

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЭКСТРАКТ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВОБРАЩЕНИЯ

В. Е. Погорельый, Л. М. Макарова¹

Экстракт родиолы розовой в дозе 700 мг/кг препятствует развитию постишемических нарушений в мозге: купирует развитие гипер- и гипоперфузии мозгового кровотока, поддерживает ауторегуляторные реакции церебральных сосудов, ослабляет постишемическую гипергликемическую реакцию, уменьшает экстракцию кислорода мозговой тканью, подавляет лактат-ацидоз, способствует вовлечению пирувата в метаболические процессы, тормозит отек-набухание, препятствует развитию “кальциевого парадокса” и снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: экстракт родиолы розовой, ишемия мозга, ауторегуляция мозгового кровотока, метаболизм ишемизированного мозга, отек мозга

ВВЕДЕНИЕ

Разработка подходов к лечению и профилактике нарушений мозгового кровообращения относится к одной из наиболее актуальных проблем нейрофармакологии [3, 4]. В литературе имеются указания, что специфическое действие стимуляторов нервной системы растительного происхождения отчасти может быть обусловлено улучшением кровоснабжения мозга [8]. В связи с этим проведена работа по оценке нейропротекторного действия экстракта родиолы розовой. В качестве критерия нейропротекторной активности изучаемых объектов взяты показатели мозговой гемодинамики и метаболизма в постишемическом периоде.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 250 – 280 г. В качестве средства для наркоза использовали этаминал-натрий в дозе 40 мг/кг. Объемную скорость мозгового кровотока (МК) регистрировали методом водородного клиренса [6]. Системное артериальное давление (САД) измеряли электроманометром в общей сонной артерии. Моделирование гипотензии производили путем дозированного снижения САД на 10 – 20 мм рт.ст. Ауторегуляторные реакции церебральных сосудов оценивали по изменению МК и сопровитвлению сосудов мозга (ССМ). Ишемию мозга вызывали окклюзией обеих сонных артерий в течение 10 – 12 мин с одновременной дозированной гипотензией до 40 мм рт. ст. или в течение 60 мин без снижения САД [3].

Показатели pO_2 , pH и pCO_2 определяли в микропробах крови через 15 и 60 мин после острой ишемии го-

ловного мозга на микроанализаторе “Radelkis”, содержание глюкозы — на анализаторе “Эксан Г”. Дефицит буферных оснований рассчитывали по методу Зиггарда-Андерсена. Артериальную кровь брали из общей сонной артерии, венозную — из сагиттального синуса. По артерио-венозной разнице, с учетом объемной скорости мозгового кровотока, рассчитывали потребление мозгом кислорода, глюкозы и лактата. Содержание пировиноградной кислоты в крови производили модифицированным методом Умбрайт. Содержание молочной кислоты в крови определяли по Балоховскому – Наточину [2].

Стандартными методами в плазме крови определяли диеновую конъюгацию ненасыщенных жирных кислот, концентрацию МДА, активность каталазы [2]. Кальций в плазме крови определяли с помощью набора фирмы “Лахема”. Отек мозговой ткани определяли гравиметрически.

Экстракт родиолы розовой в дозах 1/10 (700 мг/кг) и 1/100 (70 мг/кг) от LD_{50} вводили профилактически зондом в желудок в течение 21 дня, в контрольной серии опытов на протяжении этого времени вводили физиологический раствор.

Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной серии опытов зафиксировано, что острая ишемия мозга приводит к характерным постишемическим изменениям МК: короткой фазе реактивной гиперемии, переходящей в феномен “no-reflow” (рис. 1), а также к “срыву” регуляции церебральных сосудов (рис. 2).

Профилактика экстрактом родиолы розовой в дозе 700 мг/кг купирует как фазу гиперперфузии, так и фазу постишемической гипоперфузии (рис. 1). Поддержание мозгового кровотока на близком к исходно-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. Н. Ивашев) Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск, 357532, пр. Калинина, 11.

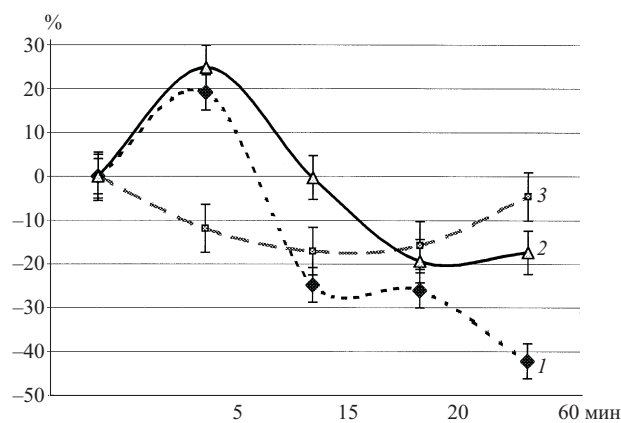


Рис. 1. Влияние экстракта родиолы розовой в дозах 700 и 70 мг/кг на мозговой кровоток (МК) в постиншемическом периоде.

По оси абсцисс — время постиншемического периода, мин; по оси ординат — изменения МК, %. Здесь и на рис. 2: 1 — контроль; 2 — экстракт родиолы в дозе 70 мг/кг; 3 — экстракт родиолы в дозе 700 мг/кг.

му уровню в постиншемическом периоде связано с сосудистым компонентом воздействия исследованного экстракта родиолы розовой.

При исследовании влияния профилактического введения экстракта родиолы розовой на ауторегуляторные реакции сосудов головного мозга в условиях ишемических повреждений мозга отмечено, что данное средство поддерживает общий МК при изменениях САД в пределах 120 – 60 мм рт. ст.

Профилактическое введение экстракта родиолы розовой в дозе 70 мг/кг не оказывает влияние на фазу гиперемии, но уменьшает выраженность феномена “no-reflow” (рис. 1). Экстракт в указанной дозе оказывает менее выраженное влияние, по сравнению с экстрактом в дозе 700 мг/кг, на феномен ауторегуляции МК (рис. 2).

Учитывая, что эффект экстракта родиолы розовой в дозе 700 мг/кг превышает эффект экстракта в дозе 70 мг/кг, дальнейшую работу по оценке церебропротекторной активности родиолы розовой продолжили с этой дозой.

Окклюзия каротидного бассейна в течение 60 мин с последующей рециркуляцией приводит к ряду постиншемических нарушений: гипергликемии, падению утилизации глюкозы мозгом, прогрессирующему увеличению молочной кислоты, нарушению кислотно-щелочного равновесия в организме, резкому повышению потребления кислорода мозгом, пассивной диффузии по градиенту концентрации внутрь клетки Ca^{2+} , компенсаторному увеличению активности каталазы, а также к активации процессов свободнорадикального окисления, нарушению целостности церебральных сосудов и развитию отека-набухания мозга (рис. 3).

Анализ влияния экстракта родиолы розовой на метаболизм ишемизированного мозга свидетельствует,

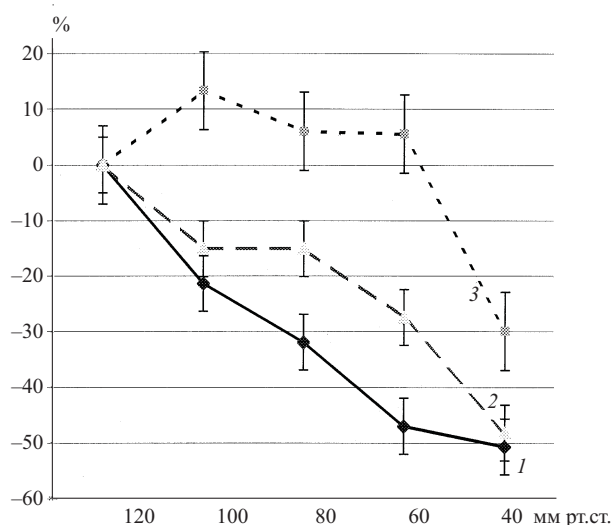


Рис. 2. Влияние экстракта родиолы розовой в дозах 700 и 70 мг/кг на ауторегуляцию мозгового кровотока (МК) после ишемии мозга.

По оси абсцисс — системное артериальное давление, мм рт. ст.; по оси ординат — изменения МК, %. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

что препарат препятствует постиншемической гипергликемии и способствует утилизации глюкозы мозговой тканью (рис. 3).

Существенное влияние экстракта выявлено и при оценке его действия на кислородный баланс церебральной ткани. Биологически активные вещества родиолы розовой препятствуют снижению напряжения кислорода и насыщения кислородом мозга, ограничивают постиншемическое возрастание утилизации кислорода нейронами. Последний факт можно считать положительным явлением, поскольку кислород в реперфузионном периоде является фактором, приводящим к гиперпродукции свободных радикалов [1, 5, 7].

О благоприятном влиянии экстракта родиолы розовой на энергетический обмен ишемизированного мозга свидетельствует и тот факт, что данное средство препятствует лактат-ацидозу (рис. 3). Блокирование метаболического ацидоза на фоне экстракта родиолы розовой также, по-видимому, связано со способностью биологически активных веществ родиолы розовой поддерживать кислотно-щелочное равновесие, препятствуя развитию дефицита буферных оснований (рис. 3).

Нарушение гомостаза кальция является одной из причин развития таких звеньев патогенеза ишемического повреждения мозга, как церебральный вазоспазм, расстройства гемодинамики, нарушения реологических свойств крови [5]. Повышение в клетке концентрации ионов кальция свидетельствует и о нарушении функций и повреждении мембран [1]. Поэтому на следующем этапе работы оценивали способность профилактического введения экстракта родиолы розовой оказывать влияние на содержание ионов каль-

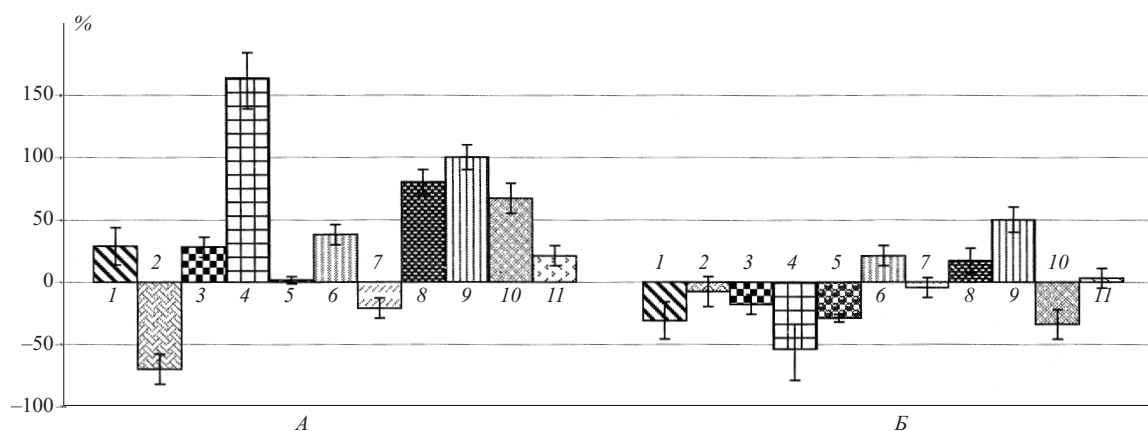


Рис. 3. Влияние профилактического введения экстракта родиолы розовой на метаболизм мозга в постишемическом периоде.

По оси абсцисс — изменение показателей (в % относительно исходных величин) в крови, оттекающей от мозга; по оси ординат — А — контрольная серия опытов, В — опыты с экстрактом родиолы. 1 — глюкоза; 2 — потребление глюкозы мозгом; 3 — молочная кислота; 4 — потребление молочной кислоты мозгом; 5 — пировиноградная кислота; 6 — дефицит буферных оснований; 7 — кальций; 8 — каталаза; 9 — диеновые конъюгаты; 10 — ТБК-активные продукты; 11 — отек мозга.

ция в оттекающей от мозга крови. Полученные данные свидетельствуют, что экстракт родиолы розовой способствует сохранению ионов кальция в венозной крови в постишемическом периоде (рис. 3).

Нарушение барьерной функции мембран для воды и потеря способности клетки регулировать водный баланс являются одними из ранних показателей ишемических и реперфузионных нарушений органа [1]. В контрольной группе животных в постишемическом периоде отмечено нарастание отека головного мозга. Спустя 1 ч после ишемии гидратация ткани мозга увеличилась более чем на 20 % (рис. 3). Профилактическое введение экстракта родиолы розовой оказывает стабилизирующее влияние на клеточные мембраны и формирование отека-набухания мозга в первый час реперфузии.

Известно, что противоотечное действие может быть реализовано различными механизмами. Принимая во внимание роль свободнорадикальных реакций в повреждении клеточных мембран и формировании отека-набухания мозговой ткани при ишемии (рис. 3), мы провели исследование влияния данного средства на процесс ПОЛ. Полученные данные свидетельствуют, что экстракт родиолы розовой ограничивает процесс свободнорадикального окисления (рис. 3). Важно отметить, что в опытах с экстрактом родиолы розовой наблюдается снижение концентрации диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов не только относительно контрольной группы животных, но и исходных величин (рис. 3). Данное действие экстракта родиолы розовой на процесс ПОЛ, по-видимому, обусловлено специфическим влиянием адаптогенов на организм, которое связано с регуляцией острых и хронических стресс-реакций (рис. 3). Считают, что механизм протекторного действия фитоадаптогенов реализуется, вероятно, двумя путями: повышением резистентности клеточных мембран и обезвреживанием прооксидантных агентов, в частности, катехоламинов. Под влиянием

адреналина происходит нарастание липолиза и накопление свободных жирных кислот — субстрата ПОЛ. Катехоламины в высоких дозах, а также продукты их окисления являются мощными инициаторами ПОЛ. Активация гликозидами фитоадаптогенов утилизации глюкозы и увеличение активности Г-6-ФДГ повышают уровень НАДФ · Н — донора водорода, необходимого для “гашения” свободнорадикальных процессов. Таким образом, адаптогены растительного происхождения вызывают в мозге изменения, характерные для инициальной стадии действия стресса, т.е. на уровне мембран мозга имитируют стадию срочной адаптации, которая в дальнейшем переходит в долговременную [1].

Об ингибировании процессов ПОЛ на фоне экстракта родиолы розовой свидетельствует о том факте, что в группе животных, получавших экстракт, активность фермента антиоксидантной защиты каталазы была в значительной степени меньше, чем в контроле (рис. 3). Таким образом, профилактическое введение экстракта родиолы розовой препятствуют повреждению мембран клеток при ишемических нарушениях мозгового кровообращения.

Анализ энергетического обмена в до- и постишемическом периодах, позволяет охарактеризовать экстракт родиолы розовой как средство, тормозящее реперфузионные нарушения в мозге при его ишемии. Изученное средство оказывает депримирующее действие на скорость и выраженность постишемических нарушений в головном мозге.

ВЫВОД

Экстракт родиолы розовой оказывает нейропротекторное действие, которое заключается в ослаблении постишемической гипергликемической реакции, уменьшении экстракции кислорода из притекающей к мозгу крови, нормализации кислотно-щелочного ба-

ланса и электролитного обмена, торможении отека-набухания и снижении выраженности процессов перекисного окисления липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Ерин, Н. В. Гуляева, Е. В. Никушкин, *Бюл. exper. биол.*, № 10, 343 – 346 (1994).
2. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*, Т. 1 – 2, Беларусь, Минск (2000).
3. Р. С. Мирзоян, А. С. Саратиков, М. Б. Плотников и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
4. Р. С. Мирзоян, *Exper. и клин. фармакол.*, № 4, 3 – 7 (1995).
5. Т. М. Плотникова, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Томск (1998).
6. В. Е. Погорельый, М. Д. Гаевый, С. А. Рожнова, *Циклы прир. и об-ва*, Вып. 3, 4, 237 – 239, Ставрополь (1995).
7. А. В. Смирнов, О. П. Миронов, И. В. Зарубина, *Вопросы биол., мед. и фармац. химии*, № 2, 30 – 33 (1999).
8. А. С. Саратиков, *Золотой корень*, Томск (1974).

Поступила 16.11.2001

***Rhodiola Rosea* EXTRACT FOR PROPHYLAXIS OF THE ISCHEMIC CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS**

V. E. Pogorelyi and L. M. Makarova

Pharmacology Department, State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, pr. Kalinina 11, 357532 Russia

It was experimentally established that prophylactic introduction of a *Rhodiola Rosea* extract prevents the ischemic brain damage development. A course administration of the drug in a dose of 700 mg/kg arrests the development of hyper- and hypoperfusion in cerebral circulation, weakens the posts ischemic hyperglycemic reaction, lowers oxygen extraction by cerebral tissues, suppresses lactate acidosis, promotes pyruvate participation in metabolic processes inhibits edema swelling, prevents the “calcium paradox” development, and decreases manifestations of the lipid peroxidation processes.