

ПРЕПАРАТЫ КОРНЯ ЖЕНЬШЕНЯ И ДРУГИХ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ КАК НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Э. Б. Арушанян¹

Работы отечественных фармакологов положили начало научному изучению растительных препаратов, широко использовавшихся в традиционной восточной медицине. Как показывают современные исследования, действующие начала корня женьшеня и подобных растений обладают всеми свойствами, присущими традиционным ноотропам. Обосновывающий это настоящий обзор посвящен суммированию указанных сведений.

В настоящее время в мире наблюдается рост интереса к изучению и клиническому применению препаратов из лекарственных растений. Благодаря исключительным лечебным возможностям, особое место среди них занимают те, что произрастают преимущественно в странах Дальнего Востока и Юго-Восточной Азии. К их числу принадлежат элеутерококк, лимонник, родиола, левзея, заманиха и им подобные, чьим лидером, несомненно, является женьшень, не без оснований именуемый “корнем жизни”. Существенный вклад в научное изучение галеновых и очищенных препаратов этих растений еще в 50-е годы внесли советские фармакологи сибирской и дальневосточной школ, возглавлявшихся А. С. Саратиковым и И. И. Брехманом. Поскольку их исследования развивались под влиянием идей Н. В. Лазарева, который ввел в обращение понятие “адаптогены”, позднее за такого рода растениями в отечественной, а затем и в мировой фармакологии утвердилось название “растительные адаптогены” (РА).

Хотя универсальные терапевтические возможности окруженного легендами женьшеня, представляющего ведущий компонент многих средств восточной медицины, известны человечеству не одно тысячелетие, однако, в прошлом они сравнительно редко привлекали внимание профессиональных фармакологов. Заметный перелом в отношении к нему и другим РА наметился лишь в последние годы. Тому в немалой степени способствовала разработка в конце минувшего века оригинальных технологий выделения химически чистых начал растений, а также привлечение новейших более точных методов из арсенала современной экспериментальной фармакологии. В результате отмечается лавинообразный рост числа научных публикаций о РА, которые принадлежат не только ученым стран дальневосточного региона (Япония, Китай и др.), которые традиционно проявляют к ним повышенный интерес, но теперь уже европейским и американским исследователям, демонстрирующим отказ от скептического прежде отношения к данной проблеме.

Как известно, в огромном перечне показаний для применения РА значатся возрастные нарушения позна-

вательной деятельности мозга, что ранее явилось основанием для включения женьшеня и элеутерококка в разряд потенциальных ноотропных средств [11]. Обобщаемый ниже преимущественно современный литературный материал дает право сегодня говорить о ноотропных свойствах препаратов из таких и близких им растений с достаточной уверенностью.

Общие, в том числе поведенческие, проявления ноотропной активности РА

Известно, что фармакологические сдвиги в когнитивной сфере под влиянием классических ноотропов сводятся к улучшению процессов памяти, обучения и восприятия. Это подтверждают результаты изучения эффектов РА в опытах на животных и исследованиях на людях.

Память и обучение. Для оценки влияния лекарственных веществ на память и обучение в современной экспериментальной психофармакологии используется широкий набор методических подходов [10]. К их числу принадлежит, в частности, выработка условнорефлекторных реакций пассивного и активного избегания у крыс.

Как показали уже первые попытки научного изучения психофармакологии РА на этих моделях, введение животным их комплексных галеновых препаратов в виде жидких экстрактов и настоек женьшеня, элеутерококка, родиолы ускоряет образование условных связей и обеспечивает сохранение выработанного навыка на достаточно долгое (несколько суток) время [8, 9, 23]. Иными словами, действующие начала растений отчетливо демонстрировали способность улучшать формирование и консолидацию процессов памяти, что, естественно, сказывалось и на обучаемости животных.

Позднее эти результаты были подтверждены в опытах с использованием выделенных из РА активных компонентов. Таковыми для родиолы являлись, например, препараты салидрозид, розавина, тирозиола, обнаруживавшие более выраженные стимулирующие свойства [6, 19, 24].

Попутно следует отметить, что на разных экспериментальных моделях соединения, входившие в состав одного и того же растения, могли проявлять неодинаковую фармакологическую активность. Так, если экстракты женьшеня и родиолы оптимизировали память и

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

обучение при регистрации избегательного поведения у интактных крыс, то родиола не влияла на эти процессы на фоне амнезии после перенесенных электрошоковых судорог [60]. Имели значение и физико-химические особенности отдельных компонентов растения. У мышей, например, выработка пассивного избегательного рефлекса с разной эффективностью улучшалась отдельными действующими началами женьшеня — гинзенозидами. В частности, гинзенозиды Rg5 и Rk1 на этой модели гораздо успешнее устраняли амнезию, вызываемую этанолом или скополамином, чем гинзенозид Rg3 [29].

С экспериментальными данными совпадали результаты уже первых исследований психотропных свойств РА на людях. Было установлено, что галеновые препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы повышали умственную и физическую работоспособность, ослабляли признаки психического утомления, увеличивали точность выполняемых поведенческих задач [9, 14, 23]. В дальнейшем было показано, что даже у здоровых молодых испытуемых по сравнению с действием плацебо подобные препараты значительно улучшают внимание и память, положительно влияют на умственную работоспособность человека [7, 26, 78].

Надо признать отнюдь не полную однозначность представленных фактов, когда, например, улучшая одни параметры психической деятельности, РА могли не менять другие [25]. Впрочем, отсутствие совпадений в выводах отдельных авторов — явление в науке обычное и бывает связано со многими причинами. Однако при оценке действия РА особенно важно изначально принимать в расчет целый ряд объективных переменных факторов. К числу важнейших принадлежит функциональный фон, на котором разыгрывается фармакологический эффект, что является серьезным требованием для выявления ноотропной активности вообще.

В этой связи более однонаправленные результаты удавалось получать в тех случаях, когда исследования выполнялись на людях, имевших признаки отчетливого психического утомления либо возрастного ограничения мнестической деятельности. Так, у специалистов, тестируемых после трудной ночной работы, у испытуемых старшей возрастной группы, которые однократно или хронически получали РА, в частности, экстракт родиолы, было найдено отчетливее выраженное ограничение когнитивных нарушений с оптимизацией ассоциативного мышления, краткосрочной памяти, способности к счету и концентрации внимания [39, 41].

Помимо исходного функционального фона, в расчет необходимо принимать и другие факторы. Так, по нашим наблюдениям, степень увеличения объема зрительной памяти под влиянием настойки элеутерококка во многом зависит от типа высшей нервной деятельности здоровых молодых добровольцев. У лиц со слабым типом действие проявлялось, естественно, отчет-

ливее. Играет роль и время использования препарата: независимо от типологических особенностей по группе испытуемых в целом больший сдвиг отмечен при назначениях элеутерококка утром [2].

Восприятие. Для обеспечения адекватной познавательной деятельности существенное значение имеет, как известно, улучшение процессов восприятия. Между тем, согласно имеющимся сведениям, РА способны активно вмешиваться в функцию зрительного и слухового анализаторов.

Уже в 60-е годы описано улучшение функции зрения у людей даже после однократного назначения экстрактов женьшеня, элеутерококка или лимонника. Среди прочего традиционными методами удалось доказать, что они повышают остроту зрения у здоровых лиц, а также страдающих заболеваниями глаз. Отсюда рекомендовано их применение не только для борьбы с близорукостью, но и в практике лечения глаукомы и частичной атрофии зрительного нерва [13, 28].

В более поздних исследованиях посредством компьютерной кампиметрии нам удалось показать возможность увеличения элеутерококком в сравнении с плацебо ретинального свето- и цветовосприятия у клинически здоровых молодых людей [4, 27]. Выраженность эффекта зависела от схемы использования препарата (он отчетливее проявлялся после месячных приемов) и характерологических особенностей испытуемых (к веществу оказались устойчивее лица сильного типа с аффективно-положительным эмоциональным настроением). Одновременно со снижением порога яркостной чувствительности, в первую очередь, периферических и слабее — центральных отделов сетчатки глаза отмечено укорочение времени сенсомоторной реакции. Кроме того, заметнее менялась реакция на красные и зеленые зрительные стимулы. В отличие от хронического использования после острого применения элеутерококка сдвиги в реактивности сетчатой оболочки обнаруживали ритмические флюктуации на протяжении суток и отчетливее проявлялись при утренних определениях.

РА способны менять восприятие не только визуальных, но и слуховых сигналов. Экстракты родиолы и элеутерококка повышали остроту слуха, улучшая восприятие как чистых тонов, так и речи. Оба препарата после длительного (2–3 недельного) назначения увеличивали также прежде ослабленную воздушную и костную проводимость в ответ на звуковые раздражители у большинства рабочих шумных цехов [5, 24].

Сведения, указывающие на улучшение РА зрения и слуха у людей, согласуются с отдельными экспериментальными находками. Так, один из наиболее активных компонентов женьшеня гинзенозид Rb1 отчетливо ослаблял понижение слуха и падение числа клеток спирального ганглия, возникающие у сусликов после билатеральной окклюзии срединной мозговой артерии [42]. Уменьшение такого рода ишемического повреждения органа слуха препаратом женьшеня указывает

на его возможную точку приложения действия, одновременно подчеркивая значимость обсуждаемых в дальнейшем механизмов.

Приведенные выше результаты, полученные в опытах на животных и исследованиях на людях, указывают на способность препаратов разных РА оказывать оптимизирующее влияние на когнитивные процессы. Однако до сих пор речь шла о нормальных организмах, порой только с признаками утомления, но не патологическими отклонениями в работе головного мозга. Потому изложенные факты следует трактовать лишь как часть проявлений собственно адаптогенных свойств растений, поскольку, улучшая познавательную деятельность, они облегчают психофизическую адаптацию к окружающей среде существ, наделенных высшими психическими функциями.

Ноотропная активность в традиционном понимании предполагает фармакологическую регуляцию когнитивных расстройств, которые сопровождают органическую церебральную патологию в форме остаточных явлений после перенесенного инсульта, черепно-мозговой травмы, при болезни Альцгеймера и т.п. Отсюда правомерно рассматривать РА в качестве потенциальных ноотропов при условии наличия у них способности менять морфологические и функциональные проявления органической умственной недостаточности.

Влияние РА на проявления органической умственной недостаточности

В ее основе, независимо от генеза (церебральный атеросклероз, инсульт, травма мозга, интоксикация и т.п.), лежит практически одна причина — ишемическое либо токсическое поражение нейронов с последующей дегенерацией нервных клеток. Когнитивные расстройства являются частным отображением такого процесса, и его ослабление препаратами некоторых РА, обоснованное за последние годы посредством современных методических подходов, безусловно, открывает перспективу для их более широкого клинического применения.

По имеющимся у нас сведениям первое исследование, направленное на изучение нейропротекторных свойств РА, было выполнено еще в 60-е годы в лаборатории А. С. Саратикова. Как оказалось, предварительное введение жидкого экстракта элеутерококка увеличивало выживаемость мышей и крыс после черепно-мозговой травмы [15]. Согласно представленным позднее доказательствам, экстракт другого корня — родиолы розовой — предупреждал развитие грубых постишемических сдвигов в мозге после транзиторной билатеральной окклюзии сонных артерий у крыс, купировал гипер- и гипоперфузию мозгового кровотока, тормозил отек-набухание мозга [22]. Вытяжка из сбора лекарственных растений, распространенного в корейской народной медицине и включающего корень женьшеня и плоды лимонника, при искусственно вызванном ишемическом инсульте ограничивала инфарк-

тную зону за счет сдерживания процессов коагуляции [33].

Интересные факты удалось получить при использовании выделенных из корней женьшеня химически чистых соединений, принадлежащих к разряду сапонинов, — так называемых гинзенозидов. У спонтанно гипертензивных крыс с окклюзией средней мозговой артерии один из них (гинзенозид Rb1) в постишемическом периоде ослаблял нарушения пространственной ориентации, почти вдвое снижая объем кортикального инфаркта [91, 93]. Другой гинзенозид (Rg2) на модели сосудистой деменции у крыс с ухудшением памяти в У-образном лабиринте при повторном введении уменьшал мнестические расстройства, а также масштабы ишемического повреждения мозговой ткани [94].

Весьма знаменательно, что протекторные свойства препаратов женьшеня показаны в отношении гиппокампа — мозговой структуры, по современным представлениям играющей ведущую роль в организации процессов памяти и обучения, а также временной организации поведения [3]. Так, водные экстракты корня и комплекс чистых гинзенозидов предупреждали токсическое поражение гиппокампальной ткани и развитие в ней нейродегенеративных процессов, обусловленных стрептозотоцином либо каиновой кислотой. Использованные препараты заметно ослабляли гибель нервных клеток в полях CA1 и CA3 структуры [62, 68].

Существенно, что нейропротекторный эффект выявлен не только *in vivo*, но и в опытах *in vitro* на различных видах изолированных нейронов. Добавление, например, водного экстракта женьшеня или гинзенозида Re к культуре нейронов PC12 (распространенная модель, клетки получены из надпочечников крыс) ослабляло повреждающее действие нейротоксина MPP и β-амилоидного пептида [48, 55]. Гинзенозид Rg1 предупреждал гибель клеток черной субстанции среднего мозга от токсичности MPTP, используемого для моделирования паркинсонизма, а введение действующего начала родиолы салидразида в культуру нейронов PC12 защищало их от токсического влияния глутамата [31, 36].

Механизмы ноотропного действия РА

Проведенный нами ранее детальный анализ механизмов ноотропной активности на клеточном уровне [1] привел к выводу о существовании трех основных путей ее реализации. Действие веществ, во-первых, может быть направлено на повышение выживаемости центральных нейронов, во-вторых, на регуляцию синаптического контроля за их деятельностью и, в-третьих, на улучшение мозговой гемодинамики. Первый из этих путей имеет особенно много вариантов, часть из которых лежит в основе фармакологической активности РА.

Повышение выживаемости нейронов обеспечивается за счет их защиты от повреждения и/или усиления регенеративных процессов. И один из универсальных

способов нейропротекции — предупреждение многообразных токсических воздействий на клетки. Среди токсикантов по значимости, несомненно, выделяется гиперактивность свободнорадикальных процессов.

Антиоксидантная активность. Известно, что активные формы кислорода (супероксидный и гидроксильный радикалы, перекись водорода и др.), накапливаясь в мозговой ткани в ответ на ишемию либо интоксикацию разного генеза, несут прямую ответственность за клеточную смерть. Под их влиянием происходит усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и разрушение клеточных мембран, гидроксильное окисление оснований ДНК с ее фрагментацией и т.д. Иными словами, возникают проявления оксидантного стресса.

В естественных условиях противодействие агрессии свободных радикалов осуществляется посредством системы антиоксидантных ферментов, подобных супероксиддисмутазе и каталазе. Антиоксидантные “возможности” описаны и у различных видов РА в разных ситуациях как *in vivo*, так и *in vitro*.

В частности, на фоне предварительного введения крысам одного из гинзенозидов Re последующая окклюзия средней мозговой артерии и региональная ишемия вызывали менее выраженное усиление ПОЛ и накопление малонового диальдегида в ткани мозга. Выше оказывалась и активность антиоксидантных ферментов [97]. Майонозид R2 (основной сапонин, выделенный из вьетнамской разновидности женьшеня), не меняя поведенческих показателей у интактных мышей, ограничивал их стрессорные нарушения и одновременно препятствовал вызываемому стрессом накоплению в мозговой ткани реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (один из конечных продуктов ПОЛ) и окиси азота, а также снижению уровня глутатиона [46, 49].

Аналогичным образом в мозге крыс, предварительно получавших действующее начало лимонника схизандрин или комплексный препарат родиолы, слабее проявлялось обусловленное возрастом и гипобарической гипоксией угнетение активности супероксиддисмутазы и каталазы [38, 98] на модели нейродегенеративной патологии (паркинсонизма), воспроизводимой введением нейротоксина MPTP в черную субстанцию мышей линии C57BL. Гинзенозид Rg предупреждал снижение уровня глутатиона и активности супероксиддисмутазы с ослаблением фосфорилирования JNK [36].

Способность РА противодействовать оксидантному стрессу показана и в модельных экспериментах при их внесении в культуру клеток. Так, добавление к РС 12 суммарного экстракта из нескольких растений, включая корень женьшеня, существенно повышало выживаемость нейронов, подвергнутых токсическому действию перекиси водорода. Одновременно слабее проявлялось падение активности антиоксидантных ферментов и образование малонового диальдегида [59]. Подобную антиоксидантную защиту от перекиси в ку-

льтуре астроцитов демонстрировали водная вытяжка из женьшеня и ряд его гинзенозидов (Rb1, Rd2, Rg1, Re) [73, 77].

Интересно, что, по данным электронно-резонансной спектроскопии, последние могут выступать в роли “ловушек” свободных радикалов, заметно различаясь между собой по этому свойству. В прямой зависимости от типа гидрофильных сахаров в их составе хелатообразующие свойства оказались наиболее выражены у гинзенозида Rb1, за которым в нисходящей последовательности шли соединения Rg1, Re, Rd [53].

Констатируя наличие явной антиоксидантной активности у РА, нельзя игнорировать существование у них, как ни парадоксально, прооксидантных свойств. В условиях модельной реакции окисления показано, например, что низкие концентрации салидрозида родиолы оказывали анти-, а высокие — прооксидантное действие [12]. Более того, среди 11 изученных гинзенозидов в зависимости от положения глюкозы в структуре гетероцикла обнаружены дериваты, обладающие не только антиоксидантным, но и прооксидантным эффектом (гинзенозиды Rg3, Rh2, Rg2) [71].

Предупреждение нейроинтоксикации. Источником повреждающего действия на нейроны ишемизированного мозга, кроме свободных радикалов кислорода, могут быть самые различные факторы. Среди них особое внимание привлекают токсические свойства возбуждающих аминокислот, прежде всего глутамата, и некоторых патогенных пептидов.

По современным представлениям, многие виды органической церебральной патологии сопровождается гиперактивностью глутаматергических синапсов из-за повышенного накопления синаптического передатчика либо перевозбуждения постсинаптических рецепторов, особенно N-метил-D-аспартатного типа (NMDA). Это обуславливает так называемую эксайтотоксичность глутаминовой кислоты в виде запуска глутамат-кальциевого каскада, который и служит источником тяжелого поражения нейронов. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов обеспечивает срочное раскрытие кальциевых каналов в постсинаптической клетке. Возникающее вслед за тем повышение уровня свободных ионов кальция в нейроне служит пусковым фактором для целого ряда деструктивных процессов, включая разобщение реакций сопряженного окислительного фосфорилирования, повреждение внутриклеточных структур, накопление продуктов ПОЛ и т.п.

Традиционные ноотропные средства ограничивают гиперактивность возбуждающих аминокислот, препятствуя агрессивности ионов кальция [см. 1]. Потому не удивительно, что подобные свойства показаны в настоящее время и у РА.

Добавление изолированных гинзенозидов Rg3, Rg5 либо их комбинации в первичную культуру кортикальных нейронов крыс предупреждало повреждение клеток под влиянием глутамата или NMDA. Соединение из родиолы салидрозид защищал клетки РС12 от эк-

сайтотоксичности возбуждающих аминокислот и хлорида калия [29, 31]. Существенно, что нейропротекторный эффект препаратов РА направлен на поддержание нормальной функции гиппокампа, тесно связанного с когнитивной деятельностью. Гинзенозид Rg3, например, ослаблял гибель его нейронов в полях CA1 и CA3, а также в культуре гиппокампальной ткани, вызываемую канином либо гомоцистеином, и такое действие связывают с понижением чувствительности NMDA-рецепторов [54, 62]. Наконец, как установлено посредством микродиализной техники, сапонины из американского женьшеня — псевдогинзенозид ограничивал выброс глутамата во фронтальной коре свободно передвигающихся крыс [44].

Исходя из приведенных сведений, чрезвычайно важной оказывается обнаруженная у некоторых действующих начал РА способность препятствовать накоплению и/или высвобождению внутриклеточных ионов кальция. Полагают, например, что суммарный препарат сапонинов женьшеня успешно предотвращает повреждение изолированных кортикальных нейронов крыс, которое зависит от повышенной аккумуляции кальция, за счет избирательной блокады его мембранных каналов L-типа [57]. Впрочем, в зависимости от химических свойств отдельных гинзенозидов показана возможность как селективного, так и универсального их действия на разные типы кальциевых каналов нейрональных мембран. При этом они стереоспецифически могут блокировать не только электрически возбудимые каналы для ионов кальция, калия, натрия, но и воротный механизм ряда хеморецепторов, включая NMDA-тип [61, 75].

Ограничение свободнорадикальных процессов и агрегации внутриклеточного кальция определяет еще одну сторону нейропротекторной активности РА, связанную с подавлением апоптоза. Представляя собой генетически запрограммированную смерть клеточных структур, в случае чрезмерного усиления он оказывается неизменным “спутником” многих видов органической патологии мозга, в том числе по причине слабости естественных антиапоптозных механизмов. Поэтому борьба с апоптозом служит слагаемым ноотропной активности веществ.

Как установлено в опытах *in vitro*, усиление апоптоза в культуре клеток РС 12 и нейробластомы человека, обусловленное нейротоксическим воздействием, ослаблялось при добавлении водного экстракта женьшеня либо отдельных его гинзенозидов или салидрозидов. Это может зависеть от ингибирования веществами экспрессии проапоптотического гена Вах и индукции антиапоптотических генов Bcl, Bcl-x. Одновременно наблюдается повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов, восстановление ранее пониженного мембранного потенциала митохондрий и снижение уровня внутриклеточного кальция. Кроме того, установлено торможение каспазы-3, катализирующей заключительные этапы апоптоза, ограничение продук-

ции окиси азота с ее свободнорадикальной функцией [56, 95, 96]. Среди различных гинзенозидов Rg1 рассматривается как наиболее надежный антиапоптозный агент [37].

Помимо перечисленных моментов, важное место в развитии нейродегенеративной патологии мозга, в частности, болезни Альцгеймера отводят накоплению в мозговой ткани токсических белков типа β -амилоидного пептида. Будучи первично инициирован оксидантным стрессом, этот процесс в последующем еще больше его усугубляет, приводя к прогрессирующей гибели нервных клеток. Как показано на примере аналога β -амилоида — соединения А-бета, вызываемая им нейродегенерация при внутримозговом введении характеризуется резким ослаблением памяти и ухудшением обучаемости животных с масштабными повреждениями кортикальных и гиппокампальных нейронов.

Препараты РА могут защищать клетки от токсического действия β -амилоидного пептида. Добавление к культуре РС12 или В103 нейронов гинзенозидов Re, Rg2 или экстракта родиолы зависимо от концентрации препятствовало нейродегенерации, обусловленной β -амилоидом [48, 74]. Описан интересный факт: отдельные гинзенозиды (Rg1, Rg3, Re) при введении в культуру нервной ткани сами могут снижать содержание А-бета в среде. Сходный результат получен на целом мозге крыс после введения животным гинзенозидов [34]. Подобные сведения позволяют отдельным авторам рекомендовать действующие начала женьшеня для терапии болезни Альцгеймера [66].

Ограничение воспалительных и аутоиммунных процессов. Это обстоятельство также является составным элементом нейропротекции и фактором, облегчающим нормализацию когнитивных функций средствами растительного происхождения на нейрональном уровне. Воспаление сопровождается многими органическими поражениями головного мозга, притом не только вполне очевидные (черепно-мозговая травма, инсульт), но и подобные нейродегенеративным заболеваниям. Церебральная иммунопатология усугубляет психоневрологические нарушения, а, возникнув первично на периферии, вторично способна усугублять “поломку” мозговых функций.

По некоторым данным, комплекс сапонинов корня женьшеня существенно уменьшает зону ишемического инфаркта в неокортексе и полосатом теле при транзитной окклюзии срединной мозговой артерии у крыс. Происходит также ограничение инфильтрации нейтрофилов и образования внутриклеточных адгезивных молекул [45]. На той же модели антиишемическое действие экстракта элеутерококка совпадает с торможением экспрессии циклооксигеназы-2 в ишемической зоне “полутени” [30].

Нейротоксический эффект β -амилоидного пептида сопровождается воспалительным процессом, которо-

му “аккомпанирует” повышение активности микроглии и усиление выработки γ -интерферона. Добавление к микроглиальным элементам гинзенозидов Rg1 или Rg3 купирует эти процессы. Более того, усиливается фагоцитоз, направленный на устранение токсического белка [43, 50]. Подобные факты служат еще одним аргументом в пользу целесообразности использования препаратов женьшеня у больных, страдающих болезнью Альцгеймера.

Усиление аутоиммунных процессов может быть одной из причин развития другого нейродегенеративного заболевания — паркинсонизма. Так, введение в первичную культуру клеток среднего мозга крыс липополисахарида вызывало повреждение дофаминергических нейронов со снижением числа дендритов, клеточной атрофией и ростом активности синтазы окиси азота, а также с повышением концентрации простагландина E2. В таких условиях гинзенозид Rd демонстрировал выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие в виде редукции образования окиси азота и синтеза простагландина [69].

Впрочем, как было показано выше и в других ситуациях, разные гинзенозиды могут, нередко прямо противоположно, различаться между собой по характеру фармакологической активности. Наряду с противовоспалительными гинзенозидами, типа Rd или Rb1, из корня женьшеня выделены соединения с обратными — провоспалительными — свойствами. Так, гинзенозид Rg1 в культуре нейронов мозга крыс стимулировал образование окиси азота и усиливал экспрессию ряда цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α) [51].

Не исключено, что воздействие РА на воспаление и иммунный статус мозга реализуется опосредованно, через вмешательство в эти процессы на периферии. Парентеральное введение отдельных гинзенозидов (Rb1, Rd) мышам ослабляло подъем плазменного уровня интерлейкина-6, вызванный иммобилизационным стрессом, снижало его выработку макрофагами после контакта с катехоламинами. После приема экстракта корня женьшеня понижалось содержание в крови IgG и, напротив, возрастал уровень IgA. У мышей отмечен также рост активности натуральных и числа Т-лимфоцитов отдельных подтипов [56, 70].

О наличии у препаратов РА периферических иммунотропных свойств говорят и результаты опытов *in vitro*. Добавление экстракта из корня женьшеня и других РА к мононуклеарным клеткам крови человека дозозависимо активировало фагоцитоз макрофагов со значительным увеличением продукции цитокинов интерлейкина-8 и интерлейкина-10, экспрессией рецепторов интерлейкина-2 α на лимфоцитах [52, 65].

Усиление репаративных процессов. Подобно традиционным ноотропным средствам, некоторые РА способны не только защищать нервные клетки от повреждения, но и стимулировать их восстановление.

Вопреки прежним каноническим представлениям морфологов, исключавших вероятность нейрорегенерации в зрелой центральной нервной системе, существование такого явления в последние годы доказано убедительно. Важную роль при этом отводят семейству полипептидов с функцией нейротрофических факторов роста, так называемым нейротрофинам. Контролируя развитие аксонов и ветвление дендритов, усиливая процессы нейрогенеза во взрослом мозге, они участвуют в организации памяти и обучения [см. 1].

Как показано на культуре клеток РС 12, экстракты из женьшеня, а также отдельные гинзенозиды (Rb1 и Rg1) увеличивают число нейронов с хорошо развитыми отростками (нейритами) и усиливают эффекты фактора роста нервов (NGF). Иначе говоря, указанные препараты обнаруживали отчетливые нейротрофические свойства. Они предупреждали также клеточную гибель, вызываемую нейротоксином МРТР [67, 82].

При системном введении гинзенозид Rb1 задерживал гибель центральных нейронов и усиливал их новообразование при компрессионном повреждении спинного мозга либо церебральной ишемии у крыс. При этом он выступал в роли ангиогенного и нейротрофического агента — сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и одновременно ингибитора апоптоза, индуцирующего экспрессию антиапоптотического гена Bcl-x [83, 91]. У другого гинзенозида Rg1 найдено активирующее влияние на пролиферацию клеток-предшественников в ишемизированном гиппокампе сусликов. Блокатор NMDA-рецепторов дизоциллин ограничивал фармакологическое усиление пролиферативного процесса [84].

С учетом такого рода данных следует обратить внимание на интересную точку зрения, согласно которой некоторые гинзенозиды (Rg, Rk1, Rg5) предлагается рассматривать в качестве молекулярных регуляторов нейрогенеза стволовых клеток, а потому эффективных средств для терапии нейродегенеративных заболеваний [71].

Впрочем, независимо от трактовки механизма действия, обнаруженная у РА чрезвычайно ценная способность усиливать восстановительные, нейрорепаративные процессы в мозговой ткани, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения как одно из важных условий активации когнитивной сферы.

Регуляция синаптического контроля деятельности нейронов. Это один из распространенных путей фармакологического вмешательства в работу нервных клеток, который связан с вовлечением в ответ на ноотропное воздействие различных нейромедиаторных систем мозга. И такие достаточно универсальные свойства присущи отдельным РА.

На синаптическом уровне важным условием лекарственного усиления познавательных процессов служит, как известно, активация центральной холинергической передачи, коль скоро ее ограничение неизменно сопутствует амнезическим расстройствам.

Действующие начала женьшеня и ряда других растений из арсенала традиционной восточной медицины, по-видимому, обладают холиномиметическими свойствами.

По крайней мере, гинзенозиды Rb1 и Rg1 одновременно с улучшением памяти и обучения у крыс стимулировали в мозге животных обмен ацетилхолина [82]. Комплексный растительный препарат, включающий в состав, кроме корня женьшеня, родиолу и элеутерококк, ускоряя формирование адекватного избегательного навыка у крыс в водном лабиринте, предупреждал падение холинергической иммунореактивности в гиппокампе, обусловленное ишемией вследствие лигирования средней мозговой артерии [92]. Аналогичная смесь растений оказывалась способной ограничивать нарушение пассивного избегательного ответа у мышей, которое провоцировал м-холиноблокатор скополамин, параллельно с усилением холинергической активности, если судить по возрастанию оксотреморина нового тремора [40].

Наряду с оптимизацией холинергической передачи, препараты РА могут улучшать синаптотропные свойства возбуждающих аминокислот, в частности, глутамата. Выше подчеркивалось, что последний служит частой причиной нейротоксических эффектов, которые ослабевают под влиянием РА. Однако конкурентные отношения с ним складываются лишь в условиях церебральной патологии, когда происходит избыточное накопление аминокислоты. Между тем встречаются патологические состояния (пожилой возраст, выраженное атеросклеротическое поражение мозговых сосудов и др.), сопровождающиеся недостаточностью глутаматергической передачи. В таких случаях лечебный эффект, естественно, должно быть направлен на ее усиление.

Действительно, добавление экстракта женьшеня и отдельных гинзенозидов (Rb1, Rg1) к первичной культуре нейронов коры крыс либо клеткам PC12 сопровождалось усилением выброса глутамата с накоплением в среде не только его, но и других синаптотропных аминокислот (аспартата, ГАМК) [76, 89]. Гинзенозид Rg1 оказывался способен усиливать долговременную потенциацию в срезах гиппокампа (нейрональная модель памяти и обучения) через усиление входа в нервные клетки ионов кальция в результате возбуждения NMDA-рецепторов. Эти, активируемые гинзенозидами Rg1 и Rb1 рецепторы, могут располагаться на пресинаптических окончаниях глутаматергических нейронов, выделенных из коры крыс. И облегчению пресинаптического высвобождения глутамата порой придают принципиально важное значение в обеспечении центральных свойств действующих начал корня женьшеня [32, 88].

В эффекте РА может участвовать и тормозная аминокислота ГАМК, ответственная за психоэмоциональную стабилизацию, которую обеспечивают некоторые психотропные средства. При оценке поведения живот-

ных и в культуре нервных клеток *in vitro* обнаружено, что действующие начала различных видов женьшеня усиливают ГАМК-ергическую передачу преимущественно за счет возбуждения ГАМК А-рецепторов [46, 86].

Кроме перечисленных нейромедиаторных систем, РА способны модифицировать также функцию моноаминергических синапсов. Как установлено на примере использования некоторых препаратов родиолы (экстракт корня, родозин, салидрозид), после их системного введения неоднозначно меняется содержание в различных мозговых образованиях (кора большого мозга, базальные ганглии, гиппокамп) дофамина, норадреналина и серотонина [16, 18, 85]. Судя по данным оценки спонтанной и вызванной электрической активности мозга, направленность последующих функциональных сдвигов во многом зависит от дозы вводимого препарата, а также исходного состояния структур. В частности, низкие дозы родозина запускают десинхронизационные процессы в неокортексе, по-видимому, через усиление норадренергической и некоторое ограничение дофаминергической передачи, а в более высокой дозировке родозин давал обратный результат с усилением синхронизированной ритмики [17].

На фоне исходной гиперактивности моноаминергических механизмов в форме поведенческой сенситизации, вызванной метамфетамином или кокаином у крыс, суммарные сапонины корня женьшеня демонстрировали отчетливые ингибиторные свойства [58, 87]. На культуре изолированных нейронов показано, что отдельные гинзенозиды могут подавлять экспрессию серотониновых рецепторов типа 3A, блокируя ионную проводимость клеточной мембраны [64]. Вполне вероятно, что в модуляции функции синапсов гинзенозидами могут участвовать специфические белки синапсисны, являющиеся фосфопротеинами, которые непосредственно вовлекаются в высвобождение передатчиков в синаптическую щель [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Давно известная из опыта восточной медицины способность растительных препаратов, подобных корню женьшеня, улучшать познавательную деятельность человека, в последние годы получила не только подтверждение, но посредством современных методических подходов была хорошо аргументирована на клеточном уровне. Установлено, что биологически активные начала известных растительных адаптогенов (РА) обладают всеми необходимыми свойствами, чтобы быть причисленными к разряду ноотропных средств. Комплексно, посредством сочетания разных механизмов они могут обеспечивать модуляторную защиту центральных нейронов от повреждения и усиливать регенеративные процессы в головном мозге. Это позволяет рекомендовать препараты РА в качестве ноот-

ропов для более широкого использования при различных видах органической церебральной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга (ноотропные средства)*, Ставрополь (2004).
2. Э. Б. Арушанян, О. А. Байда, С. С. Мастягин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(5), 10 – 13 (2003).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Усп. физиол. наук.*, **32**(1), 79 – 85 (2001).
4. Э. Б. Арушанян, И. Б. Шикина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 64 – 66 (2004).
5. Е. Ф. Бабурин, *Матер. по изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока*, Владивосток, (7), 173 – 175 (1966).
6. Ю. А. Белозерцев, С. В. Юнцев, *Фармакология и современная медицина*, СПб. (1999), сс. 12 – 13.
7. Г. К. Боровкова, Т. В. Игнатъева, *Матер. X симпозиум. “Эколого-физиологические проблемы адаптации”*, Москва (2001), сс. 76 – 77.
8. И. И. Брехман, *Жень-шень*, Медгиз, Ленинград (1957).
9. И. И. Брехман, *Элеутерококк*, Наука, Ленинград (1968).
10. Т. А. Воронина, Р. У. Островская, *Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 155 – 158.
11. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
12. Г. Г. Гарифулина, А. Я. Герчиков, М. М. Ишмуратова, *Ресурсы*, (3), 94 – 98 (2000).
13. М. В. Зайкова, А. А. Верба, М. Я. Снегирева, *Вестн. офтальмол.*, (3), 70 – 75 (1968).
14. И. М. Калико, А. А. Тарасова, *Стимуляторы центр. нервной системы*, Томск, (1966), сс. 115 – 120.
15. Э. А. Каплан, *Матер. по изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока*, Владивосток (1966), сс. 77 – 79.
16. Т. Ф. Марина, В. П. Агаркова, *Лекарственные растения Дальнего Востока*, (11), Владивосток (1973), сс. 157 – 161.
17. Т. Ф. Марина, Л. П. Алексеева, *Стимуляторы центр. нервной системы*, Томск (1968), сс. 22 – 26.
18. Т. Ф. Марина, Л. П. Алексеева, Т. М. Плотникова, *Изв. Сиб. отд. АН СССР, сер. биол.*, (3), 85 – 89 (1973).
19. Т. Ф. Марина, Л. К. Михалева, *Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов*, Томск (3), 16 – 18 (1987).
20. Т. Ф. Марина, Л. Л. Фисанова, Т. М. Плотникова, *Тез. докл. IV Всесоюз. съезда фармакол. “Фармакология — здравоохранению”*, Ленинград (1976).
21. В. Ф. Олейниченко, *Стимуляторы нервной системы*, Томск (1966), сс. 124 – 127.
22. В. Е. Погорелый, Л. М. Макарова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(4), 19 – 22 (2002).
23. А. С. Саратиков, *Золотой корень (родиола розовая)*, Томск (1973).
24. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая (золотой корень)*, Изд-во Томск. универ. (2004).
25. А. С. Саратиков, Т. Ф. Марина, Л. К. Михалева, *Бюл. СО АМН СССР*, (№ 2), 39 – 42 (1991).
26. А. А. Спасов, В. В. Мандриков, И. А. Миронова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(1), 69 – 79 (2000).
27. И. Б. Шикина, Э. Б. Арушанян, *Матер. X сим. “Эколого-физиологические проблемы адаптации”*, Москва (2001), сс. 608 – 609.
28. М. В. Щиченков, *Матер. по изучению женьшеня и других лекарственных средств Дальнего Востока*, Владивосток, (5), 241 – 243 (1963).
29. H. Y. Bao, Y. Zhang, and S. Yeo, *Arch. Pharm. Res.*, **28**(3), 335 – 342 (2005).
30. Y. Bu, Z. YH. Jin, S. Y. Park, et al., *Phytoter. Res.*, **19**(2), 167 – 169 (2005).
31. L. L. Cao, G. H. Du, and M. W. Wang, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **8**(1 – 2), 159 – 165 (2006).
32. Y. Chang, W. J. Huang, and L. Thien, *Eur. J. Pharmacol.*, **578**(1), 23 – 36 (2008).
33. Y. T. Chang, S. Y. Min, Y. H. Kim, et al., *Vascul. Pharmacol.*, **43**(4), 283 – 288 (2005).
34. F. Chen, E. A. Eckman, and C. B. Eckman, *FACEB. J.*, **20**(8), 1269 – 1271 (2006).
35. X. C. Chen, F. Fang, Y. G. Zhu, et al., *J. Neural Transm.*, **110**(8), 835 – 845 (2003).
36. X. C. Chen, Y. C. Zhou, Y. Chen, et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, **26**(1), 56 – 62 (2005).
37. X. C. Chen, Y. G. Zhu, L. A. Zhu, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **473**, 1 – 7 (2003).
38. P. Y. Chiu, H. Y. Leung, M. Poon, *Biogerontology.*, **7**(4), 199 – 210 (2006).
39. V. Darbinyan, F. Kteyan, and A. Panossian, *Phytomedicine*, **7**(5), 365 – 371 (2000).
40. N. Egashira, M. Yuzurihara N. Hattori, et al., *Phytomedicine*, **10**(6 – 7), 467 – 473 (2003).
41. V. Fintelmann and J. Gruenwald, *Adv. Ther.*, **24**(4), 929 – 939 (2007).
42. K. Fujita, N. Hakuba, R. Hata, et al., *Neurosci. Lett.*, **415**(2), 113 – 117 (2007).
43. Y. S. Gong and Y. T. Zhang, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **1**(3), 153 – 161 (1999).
44. Y. Hao, J. J. Yang, C. F. Wu, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **86**(4), 660 – 666 (2007).
45. W. He and Z. Zhu, *Zhong. Yao Cai.*, **28**(5), 403 – 405 (2005).
46. N. T. Huong, K. Matsumoto, H. Watanabe, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **20**(1), 65 – 76 (1998).
47. N. T. Huong, Y. Murakami, M. Tohida, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**(8), 1389 – 1393 (2005).
48. Z. N. Ji, T. T. Dong, W. C. Ye, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **107**(1), 48 – 52 (2006).
49. K. Jobimoto, K. Matsumoto, N. T. Huong, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **66**(3), 661 – 665 (2000).
50. S. S. Joo and D. Y. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **28**(10), 1164 – 1169 (2005).
51. S. S. Joo, T. J. Won, D. I. Lee, *Plant. Med.*, **71**(5), 478 – 481 (2005).
52. C. H. Jung, H. Jung, J. C. Shin, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **113**(1), 183 – 187 (2007).
53. K. S. Kang, T. Yokozawa, N. Yamade, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**(5), 917 – 921 (2007).
54. J. H. Kim, S. Y. Cho, J. H. Lee, et al., *Brain. Res.*, **1136**(1), 109 – 199 (2007).
55. E. H. Kim, M. H. Jang, M. C. Shin, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**(12), 1668 – 1673 (2003).
56. D. H. Kim, Y. S. Moon, T. Lee, et al., *Neurosci. Lett.*, **353**, 13 – 16 (2003).
57. S. Kim, S. Y. Nah, H. Rhim, *Biochem. Biophys. Res. Common.*, **365**(3), 399 – 405 (2008).
58. H. C. Kim, E. J. Shin, C. Yang, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **28**(9), 995 – 1001 (2005).
59. B. S. Koo, Y. K. Kim, K. S. Park, et al., *Phytoter. Res.*, **18**(6), 488 – 493 (2004).
60. M. B. Lazarova, V. D. Petkov, V. L. Markovska, et al., *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **8**(9), 547 – 552 (1986).

61. J. N. Lee, S. M. Jeong, Y. H. Kim, et al., *Mol. Cell.*, **21**(1), 52 – 62 (2006).
62. J. N. Lee, S. R. Kim, C. S. Bae, et al., *Neurosci. Lett.*, **325**(2), 129 – 133 (2002).
63. E. Lee, S. Kim, K. C. Chung, et al., *Eur. Pharmacol.*, **536**(1 – 2), 69 – 77 (2006).
64. B. H. Lee, J. H. Lee, S. M. Lee, et al., *Neuropharmacol.*, **52**(14), 1139 – 1150 (2007).
65. S. K. Lee, C. K. Wong, P. M. Paon, et al., *Phytoter. Res.*, **20**(10), 883 – 888 (2006).
66. N. Li, B. Liu, and D. E. Dluzen, *J. Ethnopharmacol.*, **111**(3), 458 – 463 (2007).
67. P. Li, K. Matsunaga, and Y. Ohizumi, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**(7), 752 – 755 (1999).
68. B. V. Lim, M. C. Shin, M. H. Yang, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(12), 1550 – 1554 (2002).
69. W. M. Lin, Y. M. Zhang, R. Moldzio, *J. Neural. Transm. Suppl.*, **72**, 105 – 112, (2007).
70. C. Y. Liou, W. C. Huang, and J. Tseng, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **28**(2), 227 – 240 (2006).
71. Z. Q. Liu, X. Y. Luo, G. Z. Liu, et al., *J. Agric. Food. Chem.*, **51**(9), 2555 – 2558 (2003).
72. J. W. Liu, S. J. Thian, and J. de Barry, *J. Nat. Prod.*, **70**(8), 1329 – 1334 (2007).
73. M. V. Lopez, M. P. Cuadrado, O. M. Ruiz-Poneda, et al., *Bioc-him. Biophys. Acta*, **1770**(9), 1308 – 1316 (2007).
74. J. Mook-Jung, H. Kim, W. Fan, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(8), 1101 – 1104 (2002).
75. S. Y. Nah, D. H. Kim, and H. Rhim, *CNS Drug. Rev.*, **13**(4), 381 – 404 (2007).
76. M. V. Naval, M. P. Gomez-Servanillos, and M. E. Carretero, *J. Chromatogr. A.*, **21**, 242 – 247 (2006).
77. M. V. Naval, M. P. Gomez-Servanillos, and M. E. Carretero, *J. Ethnopharmacol.*, **112**(2), 262 – 270 (2007).
78. A. Panossian and H. Wagner, *Phytoter. Res.*, **10**(12), 819 – 838 (2005).
79. V. D. Petkov, D. Yonkov, A. Mosharoff, et al., *Acta. Physiol. Pharmacol. Bulg.*, **12**(1), 3 – 16 (1986).
80. K. Radad, G. Gille, and L. Liu, *J. Pharmacol. Sci.*, **100**(3), 175 – 186 (2006).
81. W. D. Rausch, S. Liu, and G. Gille, *Acta. Neurobiol. Exp (Wars)*, **66**(4), 69 – 75 (2006).
82. M. Rudakewich, F. Ba, and C. G. Benishin, *Planta Med.*, **67**(6), 533 – 537 (2001).
83. M. Sakanaka, P. Zhu, B. Zhang, et al., *J. Neurotrauma*, **24**(6), 1037 – 1054, (2007).
84. L. Shen and J. Zhang, *Neurol. Res.*, **29**(3), 270 – 303 (2007).
85. S. L. Stancheva and A. Mosharrof, *Докл. Болг. АН.*, **40**(6), 85 – 87 (1987).
86. K. Sugiyama, T. Muteki, and T. Kano, *Neurosci. Lett.*, **216**(3), 147 – 150 (1996).
87. S. Tokuyama and M. Takahashi, *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, **117**(3), 15 – 201 (2001).
88. L. Xu, X. Y. Wang, and S. L. Liu, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **9**(3), 217 – 222 (2007).
89. Y. F. Xue, Y. E. Hu, Z. Y. Liu, et al., *Yao Xue Xue Bao.*, **41**(12), 1141 – 1145 (2006).
90. Y. F. Xue, Z. Y. Liu, Y. F. Hu, et al., *Brain Res.*, **1106**(1), 91 – 98 (2006).
91. Q. L. Yuan, C. X. Yang, P. Xu, et al., *Brain Res*, **1167**(1), 1 – 12 (2007).
92. Y. J. Yun, B. Lee, D. H. Hahm, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**(2), 337 – 342 (2007).
93. B. Zhang, R. Hata, P. Zhu, et al., *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, **26**(5), 708 – 721 (2006).
94. G. Zhang, A. Liu, J. Zhou, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **115**(3), 441 – 448 (2008).
95. L. Zhang, H. Yu, Y. Sun, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **564**(1), 18 – 25 (2007).
96. W. S. Zhang, L. O. Zhu, F. L. Niu, et al., *Zhongguo Zhong. Yao Za Zhi.*, **29**(5), 459 – 462 (2004).
97. X. M. Zhou, Y. L. Cao, and D. Q. Dou, *Biol. Pharm. Bull.*, **29**(12), 2502 – 2505 (2006).
98. L. Zhu, Z. Y. Shi, X. M. Wu, et al., *Space Med. Eng.*, **18**(4), 303 – 305 (2005).

Поступила 13.03.08

RADIX GINSENGI AND OTHER HERBAL ADAPTOGENS AS A NOOTROPIC DRUGS

E. B. Arushanian

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

In review was summarized data about influence of different herbal adaptogens on cognitive functions and basic mechanisms of this action.