

# АДАПТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS* ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

УДК 615.322

<https://doi.org/10.7816/RCF17263-66>© С.М. Гуляев<sup>1</sup>, В.В. Тараскин<sup>2</sup>, Е.З. Урбанова<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, Улан-Удэ;<sup>2</sup> ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, Улан-УдэДля цитирования: С.М. Гуляев, В.В. Тараскин, Е.З. Урбанова. Адаптогенный эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* при ишемии головного мозга. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 63–66. <https://doi.org/10.7816/RCF17263-66>

Поступила: 10.04.2019

Одобрена: 15.05.2019

Принята: 19.06.2019

Целью исследования явилось определение адаптогенного влияния экстракта из корней *Phlojodicarpus sibiricus* при ишемическом воздействии на левое полушарие головного мозга. Эксперименты были проведены на крысах линии Вистар обоего пола массой 200–220 г. Одностороннюю ишемию головного мозга у животных вызывали путем перманентной окклюзии левой общей сонной артерии под эфирным наркозом. Адаптогенное противоишемическое действие экстракта *Ph. sibiricus* определяли по количеству десквамированных эндотелиоцитов, метаболитов оксида азота — нитритов в крови, по содержанию продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и активности антиоксидантной системы защиты в ткани головного мозга. Установлено, что экстракт *Ph. sibiricus* оказывает противоишемический эффект: уменьшает количество десквамированных эндотелиоцитов, повышает уровень оксида азота в крови ( $p \leq 0,05$ ), стимулирует ак-

тивность супероксиддисмутазы и каталазы, снижая интенсивность процессов липопероксидации и накопление малонового диальдегида в головном мозге при ишемическом воздействии ( $p \leq 0,05$ ). Превентивное введение крысам экстракта *Ph. sibiricus* оказывает адаптогенный эффект при односторонней ишемии головного мозга, заключающийся в уменьшении содержания десквамированных эндотелиоцитов, увеличении продукции оксида азота эндотелием, усилении антиоксидантной системы защиты и снижении интенсивности окислительных реакций в головном мозге. Адаптогенный эффект экстракта *Ph. sibiricus* обусловлен эндотелийпротективным и антиоксидантным действием.

◆ **Ключевые слова:** ишемия головного мозга; *Phlojodicarpus sibiricus*; *Pherulopsis distrix*; кумарины; адаптогенный эффект; эндотелий; оксид азота; антиоксидантное действие.

## ADAPTOGENIC EFFECT OF *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS* EXTRACT ON CEREBRAL ISCHEMIA

© S.M. Gulyaev<sup>1</sup>, V.V. Taraskin<sup>2</sup>, E.Z. Urbanova<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia;<sup>2</sup> Baikal Institute of Nature Management, SB RAS, Ulan-Ude, RussiaFor citation: Gulyaev SM, Taraskin VV, Urbanova EZ. Adaptogenic effect of *Phlojodicarpus sibiricus* extract on cerebral ischemia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):63-66. <https://doi.org/10.17816/RCF17263-66>

Received: 10.04.2019

Revised: 15.05.2019

Accepted: 19.06.2019

The aim of the study was to determine the adaptogenic effect of the extract from the roots of *Phlojodicarpus sibiricus* during ischemic influence on the left hemisphere of the brain. Experiments were conducted on Wistar rats of both sexes weighing 200-220 g. Unilateral cerebral ischemia was induced by permanent occlusion of the left common carotid artery under ether anesthesia. Adaptogenic anti-ischemic effect of *Ph. sibiricus* was determined by the number of desquamated endotheliocytes, nitrogen oxide metabolites – nitrites in the blood, by the content of lipid peroxidation products – malondialdehyde (MDA) and the activity of the antioxidant defense system in the brain tissue. It is established that *Ph. sibiricus* has an anti-ischemic effect, reduces the number of endotheliocytes desquamated, increases the level of nitric oxide in the blood

( $p \leq 0,05$ ), stimulates SOD and catalase activity, reducing the intensity of lipid peroxidation and the accumulation of MDA in the brain during ischemic exposure ( $p \leq 0,05$ ). Preventive administration of *Ph. sibiricus* extract has an adaptogenic effect in unilateral cerebral ischemia, which consists in reducing desquamated endotheliocytes, increasing the production of nitric oxide by endothelium, increasing the antioxidant defense system and reducing the intensity of oxidative reactions in the brain. Adaptogenic effect of *Ph. sibiricus* extract is caused by endothelium protective and antioxidant effects.

◆ **Keywords:** cerebral ischemia; *Phlojodicarpus sibiricus*; *Pherulopsis distrix*; coumarins; adaptogenic effect; endothelium; nitric oxide; antioxidant action.

### ВВЕДЕНИЕ

Инсульт примерно в 80 % случаев развивается вследствие цереброваскулярной ишемии, обуслов-

ленной атеросклеротическими изменениями или тромбозом в сонных или церебральных артериях [1, 3]. При стенозе/окклюзии пораженной сонной

артерии компенсация гипоперфузии полушария головного мозга в определенной степени может быть достигнута путем восполнения кровотока через коллатеральные сосуды виллизиева круга, наружной сонной артерии, а также лептоменингеальные анастомозы [19]. Однако цереброваскулярные возможности ограничены и уровень кровоснабжения в некоторых участках мозга может быть недостаточным. Кроме того, гемодинамически значимые изменения вызывают системные вазоконстрикторные реакции, расстройства микроциркуляции, что неизбежно приводит к окислительному стрессу [7, 18]. Строго говоря, нарушения мозгового кровообращения — это стрессовое повреждение мозга вследствие дисбаланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных реакций, а также гиперпродукции свободных радикалов и ослабление антиоксидантной защиты. Для уменьшения вышеописанного дисбаланса целесообразно применять средства, оказывающие вазодилатирующее и антиоксидантное действие. Перспективными в этом плане можно считать средства из лекарственных растений. Они, как правило, обладают широким спектром фармакологических свойств и малой токсичностью. Так, вздутоплодник сибирский (*Phlojodicarpus sibiricus* Fisch. Koso-Pol.) и феруловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* Bunge Pimenov), прежнее название — вздутоплодник Турчанинова (*Phlojodicarpus turczaninonii* Sipl.), применяют при сердечно-сосудистой патологии, заболеваниях желудка и легких, некоторых неврологических расстройствах [8]. Кумариновые соединения, содержащиеся в корнях данных растений, обладают спазмолитическим, антиоксидантным и нейромодулирующими свойствами [2, 10, 17].

Целью исследования явилось определение адаптогенного влияния экстракта из корней *Phlojodicarpus sibiricus* при ишемии головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, содержащихся в условиях вивария при естественном освещении, температуре +25 °С, на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде и пище. Опыты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), приказом МЗ РФ № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» (19.06.2003). Животные были распределены на три группы (в каждой группе было по шесть животных): 1-я — ложнооперированные крысы; 2-я (контроль) — крысы с ишемией головного мозга; 3-я (опыт) — крысы, получавшие экстракт *Ph. sibiricus* внутривенно в дозе 50 мг/кг однократно в течение 7 дней до воспроизведения ишемии головного мозга. Крысы 1-й и 2-й групп получали очищенную воду по аналогичной схеме. Модель ишемии головного мозга у крыс вызывали операционным путем под эфирным наркозом: делали срединный разрез кожи на передней поверхности шеи, выделяли и лигировали левую общую сонную артерию, операционную рану зашивали. Через 24 ч крыс умерщвляли методом мгновенной декапитации, брали кровь для определения количества циркулирующих эндотелиоцитов [6, 12] и концентрации нитритов по методу с помощью реактива Грисса [5]; извлекали головной мозг для определения уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) — по содержанию малонового диальдегида (МДА) [9], антиоксидантного статуса по активности супероксиддисмутазы (СОД) [13] и каталазы [4]. Статистическую обработку результатов проводили с применением *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Унилатеральная окклюзия общей сонной артерии у крыс контрольной группы вызывала дисфункцию сосудистого эндотелия: значительно увеличивалось количество десквамированных эндотелиоцитов и уменьшалась продукция эндотелием оксида азота (табл. 1). В ходе исследования установлено, что превентивное введение крысам экстракта *Ph. sibiricus* в дозе 50 мг/кг при ишемии головного мозга оказывало эндотелийпротективное действие, снижало количество циркулирующих эндотелиоцитов на 38 % и повышало концентрацию NO-продуктов на 29 % в крови по сравнению с контролем.

Односторонняя окклюзия общей сонной артерии у животных контрольной группы вызывала усиление

■ Таблица 1. Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на содержание циркулирующих эндотелиоцитов и NO-продуктов в крови крыс с унилатеральной окклюзией общей сонной артерии через 24 ч после операции

Показатель	Группы животных		
	Ложнооперированные	Контроль	Опыт
Циркулирующие эндотелиоциты на 100 мкл	3,10 ± 0,22	11,60 ± 0,51 <sup>#</sup>	7,2 ± 0,43 <sup>*</sup>
NO-продукты, мкМ/л	16,75 ± 0,01	9,14 ± 0,01 <sup>#</sup>	11,83 ± 0,023 <sup>*</sup>

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; <sup>#</sup>*p* ≤ 0,05 в сравнении с ложнооперированными крысами, <sup>\*</sup>*p* ≤ 0,05 в сравнении с контролем (ишемия).

■ Таблица 2. Влияние экстракта *Ph. sibiricus* на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность в головном мозге крыс с унилатеральной окклюзией общей сонной артерии через 24 ч после операции

Показатель	Группы животных		
	Ложнооперированные	Контроль	Опыт
МДА, мкмоль/грамм ткани	1,99 ± 0,21	7,04 ± 0,39 <sup>#</sup>	5,47 ± 0,72 <sup>*</sup>
СОД, ЕД/грамм ткани	7,02 ± 1,15	2,36 ± 0,56 <sup>#</sup>	4,40 ± 0,36 <sup>*</sup>
Каталаза, ЕД/грамм ткани	80,75 ± 0,86	30,36 ± 0,70 <sup>#</sup>	56,54 ± 0,26 <sup>*</sup>

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; <sup>#</sup> $p \leq 0,05$  в сравнении с ложнооперированными крысами, <sup>\*</sup> $p \leq 0,05$  в сравнении с контролем (ишемия).

процессов липопероксидации и накопление МДА в головном мозге на фоне снижения активности СОД и каталазы (табл. 2). Курсовое введение экстракта *Ph. sibiricus* ингибировало процессы ПОЛ: содержание МДА было меньше на 22 %, активность СОД и каталазы в головном мозге была выше на 86 и 86 % соответственно по сравнению с контролем.

В результате исследований установлено, что унилатеральная окклюзия общей сонной артерии у белых крыс вызывает повреждение эндотелия, о чем свидетельствуют увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов и понижение концентрации продуктов оксида азота в крови. Дисфункция эндотелия при воспроизведении данной экспериментальной модели сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ на фоне ослабления антиоксидантной защиты в ткани мозга. Очевидно, что при ишемии левого полушария коллатеральный кровоток оказывается недостаточным, и в этих условиях дисфункция эндотелия усугубляет ишемию мозга. Так, в ряде работ показано, что при снижении мозгового кровотока происходит инверсия работы эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS) и вместо продукции основного вазорелаксирующего фактора — молекул оксида азота — фермент начинает производить супероксид-анион-радикалы, которые, в свою очередь, способны инициировать десквамацию и повреждение эндотелиоцитов [14–16]. Указанные процессы неизменно приводят к нарушению микроциркуляции в головном мозге из-за преобладания вазоконстрикторных реакций. Важно подчеркнуть, что сохранение нормальной функции эндотелия может играть решающую роль в адаптации мозга к ишемическому воздействию [11]. Экстракт *Ph. sibiricus* оказывал благоприятное влияние на сосудистый эндотелий, способствовал нормальному функционированию e-NOS с продукцией оксида азота. Нейропротективное действие заключалось в снижении интенсивности ПОЛ, повышении антиоксидантного потенциала в головном мозге. Противоишемический эффект экстракта *Ph. sibiricus* обусловлен сочетанным эндотелийпротективным и антиоксидантным действием при ишемии головного мозга у крыс.

Таким образом, экстракт *Ph. sibiricus* при унилатеральной окклюзии общей сонной артерии у белых крыс оказывает противоишемическое

действие: уменьшает повреждение эндотелиоцитов, стимулирует продукцию вазорелаксирующего фактора — оксида азота; уменьшает интенсивность ПОЛ, повышая уровень антиоксидантной защиты в головном мозге. Противоишемический эффект экстракта *Ph. sibiricus* можно рассматривать как результат его адаптогенного влияния за счет стимуляции коллатерального кровотока, повышения уровня антиоксидантной системы защиты в головном мозге при ишемическом воздействии на левое полушарие.

Работа выполнена в рамках темы госзадания № 0337-2017-0001.

## ЛИТЕРАТУРА

- Беккер Р., Спенсер Ф. Антитромботическая терапия в профилактике ишемического инсульта (краткое руководство) / Пер. с англ. Д.А. Струтынского. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 47 с. [Bekker R, Spenser F. Antitromboticheskaya terapiya v profilaktike ishemicheskogo insul'ta (kratkoe rukovodstvo). Ed. by D.A. Strutyinskii. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 47 p. (In Russ.)]
- Гуляев С.М., Тараскин В.В., Раднаева Л.Д., Николаев С.М. Антиамнестический эффект экстракта вазодилатора сибирского при скополамин-индуцированной амнезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 53–57. [Gulyaev SM, Taraskin VV, Radnayeve LD, Nikolayev SM. Antiamnestic effect of phlojodicarpus sibiricus extract in a scopolamine-induced amnesia model. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):53-57. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF15453-57>.
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 159 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 159 p. (In Russ.)]
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19. [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for the determination of catalase activity. *Laboratornoe Delo*. 1988;(1):16-19. (In Russ.)]

5. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18. [Metelskaya VA, Gumanova NG. Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2005;(6):15-18. (In Russ.)]
6. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52. [Petrishchev NN, Berkovich OA, Vlasov TD, Volkova EV. The diagnostic value of determining desquamated endothelial cells in the blood. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001;(1):50-52. (In Russ.)]
7. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 1. – С. 30–36. [Skvortsova VI, Nartsissov YaR, Bodykhov MK, et al. Oxidant stress and oxygen status in ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(1):30–36. (In Russ.)]
8. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям: фитотерапия. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1988. – 462 с. [Sokolov SYa, Zamotayev IP. Handbook of medicinal plants (herbal medicine). 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Meditsina; 1988. 462 p. (In Russ.)]
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68. [Stalnaya ID, Garishvili TG. Method for the determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. In: *Sovremennye metody v biokhimii*. Ed. by V.N. Orekhovich. Moscow: Meditsina; 1977. P. 66-68. (In Russ.)]
10. Урбанова Е.З., Гуляев С.М., Николаев С.М. Нейрофармакологические эффекты *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) K. – Pol // Вестник Бурятского государственного университета. – Серия «Медицина и фармация». – 2013. – № 12. – С. 125–128. [Urbanova EZ, Gulyayev SM, Nikolayev SM. Neuropharmacological effects of *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) K.-Pol. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Meditsina i farmatsiya"*. 2013;(12):125-128. (In Russ.)]
11. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment – from bench to bedside. *Exp Neurol*. 2015;263:235-243. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.10.017>.
12. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-144.
13. Kakkar P, Das B, Viswanathan PN. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. *Indian J Biochem Biophys*. 1984;21(2):130-132.
14. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*. 2000;190(3):244-254. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<244::AID-PATH575>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<244::AID-PATH575>3.0.CO;2-8).
15. Li H, Horke S, Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):208-219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>.
16. Li L, Chen W, Rezvan A, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1547-1554. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226456>.
17. Payá M, Halliwell B, Hoult JR. Interactions of a series of coumarins with reactive oxygen species. Scavenging of superoxide, hypochlorous acid and hydroxyl radicals. *Biochem Pharmacol*. 1992;44(2):205-214. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90002-z](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90002-z).
18. Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):698-714. <https://doi.org/10.2174/1871527311312050015>.
19. Winship IR. Cerebral collaterals and collateral therapeutics for acute ischemic stroke. *Microcirculation*. 2015;22(3):228-236. <https://doi.org/10.1111/micc.12177>.

## ♦ Информация об авторах

Сергей Миронович Гуляев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Василий Владимирович Тараскин — канд. фарм. наук, научный сотрудник, лаборатория химии природных систем. ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, Улан-Удэ. E-mail: vtaraskin@mail.ru.

Екатерина Зориктуевна Урбанова — аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии. ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН», Улан-Удэ. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

## ♦ Information about the authors

Sergey M. Gulyaev — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Pharmacology. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.

Vasily V. Taraskin — PhD (Pharmacology), Researcher, Laboratory of Chemistry of Natural Systems. Baikal Institute of Nature Management, SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: vtaraskin@mail.ru.

Ekaterina Z. Urbanova — Post-graduate Student, Laboratory of Experimental Pharmacology. Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia. E-mail: s-gulyaev@inbox.ru.