

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ, РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БИЛОБИЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МЕТАЛЛОЛИГАНДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О. А. Лиманова, С. Ю. Штрыголь, О. А. Громова, А. В. Андреев¹

В эксперименте на крысах с перевязкой общих сонных артерий билобил снижает летальность за счет усиления церебральной перфузии и уменьшения отека головного мозга. Препарат увеличивает кровоснабжение и экскреторную функцию почек. У детей с ранними формами цереброваскулярных нарушений (нейроциркуляторная дистония) и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью билобил улучшает мозговое кровообращение, нормализует металлолигандный гомеостаз и антиоксидантный статус.

Ключевые слова: билобил, мозговое кровообращение, цереброваскулярная реактивность, функции почек, металлолигандный гомеостаз, антиоксидантный статус

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ведется поиск лекарственных средств, сочетающих нейропротекторный и вазоактивный эффекты. Разрабатывается проблема взаимосвязи церебральной ишемии и отека головного мозга с обменом электролитов и функциональным состоянием почек [7, 11, 16]. С другой стороны, активно исследуется влияние нейротропных препаратов на металлолигандный гомеостаз [4, 13]. В этом аспекте перспективен билобил (KRKA, Словения) — стандартизированный экстракт листьев растения *Ginkgo biloba L.* В составе листьев гинкго обнаружены биофлавоноиды, в частности аментофлавоны, гинкгетин; флавоноидные гликозиды кемпферола, кверцетина; дитерпеновые лактоны; алкалоиды [12, 14], обладающие широким спектром фармакологических эффектов. Однако изучаются главным образом цереброваскулярные, нейро- и психотропные эффекты билобила. Нет сведений о влиянии на функции почек, на металлолигандный гомеостаз. Исследование этих аспектов фармакологии билобила предпринято в настоящей работе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

I. Опыты на крысах. В 1-й серии опытов у 40 беспородных белых крыс массой 180–200 г, 10 из которых получали водный раствор билобила (2 мг/кг) в желудок в течение 5 дней, а 30 — воду в том же объеме, моделировали церебральную ишемию путем перевязки обеих общих сонных артерий (наркоз — этиминал-натрий 35 мг/кг). Оценивали выживаемость; выживших крыс на 5-е сутки забивали этиминал-натрием в летальной дозе, измеряли объем и массу головного мозга.

Во 2-й серии опытов 8 крысам после 5-дневного введения билобила моделировали церебральную ише-

мию под наркозом этиминал-натрием, регистрируя уровень кровотока в теменной доле коры большого мозга до и в течение 60 мин после лигирования сонных артерий. Использовали лазерный доплеровский флоуметр BLF21 (Transonic Systems Inc., США) с датчиком типа диаметром 0,8 мм.

В 3-й серии опытов 8 интактным крысам, предварительно получавшим билобил по вышеуказанной схеме, вводили в желудок воду (5 % от массы тела) и помещали в обменные клетки на 2 ч. Определяли абсолютный и относительный диурез, скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, канальцевую реабсорбцию натрия и воды, экскрецию натрия и калия, а также содержание этих электролитов в сыворотке крови методом пламенной фотометрии [3]. В отдельных опытах под наркозом определяли кровяной поток в почечной артерии с помощью ультразвукового флоуметра T101D (Transonic Systems Inc., США) и одновременно в корковом слое почки методом лазер-доплеровской флоуметрии. Контролем во 2-й и 3-й сериях служили животные, получавшие вместо билобила воду.

II. Клинико-фармакологическое изучение билобила проводили у 78 детей в возрасте 4–14 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, синдромом нейроциркуляторной дистонии. Клинико-фармакологические пробы выполняли под контролем ультразвуковой транскраниальной доплерографии до и через 1 ч после приема 40–80 мг препарата. Использовали стандартные тест-нагрузки: апноэ, гипервентиляцию, компрессионные пробы, ортостаз, фотостимуляцию. Рассчитывали коэффициенты реактивности на гиперкапническую ($KpCO_2$) и гипоксическую (KpO_2) нагрузку, индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦВР), коэффициенты локальной декомпрессии (КЛД) и фотостимуляции (Кф), время переходных процессов после гипервентиляции (ППО₂) и после апноэ (ППСО₂) [2].

¹ Кафедра фармакологии с клинической фармакологией (зав. — проф. С. Ю. Штрыголь) Ивановской государственной медицинской академии, Иваново, 153462, просп. Ф. Энгельса, 8.

Таблица 1. Влияние билобила на выраженность отека головного мозга у крыс с моделью церебральной ишемии

Группа	Масса мозга, г/кг	Объем мозга, см ³ /кг
Контроль (n = 30)	10,0 ± 0,4	10,7 ± 0,5
Билобил (n = 10)	8,7 ± 0,5*	8,8 ± 0,1*

Примечание. Здесь и табл. 2 и 3: * — различия с контролем статистически значимые ($p < 0,05$).

Проводили анализ волос на содержание 22 макро- и микроэлементов (Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V, Zn) методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индукционно связанной аргонной плазмой [1, 10] на приборе CAP-9000 2 “Therm Narrelle Ash” (США).

Состояние липопероксидации оценивали у 30 детей по содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, эритроцитах и тромбоцитах до и после лечения билобилом в суточной дозе 120 мг в течение месяца.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I. Эксперименты на крысах. На модели церебральной ишемии билобил проявлял защитное действие и уменьшал выраженность отека головного мозга. В контроле выживаемость крыс составила 40 %, при использовании билобила — 80 % ($p < 0,05$). В группе с билобилом масса головного мозга была на 13 % меньше, чем у контрольных животных, объем органа — на 18 %, $p < 0,05$ (табл. 1). Препарат почти не влиял на исходный уровень локального кровотока в париетальном неокортексе, но уменьшал выраженность церебральной ишемии, особенно на 1-й, 10-й и 60-й минуте наблюдения (табл. 2). Исследование ренальных эффектов билобила (табл. 3) показало, что он статистически значимо увеличивал экскрецию воды (на 60 % к контролю) и натрия (на 64 %), тогда как прирост калийуреза был менее выражен (28 %) и недостоверен. Диуретический эффект обусловлен значительным увеличением кровоснабжения почек (в почечной артерии в среднем на 150 %, в коре почек на 22 %) и скорости клубочковой фильтрации (на 59 %), а интенсивность канальцевой реабсорбции почти не изменялась. Аналогично влияют на парциальные функции почек и другие препараты, содержащие флавоноиды, например экстракт бегонии краснолистной [9]. Электролитный состав крови билобил существенно не изменял.

Таким образом, результаты опытов свидетельствуют о профилактической эффективности применения билобила на модели церебральной ишемии, проявившейся в двукратном увеличении выживаемости крыс и уменьшении выраженности отека головного мозга. Механизм, очевидно, связан не только с улучшением

Таблица 2. Динамика локального кровотока в теменной доле головного мозга у крыс с острой каротидной окклюзией под влиянием билобила

Период измерения	Контроль		Билобил	
	мл/мин на 100 г	%	мл/мин на 100 г	%
Исходное состояние	22,3 ± 1,6	100	23,3 ± 3,2	100
Каротидная окклюзия:				
1 мин	7 ± 0,9	32 ± 4	10,7 ± 1,4*	46 ± 4*
10 мин	10,1 ± 2,2	43 ± 8	12,4 ± 1,7	53 ± 5
20 мин	10,2 ± 1,9	44 ± 8	10,4 ± 1,8	45 ± 6
30 мин	9,5 ± 1,9	40 ± 7	11 ± 2	47 ± 5
60 мин	9,7 ± 1	41 ± 5	14,8 ± 2,1*	63 ± 6*

мозгового кровообращения, но и со стимуляцией кровоснабжения почек и мочегонным эффектом, что может способствовать противоотечному действию.

II. Клинико-фармакологическое исследование билобила. Цереброваскулярные эффекты препарата различались в зависимости от элементного статуса пациентов. У большинства детей обнаружен дефицит микроэлементов (умеренно выраженный — у 52, глубокий — у 4), и только в 22 случаях (28 %) их содержание в волосах соответствовало уровню здоровых сверстников [4]. Ядро дефицита составили 5 металлов: Mg — у 56 человек (72 %), Zn — у 51 (65 %), Cu — у 46 (59 %), Ca — у 42 (54 %), Mn — у 33 (42 %). Как видно из табл. 4, при глубоком дефиците микроэлементов исходный порог ауторегуляции смещался в сторону констрикторных реакций, судя по увеличению KrO_2 и снижению $KrCO_2$, а также появлялся торпидный переходный процесс после гипервентиляции (увеличение $PPiO_2$) и повышался сосудистый тонус (нарастание КЛД). Констрикторные реакции клиниче-

Таблица 3. Ренальные эффекты билобила у интактных крыс

Показатель	Контроль	Билобил
Диурез, мл/ час на 100 г	0,92 ± 0,1	1,47 ± 0,12*
Выведение “водной нагрузки”, %	34,7 ± 3,9	58,1 ± 4,6*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/ч на 100 г	22,4 ± 2,1	35,7 ± 5,1*
Реабсорбция, %:		
натрия	98,4 ± 0,1	98,1 ± 0,7
воды	95,6 ± 0,5	95,3 ± 0,8
Экскреция, мкмоль/ч на 100 г:		
натрия	21,0 ± 3,3	34,5 ± 4,6*
калия	18,3 ± 2,8	23,4 ± 3,6
Кровоток:		
в почечной артерии, мл/мин	1,0 ± 0,1	2,5 ± 0,5*
в коре почек, мл/мин на 100 г	21,5 ± 2,0	25,6 ± 4,2

Таблица 4. Показатели реактивности церебральных сосудов и переходных процессов у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, синдромом нейроциркуляторной дистонии в зависимости от микроэлементного статуса до и после лечения билобилом (ультразвуковая доплерография)

Показатель	Нормальное содержание микроэлементов (n = 22)		Выраженный дефицит микроэлементов (n = 52)	
	фон	билобил	фон	билобил
KpO ₂	0,50 ± 0,03	0,50 ± 0,04	0,64 ± 0,06*	0,60 ± 0,07
KpCO ₂	1,45 ± 0,05	1,45 ± 0,06	1,30 ± 0,04	1,39 ± 0,06
Kф	1,23 ± 0,05	1,22 ± 0,06	1,18 ± 0,04	1,20 ± 0,05
КЛД	2,13 ± 0,35	2,14 ± 0,48	2,60 ± 0,45*	2,18 ± 0,46 [#]
ИЦВР	0,96 ± 0,04	0,96 ± 0,06	0,94 ± 0,06	0,94 ± 0,05
ППО ₂	18,5 ± 4,5	19,6 ± 5,0	55,4 ± 4,5*	27,2 ± 5,2* [#]
ППСО ₂	10,3 ± 3,8	10,7 ± 4,2	11,5 ± 4,5	10,2 ± 5,1

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * — с показателем детей, имеющих нормальный уровень микроэлементов, [#] — с фоновым показателем той же группы.

ски проявлялись головной болью, головокружением. Прием билобила достоверно уменьшал выраженность этих реакций (табл. 4), что является доказательством вазоактивных свойств препарата [15].

Прослеживалась связь между состоянием элементного гомеостаза и свободнорадикальным окислением. Высокий исходный уровень МДА (в плазме крови $7,5 \pm 1,3$ нмоль/мл, в эритроцитах $8,5 \pm 1,7$ нмоль/мл), свидетельствующий об интенсивности перекисного окисления липидов, был характерен для больных с сочетанными нарушениями элементного спектра. Особенно резкое повышение МДА имело место на фоне дефицита Cu, Zn, Se в сочетании с накоплением Pb, тогда как при единичных и умеренных микроэлементных отклонениях показатели МДА, как правило, были близки к нормальным.

После лечения билобилом клиническое улучшение в неврологическом статусе отмечено у 62 % детей. Сократилась квота всех дефицитарных состояний. Наиболее выраженным было благоприятное влияние билобила на содержание Mg (дефицит сохранялся лишь у 12 % детей) и Cu (5 %). Уровень МДА в плазме крови понизился до $6,3 \pm 0,8$ нмоль/мл, в эритроцитах — до $5,3 \pm 2,3$ нмоль/мл ($p < 0,05$).

Влияние билобила на обмен микроэлементов, оксидантный гомеостаз и регуляцию мозгового кровообращения может осуществляться с участием следующих механизмов.

Билобил является прямым донором Mg, Cu, Mn, K, P — нейроактивных элементов с антирадикальными свойствами, что подтверждено элементным анализом препарата методом атомно-эмиссионной спектроскопии [6]. Названные элементы могут находиться в комплексе с растительными антиоксидантными (супероксиддисмутаза) и нейроактивными (серингидроксиметилтрансфераза, глутаматсинтетаза) ферментами [5]. Кроме того, билобил как препарат с ноотропным компонентом в спектре фармакологической активности способен восстанавливать энергетический метаболизм в гипоталамусе и лимбических структурах [8], ответ-

ственных за регуляцию сосудистого тонуса и обмен макро- и микроэлементов.

ВЫВОДЫ

1. На модели глобальной церебральной ишемии у крыс выявлен защитный эффект билобила (двукратное повышение выживаемости), в механизме которого наряду с вазоактивными свойствами препарата имеет значение уменьшение отека головного мозга.

2. Противоотечное действие билобила может быть обусловлено диуретической активностью, которая обусловлена усилением почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

3. Клинико-фармакологическое исследование билобила у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, нейроциркуляторной дистонией позволило уточнить механизм его нейропротекторного действия через позитивное влияние на металлолигандный гомеостаз и оксидантный статус.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Авцын, А. Л. Жаворонков, М. А. Риш, *Микроэлементозы человека*, Медицина, Москва (1981).
2. А. В. Андреев, *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний*, Ю. М. Никитин, А. И. Прусаков (ред.), Москва (1998), сс. 115 – 127.
3. Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов, *Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена*, Барнаул (1972).
4. О. А. Громова, Е. М. Бурцев, *7 Рос. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (1998), сс. 24 – 27.
5. О. А. Громова, Е. М. Бурцев, О. А. Лиманова, *Свободные радикалы и болезни человека*, Смоленск (1999), сс. 52 – 56.
6. О. А. Громова, А. В. Скальный, Е. М. Бурцев, *7 Рос. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (1998), сс. 24 – 27.
7. А. А. Лебедев, *Автореф. дис. докт.: наук*, Куйбышев (1976).
8. В. С. Райцес, *Нейрофизиологические основы действия микроэлементов*, Медицина, Москва (1981).
9. А. С. Урбан, А. С. Захаревский, Л. А. Мелентович, *Вестн. Ивановской мед. акад.*, 1, 56 – 58 (1998).
10. А. Халезов, В. Цалев, *Атомно-эмиссионный анализ*, Ленинград (1983).

11. С. Ю. Штрыголь, *Автореф. дис. докт.: наук*, Москва (2000).
12. Г. П. Яковлев, К. Ф. Блинова (ред.), *Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения*, Специальная литература, Санкт-Петербург (1999).
13. P. Barlow and S. Sidani, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **59** (Suppl. 7), 458 – 462 (1980).
14. E. W. Funfgeld, *Rokan — Ginkgo Biloba Recent Results in Pharmacology and Clinic*, Berlin (1988).
15. P. Kuang, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **15**, 340 – 341 (1993).
16. P. Suter, *Nutr. Rev.*, **57** (3), 84 – 88 (1999).

Поступила 05.09.2001

A CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE CEREBROVASCULAR AND RENAL EFFECTS OF BILOBIL AND ITS INFLUENCE UPON METAL LIGAND HOMEOSTASIS

O. A. Limanova, S. Yu. Shtrygol', O. A. Gromova, and A. V. Andreev

Pharmacology and Clinical Pharmacology Department, Ivanovo State Medical Academy, pr. Engel'sa 8, Ivanovo. 153462 Russia

The tests on rats with common carotid artery occlusion showed that bilobil increases the cerebral blood flow and decreases brain edema, thus decreasing the loss of experimental animals. The drug also increases the blood circulation and improves the excretory function of kidneys. Under clinical conditions, bilobil increases the cerebral blood flow, normalizes the metal ligand homeostasis, and improves the antioxidant status in children with early forms of cerebrovascular disease (neurocirculate distonia) and attention deficit hyperactivity syndrome.