сосудистой реакции [17], однако, более высокая доза (10 мг/кг), вызывает снижение кожной перфузии, при этом АД не изменяется. Напротив, длительный

прием ментола снижает кровяное давление у грызунов с гипертонией [18] и у людей с предгипертензией, увеличивая вазодилатацию, что связано с улучшением функции эндотелия.

Возможно, в наших исследованиях в ФС1 было использовано низкое содержание ЭМ или его основного компонента – ментола, однако, фармацевтические субстанции, содержащие ментол, могут играть важную роль в вазотропных реакциях организма и заслуживают дальнейшего изучения.

Фармацевтически активные компоненты водных извлечений из карвонного (ФС2) и линалоольного (ФС3) хемотипов мяты привели к достоверному увеличению перфузии, метаболической активности эндотелия, снижению жесткости сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний, уменьшению тонуса прекапиллярных метартериол вследствие развития мышечной релаксации, вазодилатации, увеличению диаметра прекапилляров и притока крови в микрососуды, что сопровождалось снижением АД. Указанные изменения МЦ и АД у животных 3 и 4 групп зарегистрированы только после 14-кратного введения тестируемых ФС, что, по-видимому, связано с накопительным эффектом действия их компонентов.

Полученные данные дополняют литературные, в которых показано, что карвон *in vitro* и *in vivo* обладает множеством фармацевтических свойств, в том числе антибактериальным, противогрибковым, противопаразитарным, антиоксидантным, противовоспалительным и противоопухолевым действием, установлены некоторые механизмы его действия [19], в то время как действие карвона на сердечно-сосудистую систему практически не изучено, что открывает дальнейшие перспективы исследований.

Согласно данным обзора [20], внутривенное введение линалоола в дозе 200 мг/кг, основное действующее вещество ФС3, снижает кровяное давление у крыс с гипертензией, вероятно, из-за прямого действия на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к вазодилатации и подтверждает наши исследования. Исследования [21] продемонстрировали, что линалоол оказывает прямое действие на сосудистую сеть и индуцирует эндотелий зависимую вазорелаксацию в грудной аорте мышей посредством активации растворимой гуанилилциклазы и калиевых каналов в эндотелии. Установлено также, что линалоол замедляет прогрессирование артериальной гипертензии, уменьшает гипертрофию сердца, улучшает вазодилататорную функцию и уменьшает вазоконстрикцию у крыс со спонтанной гипертензией (SHR), а, следовательно, является потенциальным антигипертензивным веществом [22]. В исследованиях *in vitro* показано, что эндотелий зависимый вазодилатирующий эффект линалоола ЭМ зависит от дозы вещества и типа кровеносных сосудов (сосуды емкостные или сопротивления) [22].

Таким образом, полученные результаты значительно расширяют представление о спектре биологической эффективности фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha L* и открывают перспективы их дальнейшего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлена вазотропная активность фармацевтически активных компонентов водных извлечений из различных хемотипов *Mentha* L, которая зависела как от состава тестируемых субстанций, так и от продолжительности их введения.
2. Введение животным водных извлечений из растительного сырья двух хемотипов мяты (карвонного – сорт Прилуцкая карвонная *Mentha canadensis* L. 2.9.76 x *M. longifolia* L. №6 и линалоольного – сорт Бергамотная (*Mentha citrata* Ehrh. К 66 (4n) x *M. longifolia* L. X<sub>1</sub>) x *M. spicata* L. 2.8.14) привело к достоверному увеличению перфузии, метаболической активности эндотелия, снижению жесткости сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний, уменьшению тонуса прекапиллярных метартериол вследствие развития мышечной релаксации, вазодилатации, увеличению диаметра прекапилляров и притока крови в микрососуды, что сопровождалось снижением АД. Указанные вазотропные реакции у животных 3 и 4 групп зарегистрированы только после 14-кратного введения тестируемых субстанций, что, по-видимому, связано с накопительным эффектом действия их компонентов.

Работа выполнялась в рамках программы исследования № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности» на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика».

## Список литературы

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 года N 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».
2. Aksit H. Chemical diversity in essential oil composition of *Mentha longifolia* (L.) Hudson subsp. typhoides (Briq.) Harley var. typhoides from Turkey / H. Aksit, I. Demirtas, I. Telci // J. of Essential Oil Res. – 2013. – Vol. 25, No 5. – P. 430–437.
3. Ebrahimzadeh M. A. Antioxidant and antihemolytic activities of *Mentha longifolia* / M. A. Ebrahimzadeh // Pharmacology online. – 2010. – Vol. 2. – P. 464–471.
4. Unnithan C. R. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Mentha longifolia* (L.) of Mekele, Ethiopia / C. R. Unnithan, H. Gebreselassie, U. Sushen // J. of Biol. Sci. Opinion. – 2013. – Vol. 1, No 3. – P. 151–153.
5. Гребенникова О. А. Биологически активные вещества *Mentha Longifolia* L. / О. А. Гребенникова, А. Е. Палий, В. Д. Работягов // Сборник научных трудов ГНБС. – 2018. – Том 146. – С. 146–151. <https://doi.org/10.25684/NBG.scbook.146.2018.22>.
6. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А. А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16 (4). – С. 11–16. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>.
7. ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ». – 2010. – С. 16.
8. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
9. Hubrecht R. C. The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change / R. C. Hubrecht, E. Carter // Animals: an open access journal from MDPI. – 2019. – Vol. 9 (10). – P. 754.

10. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIV изд. – Т.2, Т.4. – Москва, 2018.
11. ГОСТ ISO 7609-2014 Масла эфирные. Анализ методом газовой хроматографии на капиллярных колонках. Общий метод. – 2014.
12. Чуян Е. Н. Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами / Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, М. Ю. Раваева, Т. В. Гришина, И. В. Черетаев, С. Е. Чернобай // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20(4). – С. 75–86.
13. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина. – 2005. – 254 с.
14. Козлов В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин – М.: РУДН – 2012. – 31 с.
15. Humeau A. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats / A. Humeau, A. Kontka, P. Abraham // Phys Med Biol. – 2004. – V. 49(5). – P. 843–857.
16. Silva H. Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol / H. Silva et. al // Front Physiol. – 2020. – 7 – 11 – 298. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00298>.
17. Ahijevych K. Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior / K. Ahijevych // Nicotine & Tobacco Research. – 2004. – Suppl 1(1). – P.17–28.
18. Hunter A. M. Influence of topically applied menthol cooling gel on soft tissue thermodynamics and arterial and cutaneous blood flow at rest / A. M. Hunter, C. Grigson, A. Wade // International Journal of Sports Physical Therapy. – 2018. – Volume 6, Issue Suppl\_1. – P. S17–S28.
19. Bouyahya A. Health Benefits and Pharmacological Properties of Carvone / A. Bouyahya // Biomolecules. – 2021 – 11(12) – 1803. <https://doi.org/10.3390/biom11121803>.
20. Anjos Paulo J. C. Cardiovascular effects induced by linalool in normotensive and hypertensive rats / Paulo J C. Anjos // Z. Nat. C. J. Biosci. – 2013. – № 68. – P. 181–190.
21. Kang P. Linalool elicits vasorelaxation of mouse aortae through activation of guanylyl cyclase and K(+) channels / P. Kang // J Pharm Pharmacol – 2015. – Vol. 67(5). – P.714–719. <https://doi.org/10.1111/jphp.12359>.
22. Camargo S. B. Antihypertensive potential of linalool and linalool complexed with  $\beta$ -cyclodextrin: Effects of subchronic treatment on blood pressure and vascular reactivity / S. B. Camargo // Biochem Pharmacol – 2018. – Vol. 151. – P. 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.014>

## **VASOTROPIC ACTIVITY OF AQUEOUS EXTRACTS FROM PLANT RAW MATERIALS OF VARIOUS CHEMOTYPES *MENTHA L.***

**Chuyan E. N.<sup>1</sup>, Mironyuk I. S.<sup>1</sup>, Ravaeva M. Yu.<sup>1</sup>, Semenova E. F.<sup>1</sup>, Kashirina N. A.<sup>2</sup>,  
Liventsov S. Yu.<sup>1</sup>, Alexandrova N. V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia*

<sup>2</sup>*FGBUN "Scientific Research Institute of Agriculture of the Crimea", Simferopol, Crimea, Russia*

*E-mail: i.mironyuk92@mail.ru*

The work investigated the vasotropic effect of pharmacologically active components of aqueous extracts from various chemotypes *Mentha L.* The vasotropic activity of pharmacologically active components of aqueous extracts of chemotypes *Mentha canadensis L.* 2.9.76 x *M. longifolia L.* №6 and (*Mentha citrata Ehrh.* K 66 (4n) x *M. longifolia L.* X<sub>1</sub>) x *M. spicata L.* 2.8.14 was revealed, associated with vasodilation of

cutaneous microvessels, which manifested itself only after their 14-fold administration, which, apparently, is associated with the cumulative effect of the components of these pharmacologically active components.

The study was carried out on the basis of the Center for collective use of scientific equipment "Experimental Physiology and Biophysics" of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University.

The research of the vasotropic effect of the pharmacologically active components of aqueous extracts from various chemotypes *Mentha* L. was carried out during their intraperitoneal injection into rats in doses of 2.5 ml/kg. Simultaneously the following characteristics of all the groups' animals were registered: heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The pulse pressure (PP) was calculated on the basis of the SBP and DBP indices difference. BP and HR of the rats were registered with the help of the system NIBP200A («BiopacSystems, Inc.», USA). The research was conducted using the laser Doppler flowmetry method on the Lazma-MC device (manufactured by RPE Lazma, Russia) The introduction of a pharmaceutical substance, which is an aqueous extraction from plant raw materials *Mentha canadensis* L. K 59 (4n) x, the predominant substances of which are menthol and mentone, throughout the entire duration of the study caused only a tendency to decrease heart rate, blood pressure and microcirculation indicators of rats. The introduction of pharmaceutical substance 2 and 3 to animals, which are aqueous extracts from plant raw materials *Mentha canadensis* L. 2.9.76 x *M. longifolia* L. № and (*Mentha citrata* Ehrh. K 66 (4n) x *M. longifolia* L. X<sub>1</sub>) x *M. spicata* L. 2.8.14 after 14-fold administration, led to a significant increase in perfusion, metabolic activity of the endothelium, a decrease in the stiffness of the vascular wall of resistive microvessels due to a decrease in sympathetic pressor effects, a decrease in the tone of precapillary metarterioles due to the development of muscle relaxation, vasodilation and an increase in diameter precapillaries, a decrease in blood pressure, which, apparently, is associated with the cumulative effect of the components of these pharmacological substance.

Thus, the results obtained significantly expand the understanding of the spectrum of vasotropic efficacy of pharmacologically active components of aqueous extracts from various *Mentha* L. chemotypes.

**Keywords:** vasotropic activity, chemotype, cutaneous microhemodynamics, blood pressure, pharmacologically active components of mint essential oil.

#### References

1. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 13 fevralja 2013 goda N 66 «Ob utverzhdenii Strategii lekarstvennogo obespecheniya naselenija Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii».
2. Aksit H., Demirtas I., Telci I. Chemical diversity in essential oil composition of *Mentha longifolia* (L.) Hudson subsp. typhoides (Briq.) Harley var. typhoides from Turkey, *J. of Essential Oil Res.* **25**, 5, 430. (2013).
3. Ebrahimzadeh M. A. Antioxidant and antihemolytic activities of *Mentha longifolia*, *Pharmacology online*, **2**, 464. (2010).
4. Unnithan C. R., Gebreselassie H., Sushen U. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Mentha longifolia* (L.) of Mekele, Ethiopia, *J. of Biol. Sci. Opinion.* **1**, 3, 151. (2013).

5. Grebennikova O. A., Palij A. E., Rabotjagov V. D. Biologicheski aktivnye veshstva *Mentha Longifolia* L., *Sbornik nauchnyh trudov GNBS*. **146**, 146 (2018). [https://doi.org/ 10.25684/NBG.sbook.146.2018](https://doi.org/10.25684/NBG.sbook.146.2018).
6. Fedorovich A. A. Mikrososudistoe ruslo kozhi cheloveka kak ob#ekt issledovanija, *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. **16** (4), 11. (2017).
7. GOST R 53434-2009 ot 02.12.2009 «Principy nadlezhashhej laboratornoj praktiki». FGUP «STANDARTINFORM», 2010. S. 16.
8. Habriev R. U. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv, (M. : *Medicina*, 2005). 832 s.
9. Hubrecht R. C., Carter E. The 3Rs and Humane Experimental Technique: Implementing Change, *Animals: an open access journal from MDPI*. **9** (10), 754. (2019).
10. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii, MZ RF. XIV izd., T.2, T.4 (Moskva, 2018).
11. GOST ISO 7609-2014 Masla jefirnye. Analiz metodom gazovoj hromatografii na kapilljarnyh kolonkah. Obshhij metod.
12. Chuyan E. N., Mironuyk I. S., Ravaeva M. Ju., Grishina T. V., Cheretaev I. V., Chernobaj S. E. Izmenenie pokazatelej mikro- i central'noj gemodinamiki u krysa pri dejstvii acetilsalicilovoj kisloty i ee koordinacionnyh soedinenij s metallami, *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. **20**(4), 75. (2021).
13. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljicii krovi, 254 p. (M.: *Medicina*. 2005).
14. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A., Litvin F. B. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija v ocenke sostojanija i rasstrojstv mikrocirkuljicii krovi*, 31 p. (M.: RUDN, 2012).
15. Humeau A., Kontka A., Abraham P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats, *Phys Med Biol.*, **49**(5), 843. (2004).
16. Silva H. et. al Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol, *Front Physiol.***7**:11:298. (2020). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00298>.
17. Ahijevych K. Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior, *Nicotine & Tobacco Research. Suppl* **1**(1), 17 (2004).
18. Hunter A. M., Grigson C., Wade A. Influence of topically applied menthol cooling gel on soft tissue thermodynamics and arterial and cutaneous blood flow at rest, *International Journal of Sports Physical Therapy*. **6** (1). S17. (2018).
19. Bouyahya A. Health Benefits and Pharmacological Properties of Carvone, *Biomolecules*, **11**(12), 1803 (2021) <https://doi.org/10.3390/biom11121803>.
20. Anjos Paulo J C. Cardiovascular effects induced by linalool in normotensive and hypertensive rats, *Z. Nat. C. J. Biosci.* **68**, 181 (2013).
21. Kang P. Linalool elicits vasorelaxation of mouse aortae through activation of guanylyl cyclase and K(+) channels, *J Pharm Pharmacol.* **67**(5), 714. (2015). [https://doi.org/ 10.1111/jphp.12359](https://doi.org/10.1111/jphp.12359).
22. Camargo S.B. Antihypertensive potential of linalool and linalool complexed with  $\beta$ -cyclodextrin: Effects of subchronic treatment on blood pressure and vascular reactivity, *Biochem Pharmacol*, **151**, 38. (2018). [https://doi.org/ 10.1016/j.bcp.2018.02.014](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.014)