

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ *LEUZEA CARTHAMOIDES*, *ARALIA MANDSHURICA*, *ELEUTHEROCOCCUS SENTICOSUS*

Л. Н. Маслов^{1, 2}, Н. В. Гузарова¹

Обнаружено, что предварительное введение крысам *Extr. Leuzea carthamoides* (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) предупреждало стресс-индуцированные (6-часовой эмоционально-болевым стресс) повреждения сердца. Хроническое введение *Extr. Leuzea carthamoides* (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) повышало устойчивость сердца к кардиотоксическому действию D, L-изопротеренола и аритмогенному действию адреналина. Предварительное введение налоксона (2 мг/кг) полностью устраняло кардиопротекторный эффект *Extr. Leuzea* и ослабляло, но не устраняло антиаритмический эффект фитоадаптогена. Хроническое введение *Extr. Leuzea* увеличивало уровень β-эндорфина в плазме крови крыс. Полагают, что кардиопротекторный эффект *Extr. Leuzea* связан с увеличением уровня опиоидных пептидов и стимуляцией опиоидных рецепторов этими пептидами. Установлено, что предварительное хроническое введение крысам *Extr. Aralia mandshurica* повышало устойчивость сердца к аритмогенному действию 45-минутной коронароокклюзии, но не влияло на отношение зона некроза/зона риска.

Адаптогенами принято называть лекарственные средства, создающие состояние неспецифически повышенной сопротивляемости к различным патогенным факторам и обеспечивающие повышение адаптационной способности организма [4, 7, 8, 25]. Впервые этот термин предложил отечественный фармаколог Н. В. Лазарев, он же ввел в обиход термин “состояние неспецифически повышенной сопротивляемости” (СНПС), подразумевая под этим особое состояние, характеризующееся устойчивостью организма к экстремальным воздействиям (холод, гипоксия, гипертермия), токсинам, патогенным микроорганизмам [10, 11, 27]. Это состояние напоминает стадию резистентности общего адаптационного синдрома, но в отличие от стадии устойчивости, описанной Г. Селье [26], СНПС характеризуется усилением иммунореактивности организма [10, 11, 27]. При стрессе, напротив, наблюдается снижение иммунореактивности [26]. Отечественные фармакологи нередко называют адаптогены стимуляторами центральной нервной системы (ЦНС) [25, 28]. М. Д. Машковский первоначально называл адаптогены средствами, оказывающими возбуждающее влияние на ЦНС, тем самым невольно объединяя их с психостимуляторами (пиридрол, фенамин и др.) [21]. Однако, в отличие от последних, адаптогены редко вызывают бессонницу [4, 7, 8, 25]. Кроме того, после применения адаптогенов не наступает фаза угнетения физической и умственной работоспособности [4, 7, 8, 25], в то время как после приема психостимуляторов всегда наступает фаза истощения адаптационных возможностей организма [21, 25]. Очевидно, по этой причине в одном из послед-

них изданий своего справочника М. Д. Машковский назвал адаптогены препаратами, тонизирующими ЦНС [22], что вполне отражает влияние этих лекарственных средств на головной мозг. Однако подобная классификация исключает их периферические эффекты, поэтому термин “адаптогены” в большей мере подходит этой группе лекарственных средств.

Данный обзор мы посвятили кардиопротекторным и антиаритмическим свойствам некоторых фитоадаптогенов. Однако прежде чем перейти к анализу литературных данных, касающихся этих препаратов, следует кратко изложить суть тех проблем, с которыми сталкивается современная кардиология в лечении инфаркта миокарда.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что субэндокардиальный миокард погибает после 30 – 45 мин ишемии и последующей реперфузии [8, 50]. Кардиомиоциты субэпикардиальной зоны гибнут через 6 ч после окклюзии коронарной артерии, поэтому возобновление коронарной перфузии после 6 ч ишемии не влияет на размер зоны некроза [51, 62, 76]. Значительное количество кардиомиоцитов погибает уже после возобновления коронарной перфузии в зоне ишемии, причиной гибели клеток в этом случае является апоптоз (одна из форм программируемой гибели клеток) [32, 49, 54]. Следовательно, наибольшего клинического успеха следует ожидать, если коронарную перфузию удастся восстановить менее чем через 3 ч от момента возникновения коронаротромбоза. Если же реперфузию удастся произвести через 6 ч после коронароокклюзии, заметного уменьшения очага некроза ожидать не следует. Результаты клинических наблюдений за пациентами с острым инфарктом миокарда (ОИМ), у которых реперфузию инфарктированного миокарда осуществляли с помощью тромболитической терапии или экстренной реваску-

¹ ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634012, ул. Кивевская, 111. E-mail: Maslov@cardio.tsu.ru;

² Томский государственный педагогический университет, Томск, 634041, Комсомольский проспект 75.

ляризации, согласуются с экспериментальными данными [40, 78]. Обычно пациенты поступают в стационар через 2–3 ч после возникновения коронаротромбоза [40], когда значительная часть миокарда уже погибла в результате ишемии. Около половины больных с острой коронароокклюзией погибает внезапно еще до приезда бригады скорой медицинской помощи [45, 59]. Причиной внезапной сердечной смерти является желудочковая фибрилляция, которая возникает в первые 10–15 мин после окклюзии коронарной артерии [45, 59]. У большинства пациентов с ОИМ коронаротромбозу предшествует стенокардия, поэтому предвидеть возникновение острой коронарной катастрофы у таких больных не составляет труда [6]. Наиболее часто для лечения стенокардии применяют β -адреноблокаторы и нитроглицерин [24]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти препараты повышают резистентность сердца к действию ишемии/реперфузии [37, 48, 70]. Однако способность β -адреноблокаторов и нитроглицерина существенно влиять на толерантность сердца человека к действию ишемии/реперфузии ставится под сомнение [29]. Кроме того, эти препараты не рекомендуется назначать пациентам с ОИМ и низким артериальным давлением ввиду угрозы возникновения кардиогенного шока [29]. Отрицательным инотропным эффектом обладают и антагонисты кальция, повышающие устойчивость миокарда к ишемии/реперфузии [69]. Таким образом, имеется необходимость в разработке и внедрении в клиническую практику препаратов, которые пациент мог бы принимать длительное время с профилактической целью и которые способны были бы повышать толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии, не оказывая негативного влияния на сократимость миокарда.

Другой не менее злободневной проблемой, связанной с инфарктом миокарда, является постинфарктное ремоделирование сердца. Постинфарктным ремоделированием называют гипертрофию миокарда, сопровождающуюся дилатацией желудочков сердца [33, 35, 38, 42, 67]. Постинфарктное ремоделирование сердца у человека носит необратимый характер и завершается гибелью больного в результате сердечной недостаточности или фибрилляции желудочков [33, 35, 37, 42, 67]. Для профилактики постинфарктного ремоделирования сердца применяют β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [24, 68, 72, 79]. Однако эти препараты способны только замедлить названный патологический процесс, а не остановить его [24, 68, 72, 79]. Полагают, что постинфарктное ремоделирование сердца является следствием, по меньшей мере, двух причин: (1) низкая пролиферативная активность и апоптоз кардиомиоцитов в перинфарктной зоне; (2) низкая скорость неоваскулогенеза в зоне инфаркта [18, 33, 34, 36, 42]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что регенерацию и реваскуляризацию инфарктированного миокарда можно ускорить с помощью препаратов [гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), эритропоэтин], усиливающих миграцию стволовых клеток и клеток-предшественников эндотелиоцитов из костного мозга в зону ишемии [39, 43, 44, 52, 66]. К сожалению,

перечисленные препараты дороги и требуют курсового назначения, поэтому в кардиологической практике их применяют редко [3, 55]. Необходима разработка и внедрение в клиническую практику не менее эффективных, чем эритропоэтин или Г-КСФ , но более дешевых препаратов. В данном обзоре мы попытались проанализировать литературные данные о том, могут ли адаптогены растительного происхождения стать прототипом для создания подобных фармакологических агентов. Литературные сведения, касающиеся адаптогенов, мы разбили на две группы: (1) влияние на устойчивость сердца к действию стресса, токсических доз катехоламинов, и негативному влиянию ишемии/реперфузии; (2) влияние на регенерацию инфарктированного сердца. При анализе литературных данных мы сознательно исключили сведения, касающиеся женьшеня, родиолы розовой и лимонника китайского, поскольку литература, посвященная кардиопротекторным свойствам этих фитоадаптогенов столь обширна, что требует отдельного обсуждения.

Кардиопротекторные и антиаритмические эффекты *Extr. Leuzea carthamoides (Rhaponticum carthamoides)*. Кардиопротекторный эффект *Extr. Leuzea carthamoides* впервые был обнаружен нами в опытах на крысах, у которых вызывали стрессорное повреждение сердца с помощью 6-часового эмоционально-болевого стресса по методу, предложенному O. Desiderato и соавт. [47]. Стрессорное повреждение сердца оценивали по аккумуляции в миокарде радиоактивного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата по методу D. G. Miller и S. Mallov [64]. Эмоционально-болевым стрессом вызывал 4-кратное увеличение в миокарде аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата [20]. Предварительное курсовое введение официального экстракта левзеи (ФС 42-1995-83) внутрь с помощью зонда в дозе 1 мл/кг в течение 8 дней (последнее введение — за 24 ч до эксперимента) приводило к снижению стресс-индуцированного накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата на 35 % [20]. Принято считать, что стрессорное повреждение сердца связано с избыточной активацией симпатoadренальной системы [23]. Следовательно, были основания полагать, что экстракт левзеи будет увеличивать устойчивость сердца к патогенному действию токсических доз β -адреномиметика изопроterenолола. D, L-изопроterenол (изадрин) вводили подкожно в дозе 40 мг/кг за 24 ч до инъекции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата. Изадрин вызывал пятикратное увеличение накопления в миокарде $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата [16]. Предварительное курсовое введение экстракта левзеи (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) повышало устойчивость сердца к токсическому действию изадрина. У животных, получавших *Extr. Leuzea*, аккумуляция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата была в 2 раза ниже, чем в соответствующем “изадриновом” контроле [16]. Экстракт левзеи проявлял не только кардиопротекторную, но и антиаритмическую активность. Нами установлено, что курсовое введение *Extr. Leuzea* (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина [17]. У всех интактных крыс инъекция адреналина вызывала желудочковые аритмии, а у 45 % животных, получавших экстракт левзеи, нарушения ритма сердца вообще не возникали [17].

Ранее было показано, что антиаритмический эффект *Extr. Rhodiola rosea* связан с увеличением уровня эндогенных опиоидных пептидов [12, 13], поэтому мы попытались установить, связан ли защитный эффект экстракта левзеи с изменением активности опиоидергической системы. Установлено, что курсовое введение *Extr. Leuzea* (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) приводит к двукратному увеличению уровня β -эндорфина в плазме крови крыс [14]. Предварительная блокада опиоидных рецепторов (ОР) налоксоном (2 мг/кг за 15 мин до инъекции адреналина) приводила к ослаблению, но не исчезновению антиаритмического эффекта экстракта левзеи [17]. Кардиопротекторные свойства левзеи не проявлялись в условиях блокады ОР налоксоном (2 мг/кг за 15 мин до инъекции изопротеренола) [16]. Следовательно, кардиопротекторный эффект *Extr. Leuzea* на модели изадринного некроза связан с активацией ОР эндогенными опиоидами. Антиаритмический эффект экстракта левзеи только отчасти зависит от стимуляции опиоидных рецепторов, в реализации этого защитного эффекта принимают участие и другие регуляторные системы организма. Известно, что левзея не содержит опиатных алкалоидов [63, 80]. Видимо, кардиопротекторные и антиаритмические свойства этого фитоадаптогена связаны с присутствием в корнях и корневищах этого растения экдистероидов и флавоноидов (производные кемпферола и кверцетина) [63, 80]. Названные биологически активные вещества, по всей видимости, стимулируют синтез эндогенных опиоидных пептидов, которые в свою очередь обеспечивают устойчивость сердца к изадрину и стрессу. В пользу подобной рабочей гипотезы говорят следующие данные: (1) инъекция подопытным животным опиоидных пептидов увеличивает устойчивость сердца к изопротеренолу и стрессу [14, 15]; (2) левзея не содержит опиатных алкалоидов [63, 80], но увеличивает в плазме крови уровень опиоидного пептида β -эндорфина. Безусловно, что выказанная рабочая гипотеза нуждается в экспериментальной проверке. Кардиопротекторный и антиаритмический эффект экстракта *Leuzea carthamoides*, по всей видимости, базируется на ограничении адренергического влияния на сердце. В литературе отсутствуют данные о способности экдистероидов и флавоноидов левзеи блокировать адренорецепторы, поэтому есть основания предполагать, что антиадренергический эффект левзеи связан с активацией внутриклеточных сигнальных систем, ограничивающих симпатическое влияние на сердце. К подобным сигнальным системам следует отнести G_1 -белки, активация которых обеспечивает снижение активности аденилатциклазы, сопряженной с β -адренорецепторами. Конечным результатом такой последовательности событий является уменьшение продукции цАМФ и снижение адренореактивности сердца. Это предположение требует экспериментальной проверки. Вместе с тем нельзя исключить возможность существования иного защитного механизма, который обеспечивает повышение устойчивости сердца к токсическим дозировкам катехоламинов после курсового введения *Extr. Leuzea*. Так, например, установлено, что экстракт левзеи обладает антиоксидантными

свойствами [61], что также может иметь отношение к кардиопротекторному действию этого фитоадаптогена.

В литературе отсутствуют данные о кардиопротекторной и антиаритмической активности *Extr. Leuzea carthamoides* на модели коронароокклюзии-реперфузии, нет данных о влиянии препаратов левзеи на насосную функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии, не известно, как влияет препарат на постинфарктное ремоделирование сердца. Вместе с тем представленные выше данные позволяют предполагать, что биологически активные вещества левзеи, подобно препаратам женьшеня и родиолы, могут увеличивать резистентность сердца к действию ишемии-реперфузии. Существуют косвенные данные, указывающие на то, что экстракт левзеи может препятствовать постинфарктному ремоделированию сердца. Так, например, установлено, что экдистерон, входящий в состав экстракта левзеи, оказывает анаболический эффект, усиливает синтез белков в сердечной мышце [30], что может способствовать регенерации инфарктированного миокарда. Установлено, что фитоэкдистероиды стимулируют эритропоэз у лабораторных животных [31]. Выше мы уже отмечали, что основной стимулятор эритропоэза эритропоэтин препятствует возникновению постинфарктного ремоделирования сердца [39, 43, 44]. Если гемопоэз-стимулирующий эффект фитоэкдистероидов связан с увеличением продукции эритропоэтина, то есть основания предполагать усиление регенерации инфарктированного миокарда под действием биологически активных веществ левзеи. Экспериментальные исследования свидетельствуют об антиатерогенной активности препаратов растения *Rhaponticum uniflorum*, которое является видом, близким *Rhaponticum carthamoides* [60]. Следовательно, есть основания предполагать наличие антиатерогенной активности у *Leuzea carthamoides*. В этом случае *Extr. Leuzea* может быть использован для профилактики атеросклероза.

Антиаритмический эффект *Aralia mandshurica*. Нами установлено, что 5-дневное введение крысам сухого экстракта *Aralia mandshurica* внутрь повышает резистентность сердца к аритмогенному влиянию 45-минутной коронароокклюзии и последующей реперфузии [16]. В первые 10 мин коронароокклюзии под действием адаптогена частота возникновения множественных желудочковых экстрасистол снижалась в 3,5 раза, частота появления жизнеугрожающей желудочковой тахикардии уменьшалась в 2,5 раза [16]. Желудочковая фибрилляция была зафиксирована только у одной крысы из 14 особей, получавших экстракт аралии, в то время как в группе контроля фибрилляция была отмечена у 8 крыс из 24 особей. Значительный процент (64 %) животных, получавших препарат аралии, был абсолютно устойчив к аритмогенному действию коронароокклюзии [16]. Вместе с тем курсовое введение аралии перед моделированием 45-минутной коронароокклюзии и 2-часовой реперфузии не влияло на величину очага некроза и размер зоны риска (зона ишемии). У животных, получавших экстракт аралии, имелась лишь тенденция к уменьшению соотношения зона некроза/зона риска [16]. Механизм антиаритмического действия *Extr. Araliae* остается неизвестным. По всей видимости, он связан с присутствием в экстракте

аралии тритерпеновых сапонинов, которые принято считать основным действующим началом *Aralia mandshurica* [56, 73, 81]. В заключение, следует отметить, что кардиоваскулярные эффекты *Aralia mandshurica* остаются практически неизученными.

Кардиопротекторные и антиаритмические эффекты *Extr. Eleutherococcus senticosus* (*Acanthopanax senticosus* Harms). Кардиопротекторный эффект *Extr. Eleutherococcus senticosus* на модели эмоционально-болевого стресса впервые был обнаружен нами в 1992 г. Результаты этого исследования были опубликованы в 1993 г. [20]. Эмоционально-болевого стресс (ЭБС, 6 ч) у крыс моделировали методом О. Desiderato и соавт. [47]. Стрессорные повреждения кардиомиоцитов оценивали по аккумуляции в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата. Стресс вызывал существенное увеличение накопления в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата [20]. Предварительное курсовое введение элеутерококка (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) вызывало снижение в 2,5 раза стресс-индуцированного захвата радиофармпрепарата [20], что свидетельствует о выраженном антистрессорном, кардиопротекторном эффекте *Extr. Eleutherococcus*. Курсовое введение элеутерококка повышает устойчивость сердца не только к стрессу, но и токсическому действию катехоламинов. Так, нами установлено, через 24 ч после инъекции D, L-изопротеренола (40 мг/кг подкожно) накопление в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата увеличивается в 5 раз [16]. У крыс, получавших элеутерококк, аккумуляция ^{99m}Tc -пирофосфата в сердце увеличивается только в 3 раза [16]. Курсовое введение элеутерококка (1 мл/кг внутрь в течение 8 дней) вызывало увеличение резистентности сердца к аритмогенному действию адреналина [17]. В литературе отсутствуют данные о способности биологически активных веществ элеутерококка блокировать адренорецепторы, поэтому есть основания предполагать, что *Extr. Eleutherococcus* противодействует кардиотоксическому влиянию на сердце катехоламинов на уровне внутриклеточных сигнальных систем, снижающих синтез цАМФ аденилатциклазой, сопряженной с β -адренорецепторами. В этой связи следует упомянуть общеизвестный факт, что активация любых рецепторов, сопряженных с G_i -белками, приводит к ингибированию аденилатциклазы этими белками. Ингибирующий эффект особенно выражен в условиях активации аденилатциклазы катехоламинами. К подобным, супрессирующим аденилатциклазу рецепторам, относятся опиоидные рецепторы [19]. Исходя из вышесказанного, мы предположили, что антиадренергический эффект *Extr. Eleutherococcus* мог быть следствием активации опиоидных рецепторов. Действительно, нами установлено, что блокада названных рецепторов налоксоном (2 мг/кг) приводит к полному исчезновению антиаритмического и кардиопротекторного эффекта элеутерококка [16]. Мы далеки от мысли, что элеутерозиды или другие биологически активные вещества элеутерококка являются агонистами ОР, по всей видимости, курсовое введение *Extr. Eleutherococcus* стимулирует синтез опиоидных пептидов, обеспечивающих кардиопротекторное и антиаритмическое действие фитоадаптогена. Действительно, нами установлено, что 8-дневное введение крысам

Extr. Eleutherococcus увеличивает уровень агониста ОР β -эндорфина в 3 раза [14]. Вполне возможно, что названный опиоидный пептид является эндогенным медиатором антиадренергического действия элеутерококка.

Представленные выше данные позволили нам предположить, что курсовое введение экстракта элеутерококка может повышать устойчивость сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии. Однако выполненные нами эксперименты не подтвердили это предположение. Оказалось, что 5-дневное введение сухого экстракта элеутерококка (16 мг/кг) не влияет на аритмогенный эффект 45-минутной коронароокклюзии и не изменяет отношение зона некроза/зона риска [16]. Возможно, что неудача эксперимента связана с недостаточной дозой препарата и в дозе выше 16 мг/кг препарат, подобно другим фитоадаптогенам (женьшень, аралия, родиола), будет оказывать антиаритмический и кардиопротекторный эффект. В пользу наличия антиаритмического эффекта у элеутерококка говорят данные китайских исследователей, которые обнаружили антиаритмический эффект адаптогена в опытах *in vivo* и *in vitro* [58, 77]. Так, в экспериментах, выполненных на изолированном перфузируемом по Лангендорфу сердце крысы, показано, что добавление в перфузионный раствор сухого экстракта *Eleutherococcus senticosus* предупреждает появление желудочковой фибрилляции и желудочковой тахикардии, которые индуцировали с помощью коронароокклюзии и реперфузии [58, 77]. Данные литературы говорят о том, что экстракт *Eleutherococcus senticosus* может оказывать цитопротекторный эффект на модели ишемии-реперфузии сердца и головного мозга [41, 74, 75]. В опытах, выполненных на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда, показано, что внутривенная инъекция сапонины, выделенного из листьев *Eleutherococcus senticosus* (25 мг/кг), снижает размер очага инфаркта и снижает в крови уровень маркеров некроза (креатинкиназа, лактатдегидрогеназа) [74]. Исследователи из Жилиньского университета изучали кардиопротекторные свойства суммарной фракции сапонинов *Eleutherococcus senticosus* на модели коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (2 ч) у крыс [75]. Сапонины вводили внутривенно после 30-минутной коронароокклюзии (25, 50 и 100 мг/кг). Оказалось, что сапонины *Eleutherococcus senticosus* уменьшают размер очага инфаркта, одновременно в крови животных уменьшается уровень продуктов перекисного окисления липидов, активность креатинкиназы и лактатдегидрогеназы [75]. Кроме того, у крыс, получавших сапонины, была зафиксирована более низкая концентрация в крови эндотелина, ангиотензина II, тромбоксана A_2 и более высокая концентрация простаглицлина по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных с инфарктом миокарда [75]. Авторы предполагают, что кардиопротекторный эффект сапонинов элеутерококка связан с изменением уровня перечисленных биологически активных веществ в крови и тканях крыс [75]. Экстракт элеутерококка обладает нейротекторными свойствами. На модели окклюзии (90 мин) и реперфузии (24 ч) средней мозговой артерии у крыс показано, что внутрибрюшинное введение сухого экстракта из корней *Eleuthe-*

rococcus senticosus (100 мг/кг) вызывает уменьшение размера очага некроза на 36 % [41]. Указанная модель ишемического и реперфузионного повреждения мозга сходна с моделью ишемического и реперфузионного повреждения сердца. Представленные данные говорят о наличии у элеутерококка кардиопротекторных свойств. Однако эти свойства проявляются, по-видимому, в дозировках, составляющих около 100 мг/кг.

Остается неизвестным, как влияет хроническое введение *Extr. Eleutherococcus* на насосную функцию сердца в условиях ишемии-реперфузии, как изменяет фитоадаптоген электрическую стабильность сердца при постинфарктном кардиосклерозе, не ясно, как влияет элеутерококк на течение гипертонической болезни, а без этих данных трудно говорить о широком внедрении *Extr. Eleutherococcus* в кардиологическую практику. Вместе с тем следует отметить, что имеются отдельные сообщения о положительном опыте использования *Extr. Eleutherococcus* в комплексной терапии ИБС [5]. Клинические испытания *Extr. Eleutherococcus senticosus*, выполненные пекинскими исследователями, показали, что этот препарат снижает уровень холестерина в сыворотке крови больных атеросклерозом и уменьшает индекс атерогенности у этих пациентов [71]. К сожалению, положительный опыт применения элеутерококка у больных ИБС пока не получил подтверждения в независимых исследованиях. Имеются данные о том, что *chiisanogenin* (биологически активный компонент экстракта элеутерококка) способен подавлять агрегацию тромбоцитов [53]. Такой же эффект оказывают сапонины близкого элеутерококку вида *Acanthopanax gracilistylus* [46]. Установлено, что чиизаногенин по антиагрегационной активности в 50 раз превосходит аспирин [53], который повсеместно применяется для профилактики инсульта и инфаркта миокарда. Этот факт свидетельствует о том, что *Extr. Eleutherococcus* может оказаться более эффективным по сравнению с аспирином средством профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Водный экстракт элеутерококка вызывает вазорелаксацию изолированных артерий подопытных животных [57]. Если подобный эффект сохраняется *in vivo*, то *Extr. Eleutherococcus* может найти применение в лечении гипертонической болезни. Приведенные данные говорят о целесообразности изучения клинической эффективности препаратов элеутерококка у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выше речь шла главным образом о профилактическом применении препаратов элеутерококка на различных моделях сердечно-сосудистой патологии. А может ли препарат положительно повлиять на процесс постинфарктного ремоделирования сердца? Ясного ответа на этот вопрос пока нет, но некоторые косвенные данные говорят о том, что биологически активные вещества элеутерококка могут оказать позитивное влияние на процесс регенерации инфарктированного сердца. Установлено, внутрибрюшинное введение суммы элеутерозидов в течение 3 суток мышам с частичной гепатэктомией стимулирует регенерацию печени [8]. Экстракт элеутерококка усиливает гемопоэз у мышей, подвергнутых облучению [65]. Эти факты говорят о способности препаратов элеутерококка стимулировать регенеративные процессы в органах и

тканях. Первое краткое сообщение о способности фитоадаптогена положительно влиять на процесс постинфарктного ремоделирования сердца было опубликовано в 1981 г. [1]. Экстракт элеутерококка вводили (1 мл/кг подкожно) крысам в течение 15 дней после коронароокклюзии [1]. Аневризма инфарктированного миокарда была отмечена у 45 % крыс контрольной группы, а у особей, получавших адаптоген, это показатель был равен 13 % [1]. Экстракт *Eleutherococcus* увеличивает количество белка и ДНК в миокарде крыс с коронароокклюзией [2], что говорит об усилении регенерации инфарктированного сердца. Представленные данные свидетельствуют о способности *Extr. Eleutherococcus* блокировать постинфарктное ремоделирование сердца. К сожалению, авторы работы не исследовали влияние элеутерококка на насосную функцию и электрическую стабильность инфарктированного миокарда, поэтому работа не создает целостной картины о влиянии элеутерококка на регенерацию инфарктированного миокарда. Кроме того, результаты работы до сих пор не подтверждены в независимых исследованиях, поэтому вопрос о влиянии *Extr. Eleutherococcus* на процесс постинфарктного ремоделирования сердца остается открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог сказанному, попытаемся акцентировать внимание читателя на тех вопросах и проблемах, которые еще ждут своего решения. Начнем с экспериментальных работ, которые еще потребуются выполнить, чтобы составить целостную картину об антиаритмической и кардиопротекторной активности препаратов *Leuzeae carthamoides*, *Araliae mandshurica*, *Eleutherococcus senticosus*. Необходимо выяснить, как влияет экстракт *Leuzeae carthamoides* на отношение ЗН/ЗР, нарушения ритма сердца и насосную функцию миокарда, подвергнутого воздействию ишемии-реперфузии. Требуется оценить эффект экстракта *Araliae mandshurica* на насосную функцию миокарда после ишемии-реперфузии. Используя различные дозировки экстракта элеутерококка, необходимо проверить эффект фитоадаптогена на отношение ЗН/ЗР, нарушения ритма сердца и насосную функцию миокарда после воздействия коронароокклюзии и реперфузии. Следует оценить эффект всех трех адаптогенов на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и состояние электрической стабильности сердца у животных с постинфарктным кардиосклерозом. Требуется изучить влияние препаратов *Leuzeae carthamoides*, *Araliae mandshurica*, *Eleutherococcus senticosus* на течение экспериментального атеросклероза. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях необходимо, прежде всего, оценить влияние названных фитоадаптогенов на течение атеросклероза и гипертонической болезни. Следующим этапом могли бы стать клинические испытания, направленные на изучение эффективности применения фитоадаптогенов с лечебной целью у больных стенокардией, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и желудочковыми аритмиями. В случае успеха экспериментальных исследований можно было бы обсуждать вопрос о применении фитоадаптогенов для профилактики

постинфарктного ремоделирования сердца или для профилактики послеоперационной реперфузионной сократительной дисфункции сердца у кардиохирургических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Н. Афанасьева, *Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах*, Владивосток (1981), сс. 34 – 39.
2. Т. Н. Афанасьева, А. А. Кривчик, Т. П. Куртасова, *Новые данные об элеутерококке: Материалы Второго Международ. симпозиума по элеутерококу*, Москва (1984), Владивосток (1986), сс. 81 – 89.
3. Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев, В. Г. Савченко, *Кардиология*, **43**(3), 7 – 12 (2003).
4. И. И. Брехман, *Женьшень*, Медгиз, Ленинград (1957).
5. Л. Х. Гаркави, А. П. Шепелев, О. В. Татков, А. А. Марьяновский, *Воен. мед. ж.*, **321**(9), 42 – 47 (2000).
6. В. В. Горбачев, *Практическая кардиология*. В. В. Горбачева (ред.) *Высшая школа*, Минск (1997), сс. 127 – 326.
7. И. В. Дардымов, *Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия)*, Наука, Москва (1976).
8. И. В. Дардымов, Э. И. Хасина, *Элеутерококк: Тайны “панацеи”*, Наука, СПб. (1993).
9. А. В. Крылатов, Н. А. Бернацкая, Л. Н. Маслов и др., *Рос. физиол. ж.*, **88**(5), 560 – 567 (2002).
10. Н. В. Лазарев, *Казан. мед. ж.*, **5**, 7 – 12 (1961).
11. Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина, М. А. Розин, *Пат. физиол.*, **4**, 16 – 21 (1959).
12. Ю. Б. Лишманов, Ж. В. Трифонова, А. Н. Цибин и др., *Бюл. экпер. биол.*, **103**(4), 422 – 424 (1987).
13. Ю. Б. Лишманов, Л. В. Маслова, Л. Н. Маслов, Е. Н. Даньшина, *Бюл. экпер. биол.*, **116**(8), 175 – 176 (1993).
14. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца*, Изд-во Том. ун-та, Томск (1994).
15. Ю. Б. Лишманов, Н. В. Нарыжная, Л. Н. Маслов, *Опиоидергическое звено морфофункциональных изменений миокарда при стрессе и адаптации*. Изд-во “Красное знамя”, Томск, (2003).
16. Л. А. Маймескулова, *Progress in Biomed. Res.*, **4**(Suppl. A), Abstract, 12 (1999).
17. Л. А. Маймескулова, Л. Н. Маслов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(4), 29 – 31 (2000).
18. Л. Н. Маслов, В. В. Рябов, С. И. Сазонова, *Усп. физиол. наук*, **35**(3), 50 – 60 (2004).
19. Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Н. В. Соленкова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(4), 70 – 80 (2005).
20. Л. В. Маслова, Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Бюл. экпер. биол.*, **115**(3), 269 – 271 (1993).
21. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей*, Медицина, Москва (1972).
22. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей*, ООО “Новая волна”, Москва (2002).
23. Ф. З. Меерсон, *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца*, Медицина, Москва (1984).
24. В. И. Метелица, *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*, БИНОМ, Невский Диалект, Москва, СПб. (2002).
25. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая (золотой корень)*. 4-е изд., перераб. и доп., Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).
26. Г. Селье, *Очерки об адапционном синдроме*. Пер. с англ. В. И. Кандрора, А. А. Рогова. М. Г. Дурмишьяна (ред.), Медгиз, Москва (1960).
27. А. В. Смирнов, *Экспер. клин. фармакол.*, **59**(2), 77 – 80 (1996).
28. С. Я. Соколов, *Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей*. Медицинское информационное агентство, Москва (2000).
29. А. С. Сыркин, *Инфаркт миокарда*, Медицинское информационное агентство, Москва (2003).
30. В. Н. Сыров, А. Г. Курмуков, *Фармакол. токсикол.*, **39**(6), 690 – 693 (1976).
31. В. Н. Сыров, С. С. Насырова, З. А. Хушбактова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(3), 41 – 44 (1997).
32. A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, R. Bussani, et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, **33**(8), 662 – 668 (2003a).
33. A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, R. Bussani, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41**(5), 753 – 760 (2003b).
34. P. Anversa, W. Cheng, Y. Liu, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **93**(Suppl. 3), 8 – 12 (1998).
35. A. A. Armoundas, R. Wu, G. Juang, et al., *Pharmacol Ther.*, **92**(2 – 3), 213 – 230 (2001).
36. T. Backlund, E. Palojoki, A. Saraste, et al., *Diabetologia*, **47**(2), 325 – 330 (2004).
37. S. Banerjee, X. L. Tang, Y. Qiu, et al., *Am. J. Physiol.*, **277**(6 Pt 2), H2488 – H2494 (1999).
38. J. J. Bax, A. F. L. Schinkel, E. Boersma, et al., *Circulation*, **110**, II-18-II-22 (2004).
39. M. A. Bogoyevitch, *Cardiovasc. Res.*, **63**(2), 208 – 216 (2004).
40. B. R. Brodie, T. D. Stuckey, D. B. Muncy, et al., *Am. Heart J.*, **145**(4), 708 – 715 (2003).
41. Y. Bu, Z. H. Jin, S. Y. Park, et al., *Phyther. Res.*, **19**(2), 167 – 179 (2005).
42. R. Bussani A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, et al., *J. Clin. Pathol.*, **56**, 1 – 6 (2003).
43. Z. Cai and G. L. Semenza, *Circulation*, **109**, 2050 – 2053 (2004).
44. L. Calvillo, R. Latini, J. Kajstura, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**(8), 4802 – 4806 (2003).
45. R. W. F. Campbell, *Management of acute myocardial infarction*, D. Julian, E. Braunwald (eds.), WB Saunders Company Ltd, London, 223 – 240 (1994).
46. X. C. Chen, L. Xia, S. Hu, and G. Huang, *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **17**(6), 523 – 526 (1996).
47. O. Desiderato, J. McKinnon, and H. Hisson, *J. Comp. Physiol.*, **87**, 208 – 211 (1974).
48. Y. H. Du, J. Peng, Z. Z. Huang, et al., *Int. J. Cardiol.*, **93**(1), 49 – 54 (2004).
49. F. Eefting, B. Rensing, J. Wigman, et al., *Cardiovasc. Res.*, **61**(3), 414 – 426 (2004).
50. R. M. Fryer, J. E. Schultz, A. K. Hsu, and G. J. Gross, *Am. J. Physiol.*, **275**, H2009 – H2115 (1998).
51. W. R. Ginks, H. D. Sybers, P. R. Maroko, et al., *J. Clin. Invest.*, **51**(10), 2717 – 2723 (1972).
52. M. Harada, Y. Qin, H. Takano, et al., *Nature Med.*, **11**(3), 305 – 311 (2005).
53. J. L. Jin, S. Lee, Y. Y. Lee, et al., *Planta Med.*, **70**(6), 564 – 566 (2004).
54. J. Kajstura, W. Cheng, K. Reiss, et al., *Lab. Invest.*, **74**(1), 86 – 107 (1996).
55. H. J. Kang, H. S. Kim, S. Y. Zhang, et al., *Lancet*, **363**(9411), 751 – 756 (2004).
56. J. S. Kim, S. H. Shim, S. Chae, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **53**(6), 696 – 700 (2005).
57. C. Y. Kwan, W. B. Zhang, S. M. Sim, et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **369**(5), 473 – 480 (2004).
58. Y. Liu, M. Yan, T. Wang, et al., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **15**(8), 494 – 496 (1990).
59. H. Lowel, A. Dobson, U. Keil, B. Herman, et al., *Circulation*, **88**(6), 2524 – 2531 (1993).

60. Y. C. Lu, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **65**(12), 750 – 753 (1985).
61. Y. C. Lu, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, **22**(1), 42 – 45 (1993).
62. P. R. Maroko and E. Braunwald, *Ann. Intern. Med.*, **79**(5), 720 – 733 (1973).
63. G. Miliauskas, T. A. van Beek, P. de Waard, et al., *J. Nat. Prod.*, **68**(2), 168 – 172 (2005).
64. D. G. Miller and S. Mallov, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **7**, 139 – 145 (1977).
65. T. Miyanomae and E. Frindel, *Exp. Hematol.*, **16**(9), 801 – 806 (1988).
66. D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(18), 10344 – 10349 (2001).
67. M. A. Pfeffer and E. Braunwald, *Circulation*, **81**, 1161 – 1172 (1990).
68. A. Pourjabbar, T. G. Parker, Q. T. Nguyen, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **288**, H1997 – H2005 (2005).
69. K. A. Reimer and R. B. Jennings, *Am. J. Cardiol.*, **55**(3), 107B – 115B (1985).
70. M. M. Rasmussen, K. A. Reimer, R. A. Kloner, and R. B. Jennings, *Circulation*, **56**(5), 794 – 798 (1977).
71. Z. Shi, C. Liu, and R. Li, *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, **10**(3), 155 – 156 (1990).
72. G. Simonis, M. U. Braun, M. Kirrstetter, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **41**(5), 780 – 777 (2003).
73. S. J. Song, N. Nakamura, C. M. Ma, et al., *Phytochemistry*, **56**(5), 491 – 497 (2001).
74. D. Y. Sui, Z. Z. Lu, L. N. Ma, and Z. G. Fan, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **19**(12), 746 – 747 (1994).
75. D. Y. Sui, S. C. Qu, X. F. Yu, et al., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **29**(1), 71 – 74 (2004).
76. J. F. Symes, I. M. Arnold, and P. E. Blundell, *Can. J. Surg.*, **16**(4), 275 – 283 (1973).
77. B. J. Tian, T. L. Gao, and Z. L. Song, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **14**(8), 493 – 495 (1989).
78. J. G. Webb, A. M. Lowe, T. A. Sanborn, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **42**(8), 1380 – 1306 (2003).
79. M. Wong, L. Staszewsky, R. Latini, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**(11), 2022 – 2027 (2004).
80. Y. H. Zhang, H. Q. Wang, *Pharmazie*, **56**(10), 828 – 829 (2001).
81. M. L. Zou, S. L. Mao, S. M. Sang, et al., *Nat. Prod. Lett.*, **15**(3), 157 – 161 (2001).

Поступила 14.09.06

CARDIOPROTECTIVE AND ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF PREPARATIONS FROM *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica*, and *Eleutherococcus senticosus*

L. N. Maslov^{1, 2} and N. V. Guzarova¹

¹ Institute of Cardiology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Kievskaya 111, Tomsk, 634012 Russia;

² Tomsk State Pedagogical University, Komsomol'skii prospect 75, Tomsk, 634041 Russia

e-mail: Maslov@cardio.tsu.ru;

It is established that pretreatment with *Leuzea carthamoides* extract (LCE) (1 ml/kg per os during 8 days) prevents the development of stress-induced (6-hr painful-emotional stress) damage of the rat heart. A chronic administration of LCE (1 ml/kg per os during 8 days) increased the cardiac tolerance to the cardiotoxic action of D, L-isoproterenol and the arrhythmogenic action of epinephrine. Pretreatment with naloxone (2 mg/kg) completely eliminated the cardioprotective effect LCE and attenuated but not abolished the antiarrhythmic effect of the phytoadaptogen. A chronic administration of LCE elevated the level of β -endorphin levels in the rat blood plasma. It is suggested that the cardioprotective effect of LCE is related to an increase in the level of opioid peptides, which produce stimulation of the opioid receptors. It is also established that preliminary chronic administration of *Aralia mandshurica* extract (AME) increases the cardiac resistance to the arrhythmogenic action of a 45-min coronary artery occlusion, but has no effect on the necrosis/risk area ratio. A pretreatment with *Eleutherococcus senticosus* extract (ESE) (1 ml/kg per os during 8 days) prevented the stress-induced damages of the rat heart. A chronic administration of ESE increased the cardiac tolerance to the cardiotoxic action of D, L-isoproterenol and the arrhythmogenic action of epinephrine. The pretreatment with naloxone (2 mg/kg) completely eliminated both the cardioprotective action and the antiarrhythmic effect of the phytoadaptogen. A chronic administration of ESE increased the β -endorphin level in the rat blood plasma. It is suggested that the cardioprotective and antiarrhythmic effects of ESE is also related to an increase in the endogenous opioid peptide levels. A chronic administration of ESE had no effect on the arrhythmogenic effect of a 45-min coronary artery occlusion and did not change the necrosis/risk area ratio in rats.