

УДК 582.711.16:615.451.16

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

© 2015 А.М. Темирбулатова¹, Л.П. Лежнева¹, З.Д. Хаджиева¹, В.Е. Погорелый¹,
Т.Н. Глижова², Н.В. Никитина¹

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал
Волгоградского государственного медицинского университета

² Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь

Поступила в редакцию 18.05.2015

Разработана технология экстракта родиолы розовой, проведено определение острой токсичности полученных экстрактов. Изучено влияние экстракта на системное артериальное давление и мозговой кровоток. Установлено, что курсовое введение экстракта родиолы розовой эффективно при ишемии мозга. Биологически активные вещества экстракта способствуют восстановлению ауторегуляторных реакций мозговых сосудов в постишемическом периоде.

Ключевые слова: *экстракт, родиола розовая, ишемия мозга*

Актуальность использования лекарственных растений возросла в последние десятилетия в связи с применением в медицине синтезированных препаратов с многочисленными противопоказаниями и побочными действиями. На сегодняшний день остро встает вопрос в обеспечении профилактической медицины высокоэффективными лекарственными и лечебно-профилактическими препаратами, способными регулировать адаптивные модификации, направленные на поддержание динамического равновесия, психических и физических функций человека в условиях постоянно изменяющихся природных и социальных факторов. Источником получения таких препаратов являются лекарственные растения и другие биообъекты, созданные природой [2, 3]. Препараты-адаптогены широко используются в медицине благодаря способности стимулировать защитные силы организма и, тем самым, повышать его работоспособность и сопротивляемость к неблагоприятным внешним факторам [5]. Одним из интересных растений в лекарственном отношении является родиола розовая, из корней и корневищ которой получают фитопрепараты – настойку и экстракт жидкий.

Темирбулатова Анна Михайловна, кандидат фармацевтических наук, сотрудник кафедры технологии лекарств. E-mail: anna_vladimir@inbox.ru

Лежнева Лариса Петровна, кандидат фармацевтических наук, сотрудник кафедры технологии лекарств

Хаджиева Зара Джамалеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии лекарств

Погорелый Василий Ефимович, доктор биологических наук, сотрудник кафедры фармакологии

Глижова Тамара Николаевна, кандидат фармацевтических наук, сотрудник кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации

Никитина Наталья Владимировна, кандидат фармацевтических наук, сотрудник кафедры технологии лекарств

Цель исследования: изучение острой токсичности и влияние экстракта родиолы розовой жидкого на системное артериальное давление и мозговой кровоток в условиях экспериментальной ишемии головного мозга, а также на ауторегуляторные реакции мозговых сосудов после ишемии головного мозга.

Определение острой токсичности экстракта родиолы розовой жидкого проводили по методу Кербера. Испытания проводили на крысах (линии Вистар). Жидкие экстракты родиолы розовой, полученные по промышленной и разработанной нами технологии, вводили путем принудительного зондирования из расчета на 1 кг массы животного. Наблюдение за животными вели 48 часов. В качестве контроля использовали 35% спирт этиловый. При этом наблюдали, что при введении небольших доз экстракта изменялись такие поведенческие реакции как возбудимость, агрессивность. У животных уменьшалась двигательная активность, реакции на прикосновение и болевое раздражение, угнетались реакции на изменение окружающей обстановки. При увеличении дозы возникало беспокойство животного, переход из одного положения в другое, чередуя передвижение и лежание, пространственная дезориентация, спотыкание о предметы. Снижался тонус тела и конечностей, уменьшалась сила хватки. Из реакций вегетативного профиля наиболее выраженным было снижение темпа дыхания.

При введении больших доз у животных наступал сон и быстрая смерть (в течение 24 часов после введения жидкого экстракта). Описанная выше картина фармакологических эффектов характерна для спирта этилового, соответствующей концентрации его в экстракте родиолы розовой жидком. Это свидетельствует о действии этого компонента в испытуемых дозах. ЛД₅₀ рассчитывали по методу Кербера (ЛД₅₀ – доза испытуемого вещества, вызывающая летальный исход у 50 % животных из группы):

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma(zd)}{n}$$

где LD_{100} – доза испытуемого вещества, которая вызывает летальный исход у всей группы животных; Z – среднее арифметическое из числа животных, у которых наблюдался учитываемый эффект под влиянием каждой двух смежных доз; d – интервал между каждыми двумя смежными дозами; n – число животных в каждой группе.

Для расчета величины стандартной ошибки использовали формулу Геддама:

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{KSd}{n}}$$

где S – стандарт распределения, который находим из графика, построенного на основании частот, непосредственно выявленных в эксперименте и рассчитанного по формуле:

$$S = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

Таблица 1. Результаты исследования токсичности экстрактов родиолы розовой жидких и 35% спирта этилового

Наименование препарата	Дозы мг/кг	Количество животных			Z	zd	LD ₅₀ г/кг
		в группе, шт	выжило, шт	погибло, шт			
35 % спирт этиловый	30	6	6	0	0,5	2,5	38,78±1,7
	35	6	5	1	2,0	10,0	
	40	6	3	3	3,5	17,5	
	45	6	2	4	5,0	25,0	
	50	6	0	6			
Экстракт родиолы розовой жидкий 1:1	30	6	6	0	0,5	2,5	38,02±1,33
	35	6	5	1	2,0	10,0	
	40	6	3	3	4,0	20,0	
	45	6	1	5	5,5	27,5	
	50	6	0	6			
Экстракт родиолы розовой жидкий 1:1,7	30	6	6	0	1,0	5,0	38,82±1,7
	35	6	4	2	2,0	10,0	
	40	6	4	2	3,0	15,0	
	45	6	2	4	5,0	25,0	
	50	6	0	6			

Найденные из графика LD_{16} и LD_{84} соответственно составляли: для 35 % спирта этилового – 33,8 и 47,0; для экстракта родиолы розовой жидкого (1:1) – 33,2 и 41,5; для экстракта родиолы розовой жидкого (1:1,7) – 33,0 и 46,5. Рассчитанная на этом основании LD_{50} для крыс экстракта родиолы розовой жидкого 1:1 – 38,02±1,33 г/кг, экстракта родиолы розовой жидкого 1:1,7 – 38,82±1,7 г/кг, а для спирта этилового соответствующей концентрации – 38,78±1,7 г/кг. Таким образом, экстракт родиолы розовой жидкий при внутрижелудочном изучении острой токсичности относится к 3 классу опасности – веществам малоопасным [1].

Следующий этап наших исследований – влияние экстракта родиолы розовой жидкого на системное артериальное давление и мозговой кровоток в условиях экспериментальной ишемии головного мозга, а также на ауторегуляторные реакции мозговых сосудов после ишемии головного мозга [4, 7]. Эксперименты проведены на наркотизированных нембуталом животных при искусственной вентиляции легких. Системное артериальное давление (САД) измеряли электроманометром в общей сонной артерии. Объемную скорость мозгового кровотока (МК) регистрировали методом водородного клиренса в стоке венозных синусов и

оценивали по кривой изменения напряжения кислорода на электроде полярографическим способом. Ишемии мозга вызывали пережатием обеих сонных артерий на 10-15 минут на фоне системной артериальной гипотензии.

Экстракт родиолы розовой вводили зондом в желудок из расчета 1/10 и 1/50 от LD_{50} на 1 кг массы тела после ишемии мозга (терапевтическое введение) [4]. Терапевтическое введение экстракта родиолы розовой жидкого в дозе 1/10 от LD_{50} достоверно снижало мозговой кровоток и нивелировало фазу постишемической гиперемии мозга на 5-15 минуте постишемического периода. Падение мозгового кровотока не связано со снижением САД, т.к. изменения последнего показателя несколько меньше изменений мозгового кровотока. Во вторую фазу постишемического периода (30-60 минут) мозговой кровоток был также ниже аналогичных показателей в контрольных опытах. САД в постишемическом периоде снижалось в большей степени, чем в контрольных опытах. Подобные изменения мозгового кровотока и САД наблюдались в серии опытов при введении экстракта родиолы розовой жидкого в меньшей дозе (1/50 от LD_{50}).

Следовательно, терапевтическое введение экстракта родиолы розовой жидкого препятствовало развитию, как первой, так и второй фазы изменений мозгового кровотока, характерных для постишемического периода. На 60-й минуте постишемического периода наблюдается достоверное увеличение мозгового кровотока по сравнению с контролем, хотя артериальное давление в этот пе-

риод достоверно снижается по сравнению с контролем, достоверное уменьшение сопротивление сосудов мозга свидетельствует о прямом сосудорасширяющем действии биологически активных веществ экстракта родиолы розовой жидкого на сосуды мозга. Данные представлены в табл. 2. Динамика мозгового кровотока под влиянием исследуемого экстракта представлена на рис. 1.

Таблица 2. Влияние экстракта родиолы розовой жидкого (1:1,7) на МК, САД и ССМ после ишемии мозга

	Исходные показатели	Изменения показателей в % от исходного уровня			
		5 мин	15 мин	30 мин	60 мин
исследуемые показатели и их изменение в контрольных опытах					
МК	101,4 ± 8,4 мл/100г/мин	+27,8±5,1°	+3,2±4,6	-12,7±2,1°	-37,0±1,9°
САД	122,5 ± 3,9 мм рт.ст	-1,1±1,0	-2,9±1,1°	-7,2±2,2°	-5,2±2,2°
ССМ	124,0 ± 4,0 мм рт.ст./мл/ 100 г/мин	-23,2±4,0°	-3,7±6,0	+5,6±4,6	+41,1±9,9°
исследуемые показатели при профилактическом введении экстракта родиолы розовой жидкого					
МК	50,8 ± 6,8 мл/100г/мин	-13,4±6,3°*	18,9±6,8°*	-4,7±5,4	-19,2±5,4°*
САД	146,7 ± 2,1 мм рт.ст	-11,3±1,3°*	-13,7±0,2°*	-15,9±0,5°*	-22,6±1,6°*
ССМ	3,06 ± 0,3 мм рт. ст./мл/ 100 г/мин	+5,3±7,9*	+10,9±10,3	-10,3±5,2*	-2,1±5,8*

Примечание: – обозначены достоверные сдвиги в сравнении с исходным уровнем; - достоверные сдвиги относительно контроля (p < 0,05)

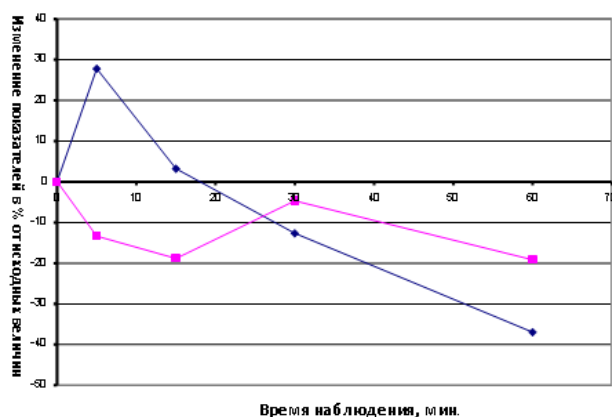


Рис. 1. Динамика изменений мозгового кровотока под влиянием экстракта родиолы розовой: ромб – контроль; квадрат – экстракт родиолы розовой жидкой. * - достоверные сдвиги относительно контроля P<0,05

Ауторегуляция МК является важнейшей особенностью мозгового кровоснабжения, обеспечивающей стабильность общего кровотока мозга в широком диапазоне колебаний САД. Благодаря феномену ауторегуляции мозг может функционировать на оптимальном уровне в зависимости от энергетических потребностей мозговых клеток, что особенно важно при ишемии мозга, которая сопровождается частичной или полной утратой ауторегуляции МК. В контрольной серии опытов у животных без ишемии мозга снижение САД до 60 мм рт.ст. сопровождалось снижением МК в среднем на 18,7% при более существенном снижении

сопротивления сосудов мозга на 37%. Это свидетельствует о способности мозговых сосудов сохранять регуляторные способности при изменении САД в этих пределах. Дальнейшее снижение САД до 40 мм рт.ст. сопровождалось значительным уменьшением МК в среднем на 37% при незначительном снижении сопротивления сосудов мозга. Следовательно, в контрольных опытах у intactных животных нижней границей ауторегуляции МК можно считать уровень САД в 60 мм рт.ст. Результаты представлены в табл. 3, 4 и 5. В контрольных опытах после ишемии головного мозга снижение САД до 100 мм рт.ст. приводило к достоверному уменьшению МК и увеличению сопротивления сосудов мозга по отношению к исходному уровню. Существенное увеличение при этом сосудистого сопротивления свидетельствует об изменении ауторегуляторных реакций мозговых сосудов. При дальнейшем снижении САД до 60 мм рт.ст. мозговой кровоток продолжал снижаться, следовательно, после ишемии мозга наблюдалось полное нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в пределах от 120 до 60 мм рт.ст.

Профилактическое введение экстракта родиолы розовой жидкого в течение 1 недели в дозе 1/10 от LD₅₀ показало его эффективность при ишемии мозга. Биологически активные вещества экстракта способствуют восстановлению ауторегуляторных реакций мозговых сосудов в постишемическом периоде до исходного уровня. В некоторых опытах при снижении САД от 120 до 60 мм.рт.ст. наблюдались гиперкомпенсаторные реакции. При

этом сопротивление в сосудах мозга снижалось даже в большей степени, чем в контрольных опытах до ишемии мозга, что способствовало

сохранению мозгового кровотока на постоянном уровне в указанных пределах изменения САД.

Таблица 3. Динамика изменений скорости мозгового кровотока, цереброваскулярного сопротивления (в % от исходного уровня, $M \pm m$, P) при ступенчатом снижении артериального давления до ишемии

Системное артериальное давление	Число опытов	Мозговой кровоток	Сопротивление сосудов мозга
исходные показатели			
мм рт.ст.	8	$113,3 \pm 7,6$ мл/100 г/мин	$1,09 \pm 0,07$ мм рт.ст./мл/100 г/мин
изменение показателей, %			
100	8	$-3,0 \pm 1,7$	$12,9 \pm 2,9^*$
80	8	$-8,8 \pm 1,2^*$	$-23,7 \pm 1,7^*$
60	8	$-18,7 \pm 1,5^*$	$-37,0 \pm 1,6^*$
40	8	$-37,0 \pm 1,8^*$	$-47,9 \pm 0,6^*$

Примечание: * - обозначены достоверные сдвиги относительно исходного уровня ($p < 0,05$)

Таблица 4. Динамика изменений скорости мозгового кровотока, цереброваскулярного сопротивления (в % от исходного уровня, $M \pm m$, P) при ступенчатом снижении артериального давления в контрольных опытах

Системное артериальное давление	Число опытов	Мозговой кровоток	Сопротивление сосудов мозга
исходные показатели			
мм рт.ст.	8	$107,6 \pm 7,6$ мл/100 г/мин	$1,32 \pm 0,68$ мм рт.ст./мл/100 г/мин
изменение показателей, %			
100	8	$-26,6 \pm 2,3^*$	$+18,8 \pm 3,6$
80	8	$-38,3 \pm 2,1^*$	$+13,8 \pm 4,0^*$
60	8	$-44,4 \pm 1,2^*$	$-6,8 \pm 4,3^*$
40	8	$-58,3 \pm 1,0^*$	$-25,5 \pm 3,4^*$

Примечание: * - обозначены достоверные сдвиги относительно контроля, до ишемии мозга, $p < 0,05$

Таблица 5. Динамика изменений скорости МК, цереброваскулярного сопротивления (в % от исходного уровня, $M \pm m$, P) при ступенчатом снижении артериального давления на фоне действия экстракта родиолы розовой жидкого (3,5 мл внутривенно)

Системное артериальное давление	Число опытов	Мозговой кровоток	Сопротивление сосудов мозга
исходные показатели			
мм рт.ст.	8	$45,2 \pm 4,9$ мл/100 г/мин	$2,87 \pm 0,15$ мм рт.ст./мл/100 г/мин
изменение показателей, %			
100	8	$+13,3 \pm 8,9^*$	$-27,9 \pm 4,6^*$
80	8	$+6,0 \pm 7,8^*$	$-38,6 \pm 3,3^*$
60	8	$+5,5 \pm 9,1^*$	$-53,1 \pm 3,6^*$
40	8	$-30,0 \pm 5,6^*$	$-53,3 \pm 3,2^*$

Примечание: * - обозначены достоверные сдвиги относительно контроля ($p < 0,05$)

Выводы: экстракт родиолы розовой жидкий при введении препятствует развитию постишемических церебральных феноменов мозгового кровотока и, тем самым, значительно улучшает гемодинамические показатели мозгового кровообращения после острой ишемии мозга. При профилактическом применении обладает церебропротекторным действием, способствуя восстановлению ауторегуляторных реакций сосудов мозга после острой транзиторной ишемии мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кузнецова, Л.С. Технологические исследования атравматичного раневого покрытия с соком подорожника и анализ адсорбции биологически активных веществ сока на коллагене / Л.С. Кузнецова, А.А. Глушко // Современные проблемы науки и образования. 2013. №6. С. 1026.
2. Лежнева, Л.П. Биофармация – теоретическая основа разработки и стандартизации рациональных лекарственных форм. Монография // Л.П. Лежнева, Л.С. Кузнецова, З.Д. Хаджиева. – Пятигорск: РИА-КМВ, 2011. 138 с.
3. Маринина, Т.Ф. Ресурсосберегающая технология хвоща полевого травы экстракта жидкого и разработка на его основе стоматологического клея / Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, И.И. Клишина, В.И. Погорелов // Известия Самарского науч. центра Российской академии наук. 2013. Т.15, № 3(2). С. 748-750.
4. Степанова, Э.Ф. Разработка и фармакотехнологические исследования сиропа композитного состава с экстрактом родиолы розовой / Э.Ф. Степанова, А.М. Темирбулатова, А.В. Пантюхин // Мат-лы науч. программы XII спец. выставки. Аптека -2005. 25-28 окт.2005г. – М., 2005. С. 99-100.
5. Темирбулатова, А.М. Разработка сиропа и технологическое исследование на базе корней и корней родиолы розовой / А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова // Успехи современного естествознания. 2006. № 3. С. 58-59.
6. Шаталова, Т.А. Разработка технологии и анализ экстракта листьев кизила жидкого / Т.А. Шаталова, А.Ю. Айрапетова, Л.А. Мичник и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, № 5. С. 768-770.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF RHODIOLA ROSEA EXTRACT

© 2015 А.М. Temirbulatova¹, L.P. Lezhneva¹, Z.D. Hadzhieva¹, V.E. Pogoreliy¹,
T.N. Glizhova², N.V. Nikitina¹

¹Pyatigorskiy Medical and Pharmaceutical Institute –
Branch of Volgograd State Medical University

²North Caucasian Federal University, Stavropol

The technology of Rhodiola rosea extract is developed, definition of acute toxicity of obtained extracts are held. The effect of an extract on systemic arterial pressure and cerebral blood flow was studied. It was found that the course introduction of Rhodiola rosea extract is effective at cerebral ischemia. Biologically active substances of the extract help to restore autoregulatory responses of cerebral vessels in the postischemic period.

Key words: *extract, Rhodiola rosea, cerebral ischemia*

Anna Temirbulatova, Candidate of Pharmacy, Fellow at the
Drugs Technology Department. E-mail:

anna_vladimir@inbox.ru;

Larisa Lezhneva, Candidate of Pharmacy, Fellow at the
Drugs Technology Department;

Zara Hadzhieva, Doctor of Pharmacy, Professor at the Drugs
Technology Department; Vasiliy Pogoreliy,

Doctor of Biology, Fellow at the Pharmacology Department;

Tamara Glizhova, Candidate of Pharmacy, Fellow at the
Department of Medical Biochemistry, Clinical Laboratory
Diagnostics and Pharmacy;

Nataliya Nikitina, Candidate of Pharmacy, Fellow at the
Drugs Technology Department